

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER METASTAZI YAPAN KOLOREKTAL  
KARSİNOMLARDA PULMONER  
METASTAZEKTOMİNİN PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. ELGÜN VALİYEV**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. İSMAİL CÜNEYT KURUL**

**ANKARA  
KASIM 2022**

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER METASTAZI YAPAN KOLOREKTAL  
KARSİNOMLARDA PULMONER  
METASTAZEKTOMİNİN PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. ELGÜN VALİYEV**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. İSMAİL CÜNEYT KURUL**

**ANKARA  
KASIM 2022**

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tez Sınav Tutanağı**

|                                             |                                           |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Adı ve Soyadı                               | Elgün Valiyev                             |
| Baba Adı                                    | [REDACTED]                                |
| Doğum Yeri/Tarihi                           | [REDACTED]                                |
| Diploma Tarihi / Diploma No                 | [REDACTED]                                |
| Mezun Olduğu Fakülte                        | Azerbaycan Tıp Üniversitesi               |
| İhtisas Yaptığı<br>Anabilim Dalı/Bilim Dalı | Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı             |
| İhtisas Süresi                              | Yıl: 5                      Ay: 6 ay      |
| Sınav Yapılmasını İsteyen Makam             | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı |

**UZMANLIK TEZİNİN ADI: Akciğer Metastazı Yapan Kolorektal  
Karsinomlarda Pulmoner Metastazektominin Prognostik Faktörlerinin  
Araştırılması**

**JÜRİ KARARI:** 02/11/2022 tarihinde yapılan tez sınavında, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**JÜRİ ÜYELERİ**

**BAŞKAN**

[REDACTED]

**ÜYE**

[REDACTED]

**ÜYE**

P [REDACTED]

## ÖNSÖZ

Göğüs cerrahisi uzmanlık eğitiminde klinik ve cerrahi bilgi, beceri ve tecrübesini benimle paylaşan, tez danışmanı hocam Prof. Dr. İsmail Cüneyt KURUL, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan hocam Doç. Dr. Muhammet SAYAN, hocalarım Prof. Dr. Abdullah İrfan TAŞTEPE, Prof Dr. Olgun Kadir ARIBAŞ, Prof. Dr. Ali ÇELİK ve Öğretim Üyesi Dr. Şevki Mustafa DEMİRÖZ'e

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Op. Dr. Anar SÜLEYMANOV, Op. Dr. Anıl GÖKÇE ve Op. Dr. Aynur Baş'a

Değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Merve ŞATIR TÜRK, Dr. Nur Dilvin ÖZKAN KOYUNCUOĞLU, Dr. Aykut KANKOÇ, Dr. İsmail TOMBUL, Dr. Irmak AKARSU, Dr. Muhammet Tarık ASLAN, Dr. Ayşegül KURTOĞLU, Dr. Günel AHMADOVA ve Dr. Mahir FATTAHOV'a,

Başta servis sorumlu hemşiresi Selma Meral AKÇAL olmak üzere, kliniğimizdeki tüm hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve daima yanımda olan sevgili aileme,

Göğüs cerrahisi uzmanlık eğitimim boyunca yaşadığım tüm sıkıntılı ve başarılı anlarımda yanımda olan değerli eşim Gunay AFANDİYEVA'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                                            |      |
|------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ.....                                                 | iii  |
| İÇİNDEKİLER.....                                           | v    |
| TABLolar.....                                              | vii  |
| ŞEKİLLER VE RESİMLER .....                                 | viii |
| SEMBOLLER VE KISALTMALAR .....                             | ix   |
| 1.GİRİŞ.....                                               | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                     | 3    |
| 2.1 Metastaz Biyolojisi ve Mekanizmaları .....             | 4    |
| 2.2 Epidemiyoloji .....                                    | 9    |
| 2.3 Metastazların Sınıflaması ve Evrenmesi, TNM .....      | 9    |
| 2.4 Preoperatif Hazırlık ve Görüntüleme Yöntemleri .....   | 12   |
| 2.4.1 Öykü ve fizik muayene .....                          | 13   |
| 2.4.2 Radyolojik görüntüleme.....                          | 14   |
| 2.4.3 Mediastinal evreleme .....                           | 18   |
| 2.4.4 Solunum fonksiyon testi.....                         | 19   |
| 2.5 Akciğere Metastaz Yapan Tümörler ve Yönetimi.....      | 19   |
| 2.5.1 Kolorektal kanserin akciğere metastazı .....         | 20   |
| 2.5.2 Sarkomların akciğer metastazları.....                | 29   |
| 2.5.3 Renal hücreli kanserlerin akciğer metastazları ..... | 31   |
| 2.5.4 Meme kanserinin akciğere metastazı .....             | 32   |
| 2.5.5 Melanomun akciğer metastazları .....                 | 34   |
| 2.5.6 Baş ve boyun kanserinin akciğer metastazları .....   | 34   |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                                   | 36   |

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 3.1 Hasta seçimi.....         | 36 |
| 3.2 İstatistiksel Analiz..... | 36 |
| 4. BULGULAR .....             | 38 |
| 5. TARTIŞMA.....              | 46 |
| 6. SONUÇLAR .....             | 62 |
| 7. KAYNAKLAR.....             | 63 |
| 8. ÖZET.....                  | 74 |
| 9. SUMMARY .....              | 75 |
| 10. EKLER .....               | 76 |
| 11. ÖZGEÇMİŞ.....             | 78 |

## TABLÖLAR

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Pulmoner metastazların TNM tanımlayıcıları.....                  | 11 |
| Tablo 2. Evreler (Pulmoner metastaz TNM dahil).....                       | 11 |
| Tablo 3. Hastaların karakteristikleri, n=70.....                          | 39 |
| Tablo 4.. Çeşitli değişkenlere göre genel sağkalım analizi .....          | 43 |
| Tablo 5. Çeşitli değişkenlere göre hastalıksız sağkalım analizi .....     | 45 |
| Tablo 6. Rezeksiyon tipleri .....                                         | 48 |
| Tablo 7. Yayınlanmış KKK nedeniyle PM uygulanan hastaların sağkalımı..... | 59 |

## ŞEKİLLER VE RESİMLER

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. 5 yıllık genel sağkalım grafiği.....                       | 40 |
| Şekil 2. Metastaz sayısı-genel sağkalım ilişkisi grafiği .....      | 41 |
| Şekil 3. Metastaz çapı-genel sağkalım ilişkisi grafiği.....         | 41 |
| Şekil 4.. Karaciğer metastazı-genel sağkalım ilişkisi grafiği ..... | 42 |
| Şekil 5. DFI-genel sağkalım ilişkisi grafiği.....                   | 42 |
| Şekil 6. DFS-genel sağkalım ilişkisi grafiği.....                   | 44 |

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

|              |                                        |
|--------------|----------------------------------------|
| <b>BT</b>    | : Bilgisayarlı Tomografi               |
| <b>CEA</b>   | : Karsinoembriyonik Antijen            |
| <b>DFI</b>   | : Hastaliksız Geçen Süre               |
| <b>DFS</b>   | : Hastaliksız Sağkalım                 |
| <b>DLCO</b>  | : Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi   |
| <b>ESTS</b>  | : Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği      |
| <b>FEV 1</b> | : 1 Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim |
| <b>KHDAK</b> | : Kk Hcreli Dışı Akciğer Kanseri   |
| <b>KRK</b>   | : Kolorektal Kanser                    |
| <b>LN</b>    | : Lenf Nodu                            |
| <b>m</b>     | : Metakron                             |
| <b>M</b>     | : Metastaz                             |
| <b>MDE</b>   | : Multidisipliner Ekip                 |
| <b>MRG</b>   | : Manyetik Rezonans Grntleme        |
| <b>MWA</b>   | : Mikrodalga Ablasyon                  |
| <b>N</b>     | : Lenf Nodları                         |
| <b>OS</b>    | : Genel Sağkalım                       |
| <b>PET</b>   | : Pozitron Emisyon Tomografi           |
| <b>PM</b>    | : Pulmoner Metastazektomi              |
| <b>PML</b>   | : Pulmoner Metastatik Lezyon           |

**PulMiCC** : Kolorektal Kanserde Pulmoner Metastazektomi

**RATS** : Robot Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

**RCC** : Renal Hücreli Kanser

**ROC** : Receiver Operating Characteristics

**s** : Senkron

**SBRT** : Stereotaktik Vücut Radyasyon Tedavisi

**SPSS** : Statistical Package for Social Sciences

**T** : Primer Tümör

**VATS** : Video Yardımlı Göğüs Cerrahi

**Vomax** : Maksimum Oksijen Tüketimi

## 1.GİRİŞ

Tarihsel olarak metastatik hastalıkların tedavisiz ve ölümcül olduğu kabul edilmiştir ve genel olarak da kanser hastalarında ölümün en yaygın nedeni metastatik hastalık gelişmesidir. Kanserler farklı organlara metastaz yapabilmektedir, ancak bazı organlar anatomik ve fizyolojik nedenlerle ve bazı kanserler tiplerinde tümör biyolojisinden ileri gelen nedenlerden dolayı daha fazla ve sık metastaz odağı olurlar.

Akciğerler, metastatik hastalığın en sık görüldüğü yerlerden biridir. Pulmoner metastazektomi, çeşitli solid tümörlerden akciğer metastazları olan seçilmiş hastalarda yerleşik bir tedavi olmuştur. Birçok çalışma, seçilmiş hastalarda pulmoner metastazektominin sağkalımı iyileştirdiğini bildirmiştir. Ancak, yeterli hasta sayısının olduğu prospektif randomize çalışma bildirilmemiştir. Bu nedenle pulmoner metastazektominin hastalara faydası, fayda görecekt hastaların seçimi ve kriterleri hala tartışmalıdır.

Pulmoner metastazektomi, primer tümörü kontrol altında olan ve metastazları akciğerlerle sınırlı olan hastalar için genel kabul görmüş tedavi şeklidir. Hastaları pulmoner metastazektomi için değerlendirirken, tam pulmoner rezeksiyon için uygun cerrahi adaylar olduklarından emin olmak gerekmektedir. Metastazların tam rezeksiyonu, primer tümör ve oligometastatik hastalığın kontrolü metastazektomi için temel ilkelerdir. Negatif prognostik faktörler

arasında kısa hastalıksız dönem, lenfadenopati varlığı ve lezyonların multipl olması bulunur.

Genelde pulmoner metastazektomi için torakotomi ile yaklaşım daha fazla kullanılmaktadır. Bunun nedeni ise görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen nodüllerin akciğerlerin manuel palpasyonu ile bulunması ve çıkarıla bilmesidir. Ancak, modern yüksek çözünürlüklü radyolojik taramalar ile nodüllerin görüntülemeyle tespit oranının artmasıyla metastazektomide minimal invaziv yaklaşımların tercihi artmaktadır.

Akciğer metastazı olan hastaların değerlendirilmesi multidisipliner şekilde olmalıdır. Ameliyatsız seçenekler arasında stereotaktik vücut radyasyon tedavisi, radyofrekans ablasyonu ve mikrodalga ablasyonu yer alabilir.

Dünya çapında en yaygın kanserlerden biri olan kolorektal kanserin (KRK) en sık metastaz yaptığı organlardan biri akciğerlerdir. Bu hasta grubunda pulmoner metastazektomi (PM) çok sık tercih edilen cerrahi bir tedavidir.

Çalışmamızda, KRK'nin akciğerlere metastazı nedeniyle PM uygulanan hastalarda yapılan cerrahi rezeksiyonun prognostik faktörlerini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Akciğerler geniş yüzey alanının olması ve zengin kan akışı ile en yaygın metastaz bölgelerinden biridir. Yaygın kanser tipleri tanı anında veya takiplerde pulmoner metastazlarla karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalar metastazektomi için aday hasta grubunu oluştururlar. Onkolojik cerrahide PM uzun süredir uygulanmaktadır. Akciğer metastazektomisi ile ilgili ilk yayınlar, 1882 yılına dayanmakta olup, pulmoner sarkom metastazlarının cerrahi olarak çıkarılması bilinen ilk cerrahi olmuştur (1). İlk raporlardan bu yana, 1991'de "International Registry of Lung Metastases" 5206 metastazektomi vakasını rapor etmiş ve birincil tümör biyolojisine bağlı olarak 5 yıllık sağkalım %13 ila %36 olarak bildirilmiştir (2). Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği (ESTS) uluslararası çalışma grubu 2010 yılında pulmoner metastazektominin sonuçlarını değerlendirmiş ve onlar da benzer sağkalım sonuçları bildirmiştir (3).

Kanserli tüm hastaların genel olarak %30-da akciğer metastazı saptanır (4). Kanser tanısı alan bir hastada aynı zamanda akciğerlerde nodül görülmesi veya sonrasındaki takibi sırasında yeni pulmoner nodül veya nodüllerin gelişmesi pulmoner metastaz olasılığı açısından yüksek risk taşımaktadır. Ancak bu lezyonlar her zaman metastatik hastalık olduğu anlamına gelmeyebilir. Akciğerde yeni gelişen nodüllerin benign olma veya primer akciğer kanseri olma olasılığı da vardır. Bu olasılık, primer tümörün histopatolojik özellikleriyle direkt olarak ilişkilidir. Örneğin, bir hastanın primer tümörü bir sarkom veya melanom ise, yeni

gelişen akciğer nodülünün metastaz olma olasılığı ikinci bir primerden 10 kat daha fazladır. Primer tümör kolon veya genitoüriner kökenliyse, yeni nodülün metastaz olma olasılığı %50'dir. Primer tümör baş veya boyun bölgesinden kaynaklanıyorsa, o zaman akciğerde yeni gelişen lezyonun birincil akciğer kanseri olma olasılığı metastatikten 2 kat daha fazladır (5).

### **2.1 Metastaz Biyolojisi ve Mekanizmaları**

Kanser metastazı, büyüyen bir tümörden kaynaklanan hücrelerin vücudun diğer bölgelerine yayıldığı karmaşık bir hastalıktır. Kanser metastazı artık lineer bir olaylar dizisi olarak değil, bir dizi eşzamanlı, kısmen örtüşen süreç olarak görülmektedir (6). Metastaz süreci, birincil tümör hücresinden belirli bir organda metastatik odak oluşmasına kadar metastaz yapma yeteneğine sahip çok küçük bir tümör hücresi firaksiyonu üretmek için çok sayıda genetik yolağa dayanır. Bu süreç, mekanizması ile ilgili bilgiler giderek artan, hücre-mikroçevre etkileşimleri tarafından karmaşık bir şekilde belirlenir. Bu etkileşimleri yöneten yolların sürekli olarak aydınlatılması, hastalara potansiyel terapötik seçenekler sunabilir.

Kanserlerin metastaz yapma mekanizması, her biri hız sınırlayıcı basamak olabilen ardışık ve birbiriyle ilişkili adımlardan oluşur. Metastaz, neovaskülarizasyon oluşturmaya, hücresel adezyon değişikliği, hücre motilitesinin artmasını, bazal membranın geçirgenliğinin bozulmasını, dolaşıma intravazasyonu, konakçı immün kontrol kaybını, kapiller yataklarda tümör embolizasyonunu ve nihayetinde uzak bir bölgenin tümörlü hücrelerle

kolonizasyonunu içerir. Konak ve hücre faktörleri arasındaki etkileşim, hangi organların metastazın hayatta kalmasını destekleyebileceğini belirler (6, 7).

Primer tümörde yer alan tüm hücrelerin metastaz için benzer bir potansiyele sahip olmadığı bilinmektedir. Deneyler, farklı metastatik potansiyele sahip hücrelerin aynı ana tümörden izole edildiğini göstermiştir (8). Tümör hücresi popülasyonlarından metastaz yapma oranı yüksek olan klonlar, aynı tümörden metastatik olmayan klonlara kıyasla daha yüksek oranda genetik değişkenlik gösterir. Metastaz biyolojisine uygulandığında, kanser genomunun değişkenliğine birkaç faktör: DNA mutasyonları, kromozomal düzenlemeler ve epigenetik değişiklikler, katkıda bulunur (7).

1889'da Stephen Paget, "İlerlemiş bir kanser durumunda hangi organların bundan etkileneceğine karar veren nedir?" sorusunu ele alan ilk kişi oldu. Bunu yaparken, yaygın olarak "tohum ve toprak" hipotezi olarak adlandırılan tümör-hücre etkileşimleri için bir çerçeve oluşturdu. "Bir bitki tohumu her yöne taşınır, ancak sadece uygun topraklara düşerse yaşayabilir ve büyüyebilir" diyerek bu teoriyi detaylandırmaya devam etti. Yüz yirmi yıldan fazla bir süre sonra bile, Paget'in 'tohum ve toprak' hipotezi, devam eden araştırmaların temelidir. Bizler ise "tohumu" artık bir progenitör hücre, başlatıcı hücre, kanser kök hücresi veya metastatik hücre olarak "toprak"ı ise bir konakçı faktör, stroma veya organ mikroçevresi olarak tanımlayabiliriz (9). Kanser metastazı biyolojisi üzerine daha yakın tarihli bir makale bu hipotezin kavramını 3 ana ilkeye ayırarak revize etti. İlk olarak primer neoplazmalar (ve metastazlar) tümör ve konakçı hücrelerden oluşmaktadır. Konak hücreler arasında epitel hücreleri, fibroblastlar, endotelial

hücreler ve infiltrate lökositler bulunur. Ayrıca, neoplazmalar tüm hücreleri kapsamayan, metastatik süreçteki bazı adımları tamamlama potansiyeline sahip olan, biyolojik olarak heterojen tümör hücresi populasyonları içerir. İkinci ilke, başarılı metastatik hücrelerin (“tohum”) diğer tümör hücrelerinden invazyon, embolizasyon, dolaşımda hayatta kalma, uzak bir kapiller yatakta durma ve organ parankimi içine ekstrasvazasyon ve çoğalmada başarılı olmaları nedeniyle seçilmesidir. Metastaz, ana neoplazma içindeki birkaç hücre alt populasyonunun hayatta kalmasını ve büyümesini desteklemektedir ve mevcut çalışmalar metastazlar için bir klonal kökeni desteklemektedir. Üçüncü ilke, metastazların biyolojik olarak benzersiz olan belirli organlarda veya mikro çevrelerde ("toprak") gelişmesidir ki, bu da metastazları destekleyen veya kabul etmeyen hücre yüzeyi reseptörlerinin ve büyüme faktörlerinin ekspresyonu ile ilişkilidir (10).

Başarılı tümör hücresi belirli fizyolojik engelleri aştıktan sonra hedef dokuya ulaşır. Uzak organın metastatik kanser hücresi (“tohum”) tarafından başarılı kolonizasyonu, dokunun mikroçevresi (“toprak”) ile etkileşimine bağlıdır. Klinik gözlemler, tümör fenotiplerinin maruziyet hacminden veya kan akışından bağımsız olarak belirli organlara metastaz yaptığını açıkça ortaya koymuştur. Yapılan deneyler dolaşım sistemi yoluyla kanser hücrelerinin bir organa yüksek miktarda maruz kalmasının tek başına metastatik hastalık oluşturmak için yetersiz olduğunu göstermiştir. Örneğin, akciğerler, meme kanseri, gastrointestinal tümörler, melanom, sarkom ve böbrek kanseri dahil olmak üzere bir dizi primer tümörlerin nispeten yaygın bir metastaz odağıdır. Organa özgü kolonizasyon, uygun bir mikro-ortama ve bu ortam içinde olumlu bir şekilde etkileşime giren

tümör hücrelerinin özelliklerine bağlıdır. Akciğerlerin kapiller yatağının tüm dolaşım hacmine maruz kalması katkıda bulunan bir faktör olabilir. Ancak, pulmoner metastazda spesifik genler rol oynamaktadır. Hücre iskeleti bağlama proteini, ezrin tümör hücresinin akciğer parankimine ekstrasvazasyonuna katkıda bulunuyor gibi görünmektedir ve ekspresyonu osteosarkom hastalarında negatif korelasyon göstermektedir. Meme kanserinde nükleer faktör  $\kappa B$  ve dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$ 'nin yolakları akciğer metastazı ile ilişkilendirilmiştir (7, 11).

İlerlemiş primer tümörlerden yayılan kanser hücrelerinden metastatik lezyonların oluştuğu hipotezi, erken evre hastalığı olan hastaların kemik iliğinde metastatik tümör hücrelerinin tanımlanmasının ardından büyük ölçüde revize edilmiştir. Bu görüş, premalign lezyonlardan dökülen hücrelerin distal organlarda hayatta kaldığı ve daha sonra mikro-metastazlara yol açtığı meme kanserinin spontan metastaz yapan hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Benzer şekilde, preneoplastik lezyonun erken yayılması, pankreas kanseri modellerinde de gösterilmiştir. Mikro-metastazların hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkması tanı, tespit ve nihayetinde hasta tedavisini zorlaştırır.

Tam olarak anlaşılması zor olan klinik durumlardan biri, hastaların tümör rezeksiyonu geçirdikten sonra aylar, yıllar ve hatta on yıllar boyunca görünüşte hastalıksız kalabilmeleri ancak sonrasında nüks veya geç evre metastatik hastalık gelişmesidir. Bu, primer tümörün rezeksiyonu sonrası minimum rezidüel dokudan hücre tohumlanmasının veya önceden klinik olarak saptanamayan mikrometastazların bir sonucu olabilir, ancak aynı zamanda, klinik olarak saptanamayan, latent olarak inaktif halde bekleyen erken yayılmış hücrelerden de

kaynaklanabilir. Ortaya çıkan deneysel gözlemler, daha sonra akciğer metastazlarına dönüşen inaktif şekilde bekleyen metastatik hücrelerin, birincil tümör gelişiminin erken evrelerinde yayıldığını göstermiştir. Pulmoner metastazın, akciğerlerin dış ortama maruz kalmalarından mı yoksa metastaz yapan hücreler için elverişli bir besin veya kemokin açısından zengin ortamın bir sonucu mu olduğu belirsizliğini korumaktadır. Örneğin, akciğer mikroçevresinde COVID-19'un neden olduğu iltihabın, önceki kanser tedavilerinde hayatta kalan ve akciğerde bulunan inaktif kanser hücrelerinin çoğalmasını ve yeniden aktive olmasını destekleyebileceği tahmin edilmektedir. Daha spesifik olarak, SARS-CoV-2'li hastaların akciğerlerinde nötrofillerin, makrofajların ve kontrolsüz pro-inflamasyon sitokin sentezinin aktivasyonunun inaktif tümör hücrelerinin yeniden canlanmasını tetikleyebileceği varsayılmıştır, ancak bu argüman henüz kesinlik kazanmamıştır (11, 12).

Önceki literatur, akciğere metastazın belirgin bir şekilde meme ve kolorektal primerlerden kaynaklandığını belirtirken, genel çalışmalardan elde edilen bilgiler, böbrekten akciğer metastazlarının önemli ölçüde daha yüksek bir oranını da ortaya koymaktadır (13). Akciğerlere metastaz prevalansının yüksek olmasına rağmen, klinik belirtiler genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıktığı için erken klinik teşhis ve tedavi planında yaşanan zorluklar devam etmektedir (11).

## **2.2 Epidemiyoloji**

Kanser dünya genelinde ikinci en sık ölüm nedenidir. Kadın meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir (toplam vakaların %11,7'si), bunu akciğer (%11,4), kolorektal (%10,0), prostat (%7,3) ve mide (%5,6) kanserleri takip etmektedir. Akciğer kanseri, kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir (toplam kanser ölümlerinin %18,0'i), bunu kolorektal (%9,4), karaciğer (%8,3), mide (%7,7) ve kadın meme (%6,9) kanserleri izlemektedir. Akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir, bunu insidans açısından prostat ve kolorektal kanser ve mortalite açısından karaciğer ve kolorektal kanser izlemektedir. Kadınlarda meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir ve kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir (14).

## **2.3 Metastazların Sınıflaması ve Evrenmesi, TNM**

Tümör evrelemesi, kanserli hastalara yaklaşımın kritik bir yönüdür, çünkü hastalık kapsamının sınıflandırılmasına, yönetim ve tedavi kararları ve prognoz hakkında bilgi verilmesine olanak sağlar. Ayrıca klinisyenler, araştırmacılar ve hastalar arasında iletişimi kolaylaştıran bir sistem oluşturur. TNM sınıflandırması, kanser evrelemesi için uluslararası kabul görmüş standart bir sınıflamadır. T kategorisi, birincil tümörün boyutunu ve/veya invazyon durumunu, N kategorisi bölgesel lenf nodlarının tutulumunu, M kategorisi ise uzak metastazların varlığını tanımlar. Klinik, patolojik, cerrahi ve saire gibi evreleme tipleri vardır. Klinik evreleme cerrahi öncesinde yapılan evreleme olup, klinik muayene ve görüntülemenin yanı sıra tümörlerin, lenf düğümlerinin veya metastazların tanısı

örneklemesine dayanır. Patolojik evreleme ise tümörün, lenf düğümlerinin veya metastazların cerrahi rezeksiyonu temelinde desteklenen veya modifiye edilen klinik evre bilgilerine dayanmaktadır (15).

Otopsi verileri, kolorektal kanserli hastaların %15'inin pulmoner metastazları olduğunu göstermiştir. Kolorektal kanser hastalarında akciğerler karaciğerden sonra en sık metastaz yeridir ve tanı anında, hastaların dörtte birinde metastatik hastalık vardır ve metastazların %10'a kadarı pulmoner metastazdır. Pulmoner metastazların saptanması, seçilmiş hastalarda tedaviyi değiştirebilir (16). Hastaların bir kısmı PM için uygun olabilir ve %38.3 ile %63.7 arasında değişen 5 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir (17).

Primer KRK'li hastaların ilk evrelemesinde çeşitli değerlendirilme yöntemleri kullanılabilir. Göğüs röntgeni, göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) veya kombine PET/BT modalitelerinin tümü bu yöntemler içinde tarif edilmiştir. Metastazlar için akciğer görüntülenmesi kolon ve rektum kanserli hastalarda evrelemenin rutin bir parçasıdır. Buna rağmen, optimal pulmoner evreleme stratejisini tanımlayan iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalardan elde edilen sınırlı veri olduğu gösterilmiştir. Küratif rezeksiyondan fayda görebilecek pulmoner metastazlı bir grup hasta vardır. Ancak hangi hasta grubuna sağkalım açısından ameliyatın fayda sağlayacağı belirsizliğini koruyor (16).

Gonzalez ve arkadaşlarının yayınladığı akciğer metastazlarının sınıflandırmak için TNM-ye benzer yaklaşımla pmTNM sınıflaması, bu hasta grubu için önerilen ilgi çekici en yakın tarihli çalışmalardan biridir (tablo 1 ve 2) (18).

**Tablo 1.** Pulmoner metastazların TNM tanımlayıcıları.

| Tanımlayıcı                                                                                                           | Tanım                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>m</b>                                                                                                              | Metakron                                                                                                        |
| <b>s</b>                                                                                                              | Senkron                                                                                                         |
| <b>T</b>                                                                                                              | PML (n)                                                                                                         |
| <b>T1</b>                                                                                                             | 1 PML                                                                                                           |
| <b>T2</b>                                                                                                             | 2 veya 3 PML                                                                                                    |
| <b>T2a</b>                                                                                                            | 2 veya 3 PML, tek taraflı                                                                                       |
| <b>T2b</b>                                                                                                            | 2 veya 3 PML, iki taraflı                                                                                       |
| <b>T3</b>                                                                                                             | >3 PML                                                                                                          |
| <b>T3a</b>                                                                                                            | >3 PMLs, tek taraflı                                                                                            |
| <b>T3b</b>                                                                                                            | >3 PMLs, iki taraflı                                                                                            |
| <b>N</b>                                                                                                              | Lenf düğümü tutulumu                                                                                            |
| <b>NX</b>                                                                                                             | Bilinmeyen lenf nodu durumu                                                                                     |
| <b>N0</b>                                                                                                             | Lenf nodu tutulumu yok                                                                                          |
| <b>N1</b>                                                                                                             | Hiler lenf düğümlerinin tutulumu                                                                                |
| <b>N2</b>                                                                                                             | Mediastinal lenf düğümlerinin tutulumu                                                                          |
| <b>N3</b>                                                                                                             | Mediastinal lenf nodlarının kontralateral tutulumu (sadece tek taraflı akciğer metastazı T1, T2a veya T3a için) |
| <b>M</b>                                                                                                              | Diğer, akciğer dışı metastazlar                                                                                 |
| <b>M0</b>                                                                                                             | Başka akciğer dışı metastaz yok                                                                                 |
| <b>M1</b>                                                                                                             | 1 akciğer dışı metastatik bölge                                                                                 |
| <b>M2</b>                                                                                                             | >1 pulmoner olmayan metastatik bölge                                                                            |
| <b>Kısaltmalar:</b> a: Tek taraflı; b: Bilateral; n: Sayı; PML: Pulmoner metastatik lezyon; TNM: Tümör node metastaz. |                                                                                                                 |

**Tablo 2.** Evreler (Pulmoner metastaz TNM dahil)

|                                                                                                                       |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>1. Evre</b>                                                                                                        | m PML T1–2a N0 M0           |
| <b>2. Evre</b>                                                                                                        | PML T1–2a N0M0              |
|                                                                                                                       | m veya s PMLT2b–T3a N0 M0   |
| <b>3. Evre</b>                                                                                                        | m veya s PMLT1–3a N1–2 M0–1 |
| <b>4. Evre</b>                                                                                                        | Herhangi bir T3b            |
|                                                                                                                       | Herhangi bir N3             |
|                                                                                                                       | Herhangi bir M2             |
| <b>Kısaltmalar:</b> a: Tek taraflı; b: Bilateral; n: Sayı; PML: Pulmoner metastatik lezyon; TNM: Tümör node metastaz. |                             |

Pulmoner metastaz için herkes tarafından kabul edilen bir sınıflandırma yoktur. Bu durum, akciğere metastaz yapan tümörlerin farklı histopatolojide olması ve bunların sınıflandırmalara kullanışlı şekilde integre edilememesi, tümör biyolojisindeki farklılıklar, prospektif çalışmaların yetersizliği ve az sayıda hastalardan oluşması, primer tümörle metastaz bölgesinin aynı anda değerlendirilmesinin önemli olduğu ve bu gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. Pulmoner metastazlar için özel bir evreleme sisteminin olması ve dünya çapında kullanımı, akciğer metastazektomisinden fayda gören hastaların tanımlanmasına, onları fayda görmeyecek hastalardan ayırmaya ve tedaviyi kişiselleştirmeye izin verecektir. Sınıflandırma araştırmacıların, onkologların ve cerrahların verilerini karşılaştırırken ve akciğer metastazlarının tedavisinin sonuçlarını değerlendirirken ortak dili konuşmalarına izin verecektir. (16, 18)

#### **2.4 Preoperatif Hazırlık ve Görüntüleme Yöntemleri**

Günümüzde çoğu cerrah, pulmoner metastazlı bir hasta için metastazektomi endikasyonunu esas olarak kendi deneyimlerine ve/veya multidisipliner bir tartışmaya dayanarak vermektedir. Ancak genellikle tüm cerrahlar tarafından kabul gören kriterler aşağıdakilerdir: (1, 19, 20)

- 1) Primer tümör kontrol altında ve kontrol edilebilir durumdadır
- 2) Tüm pulmoner lezyonların tam rezeksiyonu mümkündür
- 3) Ekstratorasik başka metastaz yoktur veya varsa tedavi edilebilir durumdadır ( bu kriter özellikle karaciğer lezyonunu kapsar)
- 4) Hasta cerrahi rezeksiyonu tolere edebilmelidir

PM için hastaları preoperatif değerlendirirken operatif riski azaltmak için operasyon yapılacak hastalarda morbidite, cerrahi riskler ve spesifik faktörleri tanımlamak ve çıkarılacak olan lezyonların gerçekten rezeke edilebilir olup olmadığını belirlemek gereklidir. Hastanın ameliyat için uygunluğunu değerlendirirken, majör göğüs cerrahisinden sonra en sık görülen komplikasyonların pnömoni, atelektazi, atriyal fibrilasyon, ve kalp yetmezliği olduğunu hatırlamak önemlidir. Bunun yanı sıra uzamış hava kaçağı ve ekspansiyon sorunları da sıklıkla karşılaşılabilen durumlardır.

#### **2.4.1 Öykü ve fizik muayene**

Her preoperatif değerlendirme bir öykü ve fizik muayene ile başlamalıdır. Pulmoner metastazlı hastaların %90'ına kadarı asemptomatik olacak olsa da, öykü solunum yakınmalarının değerlendirilmesiyle başlamalıdır. Hastanın solunum semptomları varsa, kişide endobronşiyal veya plevral tutulum, büyük hacimli hastalık veya merkezi bir tümör olabilir. Ardından, öykü hastanın işlevsel durumunu belirlemelidir. Hastaya veya ailesine gerçek günlük aktiviteleri hakkında soru sormak aydınlatıcı olabilir. Hastanın aktivite seviyesinin oldukça düşük olduğu açıksa, ameliyata uygunluğunun daha fazla değerlendirilmesi yapılmalıdır; 6 dakikalık yürüme testi veya kardiyopulmoner egzersiz testi gibi nesnel değerlendirmeler genellikle açıklayıcıdır. Öykü sırasında hasta, diğer yerlere metastaz semptomları (örneğin, yakın zamanda meydana gelen kırıklar, kemik ağrısı, yeni başlayan baş ağrıları veya diğer nörolojik olaylar veya semptomlar) açısından da değerlendirilmelidir. Pulmoner ve kalp hastalıkları,

diyabet veya böbrek, karaciğer hastalığı gibi diğer komorbiditelerin öyküsü de araştırılmalıdır. Antikoagülanlar, immünosupresyon ve kardiyak ilaçlar tartışılmalı ve perioperatif bir plan yapılmalıdır. Ayrıca sosyal öykü değerlendirilmeli ve uyuşturucu kullanımı sorgulanmalıdır. Aktif sigara içenlerin ameliyattan önce sigarayı bırakmaları önerilmeli, sigara bırakma ve eğitimi konusunda yol gösterilmelidir. Potansiyel yoksunluk semptomlarını önlemek ve tedavi etmek için alkol kullanıcılarına da kullanım hakkında soru sorulmalıdır. Özellikle açıklayıcı olmasa da fizik muayene yapılmalıdır. Oskültasyonda solunum hırıltısı olan bir hastada endobronşiyal hastalık olabilir veya örneğin perikardiyal sürtünme sesi olan bir kişide perikardiyal tutulum olabilir (21).

#### **2.4.2 Radyolojik görüntüleme**

Kanser görüntülemesinde farklı endikasyonlarla farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Radyolojik görüntüleme yöntemleri hem hastalığın teşhisinde, hem hem hastalığın yaygınlığını ve evresini belirlemede hem de hastaların takibinde kullanılmaktadır. Hastaların başvuru anındaki şikayetlerine ve primer kanserin tipine göre seçilen görüntüleme yöntemleri farklılık göstermektedir.

Kolorektal kanser tanısı alan hastalarda akciğerlerin değerlendirilmesi çok önemlidir. KRK'de pulmoner evreleme için akciğerlerin röntgen görüntülemesi, BT, PET ve PET/BT kullanılmaktadır.

Akciğerlerin röntgen görüntülemesi ile ilgili iki çalışma, kolorektal kanser hastalarının pulmoner evrelemesinde yararlılığını bildirmiştir. Yazarlar, pulmoner

metastazlar için akciğer grafisinin çok düşük yakalama oranı olması hakkında yorum yapmışlardır. Toraks BT'si kolorektal kanserli hastalarda pulmoner metastazları tespit etmekte daha güvenilir bir yöntemdir. Bazı yazarlar, pulmoner evrelemenin sadece pulmoner metastaz geliştirme riski yüksek olan kolorektal kanser hastaları için yapılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Önerilen yüksek risk grupları, rektum kanserli hastaları ve karaciğer metastazı olan hastaları içermektedir (16).

Pulmoner lezyonların değerlendirilmesi tipik olarak, yüksek metastatik pulmoner nodül saptama oranına sahip bir göğüs BT taraması ile başlar. BT tarama teknolojisi geliştikçe, 1 mm kadar küçük nodüllerin tespiti elde edilmekte ve BT taraması ile manuel palpasyon arasındaki fark daha da daraltılmaktadır. Metastatik pulmoner nodüllerin saptanmasında 1 mm ince kesitli 16 kanallı çok dedektörlü sarmal BT'nin kullanımı 3–5 mm kalınlığındaki göğüs BT'si ile gerçekleştirilen görüntülemelere kıyasla çok yüksek bir metastatik akciğer nodülü tespit oranına sahiptir. Ancak PM ile ilgili başka bir görüş daha vardır. Metastazın sistemik biyolojisi gereği tam manuel palpasyona rağmen nüks oranı %50'den fazladır. Bu nedenle, bazı yazarlar, sadece radyolojik olarak görünür lezyonların rezeke edilmesi durumunda eşit sonuçların elde edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu hipotez, metastazektomiden fayda görecekt hastaların oligometastatik hastalığı olanlar olduğu fikrine dayanmaktadır. Ayrıca, açık cerrahi ile ele gelen tüm metastatik nodüllerin tam rezeksiyonunun, tam biyolojik rezeksiyon olmadığına da işaret etmektedirler. Bu hipotez, seçilmiş hastalarda video yardımcı göğüs

cerrahi (VATS) ve açık metastazektomi arasında karşılaştırılabilir sağkalımı bildiren birkaç çalışma tarafından desteklenmiştir (22).

Bununla birlikte, PM için mevcut standart ve genel kabul görmüş prosedür, tüm akciğerin dikkatli manuel palpasyonu ile birlikte açık torakotomi veya sternotomidir. Göğüs BT taramasının düşük duyarlılığı nedeniyle, VATS prosedürü günümüzde yaygın olarak kabul görmemektedir. Birçok çalışma, akciğer metastazlarında göğüs BT tespit oranlarının tatmin edici olmadığını ortaya koymuştur. Yapılan bir çalışmada, metastaz sayısının radyolojik değerlendirmesi hastaların sadece %61'inde doğrudu ve hastaların %25'inde olduğundan daha az tahmin edildi. Akciğer parankimindeki yapıların optimal görüntülenmesi kesit kalınlığının 3 mm'nin altına düşürülmesiyle elde edildiği bildirilmiştir. Birkaç çalışma, 1 mm kalınlığındaki multidetektör BT'nin duyarlılığının geleneksel BT'den daha yüksek olduğunu bildirdi. 10 mm'den büyük pulmoner nodüllerin 5 mm ve 1.25 mm kalınlıktaki BT kesitleri ile eşit olarak saptandığını bildirmişlerdir. 5 mm'den küçük lezyonların tespiti ise 1.25 mm kalınlığındaki BT ile anlamlı olarak daha iyi tespit edildi. Ancak bu çalışmalar sadece 5 mm ve 1 mm kalınlıktaki göğüs BT'si arasındaki karşılaştırmalardı. Bu çalışmalarda patolojik doğrulama yapılmamıştır (22).

PET taramaları, göğüs BT'de şüpheli lezyonları olan epitel kökenli primer tümörleri ve melanomu olan hastalarda sıklıkla gerçekleştirilir (21). Genel olarak, akciğerlerde 1 cm'den büyük belirsiz bir nodül durumunda, PET malignitenin saptanmasında duyarlılığı %96.8 ve özgüllüğü %77.8'dir. Akciğerlere yayılmış ekstratorasik maligniteleri saptamada PET'in doğruluğu hakkında çok fazla bilgi

yoktur (23). Akciğer lezyonlarının preoperatif değerlendirmesinde bu taramaların kullanımı artmaya devam ediyor. Yapılan bir çalışmada PET'in duyarlılığı çapı 4 ila 5 mm olan lezyonlar için %7.9, çapı 6 ila 7 mm olan lezyonlar için %33.3 olarak bulunmuştur. Boyutları 8 ila 9 mm olan lezyonlar için %56.8, 10 ila 11 mm'lik lezyonlar için %63.6 ve 12 mm veya üzeri boyuttaki lezyonlar için %100 idi. Bu nedenle lezyonun boyutu ne kadar büyükse PET sonuçları o kadar hassas olur (24).

Başka bir çalışmada kolorektal kanserin pulmoner metastazının, özellikle nodüllerin en büyük boyutu 9 mm'den büyük olduğunda PET/BT ile doğru bir şekilde teşhis edilebileceğini bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada ise PET/BT'nin baş ve boyun skuamöz hücreli kanserli hastalarda akciğer malignitelerinin teşhisinde %85 duyarlılık ve %98 özgüllük ile değerli bir tanı aracı olduğunu buldular (21). Fortes ve meslektaşlarının bir dizisinde, PET'in duyarlılığını, pulmoner metastazektomi yapılan 83 hastadan oluşan bir seride değerlendirildi. Bu seride, malign nodüllerin sadece %67,5'inde (kolon, %68,6; renal hücreli karsinom, %71.4; sarkom, %44,4) PET taraması pozitif, bu da PET'in eksiklikleri olduğunu ortaya koymaktadır (23).

Kemik tümörlerinden pulmoner metastazların saptanmasında PET ile spiral BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada spiral BT'nin malign primer kemik tümörlerinden pulmoner metastazları saptamada PET'e göre daha yüksek duyarlılık, özgüllük ve doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (5). Bu nedenle göğüs, karın ve pelvik BT taramaları, sarkom öyküsü olan hastaların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan tek görüntüleme yöntemidir. PET

özellikle primer tümörün tipik olarak PET pozitif olduğu durumlarda, pulmoner metastazektomi düşünülen hastalarda önerilmektedir. PET taramasının amacı, gizli uzak metastazları dışlamaktır. PET taramaları, ek pulmoner metastazların tespiti için önerilmez (5).

Potansiyel olarak ameliyat edilebilir kolorektal orjinli akciğer metastazı olan hastalarda PET/BT'nin preoperatif kullanımı cerrahi tedaviden dışlanmanın nedenleri olan primer bölge nüksü ve ekstratorasik hastalık durumunun tespitidir (25).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) nörolojik semptomlarla başvuran pulmoner metastazlı hastalarda, merkezi sinir sistemi tutulumunu dışlamak için kullanılmaktadır.

### **2.4.3 Mediastinal evreleme**

Metastazektomi adayı hastaları preoperatif değerlendirirken mediastinal ve hiler lenf nodları da değerlendirilmelidir. Lenf nodu tutulumu, histolojiden bağımsız olarak metastazektomi yapılan hastalarda önemli bir olumsuz prognostik faktördür (26, 27). Hiler veya mediastinal patolojik lenf nodu olan hastalarda kötü sağkalım olmasına rağmen, patolojik lenf nodu olan ve metastazektomiden sonra uzun süre hayatta kalan bazı hastalar olduğundan, belgelenmiş nodal metastaz varlığı metastazektomi için mutlak bir kontrendikasyon değildir (21).

#### **2.4.4 Solunum fonksiyon testi**

Akciğer fonksiyon testi, akciğer rezeksiyonu yapılması planlanan hastaların değerlendirilmesinde çok önemlidir. Difüzyon kapasitesi (DLCO) ve 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV 1 ) belirlenmelidir. Bunlar ameliyat riski, postoperatif komplikasyonlar ve hatta mortalitenin önemli belirleyicileridir. Sublobar rezeksiyon en sık metastazektomi yapılan hastalarda kullanılsa da, multipl lezyonlar olması durumunda total parankimal kayıp dikkate alınmalıdır. Bir çalışmada, en az 3 anatomik olmayan rezeksiyonu olan hastalarda lobektomi yapılanlara benzer pulmoner fonksiyonel kayıplar olabileceği gösterilmiştir. Bu göz önüne alındığında, akciğer kanseri rezeksiyonunda olduğu gibi metastazektomi planlanan hastalarda da pulmoner fonksiyonu değerlendirmek gereklidir. Mevcut kılavuzlar, postoperatif FEV 1 veya DLCO'su %30 ile %60 arasında tahmin edilen hastaların, ameliyata karar vermeden önce yürüme testi veya merdiven çıkma gibi bir egzersiz testi ile ek değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir. Postoperatif öngörülen FEV 1 veya DLCO'su %30'un altında olan hastalar, maksimum oksijen tüketiminin (Vo2max) hesaplanmasıyla birlikte kardiyopulmoner egzersiz testinden geçmelidir (28, 21).

#### **2.5 Akciğere Metastaz Yapan Tümörler ve Yönetimi**

Sarkomlar, KRK, melanom, renal hücreli kanserler gibi farklı ekstratorasik primer malignetelerde pulmoner metastazlar gelişebilmektedir. Primer tümörün histopatolojisine bağlı olarak bu grup hastaların tedavisine ve yaşam süresine PM'in katkısı değişkendir.

### 2.5.1 Kolorektal kanserin akciğere metastazı

Kolorektal kanserlerin insidansı dünya çapında artmaktadır. Cerrahi rezeksiyon, KRK için birincil tedavi yöntemidir ve sonucu hastalığın yaygınlığı ile yakından ilişkilidir. Bununla birlikte, başvuru sırasında KRK'li hastaların %30'a kadarında metastaz saptanır. En yaygın tutulum yerleri karaciğer, akciğerler, lenf düğümleri ve peritondur. Ölümünün çoğu hala metastazlardan kaynaklanmaktadır.

Kolonun venöz drenajı portal sistem aracılığıyla olduğundan, malignitenin ilk hematojen yayılım yeri her zaman karaciğer olarak kabul edilmiştir. Ancak, literatürde akciğerler ve tiroid dahil olmak üzere çeşitli raporlarda karaciğeri atlayan metastazlar da bildirilmiştir (29). Metastaz yapma: doğrudan yayılma, lenfatik yayılma, karaciğere portal venöz yayılma, peritoneal yayılma ve akciğer, kemik ve beyin dahil olmak üzere uzak organlara hematogen yayılma olmak üzere genelde bu 5 yolla gerçekleşir. Karaciğer en sık metastaz yeridir. Karaciğer metastazı KRK'de sağkalım süresine direkt etki eden en önemli faktördür. KRK teşhisi konan hastaların yaklaşık %50'de, hastalıklarının seyri sırasında karaciğer metastazı tespit edilmektedir. Tedavi edilmediğinde, karaciğer metastazı olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 6-9 ay ve rezeksiyon uygulanmayıp, küratif kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda 13-18 aydır. Karaciğer rezeksiyonunun sonucu etkilediği gerçeği, rezeke edilemeyen karaciğer metastazları olan hastaların %70'inden fazlasının karaciğer metastazları nedeniyle ölmesiyle de vurgulanmaktadır. Son 30 yılda, ekstrahepatik metastazların da cerrahi ve ablatif

prosedürlerle tedavisinin etkili olduğu kanıtlanmıştır ve giderek daha fazla kabul görmektedir (30).

Akciğer metastazları, tüm KRK metastazlarının yaklaşık %10-15'ni kapsar, ancak bunların sadece %10'unda karaciğer metastazı olmadan izole akciğer metastazı olarak görülür. Rektal kanserde izole akciğer metastazlarının görülme oranı kolon karsinomuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (29, 31). Önceki çalışmalar rektum kanserli hastaların %20-50'sinin sıklıkla karaciğer, akciğer, periton, kemik ve bölge dışı lenf düğümlerinde metastatik hastalık geliştirdiğini bildirmiştir. KRK'nin ana metastaz bölgesinin karaciğer ve ikinci sıklıkta akciğer olduğu genel olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, yakın zamanda yayınlanan birkaç çalışma, küratif rezeksiyondan sonra rektum kanserinin ana metastaz bölgesinin akciğer olduğunu ve %12'ye varan bir insidans olduğunu bulmuştur (29). Ancak çoğu klinisyen hala karaciğerin en sık uzak relaps bölgesi olduğuna inanmaktadır. Rektumun alt bölgesinden kaynaklı kanserlerin üst ve orta rektum kanserli hastalara kıyasla pulmoner metastaz geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu bildirilmiştir. Bu da rektum tümörlerinin portal venöz sistemi atlayarak alt ve orta rektal venler yoluyla sistemik dolaşıma doğrudan hematojen yayılımı ile ilişkilendirilmiştir (32).

Beş yıllık sağkalım, eşzamanlı karaciğer ve akciğer metastazı olan hastalarda, akciğer metastazının yerinde bırakıldığı ve sadece karaciğer metastazının tedavi edildiği hastalarda, hem akciğer hem karaciğer metastazlarının rezeke edildiği hastalara kıyasla kötüdür (%57'e karşı %13) (29, 30).

KRK hastalarında izole akciğer metastazlarının daha nadir olduğu düşünülmektedir ve bu hastaların, akciğerlere ek olarak başka bir metastaz yeri olanlara kıyasla önemli ölçüde daha iyi bir prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, izole metastazlar kıyaslandığında akciğer metastazının diğer organların izole metastazlarına göre daha iyi bir prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (33).

KRK'nin akciğer metastazlarının cerrahi tedavisi oligometastatik kanser kavramı önerildikten sonra artarak devam etmektedir. Rezeksiyonu tolere edebilen ve metastazektomi kriterlerini karşılayan hastalarda cerrahi birinci basamak yaklaşımdır. Ancak cerrahi adayı olarak kabul edilmeyenler için alternatif seçenekler: stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT), radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyon (MWA) dur (1).

Metastazlara cerrahi yaklaşım, tümör yükü ve tümör lokalizasyonu, hastaların performans durumu, hastalığın bir hemitoraks ile sınırlı olup olmadığı gibi bir dizi farklı faktöre dayanır. Sonuç olarak, PM için kullanılan yaklaşım, gereksiz morbidite olmaksızın rezeksiyonun eksiksiz olmasını sağlamalıdır. Genel olarak, bir hemitoraksa sınırlı metazlar için posterolateral torakotomi tercih edilen cerrahi yaklaşımdır. Ancak VATS de son zamanlarda metastazektomi cerrahisinde sık kullanılmaktadır. VATS'in pulmoner metastazektomideki terapötik rolü henüz klavuzlarda yerini almamıştır ve akciğerlere palpasyon yapılamaması bir eleştiri alanı olmaya devam etmektedir (4).

Çoğu çalışma, kolorektal kanser için PM sonrası uzamış sağkalım bildirmektedir. Yakın tarihte yayınlanan "Pulmoner Metastazektomi Konusunda

Uzman Uzlaşısı Belgesi’’ PM uygulamasına konsensus getirmeye çalışmıştır (34).

Bu çalışmanın sonucu olarak metazektomiler için aşağıdakiler önerilmiştir:

1. Kanserli ve pulmoner oligometastazlı hastalar, PM için multidisipliner bir ekip (MDE) içinde değerlendirilmeli ve dikkatli bir şekilde bireyselleştirilmelidir.

2. Onkolojik ve tıbbi olarak uygun küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında, PM'den gelen doku, gelecekteki tedavilere rehberlik etmesi için programlanmış ölüm ligand 1 (PDL-1) dahil olmak üzere genomik/moleküler analiz için gönderilmelidir.

3. Onkolojik ve tıbbi olarak uygun hastalarda, postoperatif iyileşme zamanının kısalması ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisinin az olması nedeniyle minimal invaziv cerrahi PM’de tercih edilerek düşünülebilir.

4. R0 rezeksiyon ve pulmoner parankim koruma hedefleri minimal invaziv cerrahi ile gerçekleştirilemiyorsa ancak açık cerrahi yaklaşımlara (torakotomi, sternotomi veya clamshell ) uygunsa, açık teknikler uygundur.

5. MDE tarafından özenle seçilmiş hastalar dışında PM gerçekleştirmek için pnömonektomi önerilmez.

6. Pulmoner metastazların mutlak sayısı PM için doğrudan bir kontrendikasyon olmasa da, PM için uygun aday seçimi en çok 3 veya daha az pulmoner metastazı barındıran hastalardır.

7. Mediastinal LN metastazı eşlik ettiği pulmoner metastazlar için kötü sağkalımı öngördüğünden, PM ile birlikte LN örnekleme/diseksiyonu düşünülmelidir.

8. Termal ablasyon veya stereotaktik ablatif vücut radyoterapisi (SABR), pulmoner oligometastazlı hastalar için, özellikle rezeksiyon için yüksek risk taşıdığı düşünülen veya rezeksiyonu reddedenlerde makul bir tedavidir.

9. Klinik araştırmaların dışında, pulmoner metastazların yönetimi için izole akciğer perfüzyonu garanti edilmez.

10. Kolorektal kanser hastalarında PM'den önce veya sonra sistemik tedavi bir MDE yapısı içinde düşünülebilir.

11. RCC hastalarında PM, bir MDT yapısı içinde düşünülebilir.

12. Malign melanom hastalarında PM, bir MDT yapısı içinde düşünülebilir.

13. Sarkom hastalarında PM, bir MDT yapısı içinde düşünülebilir.

14. Primer baş ve boyun kanseri tedavisinde PM, 12 ayı aşan hastalıksız aralık, R0 rezeksiyonun mümkünlüğü ve LN metastazlarının yokluğu bağlamında düşünülebilir.

15. Meme kanseri hastalarında PM, bir MDT yapısı içinde düşünülebilir (34).

PM'in amaçlarından biri, patolojik olarak doğrulanmadığında metastaz tanısını koymaktır. PM terapötik olarak kabul edilirse tedavi hedefleri: makroskopik ve mikroskopik olarak cerrahi sınırdaki tümör bulunmaması ve toraks BT ile ameliyat sırasında saptanan nodüllerin tümünün çıkarıldığı tam rezeksiyon, pulmoner parankimi koruma, hastalığın yaygınlığının tanımlanması (lenfadenektomi) ve nadiren semptomların giderilmesidir. R0 rezeksiyonunun

yapılamaması PM'yi tedavi olarak dışlar. Dolayısıyla, R0 rezeksiyonunun gerekliliği rezeksiyonun kapsamını belirler.

Mart 2010'da, Kolorektal Kanserde Pulmoner Metastazektomi (PulMiCC) adlı randomize bir çalışma başlatıldı. Bilinen tek randomize kontrollü çalışma olan PULMiCC çalışması katılımın az olması nedeniyle 2016 yılında erken sonlandırıldı. Çalışmada 93 hasta randomize edildi, veri seti 2020 yılında kapatıldı ve sonuçlar açıklandı. Çalışmanın amacı, KRK pulmoner metastazlarında cerrahi rezeksiyonunun sağkalımı uzatıp uzatmadığını incelemek ve bu tür cerrahinin zararlarını ve faydalarını ve yaşam kalitesine etkisini sistematik olarak kaydetmektir. PulMiCC, ameliyat edilmeyen potansiyel metastazektomi adaylarını bildiren ilk çalışmadır ve sağkalımı %20-30 olarak göstermiştir. Bu nedenle, metastazektomiden 5 yıllık sağkalımda yaklaşık %40'lık bir iyileşme olduğuna dair önceki çalışmalara ciddi şekilde meydan okumaktadır. Ancak çalışmanın erken kapatılması, katılan hasta sayısının çok düşük olması nedeniyle PulMiCC çalışması genel olarak çoğu cerrah tarafından kabul edilmedi (20, 35, 36)

Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği (ESTS) Akciğer Metastazektomi Projesi sürekli artan agresif cerrahi yaklaşımı desteklemek için literatürde mevcut kanıtları araştırdı. Kanıt düzeyi, ESTS üyelerine kesin tavsiyelerde bulunmak için çok düşük bulundu. Sonuç olarak iyi tasarlanmış ve yeterli hasta sayısı ile yapılan kontrollü randomize çalışma olmadığı sürece, metastazektominin faydalı olduğunu düşünen hekimler tarafından sevk edilen hastalar ameliyat edilecektir ve hiçbir cerrah, müdahalesinin bireysel bir hastada nihai sonucu değiştirip değiştirmedikini kesin olarak bilemeyecektir (3)

PM, seçilmiş bir hasta alt grubu için multidisipliner bir konseptte temel dayanak noktası olmaya devam etmektedir ve seçilmiş bir grup hastada, 5 yıllık sağkalım oranı %50'lerde bildirilmiştir. KRK'nin akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu sonuçlarını bildiren çok sayıda yayınlanmış seri olmasına rağmen, bu tür cerrahinin etkinliği belirsizliğini korumaktadır. Cerrahi yaklaşımla ilgili bilgiler az sayıda çalışmada bildirilmiştir. Tüm cerrahi prosedürler arasında bildirilen en yaygın torasik prosedür wedge rezeksiyon veya segmentektomi olup daha az hastaya lobektomi ve nadiren pnömonektomi yapılmıştır (17).

Primer malign tümörler için diğer cerrahi tekniklerde olduğu gibi, PM'de asla taviz verilmeyen en önemli husus R0 rezeksiyonun yapılmasıdır. Aynı zamanda, sağlıklı akciğer parankimi de mümkün olduğunca korunmalıdır. Bu prensibe bağlı kalarak daha iyi cerrahi tedavi sonuçları elde etmek için cerrahi yaklaşım, rezeksiyonun kapsamı ve lenf nodu diseksiyonu dahil olmak üzere birkaç önemli konunun tartışılması gerekir.

Tek taraflı lezyonlar için, PM'de en sık kullanılan yaklaşım anterior veya posterolateral torakotomi olmuştur. Median sternotomi, clamshell, VATS da kullanılan yöntemlerdir. Tek bir insizyonla tüm toraks boşluğuna erişim sağlayabildiğinden, tek taraflı olanlar da dahil olmak üzere tüm lezyonlar için daha eksiksiz bir rezeksiyon sağlamak için medyan sternotominin en iyi yaklaşım olduğunu öne sürenler de vardır. Sınırlamalarına rağmen, PM'de VATS giderek daha sık uygulanmaktadır. VATS'ın daha az invaziv bir teknik olsa da, invazivliğin azalması karşılığında rezeksiyonun R0 olması feda edilemez. Ancak,

tam rezeksiyon garanti edilebiliyorsa, PM için VATS'tan kaçınmanın hiçbir nedeni yoktur (37).

Lobektomi, erken evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalar için standart prosedür iken, özellikle akciğer periferinde bulunan pulmoner metastazlar için wedge rezeksiyon tercih edilen prosedürdür. Kama rezeksiyon, ancak metastatik lezyon çevresinde güvenli bir rezeksiyon sınırı varsa gerçekleştirilebilir.

KRK'de oldukça seçilmiş hastalarda, tümör boyutuna ve konumuna, metastaz sayısına ve performans durumuna bağlı olarak tekrarlayan pulmoner metastazların cerrahi rezeksiyonu yapılabilir. Ekstratorasik tutulum ekarte edilebilirse, düşük mortalite ve hafif yüksek morbidite ile tekrarlanan torakotomi önerilebilir. Bir veya birkaç tekrarlayan ameliyat edilebilir metastazı olan hastada kemoterapinin daha iyi sonuç vermediği bildirilmektedir (38).

KRK'ye bağlı karaciğer veya akciğer metastazektomisinin ilk raporundan bu yana, karaciğer ve akciğer metastatik lezyonlarının cerrahi rezeksiyonu, uzun süreli sağkalım için tek tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Eşzamanlı karaciğer ve akciğer metastazlarında cerrahi rezeksiyonun sağkalım sonuçlarının iyileştirdiği bildirilmiştir (39).

Metastazektomi prosedüründe lenf nodu diseksiyonunun etkinliği net değildir. Pulmoner metastazların bölgesel LN'lere metastaz yapma sıklığı belirsizdir. Otopsi serileri, akciğer dışı karsinomlu hastalarda mediastinal LN metastaz insidansının %33 olduğunu göstermiştir. KRK için PM sırasında

intratorasik LN metastazlarının insidansı %12 ile %44 arasında değişmektedir (34).

Metastazektomiye eşlik eden lenfadenektomi ile ilgili çok az makale bildirilmiştir. Daha önceki raporlar %9.8 ila %50 arasında değişen, LN tutulumu insidansı bildirmiştir. Standart bir mediastinal lenf nodu örnekleme tanımı: sağ hemitoraks için lenf nodu istasyonları 2R, 4R, 7, 9R, 10R; sol hemitoraks için lenf düğümü istasyonları 5, 6, 7, 9L ve 10L olarak kabul edilir. Mevcut tümör biyolojisi anlayışı göz önüne alındığında, torasik lenf düğümlerine metastazların daha kötü bir prognoz taşıyacağı varsayılmaktadır. Bununla birlikte, hiçbir randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Ayrıca, intrapulmoner ve ekstrapulmoner lenf nodu metastazları arasında önemli bir fark olduğu da bildirilmiştir (40, 41).

Pulmoner metastazektomi ile birlikte rutin sistematik mediastinal ve hiler LN diseksiyonu göğüs cerrahları tarafından aynı tipte ve aynı standartta uygulanmasa da, bu prosedürün değerinin araştırılması gerekmektedir. Primer tümör tedavisi sonrası saptanan ve birden fazla pulmoner metastazı olan hastalarda torasik LN tutulumu riskinin yüksek olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca LN diseksiyonu tam cerrahi evreleme için de önemlidir (42).

ESTS'nin preoperatif ve intraoperatif LN değerlendirmesi ile ilgili olarak, anketleri metastazektomiden önce mediastinal LN'lerin sistematik olarak değerlendirilmesinin nadir olduğunu göstermiştir; Katılımcıların %43.8'i nadiren, %24'ü hiçbir zaman ve %28.8'i bazen metastazektomi hastalarında mediastinoskopi uygulamıştır. Ayrıca, ankete katılanların %55,5'inin mediastinal

lenf nodlarını örneklediği, %13'ünün sistematik lenf nodu diseksiyonu yaptığı ve %3,2'sinin ise hiç lenf nodu değerlendirmesi yapmadığı bildirilmiştir (5).

KRK'den akciğer metastazı olan hastalarda sağkalımı etkileyen faktörler olarak laboratuvar ve klinik prognostik faktörler tanımlanmıştır. Ameliyat öncesi yüksek karsinoembiyonik antijen (CEA) serum seviyeleri, tek veya tek taraflı pulmoner metastazlara karşı multipl veya metastazların bilateral olması, hiler veya mediastinal LN tutulumu ana bağımsız öngörücülerdir. Negatif prognostik faktörler ayrıca neoadjuvan kemoterapi uygulaması olmaması, yaş ve R0 olmayan pulmoner rezeksiyon, erkek cinsiyet, metastazların boyutu, KRK rezeksiyonundan metastaz gelişimine kadar geçen kısa zaman aralığı ve iyi diferansiye adenokarsinom dışındaki histolojik tiptir. Ayrıca, vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve plevral invazyon da prognostik faktör olarak bildirilmiştir (26).

Sonuç olarak KRK'lerin akciğer metastazları için ameliyat edilen ve tekrar rezeksiyon yapılan hastalar cesaret verici bir sağkalım göstermektedir. Primer KRK evresi; metastaz sayısı ve lenf nodu tutulumu güçlü prognostik faktörlerdir. Ameliyat sonrası prognoz, rezeke edilmiş 4 metastaz sayısına kadar iyidir. Ayrıca, çoklu metastazlardan etkilenen hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerinde bir yararı var gibi görünmektedir. PM için uygun hastalar seçilmeli ve doğru bir evreleme için lenf nodu örnekleme yapılmalıdır (5, 37, 38, 43).

### **2.5.2 Sarkomların akciğer metastazları**

Sarkomlar, erişkin malignitelerinin %1'ini oluşturan heterojen bir tümör grubudur. Çeşitli alt tipleri olan sarkomları kemik sarkomları ve yumuşak doku

sarkomları gibi iki gruba ayıra biliriz. Liposarkom, sinovyal sarkom, osteosarkom ve Ewing sarkomu dahil olmak üzere çeşitli histolojik alt tiplere sahiptir. Osteosarkom, leiomyosarkom ve kondrosarkom en sık metastatik primer tümör alt tipleridir (44, 45).

Sarkomlar, akciğerlere metastaz yapan en yaygın tümörler arasındadır ve akciğer metastazı olan hastaların klinik sonuçları kötüdür. Sarkomlu hastaların %50 kadarında hastalıklarının seyri sırasında pulmoner metastazlar meydana gelir. Akciğer metastazlarının yokluğunda, 5 yıllık sağkalım yaklaşık %30 ila %80 arasında değişmektedir. İzole akciğer metastatik sarkomlu seçilmiş hastalarda pulmoner metastazektomi kabul edilen bir tedavi seçeneğidir. Rezeke edilmemiş hastalık için prognoz kötüdür ve medyan sağkalım 11 aydır, tamamen rezeke edilen hastalarda ise 33 aya kadardır. Ancak, metastatik hastalıkta 5 yıllık sağkalım %50'nin altındadır (46).

Tedavi seçenekleri sistemik tedavi (kemoterapi, immunoterapi, hedefe yönelik tedavi) ve lokal kontrol amacıyla metastazektomiden oluşur. tipik olarak sistemik hastalığı ortadan kaldırmak amacıyla kemoterapi ve metastazektomiden oluşur. Ancak cerrahi rezeksiyon ile metastatik hastalık için verilen kemoterapinin sağkalım üzerindeki etkilerini doğrudan karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Sağkalımın önemli belirleyicileri arasında hastalıksız süre, tümörün histolojisi ve yaş yer alır. Bununla birlikte, sağkalımın en önemli belirleyicisi tam rezeksiyondur. Metastatik nodüllerin sayısı ve bunların sağkalım üzerindeki etkileri, sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul edilmiştir. Ancak, tam rezeksiyon sağlanabilirse, pulmoner metastatik nodüllerin sayısı prognozu

etkilemiyor gibi görünmektedir (47). Seçilmiş hastalarda tekrarlayan pulmoner metastazların yeniden cerrahi rezeksiyonu da düşünülmelidir. Bu hasta grubunda, primer bölgede tümör olmayan ve uzun hastalıksız süreye sahip olanlar, tekrarlayan akciğer metastazları için yapılan tekrar rezeksiyondan sonra daha iyi sağ kalım gösterirler (46, 47).

### **2.5.3 Renal hücreli kanserlerin akciğer metastazları**

Renal hücreli kanserlerin ( RCC ) en yaygın 3 histolojik alt tipi berrak hücreli RCC, papiller RCC ve kromofob RCC arasında metastaz paternleri önemli ölçüde farklılık gösterir ve metastatik tutulum bölgelerinin sağkalım ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Üç histolojik varyantın da en yaygın 5 metastatik tutulum bölgeleri: akciğerler, lenf düğümleri, kemik, karaciğer ve adrenallerdir. Ancak, her bir organ bölgesine metastazı olan hastaların oranı genellikle alt tipler arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Örneğin, metastatik berrak hücreli RCC'li hastalarda akciğer metastazı olma olasılığı kromofob RCC'li hastalardan neredeyse iki kat daha fazlayken, karaciğer metastazı kromofob alt tipinde daha fazla görülmektedir (48).

Renal hücreli karsinom, uzun bir radikal nefrektomi aralığından sonra bile akciğer metastazı yapabilir. RCC öyküsü olan hastada herhangi bir pulmoner nodül tespiti zamanı, RCC'nin pulmoner metastazından şüphelenilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Nefrektomi sonrası ilk beş yıl içinde RCC'nin akciğerlerde metastatik hastalık geliştirme oranı çok yüksektir ve RCC'nin en sık uzak metastaz yeri %50-%60 oranlarında akciğerlerdir. RCC için prognostik

göstergeler arasında tüm metastazların tam rezeksiyonu, düşük metastaz sayısı, primer tümör tanısı ile akciğer lezyonları arasında hastalıksız süre, lenf nodu tutulumu ve pulmoner nodül boyutu yer alır (49).

Yaygın metastatik RCC'li hastaların prognozu kötüdür ve 5 yıllık sağkalım oranı <%10 altındadır. Böbrek kanserinin kemoterapiye veya radyoterapiye dirençli olması ve immünoterapiye az yanıt vermesi nedeniyle metastatik RCC hastalarının tedavisi zordur. Bu nedenle, cerrahi rezeksiyon, teknik olarak mümkün olduğunda RCC için potansiyel olarak tek küratif tedavi olmaya devam etmektedir. Akciğer metastazı yapan RCC'de metastazektomi sonrası % 30 ila %45 oranlarında beş yıllık sağkalım bildirilmiştir. Ancak, metastatik RCC'de rezeksiyonun faydalı olduğunu gösteren raporlar, esas olarak soliter metastazı ve/veya yalnızca akciğerleri metastazı olan hastaları içermektedir. Sonuç olarak izole pulmoner metastaz gelişen RCC hastalarında pulmoner metastazektomi sağkalıma olumlu katkıda bulunur (50).

#### **2.5.4 Meme kanserinin akciğere metastazı**

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen malign hastalıktır. Meme kanserinin erken teşhisi ve daha iyi tedavisi konusunda çok ilerleme kaydedilmiştir ve bu da sağkalımı iyileştirmiştir. Bununla birlikte, özellikle en kötü prognoza sahip olan üçlü negatif meme kanseri olanlar olmak üzere, önemli sayıda hasta farklı organ metastazı sonucu nüks eder. Meme kanseri hücreleri, özellikle akciğer, karaciğer, kemik ve beyin olmak üzere uzak bölgelere yayılabilirler. Uzak metastaz ile nüks eden meme kanserli hastaların 5 yıllık sağ

kalım oranı %20'nin altındadır. Metastatik meme kanseri hastalarında akciğer veya kemik metastazı oluşumu %60'lardadır (51).

Akciğer, meme kanserinin yaygın bir metastaz bölgesidir. Metastik meme kanserli pulmoner nodülle primer akciğer adenokarsinomunun histolojik olarak ayırmak da zordur. Meme kanserli hastalarda bildirilen pulmoner metastaz insidansı, histolojik ve moleküler alt tiplere göre %7 ila %24 arasında değişmektedir. Pulmoner metastaz insidansı üçlü negatif meme kanserinde %40'a, üçlü negatif olmayan hastalarda ise %20'ye ulaşabilmektedir.

PM, saptanabilir tüm akciğer nodüllerinin rezeksiyonunu gerektirir. Ancak primer akciğer kanseri olma olasılığı yüksekse mediastinal LN diseksiyonu ile lobektomi yapılabilir. Meme kanserinden akciğer metastazı olan hastaların %39'unda, KRK'den akciğer metastazı olan hastaların %13-%44'ünde ve RCC'li hastaların %35'inde intratorasik LN metastazı oluşur. Bununla birlikte, bu hastalarda LN diseksiyonunun sağkalıma etkisini belirleyen hiçbir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır ve LN diseksiyonunun endikasyonları tartışmalıdır (52).

Jinekolojik Onkoloji Çalışma Grubu metastatik meme kanserinde tek taraflı metastaz varlığında akciğer lezyonlarının rezeksiyonunun sadece bireysel vakalarda düşünülmesi gerektiğini ancak, bilateral akciğer metastazı varlığında genellikle metastazektomi düşünülmemesi gerektiğini tavsiye etmiştir. On iki aydan kısa hastalıksız süre ve bilateral akciğer metastazları, metastazektomi için mutlak kontrendikasyon değildir. Akciğer metastazı cerrahisi, metastatik meme kanseri olan seçilmiş hastalarda tercih edilen tedavi yöntemidir. (53, 54).

### **2.5.5 Melanomun akciğer metastazları**

Metastatik malign melanom için PM uzak ve yaygın hastalık nedeniyle genellikle faydalı değildir. Ancak pulmoner metastazların rezeksiyonunu destekleyen %0 ile %25 arasında değişen 5 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir. Daha yakın tarihli çalışmalar, tamamen rezeke edilen hastalarda 5 yıllık sağkalımı %31,6 olarak daha iyi sağkalım oranları göstermiştir. Bu çalışmaların birçoğu, rezeksiyon yapılan hastaları, rezeke edilemeyen hastalarla karşılaştırdı ve genel sağkalımda önemli farklılıklar buldu. Bu çalışmaların, kontrol gruplarının seçiminde seçim yanlılığı gösterdiğini unutmamak gerekir. Melanom için PM'de olası prognostik faktörler arasında tümör büyüme hızı (doubling time), hastalısız sağkalım ve pulmoner metastaz sayısı yer alır.

Kemoterapi ile tedavinin, pulmoner metastaz yapmış melanom hastalarında çok düşük bir tam yanıt oranına (<%5) sahip olduğu görülmektedir. Kemoterapi ve biyoterapi (interferon- $\alpha$  ve/veya IL-2) kombinasyonunu kullanan daha yeni rejimler umut vaat etmektedir. Mevcut verilere dayanarak, seçilmiş hastalarda PM faydalı olabilir (4).

### **2.5.6 Baş ve boyun kanserinin akciğer metastazları**

Sigara, gırtlak ve akciğer kanseri için ortak bir risk faktörüdür. Akciğer kanseri gelişme riski, baş-boyun skuamöz hücreli karsinom öyküsü olan hastalarda 3-6 kat daha fazladır. Ayrıca baş-boyun kanserlerinden kaynaklanan pulmoner metastaz ile primer skuamöz hücreli akciğer kanserini ayırıcı tanısı patolojik olarak da çok zordur.

Baş ve boyun kanserlerinden uzak metastaz insidansı %4.2-58.8'dir. Akciğer en sık uzak metastaz yeridir. Tümörün biyolojik davranışı ve tedavi yaklaşımı, baş-boyun kanserinin anatomik bölgesine bağlı olarak farklılık gösterir. Bu nedenle, tedaviye karar verirken primer kanser bölgesi dikkate alınmalıdır.

Patolojik tanının zorluğu nedeniyle preoperatif kesin tanı zordur. Pulmoner metastazları primer akciğer kanserlerinden ayırt etmek için radyolojik tanı yöntemleri kullanılabilir; ancak, lezyonların görüntüsü primer akciğer kanseri ile benzer olabilir. PM bazı durumlarda ayırıcı tanı için yapılmaktadır.

Önceki çalışmalara göre, hastalıksız sağkalımı 2 yıldan uzun olan, oral orjinli kanseri olmayan ve rezektabl pulmoner metastazlı baş ve boyun kanserli hastalar PM için en iyi adaylardır. PM sonrası 5 yıllık genel sağkalım yaklaşık %30-%40 olduğundan, PM belirli hasta grubu için bir tedavi seçeneğidir. Skuamöz hücreli karsinom histolojisi, eksik rezeksiyon, kısa hastalıksız sağkalım ve oral kanser, kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (55).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1 Hasta seçimi**

Lokal etik komite onayını (04.10.2022 ve kod no: 2022-1079) takiben kliniğimizde Ocak 2007-Aralık 2021 yılları arasında kolorektal kanserin akciğere metastazı tanısıyla opere edilen hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Pulmoner rezeksiyonunun histopatolojik tanısı kolorektal kanser metastazı olarak raporlananlar, primer tümörünün operasyon tarihi ve operasyon kayıtlarına ulaşılanlar çalışmaya dahil edildi. Histopatolojik olarak metastaz tanısı doğrulanamayanlar, rekürrens ve ölüm kayıtlarına ulaşamayanlar, metastaz için pulmoner rezeksiyon uygulanmayıp sadece tanısal işlem yapılanlar çalışmaya dahil edilmedi.

#### **3.2 İstatistiksel Analiz**

Analizler SPSS versiyon 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı ile yapıldı. Genel sağkalım (OS) hesabı ölen hastalar için metastazektomi tarihinden ölüme kadar geçen süre (ay), yaşayan hastalar için ise çalışmanın yapıldığı tarihe kadar geçen süre (ay) olarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım (DFS) hesabı benzer şekilde PM tarihinden ilk rekürrens gelişen tarihe veya çalışmanın yapıldığı tarihe göre hesaplandı. Hastalıksız geçen süre (DFI) ise ilk KRK tanısından, radyolojik olarak ilk PML saptanan tarihe kadar geçen süre (ay) olarak hesaplandı. Deskriptif veriler numerik olanlar için ortanca (minimum-

maksimum), nominal olanlar için n ve % olarak verildi. Genel ve hastalıksız sağkalımlar Kaplan-Meier yöntemine başvuruldu. Gruplar arasındaki OS ve DFS farkları için tek ve çok değişkenli analizler log-rank ve cox-regresyon yöntemleri ile araştırıldı. OS-DFS ile numerik veriler arasındaki anlamlılık ve cut-off değerleri için Receiver Operating Characteristics (ROC) analiz yöntemi kullanıldı. Tüm çalışmalar %95 güven aralığında yapıldı, 2 yönlü p değeri hesaplandı ve p değerinin 0.05 ten düşük olması istatistiksel yönden anlamlı olarak kabul edildi.

Serimizde öncelikli olarak OS, DFS ve DFI analizleri yapıldı. Ayrıca yaş, cinsiyet, metastaz sayısı, pulmoner rezeksiyon şekli, cerrahi insizyon seçimi, lenf nodu metastazı, primer kolorektal tümörün yerleşimi ve invazivlik durumu, pulmoner metastaz tarafına göre gruplar oluşturulup, gruplar arasındaki OS ve DFS farkı araştırıldı. Ayrıca metastatik lezyonun PET-BT SUV değeri, primer ameliyattan ilk metastaza kadar geçen süre, metastatik tümörün çapı gibi numerik değerler için ROC analizi ile belirlenen cut-off değerlere göre oluşturulan gruplar arasında anlamlı OS ve DFS farkı olup olmadığı araştırıldı.

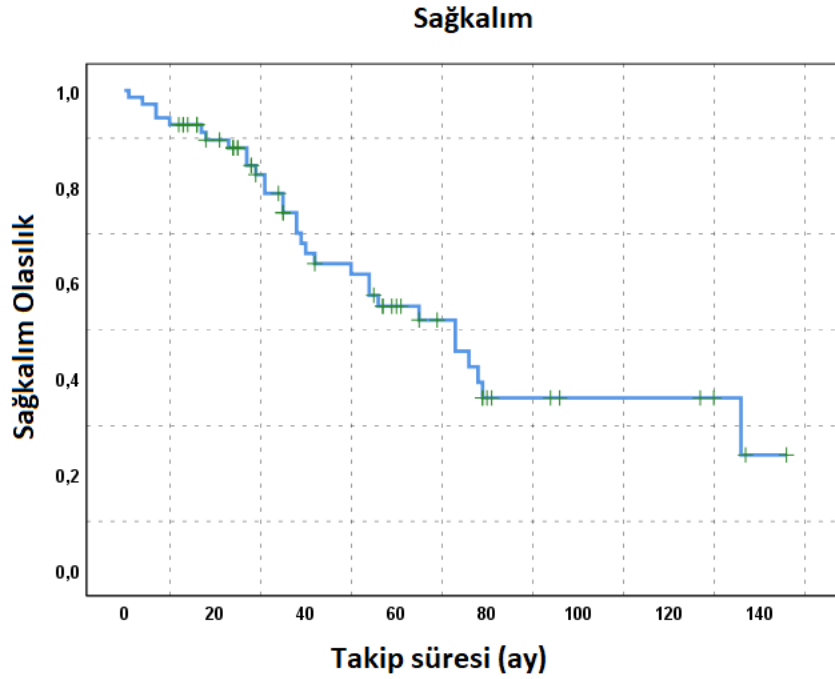
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uygun toplam 70 hasta dahil edildi. Serimizde 23 kadın (%32,9) ve 47 erkek (%67,1) hasta mevcuttu. Çalışmamızdaki numerik verilerin dağılımı non-parametrik olduğu için ortanca değerler verildi ve sırasıyla ortanca yaş: 60 (37-77), ortanca metastaz sayısı: 1 (1-4) ve ortanca PET-SUV: 3,6 (0-18,5) olarak hesaplandı. Metastatik tümör çapının ortanca değeri 15 mm (4-70 mm), tümörün rezeksiyon sınırına uzaklığı ise 10 mm (1-55 mm) idi. 9 hastada (%12,9) eşlik eden karaciğer metastazı mevcuttu. Primer tümör, 25 hastada (%35,7) kolonda, 45 hastada (%64,3) rektumda idi. Metastazektomi prosedüründe 40 hastada (%57,1) torakotomi yaklaşımı uygulandı. Hastaların klinikopatolojik karakteristikleri tablo 3’de verilmiştir.

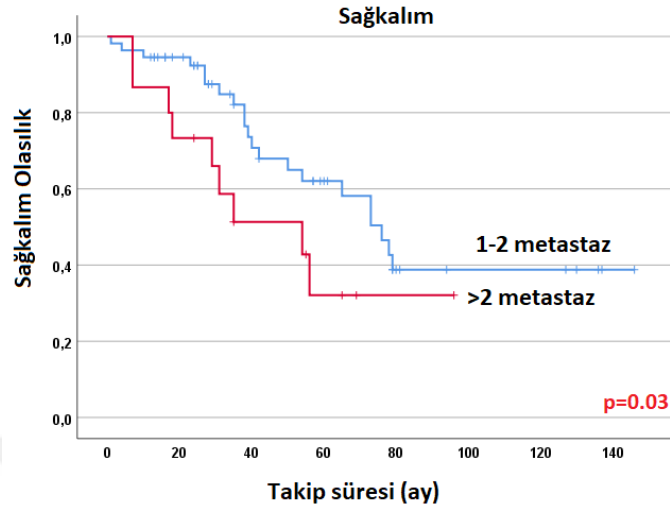
**Tablo 3.** Hastaların karakteristikleri, n=70

| Hastaların karakteristikleri, n=70                                                           |                              |    |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----|------|
|                                                                                              | Median<br>(Minimum-Maksimum) | n  | %    |
| Yaş                                                                                          | 60 (37-77)                   |    |      |
| Metastatik Tümör Çapı (mm)                                                                   | 15 (4-                       |    |      |
| Rezeksiyon Sınırı (mm)                                                                       | 10 (1-55)                    |    |      |
| PET-BT SUV                                                                                   | 3,6 (0-18,5)                 |    |      |
| Cinsiyet                                                                                     | Kadın                        | 23 | 32,9 |
|                                                                                              | Erkek                        | 47 | 67,1 |
| Çıkarılan Metastaz Sayısı                                                                    | 1                            | 36 | 51,4 |
|                                                                                              | 2                            | 19 | 27,2 |
|                                                                                              | 3                            | 10 | 14,3 |
|                                                                                              | 4                            | 5  | 7,1  |
| Metastaz Tarafı                                                                              | Sağ                          | 29 | 41,4 |
|                                                                                              | Sol                          | 38 | 54,3 |
|                                                                                              | Bilateral                    | 3  | 4,3  |
| Yaklaşım                                                                                     | VATS                         | 27 | 38,6 |
|                                                                                              | Torakotomi                   | 40 | 57,1 |
|                                                                                              | Robotik                      | 1  | 1,4  |
|                                                                                              | Sternotomi                   | 2  | 2,9  |
| Rezeksiyon Tipi                                                                              | Kama Rezeksiyon              | 49 | 70,0 |
|                                                                                              | Segmentektomi                | 14 | 20,0 |
|                                                                                              | Lobektomi                    | 7  | 10,0 |
| Lenf Nodu Diseksiyonu                                                                        | Yapılmamış                   | 26 | 37,1 |
|                                                                                              | Yapılmış                     | 44 | 62,9 |
| Lenf Nodu Status                                                                             | ?                            | 26 | 37,1 |
|                                                                                              | N0                           | 40 | 57,2 |
|                                                                                              | N1                           | 3  | 4,3  |
|                                                                                              | N2                           | 1  | 1,4  |
| Metastaz Sayısı                                                                              | 1                            | 36 | 51,4 |
|                                                                                              | 2                            | 19 | 27,1 |
|                                                                                              | 3                            | 10 | 14,3 |
|                                                                                              | 4                            | 5  | 7,1  |
| Primer Tümör Yerleşimi                                                                       | Sağ Kolon                    | 7  | 10,0 |
|                                                                                              | Sol Kolon                    | 9  | 12,9 |
|                                                                                              | Sigmoid                      | 9  | 12,9 |
|                                                                                              | Rektum                       | 45 | 64,3 |
| Primer Tümör İnvazyon Durumu                                                                 | Yok                          | 20 | 28,6 |
|                                                                                              | Submukoza                    | 3  | 4,3  |
|                                                                                              | Muscularis Propria           | 2  | 2,9  |
|                                                                                              | Adventisya                   | 1  | 1,4  |
|                                                                                              | Serosa/Subserosa             | 14 | 20,0 |
|                                                                                              | Perirektal Yağ Doku          | 10 | 14,3 |
|                                                                                              | Periton                      | 2  | 2,9  |
|                                                                                              | ?                            | 18 | 25,7 |
| Rezeksiyon Miktarı                                                                           | Tek                          | 53 | 75,7 |
|                                                                                              | 2 Kere                       | 14 | 20   |
|                                                                                              | 3 Kere                       | 2  | 2,9  |
|                                                                                              | 4 Kere                       | 1  | 1,4  |
| <b>Kısaltmalar:</b> PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi, mm: milimetre |                              |    |      |

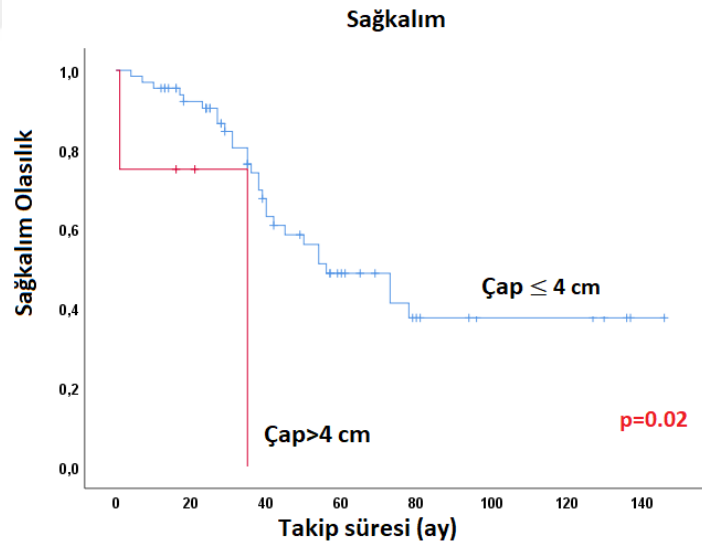
Ortalama takip süresi 48 ay, median OS; 73 ay (%95 Güven Aralığı: 50,8 - 95,1), 5 yıllık sağkalım ise %54,8 idi. (Şekil 1). İki'den fazla pulmoner metastazı olanlarda ( $p=0.03$ , Şekil 2), tümör çapı 4 cm ve daha büyük olanlarda ( $p=0.02$ , Şekil 3) primer tümörü sol kolon yerleşimli olanlarda ( $p=0.04$ ), karaciğer metastazı olanlarda ( $p=0.01$ , Şekil 4) ve DFI süresi kısa olanlarda ( $p=0.02$ , Şekil 5) median OS'nin anlamlı olarak kötü olduğu bulundu.



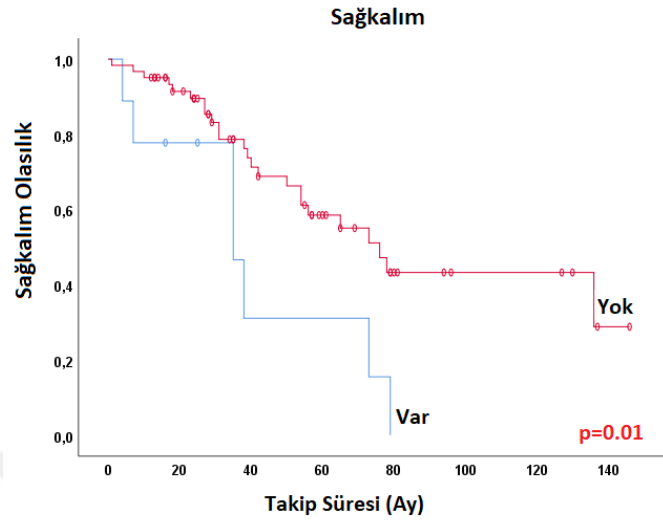
Şekil 1. 5 yıllık genel sağkalım grafiği



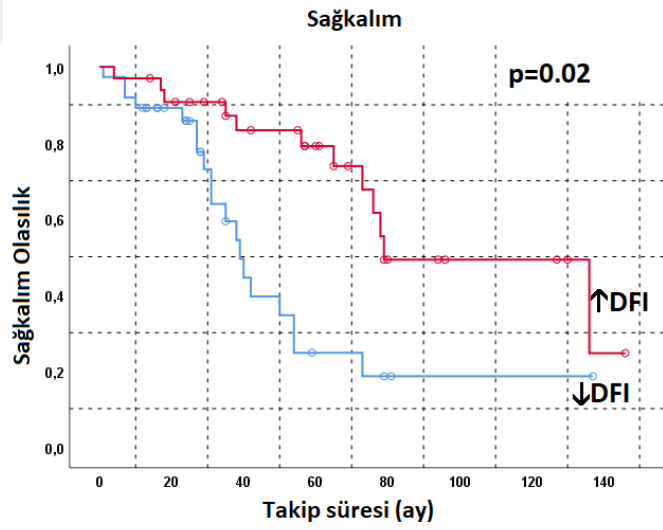
Şekil 2. Metastaz sayısı-genel sağkalım ilişkisi grafiği



Şekil 3. Metastaz çapı-genel sağkalım ilişkisi grafiği



Şekil 4.. Karaciğer metastazı-genel sağkalım ilişkisi grafiği



Şekil 5. DFI-genel sağkalım ilişkisi grafiği

Cinsiyet, yaş, lenf nodu metastazı varlığı, PET-BT’ deki tutulum değeri, akciğer rezeksiyon şekli, cerrahi yaklaşım şekli, primer tümörün invaziflik

derecesinin sağkalımla ilişkili olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Hastalara ait bazı değişkenlerin sağkalım analizi sonuçları tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4..** Çeşitli değişkenlere göre genel sağkalım analizi

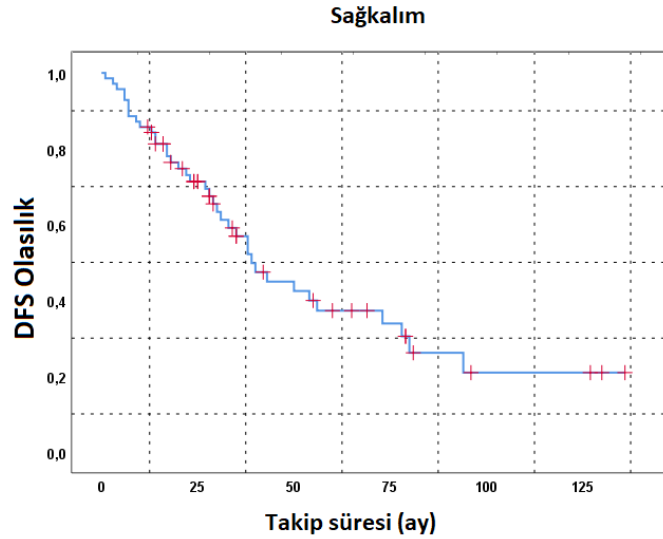
| Değişken             |                        | Ortanca<br>Sağkalım (ay) | %95 Güven<br>Aralığı | p değeri          |
|----------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|
| Cinsiyet             | Kadın                  | 54                       | 25,5-82,4            | 0,5               |
|                      | Erkek                  | 73                       | 50,1-95,8            |                   |
| Metastaz Sayısı      | 1-2                    | 76                       | 61,2-90,7            | 0,03              |
|                      | >2                     | 54                       | 15,5-92,4            |                   |
| Yaş                  | <65                    | 73                       | 56,9-89,0            | 0,6               |
|                      | ≥65                    | 50                       | 33,4-66,5            |                   |
| Tümör Çap            | ≤4 cm                  | 56                       | 33,4-78,5            | 0,02              |
|                      | >4 cm                  | 35                       | -                    |                   |
| Lenf Nodu Metastazı  | Yok                    | 73                       | 46,0-99,6            | 0,3               |
|                      | Var                    | 40                       |                      |                   |
| Primer Tümör Yeri    | Sağ                    | 42                       | 2,8-81,2             | 0,04 <sup>1</sup> |
|                      | Sol                    | 73                       | 20,1-125,8           |                   |
|                      | Sigmoid Kolon          | 50                       | 19,9-80,0            |                   |
|                      | Rektum                 | 136                      | 22,6-249,3           |                   |
| Karaciğer Metastazı  | Var                    | 35                       | 10,3-59,6            | 0,01              |
|                      | Yok                    | 76                       | 57,7-94,2            |                   |
| PET-BT SUV           | >3,5                   | 54                       | 0-117,7              | 0,7               |
|                      | ≤3,5                   | 65                       | 22,1-107,8           |                   |
| Metastaz Tarafı      | Sağ                    | 65                       | 38,9-91,0            | 0,1               |
|                      | Sol                    | 78                       | 44,8-111,1           |                   |
|                      | Bilateral              | 54                       | 10,7-97,2            |                   |
| Operasyon            | Kama R.                | 73                       | 14,9-43,7            | 0,7               |
|                      | Segmentektomi          | 58                       | 8,0-41,7             |                   |
|                      | Lobektomi              | 78                       | -                    |                   |
| Cerrahi Yaklaşım     | Minimal İnvaziv        | 54                       | 36,0-71,9            | 0,9               |
|                      | Diğerleri <sup>2</sup> | 56                       | 20,5-91,4            |                   |
| Primer Kolon Tümörü  | İnvaziv                | 54                       | 36,2-71,7            | 0,6               |
|                      | Non-İnvaziv            | 78                       | 25,1-130,8           |                   |
| Farklılaşma Derecesi | NOS                    | 73                       | 41,7-104,2           | 0,5               |
|                      | İyi Diferansiye        | 56                       | 30,8-81,1            |                   |
|                      | Orta Diferansiye       | 76                       | 58,2-93,7            |                   |
|                      | Kötü Diferansiye       | 38                       | 13,9-62,0            |                   |
| DFI <sup>3</sup>     | <13 ay                 | 39                       | 32,1-45,8            | 0,02              |
|                      | ≥13 ay                 | 79                       | 36,0-121,9           |                   |

**Kısaltmalar:** DFI: Primer Tümörden Metastaz Saptanmasına Kadar Geçen Süre, NOS: Not Other Specified

**Açıklamalar:**

1. Sol Kolon ve Rektal Kanseri arasında anlamlı hastalıklı sağkalım farkı vardı.
2. Diğer cerrahi prosedürler: Torakotomi, sternotomi.

Serimizdeki medyan DFS 39 ay (%95 Güven Aralığı:29,8-48,1), 5 yıllık DFS: %37,3 idi. (Şekil 6). Primer tümörden metastaza kadar geçen süre ortalama 17,4 ay idi. Primer tümörü sol kolon yerleşimli olanlarda ( $p=0,01$ ), metastatik tümör çapı 4 cm'den büyük olanlarda ( $p=0.02$ ) ve karaciğer metastazı olanlarda ( $p=0.02$ ) DFS anlamlı olarak kötüydü. Diğer taraftan yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım şekli, pulmoner rezeksiyon seçiminin ve primer KRK'dan ilk pulmoner metastaz saptanana kadar geçen süre ROC analizi ile araştırıldı, anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ , Tablo 5) ve kesme değeri belirlenemedi. Fakat median DFI'ye göre gruplar oluşturulup log rank analizi ile araştırılınca düşük DFI grubunda sağkalımın anlamlı olarak kötü olduğu görüldü ( $p=0.02$ ).



**Şekil 6.** DFS-genel sağkalım ilişkisi grafiği

**Tablo 5.** Çeşitli değişkenlere göre hastalıksız sağkalım analizi

| Değişken            |                        | Ortanca DFS<br>(ay) | %95 Güven<br>Aralığı | p değeri          |
|---------------------|------------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| Cinsiyet            |                        |                     |                      |                   |
|                     | Kadın                  | 43                  | 22,1-63,8            | 0,5               |
|                     | Erkek                  | 38                  | 17,0-58,9            |                   |
| Metastaz Sayısı     |                        |                     |                      |                   |
|                     | 1-2                    | 43                  | 28,2-57,7            | 0,3               |
|                     | >2                     | 31                  | 15,4-46,5            |                   |
| Yaş                 |                        |                     |                      |                   |
|                     | <65                    | 50                  | 30,8-69,1            | 0,3               |
|                     | ≥65                    | 38                  | 26,7-49,2            |                   |
| Tümör Çap           |                        |                     |                      |                   |
|                     | ≤4 cm                  | 56                  | 33,4-78,5            | 0,02              |
|                     | >4 cm                  | 35                  | -                    |                   |
| Lenf Nodu Metastazı |                        |                     |                      |                   |
|                     | Yok                    | 73                  | 46,0-99,6            | 0,3               |
|                     | Var                    | 40                  |                      |                   |
| Primer Tümör Yeri   |                        |                     |                      |                   |
|                     | Sağ Kolon              | 38                  | 0-82,1               | 0,01 <sup>1</sup> |
|                     | Sol Kolon              | 18                  | 8,2-27,7             |                   |
|                     | Sigmoid Kolon          | 50                  | 29,1-70,8            |                   |
|                     | Rektum                 | 43                  | 18,5-67,4            |                   |
| Karaciğer Metastazı |                        |                     |                      |                   |
|                     | Var                    | 35                  | 0-86,5               | 0,02              |
|                     | Yok                    | 43                  | 26,1-59,8            |                   |
| PET-BT SUV          |                        |                     |                      |                   |
|                     | >3,5                   | 38                  | 28,1-47,8            | 0,5               |
|                     | ≤3,5                   | 80                  | 28,5-131,4           |                   |
| Metastaz Tarafı     |                        |                     |                      |                   |
|                     | Sağ                    | 65                  | 38,9-91,0            | 0,1               |
|                     | Sol                    | 78                  | 44,8-111,1           |                   |
|                     | Bilateral              | 54                  | 10,7-97,2            |                   |
| Operasyon           |                        |                     |                      |                   |
|                     | Kama R.                | 35                  | 26,5-43,4            | 0,5               |
|                     | Segmentektomi          | 56                  | 24,3-87,6            |                   |
|                     | Lobektomi              | 78                  | -                    |                   |
| Cerrahi Yaklaşım    |                        |                     |                      |                   |
|                     | Minimal İnvaziv        | 54                  | 36,0-71,9            | 0,9               |
|                     | Diğerleri <sup>2</sup> | 56                  | 20,5-91,4            |                   |
| Primer Tümör        |                        |                     |                      |                   |
|                     | İnvaziv                | 39                  | 33,3-44,6            | 0,5               |
|                     | Non-İnvaziv            | 43                  | 0-87,3               |                   |

**Kısaltmalar:** DFS: Hastalıksız Sağkalım, R: Rezeksiyon, PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi

**Açıklamalar:**

1. Sol Kolon ve Rektal Kanser arasında anlamlı hastalıksız sağkalım farkı vardı.
2. Diğer cerrahi prosedürler: Torakotomi, sternotomi.

## 5. TARTIŞMA

Pulmoner metastaz cerrahisi, göğüs cerrahisi pratiğinde önemli bir yere sahiptir. Bu tip ameliyatlarda 100 yılı aşkın süredir uygulanmaktadır. Çeşitli kanser tiplerinin akciğere metastazlarına uygulanan bu lokal tedavi için endikasyonlar geliştirilmektedir. PM'nin amacı, hastanın hayatta kalma süresini artırmak veya tümörün tipine bağlı olarak hastalığı tedavi etmektir. Ancak PM konusundaki eleştiriler yayınlanmış sonuçların geriye dönük olması nedeniyle devam etmektedir (56).

KRK'ların %60'ı karaciğer, akciğer veya her ikisinde metastatik tutulumla yol açar. KRK, karaciğer metastazlarının cerrahisi uzun süreli sağkalımı sağlamak için tek seçenektir. Tek kontraendikasyonu tümörsüz cerrahi sınır elde edilememesi ve yeterli karaciğer fonksiyonunun sürdürülememesidir (39). Ancak, KRK'nin akciğer metastazları için yapılan cerrahinin sağkalımı uzattığı genel olarak kabul edilse de, iyi ve yeterli hasta sayısı ile randomize edilmiş çalışma olmaması, hasta seçiminde prognostik faktörlerin kesin olarak tanımlanmamış olması nedeniyle hala KRK'de PM cerrahisi tartışmalıdır. Bu çalışmada KRK hastalarında yapılan PM ile ilgili farklı faktörler prognostik olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş ve cinsiyet durumu: KRK'ye bağlı PM sonuçlarını içeren çeşitli çalışmalarda yaş ve cinsiyetin sağkalım üzerindeki etkileri konusunda farklı görüşler mevcuttur. Welter ve ark. 169 hastalık serilerinde yaş ve cinsiyetin mortalite üzerinde önemli rolü olmadığını bildirmişlerdir (38, 40). Buna karşılık, Onaitis ve ark. 65 yaştan büyük olmayı ve erkek cinsiyeti olumsuz prognostik

faktörler olarak bildirmiştir (57). Benzer şekilde Lumachi tarafından yayınlanan bir meta analizde ileri yaş ve erkek cinsiyet negatif prognostik faktör olarak gösterilmiştir (26). Bizim çalışmamızda kadın cinsiyette ve ileri yaşta sağkalım daha düşük bulunsa da istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

Pulmoner lezyonların sayısı: Sekonder akciğer kanserlerinde metastaz sayısı birçok çalışmada kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Pasterino ve ark. 5206 PM' li hastayı inceleyen çalışmalarında multipl metastazların bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (3, 4). Benzer şekilde soliter tek metastazın, multipl metastazlardan daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğu Ripley ve ark. çalışmalarında bildirilmiştir (57). 420 hastayı kapsayan nispeten büyük bir retrospektif bir çalışmada, Nanji ve ark. KRK için multipl sayıda metastazın kötü prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (58). Welter tarafından yapılan analizde metastaz sayısı sağkalım için güçlü bir belirteç olarak gösterilmiştir. Tek ve birden fazla metastazı olan hastalar arasındaki sağkalım farkı, ilk metastazektomiden sonra anlamlı iken (sırasıyla 5 yıllık sağkalımlar %79 ve %33.3,  $p = 0.025$ ) tekrarlanan rezeksiyonlarda fark bulunamamıştır (  $p = 0.10$ ). İlk PM de birden fazla metastazı olan hastalarda, tekrarlayan rezeksiyonlara rağmen 10 yıllık sağkalım bildirilmemiştir (38). Inoue ve ark. 128 hastalık retrospektif çalışmalarında multipl bilateral metastazlı hastalarda sağkalım oranı, soliter lezyonlu ve multipl unilateral lezyonlu hastalardan daha kötüydü ve tek taraflı lezyonu olan hastalar daha iyi sonuçlar gösterdi (59). Biz de çalışmamızda ikiden fazla metastazı olan hastalarda

sağkalımın anlamlı olarak daha kötü olduğunu bulduk ve bu sonuç literatürle uyumludur. Ancak yaptığımız analizde metastazektominin sağ veya sol taraflı ya da bilateral olmasının OS ve DFS üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görüldü.

Rezeksiyonun genişliğine göre: Cerrahi olarak pulmoner metastazlara yaklaşım, R0 rezeksiyon prensibi gözetilerek metastazların boyutu, sayısı ve dağılımı ile belirlenir. Rama ve ark. nın 61 hastalık serisinde 94 pulmoner rezeksiyonun %78'ine kama rezeksiyon, %17'ne ise lobektomi yapılmış olup, sağ taraflı rezeksiyonlar ve unilateral yaklaşım (sırasıyla %60 ve % 84) daha fazla idi (60). Shiono ve ark. serilerinde kama rezeksiyon daha fazla tercih edilen cerrahi rezeksiyon tipi olmuştur. Toplam 6.122 hastayı kapsayan yayınlanmış bir raporda kama rezeksiyonlar ve segmentektomi 4.644 hastada (%75) kullanılan en yaygın rezeksiyon tekniğidir. Kalan %25'inde lobektomi ve nadiren pnömonektomi kullanılmıştır (34). Yayınlanmış serilerde rezeksiyon tiplerinin dağılımı tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** Rezeksiyon tipleri

| Kaynak                           | Yıl  | Hasta sayısı | Kama Rezeksiyon | Lobektomi | Segmentektomi | Diğer |
|----------------------------------|------|--------------|-----------------|-----------|---------------|-------|
| Satoshi Shiono <sup>67</sup>     | 2005 | 89           | 43              | 25        | 17            | 2     |
| Nuno Rama <sup>60</sup>          | 2009 | 61           | 73              | 17        | -             | 5     |
| Ugo Pastorino <sup>2</sup>       | 1997 | 4572         | 3012            | 1014      | 409           | 456   |
| Francesco Guerrera <sup>43</sup> | 2016 | 188          | 128             | 38        | 16            | 6     |
| Pfannschmidt <sup>17</sup>       | 2007 | 215          | 99              | 69        | 42            | 5     |
| Bu Çalışma                       | 2022 | 70           | 49              | 7         | 14            | 0     |

Vogelsang ve ark. rezeksiyon tipine göre yaptıkları çalışmada kama rezeksiyonunun (n=52), anatomik akciğer rezeksiyonuna (n=23) göre daha iyi sağkalıma sahip olduğunu (5 yıllık sağkalım sırasıyla % 39 ve %25) göstermişlerdir. Ancak, yayınlanmış çalışmaların çoğunda akciğer rezeksiyonu tipi sağkalım için anlamlı bir prognostik etkiye sahip olmadığı belirtilmiştir (17). KRK'nin akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonunu araştıran bir derlemede daha büyük metastazlar için anatomik rezeksiyon yapma eğilimi olduğu bildirilmiştir. Bu derlemenin vardığı sonuçlar; anatomik rezeksiyonlar DFS üzerinde olumlu etkiye sahip olsalar da, OS üzerindeki etkileri belirsizdir ve anatomik olmayan rezeksiyonlarda rezeksiyon sınırında lokal nüks insidansı önemli ölçüde daha yüksektir (61). Çalışmamızda kama rezeksiyon yapılan hastalar literatürle uyumlu olarak daha yüksek sayıdaydı. Rezeksiyon tipinin OS ve DFS üzerindeki etkisi anlamlı değildi. Bu konudaki sonuçlarımız genel olarak literatürle uyumluydu. Rezeksiyon tipinin 5 yıllık sağkalımı anlamlı olarak etkilediğini gösteren çalışmalarda ölüm nedeninin kanser nüksünden mi yoksa daha büyük akciğer parenkimi rezeksiyonunun etkilerinden mi olduğu net olarak belirlenememektedir (62). Literatürün aksine çalışmamızda rezeksiyon tipi ile nüks gelişmesi arasında anlamlı ilişki yoktu. Bu durum, kama rezeksiyona karşı anatomik rezeksiyon yapılan hastaların sayısının daha düşük olması ile ilişkili olabilir.

PM'nin uygulanma zamanı: Optimal rezeksiyon zamanı ile ilgili literatürde yeterli yayın bulunamamıştır. Yamada ve ark. KRK hastalarında metastazektomi zamanının araştırmış, 92 hastalık çalışmalarında PM öncesi 9 aylık

klirik takibin prognozu iyileştireceğini ve daha uzun nüksüz sağkalım elde edilebileceğini göstermişlerdir (63). Bunun aksine bizim çalışmamızda primer tümörden ilk pulmoner metastaz tespitine kadar geçen süre ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

KRK metastazının yalnızca akciğerle sınırlı olması: İzole akciğer metastazlarının daha az yaygın olduğu düşünülmektedir. İki retrospektif çalışmada tüm KRK'lı hastalardaki izole akciğer metastazı oranı sırasıyla %1,7 %7,2 olarak bildirilmiştir (29). 5654 KRK'lı hastanın analizinin yapıldığı bir çalışmada, izole akciğer metastazı olanlar, ek olarak başka bir metastaz odağı olanlara kıyasla daha iyi bir prognoza sahipti (33). Çalışmamızda izole akciğer metastazı olan hastalar daha fazlaydı ve bu da muhtemelen merkezimizde medikal onkologların izole akciğer metastazı olmayan hastaları operasyona göndermemesi ile ilişkili olduğu dşnld. Kim ve ark. KRK'lı hastalarda akciğer metastazektomi ve karaciğer metastazektomi öyküsü olanların sağkalım oranlarını, yalnız akciğer metastazektomi öyküsü olan hastalarla karşılaştırmış ve iki grup arasında 5 yıllık OS oranlarında fark olmadığını bildirmişlerdir (58). Çalışmamızın sonucunda ilave karaciğer metastazının olmasının OS'yi anlamlı olarak kötü etkilediği gösterildi. İzole akciğer metastazları olan hastaların ek olarak diğer organlarda metastazı olan hastalara kıyasla iyi prognoza sahip olması literatürle uyumluydu.

Metastazektomide rezeksiyon durumu: PM prosedüründe tekrarlayan rezeksiyonlar uygun hastalar için tercih edilebilen bir yöntemdir. Welter'in 169 olguluk serisinde ortanca sağkalım, ilk PM'den sonra 47.2 ay, tekrarlayan

rezeksiyonlu 33 hastanın medyan sağkalım süresi ise 72.6 ay olarak bildirilmiş ve çalışmada ayrıca 5 yıllık OS %53.8 ve 10 yıllık OS ise %20.6 olarak saptanmıştır (38). Reoperasyon sonrası yaş, cinsiyet, primer tümör evresi, preoperatif karsinoembriyonik antijen, hastalıksız süre, önceden karaciğer metastazı rezeksiyonu ve lenf nodu tutulumu prognostik öneme sahip bulunmamıştır. Sağkalımı anlamlı olarak etkileyen tek faktörün metastaz sayısı olduğu ve ilk rezeksiyonda mevcut olan metastaz sayısının genel sağkalımın en önemli belirleyicisi olduğu bildirilmektedir (38). Kim ve ark. tek veya tekrarlanan PM uygulanan hastalar arasında 5 yıllık sağkalımın farklı olmadığını göstermiştir (64). Tekrarlayan metastazektomi %70'e varan OS oranlarına yol açabilir ve bu da agresif bir cerrahi yaklaşımın gerekli olduğunu gösterir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, tekrarlanan PM' den sonraki 5 yıllık genel sağkalımın %32 ila %42 arasında değiştiğini bildirmektedir (26). Çalışmamızda ağırlıklı olarak metastazektomi seansı hastaların %75' inde tek seans şeklinde uygulanmıştı. En iyi OS, 2 metastazektomi seansı uygulanan hasta grubunda en kötü sağkalım ise 3 seans uygulanan grupta idi, ama gruplar arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Cerrahi yaklaşım ve çıkarılan metastaz sayısı ilişkisi: PM prosedüründe tüm metastatik lezyonların R0 rezeksiyonu ana hedef olarak gözetilmelidir. Hastalığın yaygınlığı, lezyonların yeri ve hastanın performans durumu cerrahi yaklaşımı yönlendirir. Posterolateral torakotomi standart yaklaşım olmuştur, ancak literatürde kas koruyucu torakotomi, anterior torakotomi, median sternotomi, clamshell ve hemi clamshell torakotomi ve minimal invaziv akciğer

rezeksiyonu gibi yaklaşımların tamamının PM’de kullanıldığı görülmektedir. Bu yaklaşımların her biri, bir veya her iki hemitoraksta akciğer parankiminin palpasyonuna izin verir. Akciğer parankiminin tam olarak palpe edilememesi nedeniyle VATS tartışmalı bir yaklaşımdır. Radyolojik görüntülemelerdeki gelişmelere rağmen, tespit edilemeyen lezyonlar bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. 1996’da McCormack ve ark. VATS’ın rolünü prospektif olarak değerlendirdi. 18 hastalık serisinde, BT ile saptanan tüm lezyonlar önce torakoskopik olarak rezeke edildi, ardından torakotomi yapılarak hastaların ek lezyonları tespit edilerek rezeksiyon yapıldı. Hastaların %56’da VATS rezeksiyonu sonrası ek malign lezyonlar saptandı. Cerfolio ve ark. da güncel BT tarayıcıları ile tüm lezyonları tespit edilemediğini bildirmiştir (57). PM için ESTS’ nin yaptığı ankette de cerrahların %65’i yeterli metastazektomi için palpasyonun gerekli olduğunu belirtmiştir (3). Torakoskopik tekniklerin kullanımı ile bazı metastatik lezyonların tespiti atlansa da yapılan bazı çalışmalarda sağkalım açısından önemli farklılık olmadığını bildirilmiştir. Meng ve ark. tarafından yapılan güncel bir meta analizde 8 çalışmanın sonuçlarını karşılaştırılmış ve VATS ile açık torakotomi metastazektomisi arasında genel sağkalım oranı ve nüksüz sağkalım oranı açısından fark olmadığı sonucu çıkarılmıştır (65). Konvansiyonel BT ile karşılaştırıldığında, helikal BT kullanımının VATS sırasında daha küçük pulmoner nodüllerin saptanmasını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bir lezyon yüksek çözünürlüklü BT’de tespit edilemeyecek kadar küçükse, elle palpasyon da neredeyse imkansızdır. Bu nedenle, PM için VATS lehine cerrahlar, bu küçük nodüller için torakotomi

yoluyla manuel palpasyona gerek olmadığını savunmaktadır. Nakajima ve ark. şüpheli pulmoner metastazlı hastalarda BT' de 5 mm veya daha küçük pulmoner nodüllerin %40' ından fazlasının pulmoner metastaz olmadığını bulmuşlardır, bu da tam bimanuel palpasyonun pulmoner nodül sayısını potansiyel olarak olduğundan fazla tahmin edebileceğini gösterir. Tekrarlanan metastazektominin postoperatif morbidite ve sağkalımı olumsuz etkilemediği göz önüne alındığında, ilk PM'de gözden kaçan lezyonlar bile güvenli ve etkili bir şekilde yeniden rezektu edilebilir. Benzer şekilde Onaitis ve ark. PM için VATS ve torakotomi arasında nüksüz sağkalım açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir (37). Mutsaerts ve ark. VATS veya torakotomi uygulanan tek pulmoner metastazlı 20 hastanın 5 yıllık sağkalımlarının benzer olduğunu bildirmiştir. Gossot ve ark. VATS ve torakotominin benzer bir sağkalım sağladığı sonucuna varmışlar (57). Althagafi ve ark. pulmoner metastazektomilerin %36' sında radyolojik olarak tespit edilmemiş akciğer metastazlarının bulunduğunu bildirmiştir (66). Çalışmamızda radyolojik saptanan metastazın, cerrahi olarak çıkaran metastaza oranı ortalama 0.91 iken, çıkarılan metastaz sayısının histopatolojik doğrulanmış metastaz sayısına oranı ortalama 0,87 olup farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Açık ve torakoskopik yaklaşımı sağkalım oranları açısından karşılaştıran prospektif veri eksikliği vardır ve çalışmalardan elde edilen sonuçlar bazen çelişkilidir. Bu sonuçlara ek olarak, VATS, açık cerrahiye kıyasla daha az postoperatif ağrı ve daha hızlı iyileşme ile sonuçlanır. Ayrıca, postoperatif intratorasik adezyon oranlarının azalması nedeniyle bazı yazarlar, rerezeksiyonlar gerektirebilecek pulmoner metastazların tedavisinde VATS'ın daha uygun

olduğunu öne sürmüşlerdir (58). VATS, açık cerrahi ile eşdeğer 5 yıllık sağkalım oranlarına ulaşıyor gibi görünmektedir. VATS'la ilgili kanser nüksü yaygın olarak bildirilmemiştir: bir çalışma, 26 vakada 38 nüks bildirmiştir ve tüm nüksler ameliyat sonrası ilk 5 ayda meydana gelmiştir. İkinci bir çalışma 36 vakada üç port alanı nüksü bildirmektedir. Ancak bu raporlar, VATS'ın gelişmekte olduğu erken zamanlardan elde edilen sonuçları kapsamaktadır ve artan yara koruyucu ekartör ve spesmen çıkarma torbaları kullanımı bu riski önemli ölçüde azaltmıştır. Roth ve daha yakın zamanda Nakajima, operatif yaklaşımın genel sonucu etkilemediğini gösteren deneyimlerini yayınladılar (64). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak VATS ve torakotominin OS ve DFS'e üzerine etkisi anlamlı değildi.

Cerrahi sınır mesafesi durumu: PM'de lezyonların cerrahi sınırlarının tümörsüz bir şekilde komplet rezeksiyonunun önemli olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Shiono, PM yapılan 89 hastadan oluşan 'Rezeke Kolorektal Akciğer Metastazlarında Histopatolojik Prognostik Faktörler' adlı çalışmasında 5 hastada R0 rezeksiyon sağlanamadığı fakat cerrahi sınır pozitifliği ile prognostik faktörler arasındaki ilişki olmadığını savunmuşlardır (67). Meloni ve ark. tam ve eksik rezeksiyon ile sağkalım arasında, %0'a karşılık %44'lük 5 yıllık sağkalım göstermişler ve R0 rezeksiyonun sağkalım için önemini vurgulamışlardır (57). Pfannschmidt tarafından yayınlanan tam ve inkomplet rezeksiyonları içeren çalışmaları ele alan meta analizde cerrahi sınırlar iyileştirilmiş uzun süreli sağkalıma ilişkili olarak bulunmuştur. R0 rezeksiyon sağlanamayan diğer çalışmada ise rezeksiyonun genişliğinin bağımsız bir prognostik faktör olmadığı

bildirilmiştir (17). Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde pozitif cerrahi sınır olmaması nedeniyle çalışmamızda R0 rezeksiyonun prognostik etkisi yerine cerrahi sınıra olan mesafenin uzunluğunun OS ve DFS üzerine etkisi araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Lenf nodu pozitifliği: Akciğer metastazı yapan KRK' da mediastinal ya da hiler lenf nodu metastazının kötü sağkalımla ilişkili olduğu öne sürülmektedir. KRK evrelemesinde metastatik lenf nodunun sayısı, akciğer kanseri evrelemesinde ise lenf nodu istasyon yeri önemli iken metastatik KRK daki durum net değildir. Bazı çalışmalarda lenf nodu metastazları olan hastaların cerrahi rezeksiyondan fayda görmeyeceği ve bu nedenle metastazektomi adayı olmadığı bildirilmiştir (41). Birkaç çalışma, lenf nodu tutulumu ile önemli ölçüde daha kötü sağkalım arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır. Welter ve ark. ın 169 hastalık serisinde intrapulmoner nodal tutulumu olan 10 hastanın medyan sağkalımı 86 ay iken hiler lenf nodu olan 12 hasta ve mediastinal lenf nodu metastazı olan 6 hastanın medyan sağkalımı sırasıyla 24.5 ve 34.7 ay olarak saptanmış ve gruplar arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Ayrıca mediastinal lenf nodu metastazı olan grupta 5 yıllık sağkalım bildirilmemiştir (40). Shiono' nun serisinde de hiler ve mediastinal lenf nodu tutulumu kötü sağkalımla ilişkilendirilmiştir (67). Nanji ve ark 'nın çalışmalarında da benzer şekilde lenf nodu metastazı olmayan ve olan gruplarda 5 yıllık OS oranı sırasıyla %47' ye karşı %19 olarak bildirilmiş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca N1 ve N2 istasyon metastazları arasında da anlamlı sağkalım farkı olduğu belirtilmiş, N1 grubunda %24 5 yıllık OS varken,

N2 grubunda 5 yıllık sağkalım bildirilmemiştir. Buna rağmen, akciğer metastazı olan KKK hastalarında sistematik lenf nodu örnekleme standart olarak yapılmaz. Ayrıca, torasik lenf nodu diseksiyonunun herhangi bir terapötik faydasının olup olmadığı veya sadece prognostik bilgi sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir. Pages ve ark. mediastinal lenf nodu diseksiyonunun yapılmamasının nüks için risk faktörü olduğunu gösterdi (58). Ancak, Hamaji ve arkadaşları, sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonunun pozitif lenf nodları olan hastalarda sağkalım oranlarında iyileşme ile ilişkili olmadığını göstermiş ve böylece lenf nodu örneklemesinin terapötik bir avantajı olmadığı sonucuna varmışlardır (27). Pfannschmidt tarafından yayınlanan meta analizde PM'de 5 genel OS %48, N0 alt grubunda %60, N1 alt grubunda ise %17 olduğu, N2 istasyon pozitif olan hastalarda ise 5 yıllık sağkalım görülmediği bildirilmiştir (17). ESTS'nin 2008 yılındaki bir anketinde, cerrahların ancak %55'i metastazektomi sırasında düzenli olarak mediastinal lenf nodu örnekleme yaptıklarını söylemiştir. Mevcut kanıtlar intratorasik lenf nodu durumunun PM'de önemli bir prediktif faktör olduğunu öne sürse de, mediastinal lenfadenektominin terapötik bir etkiye sahip olup olmadığını yanıtlayan randomize veri yoktur (34). Çalışmamızda lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar daha fazla olsa da literatürün aksine OS ve DFS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum çalışmamıza dahil olan toplam 4 hastada pozitif lenf düğümü olması ile açıklanabilir.

Metastatik pulmoner lezyonun çapı: Literatürdeki ilgili çalışmalarda metastatik hastalıkta tümör boyutunun prognostik etkisinin olmadığı kanaati hakimdir. Shiono ve ark. 89 hastalık serilerinde tümör boyutunun prognostik

değerini araştırmışlar, metastazları boyutuna göre 3 cm'den büyük ve 3 cm' den küçük olmak üzere gruplandırmışlardır. Sonuç olarak tümör boyutunu prognostik faktör olarak anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır (67). Benzer şekilde Rama ve ark. tarafından gerçekleştirilen 61 olguluk seride tümör çapının prognozla ilişkili olmadığı bildirilmiştir (60). Çalışmamızda tümör boyutu sağkalımla anlamlı ilişkili bulunmuş ve ROC analizi ile tümör boyutunun kesme değeri 4 cm olarak belirlenmiştir ve 4 cm den büyük çaplı metastazlarda sağkalım anlamlı olarak kötü bulunmuştur.

Histopatolojik tümör derecesi ile sağkalımı ilişkilendirilen çalışmalarda beklenildiği şekilde iyi diferansiye grupta sağkalım daha iyidir. Irshad ve ark. primer kolorektal kanserin patolojisinin orta veya kötü diferansiye kanser olduğu durumlarda hastaların sağkalımının düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ike ve ark. da benzer şekilde primer tümör patolojisi iyi diferansiye adenokarsinomu olan hastaların sağkalımının daha iyi olduğunu göstermişlerdir (67). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak NOS grubu ve iyi diferansiye grupta sağkalım iyi, az diferansiye grupta en kötü idi, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda ayrıca primer KRK'nın histolojik olarak invazivlik derecesi ile sağkalım ilişkisi araştırılmış, non-invaziv grupta yaklaşık 24 ay daha iyi median OS varken, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Karaciğer metastazı durumu: KRK'da karaciğer en sık metastaz görülen organ olup, akciğer metastazı karaciğer ile senkron olarak ya da karaciğer metastazının lokal kontrolü sonrası takiplerde ortaya çıkabilir. Zabaleta ve ark. önceki hepatic metastazektomiden sonra PM'li 17 hasta için 3 ve 5 yıllık sağkalım

oranlarını %50 ve %39 olarak bildirmiştir (57). Diğer birkaç başka çalışma, akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda daha önce karaciğer metastazektomi öyküsünün kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Landes ve ark. PM hastalarında daha önce karaciğer metastazı öyküsü olanlarla, olmayan hastaları kıyaslamış ve DFS ve OS için önceki karaciğer metastazının bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu bildirmiştir (58). Çalışmamızda önceki karaciğer metastazı varlığı anlamlı kötü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur.

OS durumu: Literatürde tüm primer tümörlerde PM'lerdeki 5 yıllık OS %20 ila %40 arasında değişir ve bu, tek başına kemoterapi veya radyoterapiden sonra beklenenden çok daha yüksektir (2, 64). KRK'ye bağlı PM'de çok sayıda çalışmada 5 yıllık OS %50'nin üzerinde bildirilmiştir (68). Gonzalez ve ark. ın 2.925 hastanın dahil olduğu 25 çalışmanın meta analizinde, akciğer metastazlarının tam rezeksiyonu sonrası 5 yıllık OS %27-68 arasında, medyan OS ise 18.5-72 ay arasında değiştiğini bulmuşlardır. Bu çalışmada ortanca hastalıksız aralık 19-39 ay arasındaydı (19). Pfannschmidt 1684 hastayı içeren kolorektal kanser için pulmoner metastazektomilerle ilgili 14 çalışmanın meta analizini yayınladı. Bu serideki 5 yıllık OS %48 idi (43). KRK için PM uygulanan  $\geq 100$  hastayı içeren retrospektif çalışmalarda sağkalım oranı tabloda 7'de verilmiştir (33).

**Tablo 7.** Yayınlanmış KRK nedeniyle PM uygulanan hastaların sağkalımı

| Referans                               | Yıl  | n   | medyan OS (ay) | 5 yıllık OS (%) |
|----------------------------------------|------|-----|----------------|-----------------|
| Borasio                                | 2011 | 137 | 36.2           | 55              |
| Hwang                                  | 2010 | 125 | 37             | 48              |
| Riquet                                 | 2010 | 127 | 45             | 41              |
| Watanabe                               | 2009 | 113 | NA             | 68              |
| Welter                                 | 2007 | 169 | 47.2           | 39              |
| Yedibela                               | 2006 | 153 | 43             | 37              |
| Inoue                                  | 2004 | 128 | 49             | 45              |
| Kanemitsu                              | 2004 | 313 | 38             | 38              |
| Pfannschmidt                           | 2003 | 167 | 40             | 32              |
| Saito                                  | 2002 | 165 | -              | 40              |
| Zink                                   | 2001 | 110 | 41             | 32              |
| Çalışmamız                             | 2022 | 70  | 73             | 54              |
| <b>Kısaltmalar:</b> OS: Genel Sağkalım |      |     |                |                 |

Yürütülen tek randomize kontrollü çalışma olan PulMICC çalışmasının katılım sorunları nedeniyle erken kapatıldı. Yetersiz olmasına rağmen, metastazektomi hastaları için tahmini 5 yıllık sağkalım oranı %38 ve iyi eşleştirilmiş kontrollerde %29 idi (1). Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım %54,8 di, ortalama OS ise 73 ay (%95 Güven Aralığı: 50,8 - 95,1) olup literatürle uyumlu idi.

Primer tümörün lokalizasyonu ile ilgili yayınlar, rektum kanserlerinin kolon kanserlerine kıyasla daha düşük DFS oranlarına ve akciğer metastazı geliştirme risklerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Cho ve ark. , kolon kanserli 346 hasta ve rektal kanserli 280 hastanın PM sonuçlarının analizini

yaptılar. Kolon kanseri grubuna kıyasla rektum kanseri grubunda 5 yıllık DFS daha kötüydü (%67,2'ye kıyasla %60,1) (69). Kim ve ark. 129 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında, rektum kanserli ve kolon kanserli hastalar arasında PM sonrası 3 yıllık DFS' de büyük bir fark olduğunu gösterdiler. Ancak metastatik yayılımındaki bu farklılıklara rağmen, bu çalışmalarda kolon ve rektum kanserleri arasında OS oranlarında fark bulunmamıştır (58). Çalışmamızda primeri rektum kanseri olanların OS' ye etkisi kolon kanseri orjinli olanlara kıyasla anlamlı olmasa da sol kolon kaynaklı tümörlerin PM' de anlamlı olarak daha kötü sağkalım ve DFS ile ilişkili olduğunu bulduk.

İmmuno-histokimyasal olarak, rezeke edilen akciğer dokusunda KRK tanısını doğrulamak için bazı belirteçler kullanılmaktadır. TTF1 (tiroid transkripsiyon faktörü 1) için pozitif immünohistokimyasal boyama gösteren örnekler akciğer parankimal orijinini bildirir (duyarlılık %91, özgüllük %98 spesifik). CDX2 boyaması (kaudal tip homeobox transkripsiyon faktörü 2) örneğin kolon dokusu orijinli olduğunu gösterir (%83 duyarlı, %96 spesifik) (64). Merkezimizde de KRK metastazı tanısını doğrulamak için benzer immun boyama yöntemlerine başvurulmuştur.

Primer KRK ile PM arasındaki sürenin uzaklığı primer tümörün agresifliğinin indirekt bir göstergesi olduğu düşünülmekte ve süre uzadıkça sağkalımın artması beklenmektedir. KRK sonrası ilk yıl içinde erken pulmoner metastaz ile başvuran hastalarda medyan sağkalım 29 ay iken, primer hastalığın tedavisinden 3 yıl veya daha fazla süre sonra metastaz ile başvuran hastalarda medyan sağkalım 49 ay olduğundan, hastalıksız dönem PM sonrası sonuçları

güçlü bir şekilde etkiler (64). Pfannschmidt ve ark. tarafından yayınlanan 19 çalışmayı içeren bir meta analizde primer tümörün rezeksiyonu ile pulmoner metastazektomi arasındaki hastalıksız aralık 20.0 ile 37.5 ay arasındaydı. Bu meta analize dahil olan çalışmaların ancak ikisinde DFI uzun süreli sağkalım için bağımsız bir prognostik parametre olarak bildirilmiştir. Rena ve ark. tarafından yapılan çalışmada primer KRK ile PM arasındaki süresi 0-11 ay, 12-35 ay ve >35 ay olarak 3 gruba ayrılmış ve >35 ay grubunda sağkalım anlamlı olarak iyi bulunmuştur (17). Çalışmamızda primer KRK dan akciğer metastazı saptanmasına kadar geçen süre ortalama 13 ay (0-77 ay) idi. Bu ortalama değere hastalar gruplandırıldığında hastalıksız sürenin kısa olduğu grupta beklenildiği şekilde sağkalım anlamlı olarak kötü bulunmuştur.

## 6. SONUÇLAR

KRK'lerin akciğer metastazları için PM uygulanan hastalar iyi bir sağkalım göstermektedirler. PM'de farklı cerrahi yaklaşımlar ve anatomik veya anatomik olmayan rezeksiyon tipleri uygulanmaktadır. Literatürde primer KRK evresi, metastaz sayısı, lenf nodu tutulumu gibi prognostik faktörler gösterilmiştir. Çalışmamızda, KRK'nin akciğer metastazları nedeniyle PM uygulanan hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörleri araştırmayı amaçladık. Bulgularımızdan karaciğer metastazı olması, DFI süresi, metastaz sayısı, tümör çapı gibi faktörlerin sağkalımı etkileyebileceğini bulduk.

OS ve DFS'nin önceden karaciğer metastazının olması (sırasıyla  $p=0,01$  ve  $p=0,02$ ), metastazın boyutu ( $p=0,02$ ), primer tümörün sol kolon yerleşimli olmasından (sırasıyla  $p=0,04$  ve  $p=0,01$ ) anlamlı olarak kötü etkilendiğini hesapladık. Ayrıca metastaz sayısı ikiden fazla olan hastalarda ve DFI süresi kısa olanlarda OS'nin kötü olduğunu bulduk. Bu gibi faktörlerin metastektomi adayı hastaların seçiminde gözönünde tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak KRK'nin akciğer metastazları nedeniyle akciğer metastazektomisi planlanan hastalarda prospektif randomize çalışmalarla herkes tarafından kabul edilen seçim kriterleri belirlenememiş olsa da, retrospektif çalışmalardan elde edilen verilerle ve pozitif prognostik faktörleri dikkate alarak PM güvenle ve uzamış sağkalımla uygulanabilir bir cerrahi tedavi yöntemidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sudarshan M, Murthy SC. (2020). Current Indications for Pulmonary Metastasectomy. *Surgical oncology clinics of North America*, 29(4), 673–683
2. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw et al. International Registry of Lung Metastases (1997). Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 113(1), 37–49.
3. Van Raemdonck D, Friedel G. (2010). The European Society of Thoracic Surgeons lung metastasectomy project. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 5(6 Suppl 2), S127–S129
4. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. (2001). The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surgical oncology*, 10(1-2), 35–42.
5. Nichols FC. (2012). Pulmonary metastasectomy. *Thoracic surgery clinics*, 22(1), 91–vii
6. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R, (2019). Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell systems*, 9(2), 109–127.
7. Scott CD, Harpole DH. (2016). The Biology of Pulmonary Metastasis. *Thoracic surgery clinics*, 26(1), 1–6.

8. Jones TD, Carr MD, Eble JN, Wang M, Lopez-Beltran A, Cheng L. (2005). Clonal origin of lymph node metastases in bladder carcinoma. *Cancer*, 104(9), 1901–1910.
9. Langley RR, Fidler IJ. (2007). Tumor cell-organ microenvironment interactions in the pathogenesis of cancer metastasis. *Endocrine reviews*, 28(3), 297–321.
10. Talmadge JE, Fidler IJ. (2010). AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer research*, 70(14), 5649–5669.
11. Cucanic O, Farnsworth RH, Stacker SA. (2022). The cellular and molecular mediators of metastasis to the lung. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 40(3-4), 119–152
12. Harper KL, Sosa MS, Entenberg D, Hosseini H, Cheung JF, Nobre et al (2016). Mechanism of early dissemination and metastasis in Her2<sup>+</sup> mammary cancer. *Nature*, 540(7634), 588–592.
13. Riihimaki M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. (2018). Clinical landscape of cancer metastases. *Cancer medicine*, 7(11), 5534–5542.
14. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.

15. Kutob L, Schneider F. (2020). Lung Cancer Staging. *Surgical pathology clinics*, 13(1), 57–71.
16. Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, et al. (2012). Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 14(6), 660–670.
17. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. (2007). Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *The Annals of thoracic surgery*, 84(1), 324–338.
18. Gonzalez M, Migliore M. (2021). The second modification of a dedicated staging system for lung metastases. *Future oncology (London, England)*, 17(32), 4397–4403.
19. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. (2013). Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*, 20(2), 572–579.
20. Treasure T, Fallowfield L, Lees B. (2010). Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 5(6 Suppl 2), S203–S206.
21. Erhunmwunsee L, Tong BC (2016). Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy. *Thoracic surgery clinics*, 26(1), 7–12.

22. Kang MC, Kang CH, Lee HJ, Goo JM, Kim YT, Kim JH. (2008). Accuracy of 16-channel multi-detector row chest computed tomography with thin sections in the detection of metastatic pulmonary nodules. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 33(3), 473–479.
23. Fortes DL, Allen MS, Lowe VJ, Shen KR, Wigle DA, Cassivi SD, et al. (2008). The sensitivity of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of metastatic pulmonary nodules. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 34(6), 1223–1227.
24. Mayerhoefer ME, Prosch H, Herold CJ, Weber M, Karanikas G. (2012). Assessment of pulmonary melanoma metastases with 18F-FDG PET/CT: which PET-negative patients require additional tests for definitive staging? *European radiology*, 22(11), 2451–2457.
25. Uporov A, Taber S, Estèvez Schwarz L, Groene J, Pilz LR, Foerster, G, et al. (2021). Implication of FDG-PET/CT in patients with potentially operable colorectal lung metastases. *Innovative surgical sciences*, 6(3), 89–95.
26. Lumachi F, Chiara GB, Tozzoli R, Del Conte A, Basso SM. (2016). Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis.
27. Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, et al. (2012). Is lymph node dissection required in pulmonary

- metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? *The Annals of thoracic surgery*, 94(6), 1796–1800.
28. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela, et al. & European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy (2009). ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *The European respiratory journal*, 34(1), 17–41.
29. Tan KK, Lopes GJr, Sim R. (2009). How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 13(4), 642–648.
30. Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, Wu GX, Kessler J, et al. (2018). Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure?. *Current problems in surgery*, 55(9), 330–379.
31. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. (2010). Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*, 59(10), 1383–1388.
32. Pan HD, Zhao G, An Q, Xiao G. (2018). Pulmonary metastasis in rectal cancer: a retrospective study of clinicopathological characteristics of 404 patients in Chinese cohort. *BMJ open*, 8(2), e019614.

33. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. (2015). Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World journal of gastroenterology*, 21(41), 11767–11776.
34. Handy JR, Bremner RM, Crocenzi TS, Detterbeck FC, Fernando HC, Fidas PM, et al. (2019). Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy. *The Annals of thoracic surgery*, 107(2), 631–649.
35. Williams NR, Patrick H, Fiorentino F, Allen A, Sharma M, Milosevic M, et al. (2022). Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer (PulMiCC) randomized controlled trial: a systematic review of published responses. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 62(1), e253
36. Milosevic M, Edwards J, Tsang D, Dunning J, Shackcloth M, Batchelor T, et al. (2020). Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer: updated analysis of 93 randomized patients - control survival is much better than previously assumed. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 22(10), 1314–1324.
37. Kim HK, Cho JH, Lee HY, Lee J, Kim J. (2014). Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: how many nodules, how many times? *World journal of gastroenterology*, 20(20), 6133–6145
38. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Krebs B, Stamatis G. (2007). Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *The Annals of thoracic surgery*, 84(1), 203–210.

39. Lee SH, Kim SH, Lim JH, Kim SH, Lee JG, Kim DJ, et al. (2016). Aggressive surgical resection for concomitant liver and lung metastasis in colorectal cancer. *Korean journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 20(3), 110–115.
40. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatis, G. (2007). Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 31(2), 167–172.
41. Reinersman JM, Wigle DA. (2016). Lymphadenectomy During Pulmonary Metastasectomy. *Thoracic surgery clinics*, 26(1), 35–40.
42. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. (2006). Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *The Annals of thoracic surgery*, 81(2), 448–454.
43. Guerrera F, Mossetti C, Ceccarelli M, Bruna MC, Bora G, Olivetti S, et al. (2016). Surgery of colorectal cancer lung metastases: analysis of survival, recurrence and re-surgery. *Journal of thoracic disease*, 8(7), 1764–1771.
44. Tsuchie H, Emori M, Nagasawa H, Murahashi Y, Mizushima E, Shimizu J, et al. (2021). Impact of Primary Tumor Resection on Metastasis to the Lung in Patients With Bone and Soft-tissue Sarcoma. *In vivo (Athens, Greece)*, 35(6), 3467–3473.
45. Gushe CA, Seder CW, Lopez-Hisijos N, Blank AT, Batus, M. (2021). Pulmonary metastasectomy in bone and soft tissue sarcoma with

- metastasis to the lung. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 33(6), 879–884.
46. Lin AY, Kotova S, Yanagawa J, Elbuluk O, Wang G, Kar et al. (2015). Risk stratification of patients undergoing pulmonary metastasectomy for soft tissue and bone sarcomas. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 149(1), 85–92.
47. Blackmon SH, Shah N, Roth JA, Correa AM, Vaporciyan AA, Rice DC, et al. (2009). Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *The Annals of thoracic surgery*, 88(3), 877–885.
48. Dudani S, de Velasco G, Wells JC, Gan CL, Donskov F, Porta C, et al. (2021). Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. *JAMA network open*, 4(1), e2021869.
49. Singh M, Aryal V, Dangol A, Neupane K, Gurung B, Shrestha S, et al. (2021). Lung metastasis from renal cell carcinoma 16 years after nephrectomy: A case report and review of the literature. *Clinical case reports*, 9(11), e05033.
50. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute, M. L. (2011). Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*, 117(13), 2873–2882.

51. Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. (2018). Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer biology & therapy*, 19(10), 858–868
52. Soh J, Komoike Y, Mitsudomi T. (2020). Surgical therapy for pulmonary metastasis of breast cancer. *Translational cancer research*, 9(8), 5044–5052
53. Macherey S, Mallmann P, Malter W, Doerr F, Heldwein M, Wahlers T, et al. (2017). Lung Metastasectomy for Pulmonary Metastatic Breast Carcinoma. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 77(6), 645–650.
54. García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C. (2010). Pulmonary metastasectomy in breast cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 5(6 Suppl 2), S170–S171.
55. Shiono S. (2021). The role of pulmonary metastasectomy for pulmonary metastasis from head and neck cancer. *Journal of thoracic disease*, 13(4), 2643–2648
56. Schirren J, Schirren M, Lampl L, Sponholz S. (2017). Surgery for pulmonary metastases: quo vadis? *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 51(3), 408–410.
57. Ripley RT, Downey RJ. (2014). Pulmonary metastasectomy. *Journal of surgical oncology*, 109(1), 42–46.

58. Beckers P, Berzenji L, Yogeswaran SK, Lauwers P, Bilotta G, Shkarpa N, et al. (2021). Pulmonary metastasectomy in colorectal carcinoma. *Journal of thoracic disease*, 13(4), 2628–2635.
59. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, et al. (2004). Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *The Annals of thoracic surgery*, 78(1), 238–244.
60. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, Eugénio L, Antunes MJ. (2009). Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 35(3), 444–449.
61. Prisciandaro E, Ceulemans LJ, Van Raemdonck DE, Decaluwé H, De Leyn P, Bertolaccini L. (2022). Impact of the extent of lung resection on postoperative outcomes of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer metastases: an exploratory systematic review. *Journal of thoracic disease*, 14(7), 2677–2688.
62. Chung JH, Lee SH, Yi E, Lim JY, Jung JS, Son HS, et al. (2019). Impact of resection margin length and tumor depth on the local recurrence after thoracoscopic pulmonary wedge resection of a single colorectal metastasis. *Journal of thoracic disease*, 11(5), 1879–1887.
63. Yamada K, Ozawa D, Onozato R, Suzuki M, Fujita A, Ojima H. (2020). Optimal timing for the resection of pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Medicine*, 99(9), e19144.

64. Villeneuve PJ, Sundaresan RS. (2009). Surgical management of colorectal lung metastasis. *Clinics in colon and rectal surgery*, 22(4), 233–241.
65. Chiappetta M, Salvatore L, Congedo MT, Bensi M, De Luca V, Petracca Ciavarella L, et al. (2022). Management of single pulmonary metastases from colorectal cancer: State of the art. *World journal of gastrointestinal oncology*, 14(4), 820–832.
66. Althagafi KT, Alashgar OA, Almaghrabi HS, Nasralla A, Ahmed MH, Alshehri AM, et al. (2014). Missed pulmonary metastasis. *Asian cardiovascular & thoracic annals*, 22(2), 183–186.
67. Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, et al. (2005). Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. *The Annals of thoracic surgery*, 79(1), 278–283.
68. Antippa P. (2021). Pulmonary metastasectomy for oligometastatic colorectal cancer: is the sun setting for surgeons? *ANZ journal of surgery*, 91(3), 222–223.
69. Cho JH, Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC, 3rd, Wigle DA, et al. (2014). The prognosis of pulmonary metastasectomy depends on the location of the primary colorectal cancer. *The Annals of thoracic surgery*, 98(4), 1231–1237.

## 8. ÖZET

### **Akciğer metastazı yapan kolorektal karsinomlarda pulmoner metastazektominin prognostik faktörlerinin araştırılması**

Kolorektal kanser dünya genelinde en sık rastlanan kanser türlerinden biridir. Başvuru anında hastaların birçoğunda metastatik hastalık bulunur. Kolorektal kanserin en sık metastaz yaptığı organlardan biri akciğerlerdir. Pulmoner metastazektomi göğüs cerrahisi pratiğinde sık uygulanan cerrahi tedavi yöntemlerinden biridir. Kolorektal kanserin akciğer metastazları metastazektomi cerrahisi için aday hastalardır. Çalışmamızda, kolorektal kanserin akciğer metastazları nedeniyle pulmoner metastazektomi yapılan 70 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların sağkalımı farklı klinikopatolojik verilerle istatistiksel olarak analiz edildi. İki'den fazla pulmoner metastazı olanlarda ( $p=0.03$ ), tümör çapı 4 cm ve daha büyük olanlarda ( $p=0.02$ ), primer tümörü sol kolon yerleşimli olanlarda ( $p=0.04$ ), karaciğer metastazı olanlarda ( $p=0.01$ ) ve kolorektal kanser tanısı zamanından metastazın saptanma zamanına kadar geçen sürenin kısa olduğu ( $p=0.02$ ) hastalarda median genel sağkalımın anlamlı olarak kötü olduğu bulundu. Sonuç olarak kolorektal kanser orjinli pulmoner metastazlı hastaları değerlendirirken hangi hasta grubunun pulmoner metastazektomiden fayda göreceğini belirlemek için prognostik faktörler kullanılabilir. Pulmoner metastazektimi kolorektal kanserin akciğer metastazı saptanan hasta grubunda güvenle ve prognostik faktörler dikkate alındığında iyileştirilmiş sağkalımla uygulanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner metastazektomi, Kolorektal Kanser, Prognostik Faktörler

## 9. SUMMARY

### **Investigation of the prognostic factors of pulmonary metastasectomy in patients with lung metastases of colorectal cancer**

Colorectal cancer is one of the most common types of cancer worldwide. Most patients present with metastatic disease. Lungs are one of the organs that colorectal cancer most frequently metastasizes. Pulmonary metastasectomy is a common surgical procedure in thoracic surgery practice. Patients with lung metastasis of colorectal cancer are candidate for metastasectomy surgery. In this study, the data of 70 patients who underwent pulmonary metastasectomy for lung metastasis of colorectal cancer were reviewed retrospectively. The survival of the patients was analyzed according to different clinicopathological data. It was found that the median overall survival was significantly worse in patients with more than two pulmonary metastases ( $p=0.03$ ), tumor diameter of 4 cm and larger ( $p=0.02$ ), primary tumor localized in the left colon ( $p=0.04$ ), liver metastases ( $p=0.01$ ), and those with a short time from the time of colorectal cancer diagnosis to the time of detection of metastasis ( $p=0.02$ ). In conclusion, when evaluating patients with pulmonary metastases of colorectal cancer, prognostic factors can be used to determine which patient group will benefit from pulmonary metastasectomy. Considering the prognostic factors, pulmonary metastasectomy can be performed safely and with better survival in the patient group with lung metastases of colorectal cancer.

**Key Words:** Pulmonary Metastasectomy, Colorectal Cancer, Prognostic Factors.

## 10. EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 07.10.2022-E.475069



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Etik Komisyonu

Sayı : E-77082166-302.08.01-475069  
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

07.10.2022

**Sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt KURUL**  
**Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı - Anabilim Dalı Başkanı**

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu İsmail Cüneyt KURUL, Ali ÇELİK, Muhammet SAYAN ve Elgün VALİYEV'den oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı **Arş.Gör.Elgün VALİYEV'in**, uzmanlık tez çalışması olan "*Akciğer Metastazı Yapan Kolorektal Karsinomlarda Pulmoner Metastazektomide Prognostik Faktörlerin Araştırılması*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun **04.10.2022** tarih ve **16** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2022 -1079

**Prof. Dr. İsmail KARAKAYA**  
**Komisyon Başkanı**

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BS4E0EZCY2

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA  
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76  
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>  
Kep Adresi: [gaziuniversitesi@hs01.kep.tr](mailto:gaziuniversitesi@hs01.kep.tr)

Bilgi için :Ayfer Çekmez  
Genel Evrak Sorumlusu  
Telefon No:202 38 81



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 07.10.2022-E.475069

| GAZİ ÜNİVERSİTESİ<br>ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ |                      |
|-----------------------------------------------------|----------------------|
| TOPLANTI TARİHİ : 04.10.2022                        | TOPLANTI SAYISI : 16 |
| ADI – SOYADI                                        | İMZA                 |
| Prof. Dr. İsmail KARAKAYA<br>BAŞKAN                 |                      |
| Prof.Dr.C.Haluk BODUR                               |                      |
| Prof.Dr.Seçil ÖZKAN                                 |                      |
| Prof.Dr.Cevriye TEMEL GENCER                        |                      |
| Prof.Dr.İsmet YÜKSEL                                |                      |
| Prof.Dr.Aymelek GÖNENÇ                              |                      |
| Prof.Dr.Gülay BAYRAMOĞLU                            |                      |
| Prof.Dr.Makbule GEZMEN KARADAĞ                      |                      |
| Prof.Dr.Zehra GÖÇMEN BAYKARA                        |                      |
| Prof.Dr.İlyas OKUR                                  |                      |
| Prof.Dr.Nihan KAFA                                  |                      |
| Doç.Dr.Melek Gülşah ŞAHİN                           |                      |

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Elgün VALİYEV

**Doğum Tarihi:** [REDACTED]

**Doğum Yeri:** [REDACTED]

### **Eğitim Bilgileri:**

**Doktora:** 2017 - 2022 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi

Ana

Bilim Dalı

**Lisans:** 2008 - 2014 Azerbaycan Tıp Üniversitesi

**Okul:** Azerbaycan, Migeçevir Şehri 3 No-lu okul

**Yabancı Dil:** İngilizce

### **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

- Türk Göğüs Cerrahisi Derneği
- Türk Toraks Derneği
- Türkiye Akciğer Kanseri Derneği
- Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

### **A. Katıldığı Toplantılar ve Eğitimler:**

A1. Türk Toraks Derneği 18. Kış Okulu, 2019, Antalya

A2. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 41. Ulusal Kongresi, 2019, Bodrum

A3. 11.Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, 2021, Antalya

A4. 2.Uygulamalı VATS Lobektomi Kursu, 2021, Ankara

A5. Türk Toraks Derneği 25. Yıllık Kongresi, 2022, Antalya

A6. 3. Göğüs Cerrahi Okulu ikinci aşama eğitimi, 2022, Ankara

A7. Akciğer Kanserin Tedavisinde Değişen Standartlar: İmmunoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler, 2022, İstanbul

**B. Sözlü ve Olgu Sunumları:**

B1. Bir Olgu Sunumu: Trakeal Primer Skuamöz Hücreli Karsinomun Transsternal Transperikardiyal Yaklaşımla Rezeksiyonu Baş A, Gökçe A, Şatır Türk M, Valiyev E, Özkan N. D. , Sayan M, Et Al. Tüsad 40. Ulusal Kongresi, Turkey, 13 - 16 October 2018

B2. Tüp Torakostomi Sonrası Gelişen Horner Sendromu Özkan N. D, Valiyev E, Şatır Türk, Baş A, Gökçe A, Sayan M, Et Al. Tüsad 40. Ulusal Kongre, Turkey, 13 - 16 October 2018

B3. Transsternal/Transperikardiyal Yaklaşımla Ameliyat Edilen Mediastinal Liposarkom Olgusu Şatır Türk M, Özkan N. D, Valiyev E, Baş A, Gökçe A, Sayan M, Et Al. Tüsad 40. Ulusal Kongresi, Turkey, 13 - 16 October 2018

B4. Çeşitli Olgularla Tek Merkez Vats Deneyimimiz Valiyev E, Tombul İ, Kankoç A, Özkan N. D, Turk M. Ş, Baş A, Et Al. 41. Uluslararası Katılımlı Tüsad Kongresi, Turkey, 26 - 29 October 2019

B5. Karinal Seviyede Trakeal Stenoz Olgusu: Transsternal Transperikardiyalyaklaşım Gökçe A, Baş A, Turk M. Ş, Valiyev E, Özkan N. D, Sayan M, Et Al. 41. Uluslararası Katılımlı Tüsad Kongresi, Turkey, 26 - 29 October 2019

B6. Pancoast Tümörü Şeklinde Prezente Olan Primer Pulmoner Anjiosarkom Sayan M, Valiyev E, Baş A, Turk M. Ş, Özkan N. D, Körpeoğlu T, Et Al. Türk Toraks Derneği Torasik Onkoloji Sempozyumu, Turkey, 2 - 03 November 2019

B7. Primary Thoracic Wall Leiomyosarcoma: A Case Report Aykut Kankoç, Elgün Valiyev, Merve Şatır Türk, Aynur Baş, Özgür Ekinci, Ali Çelik Turk Thorac J 2019; 20: Supplement 308-308 DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2019.308

B8. M. SAYAN Et Al. , "AKCİĞERİN TÜKRÜK BEZİ TİPİ TÜMÖRLERİNİN PROGNOTİK DEĞERLENDİRİLMESİ: 10 HASTANIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ," Türk Toraks Derneği Güz Sempozyumu Torasik Onkoloji Cerrahisinde Tartışmalı Noktalar, Turkey, 2019

B9. M. SAYAN Et Al. , "AKCİĞERİN NADİR PRİMER TÜMÖRÜ SARKOMLAR: 14 VAKALIK SERİ ANALİZİ," Türk Toraks Derneği Güz Sempozyumu Torasik Onkoloji Cerrahisinde Tartışmalı Noktalar, Turkey, 2019

B10. A. GÖKÇE Et Al. , "Akciğerin Karsinoid Tümörü Kliniğimizizin On Yıllık Sonuçları," 10. ULUSAL GÖĞÜS CERRAHİSİ KONGRESİ, Turkey, 2019

B11. M. SAYAN Et Al. , "Akciğerin Sarkomatoid KarsinomlarındaPrognostik Faktörler," 10. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, Turkey, 2019

B12. A. GÖKÇE Et Al. , "Mediastinal Kitleler: Timoma Kliniğimizin Uzun Dönem Sonuçları," 10. ULUSAL GÖĞÜS CERRAHİSİ KONGRESİ, Turkey, 2019

B13. A. GÖKÇE Et Al. , "Bİ-FOKAL MEDİASTİNAL EPENDİMOM OLGUSU," 41. ULUSRARASI KATILIMLI TÜSAD KONGRESİ, Turkey, 2019

B14. M. SAYAN Et Al, "MEDİASTİNAL ŞİFT VE SOLUNUM YETMEZLİĞİNE NEDEN OLAN PULMONER LEİOMYOSARKOM OLGUSU," Türk Toraks Derneği Güz Sempozyumu Torasik Onkoloji Cerrahisinde Tartışmalı Noktalar, Turkey, 2019

B15. A. ÇELİK Et Al, "PNEUMONECTOMY WITH ATRIAL RESECTION FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER SURGICAL OUTCOME AND REVIEW OF LITERATURE," Türk Toraks Derneği'nin Uluslararası Katılımlı 22. Yıllık Kongresi, Turkey, 2019

### **C. ESERLER**

C1. Sayan M, Valiyev E, Akarsu I, Esendagli G, Korpeoglu T, Celik A. Primary pulmonary angiosarcoma presenting as Pancoast tumor. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. January 2021. doi:10.1177/0218492320988456

C2. Özkan, N. D, Baş, A, Valiyev, E, Sayan, M, Çelik, A, & Taştepe, A. İrfan. (2020). Akciğer Rezeksiyonu Sonrası Gelişen Şilotoraksın Torakoskopik Tedavisi. Gazi Medical Journal, 32(1).

C3. Özkan, N. D, Valiyev, E, Sayan, M, Kale, A, Emmez, H, & Çelik, A. (2020). Salvage Surgery for Pancoast Tumor with Vertebral Invasion. Gazi Medical Journal, 32(1)

C4. Sayan M, Bas A, Valiyev E, Celik A, Kurul IC, Aribas OK, Tastepe AI. Prognostic factors for sarcomatoid carcinomas of lung: A single-centre experience. Lung India 2020;37:506-10

C5. Sayan M, Akarsu I, Tombul İ, Kankoç A, Özkan D, Valiyev E, Celik A, Cüneyt Kurul İ, Kadir Aribas O, İrfan Taştepe A. The prognostic significance of the systemic immune-inflammatory index in surgically treated non-small cell lung cancers. Curr Thorac Surg. 2020; 5(3): 103-107

C6. Sayan M, Valiyev E, Türk Satır M, Baş A, Çelik A, Kurul Cüneyt İ, et al. Determination of prognostic factors of surgically treated pathological Stage IIIA non-small cell lung cancer. Turk Gogus Kalp Dama 2020;28:496-504

C7. Sayan, M, Valiyev, E, Bas, A. et al. Outcomes of Surgically Treated Patients with Stage IIB Non-small Cell Lung Cancer, a Single Center Experience. Indian J Surg 82, 639–645 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12262-020-02084-3>

C8. Bas A, Valiyev E, Ozkan ND, Tombul I, Yonat S, Sayan M, Kurul IC. A Rare Entity: Primary Pulmonary Meningioma. Turk Patoloji Derg. 2021 May 10.