

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER METASTAZLI HASTALARDA CERRAHİ
REZEKSİYON SONUÇLARI VE ETKİLİ PROGNOSTİK
FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
DR. GÖKÇE CANGEL

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AKİF TURNA

İSTANBUL
NİSAN-2012

TEŞEKKÜR

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi'nde uzmanlık eğitimimi tamamlarken;

Göğüs Cerrahisi asistanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Kamil Kaynak'a;

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman çok cömertçe bizlerle paylaşan, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanım sayın Doç. Dr. Akif Turna'ya;

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Op. Dr. Ahmet Demirkaya'ya;

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese;

Serviste beraber çalıştığım çalışma arkadaşları olmanın yanında, desteklerini ve dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Serkan Özkul'a, Dr. Burcu Kılıç'a, Dr. Osman Yakşi'ye, Dr. Elvin Hekimoğlu'ya, Dr. Nurlan Alizade'ye;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlu nöbet gecelerine güler yüzlüleriyle eşlik eden hastane ve servisimizdeki tüm hemşire, yardımcı sağlık personeli ve sekreterlere;

Hayatımın her döneminde olduğu gibi zorlu ve uzun süren uzmanlık eğitimim süresince de manevi ve moral desteklerini her zaman hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. METASTATİK AKCİĞER TÜMÖRLERİ.....	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. AKCİĞER METASTAZLARININ BİYOLOJİK DAVRANIŞLARI	4
2.4. AKCİĞER METASTAZLARINDA SEMPTOMLAR	6
2.5. AKCİĞER METASTAZLARINDA TANI.....	6
2.6. AKCİĞER METASTAZLARINDA TEDAVİ	9
2.6.1. KEMOTERAPİ.....	9
2.6.2. RADYOTERAPİ	10
2.6.3. CERRAHİ TEDAVİ.....	10
2.7.CERRAHİ TEKNİK VE İNSİZYONLAR.....	12
2.7.1. Torakotomi.....	14
2.7.2. Median Sternotomi ve Transvers Sternotomi	14
2.8. AKCİĞER METASTAZ CERRAHİSİNDE REZEKSİYON TEKNİKLERİ.....	18
2.9. AKCİĞER METASTAZLARININ CERRAHİSİ VE REZEKSİYON SONUÇLARI.....	19
2.9.1. Lenf Nodu Tutulumu	19
2.10. OSTEOJENİK SARKOM.....	24
2.12. KOLOREKTAL KANSERLER	25
2.13. MEME KANSERİ	26
2.14. TESTİS NEOPLAZMLARI	27
2.15. JİNEKOLOJİK TÜMÖRLER	27
2.16. RENAL HÜCRELİ KARSİNOM	28
2.17. MELANOM.....	28
2.18. SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	29
2.19. BAŞ VE BOYUN KANSERLERİ	30

2.20 . ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜMÖRLERİ	30
2.20.1. Ewing Sarkomu.....	30
2.20.2. Wilms Tümörü.....	30
2.20.3. Osteojenik Sarkom.....	31
2.21. TEKRARLAYAN AKCİĞER METASTAZLARI	31
2.22. METASTAZ-PRİMER BRONŞ KARSİNOMU AYIRIMI	32
2.23. PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	32
2.23.1. Yaş ve Cins	33
2.23.2 . Primer Tümörün Yerleşim Yeri ve Evresi	33
2.23.3. Hastalıksız Geçen Süre(DFI)	33
2.23.4. Preoperatif Nodül Sayısı	33
2.23.5. Rezeke Edilen Metastazların Sayısı.....	33
2.23.7. Rezektabilite	34
2.23.8. Endobronşial ve Nodal Metastazlar	34
3.HASTALAR VE YÖNTEMLER	35
4- BULGULAR	37
4.1. SAĞKALIM	41
4.1.1 Sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin incelenmesi:	42
5. TARTIŞMA	46
7-SONUÇLAR.....	53
8-KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ	67

KISALTMALAR

- BT** : Bilgisayarlı tomografi
- CEA** : Karsinoembriyonik antijen
- DLCO** : Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
- EKG** : Elektrokardiyografi
- HYS** : Hastalıksız yaşam süresi
- MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme
- KT** : Kemoterapi
- PAAG** : Arka-ön akciğer grafisi
- PET** : Pozitron emisyon tomografisi
- RT** : Radyoterapi
- SFT** : Solunum fonksiyon testi
- TĞS** : Tümör ikilenme süresi
- UAMK** : Uluslararası Akciğer Metastaz Kayıtları
- USG** : Ultrason görüntüleme
- VATS** : Video yardımcı toraks cerrahisi

TABLO LİSTESİ

Tablo I: Akciğer metastazektomisi için hasta değerlendirmesi	12
Tablo II: Farklı cerrahi insizyonların avantaj ve dezavantajları	17
Tablo III: Akciğer metastaz cerrahisinde prognostik faktörler	21
Tablo IV: Sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktörler	23
Tablo V: Akciğer metastazektomilerinde evreleme ve ortalama sağkalım süreleri	23
Tablo VI: Yumuşak doku sarkomlarında iyi prognostik faktörler	25
Tablo VII: Skuamöz hücreli baş-boyun tümörlerinde akciğer metastazlarındaki iyi prognostik faktörler	29
Tablo VIII: Tekrarlayan akciğer metastazlarında iyi prognostik faktörler	32
Tablo IX: Primer tümörlerin histopatolojik tipleri	38
Tablo X: Metastazektomi için uygulanan cerrahi kesilerin hastalara göre dağılımı	40
Tablo XI: Postoperatif Komplikasyonlar	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Cinsiyet Dağılımı.....	37
Şekil 2: Primer tümörün histopatolojik dağılımı	37
Şekil 3: Hastalısız süre.....	39
Şekil 4: Tüm Hastalarda Sağkalım	42
Şekil 5: Primeri Karsinom ve Karsinom Dışı Metastazlarda Sağkalım.....	43
Şekil 6: Çıkarılan Metastaz Sayısına Göre Sağkalım	44
Şekil 7: Adjuvan Tedavi Alan ve Almayanlarda Sağkalım	45

ÖZET

AKCİĞER METASTAZLI HASTALARDA CERRAHİ REZEKSİYON SONUÇLARI VE ETKİLİ PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Primer malign bir tümörün akciğere olan metastazları, diğer sistemik metastazlar içinde özel bir yer tutar. Metastatik akciğer tümör cerrahisinin, sağkalıma önemli katkı sağladığı bilinmektedir. Bu çalışmada, akciğer metastazlarına yaklaşımda metastazektominin yeri ve sağkalıma olan katkısı ile prognostik faktörler araştırıldı.

Ocak 2004 ile Mart 2012 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde akciğerde saptanan metastaz nedeni ile opere edilmiş 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Olgular yaş, cinsiyet, primer tümör histolojisi, pre operatif radyolojik ve kardiyopulmoner inceleme, komplet ve inkomplet rezeksiyon sayıları, ameliyat teknikleri, hastalıksız yaşam süresi, sağkalım ve prognostik faktörler açısından değerlendirildi.

Hastaların 44'ü (%51) kadın , 41'i (%49) erkek olup yaş ortalaması 51 olarak hesaplandı. Primer tümörün histopatolojik dağılımında 56 (%66) karsinom, 15 (%18) sarkom, 7 (%8) malign melanom, 5 (%6) germ hücreli tümörlü hasta bulundu.

85 hastaya 118 cerrahi girişim uygulandı. Hastalara en sık uygulanan girişim; 104 olguya (%88) torakotomi idi. İkinci girişim tipi ise, 12 olguda (%10) videotorakoskopi idi.

Çalışmamızda, akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda 3 yıllık sağkalım %85 ve 5 yıllık sağ kalım % 62,5 olarak hesaplandı. Primeri karsinom olan hastalarda 3 yıllık sağ kalım % 76 iken karsinom olmayanlarda 3 yıllık sağkalım %37 olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, primer tümörü rezeke edilmiş ve kontrol altında olan, başka bir yerde metastazı saptanmamış akciğer metastazlı olgularda, metastazektomi ile hastaların sağkalımı önemli oranda artmaktadır. Çalışmamızda, primeri karsinom olan hastalarda sağkalım, karsinom olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Sağkalımı belirleyen esas faktörlerin, primer tümörün histopatolojisi ve hastalığın yaygınlık derecesi olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Metastatik akciğer tümörleri, metastazektomi, prognostik faktörler, sağkalım

ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WHO UNDERWENT PULMONARY METASTASECTOMY

The lung metastases of a primary malignant tumor, holds a special place in other systemic metastases. Resection of metastases provides significant survival advantage. In this study, the value of metastasectomy and survival benefit provided by the procedure were investigated.

A total of 85 patients operated on for lung metastases between January 2004 and March 2012, in the Cerrahpaşa Faculty of Medicine, department of Thoracic Surgery clinic were enrolled. The patients were evaluated in terms of age, gender, primary tumor histology, pre-operative radiological and cardiopulmonary examination, the number of complete and incomplete resection, surgical techniques, disease-free survival time, survival and prognostic factors.

Forty-four patients (51%) were female, 41 (49%) were male and their mean age was 51 years. Fifty-six patients (66%) had carcinomas, whereas 15 (18%) , 7 (8%), and five (6%) patients had sarcoma, malignant melanoma and patients with germ cell tumors respectively.

A total of 118 surgical procedures were performed in 85 patients. Thoracotomy was the most common approach performed in 104 patients (88%) patients. The second type of intervention was video assisted thoracoscopic surgery in 12 patients (10%) .

In our study 3-years survival rate was 85% and 5-year survival was 62.5%. However, in patients with primary carcinoma, 3 years survivals were found as 76%, whereas 3-year survival of non-carcinoma patients had was as 37%.

As a result, in patients with lung metastases, survival was significantly increasing with metastasectomy. In our study, the survival of patients with primary carcinoma metastasis was higher than the patients with non-carcinomatous metastasis. As conclusions, histopathology of the primary tumor was found as a main prognostic factor.

Keywords: metastatic lung tumors, metastasectomy, prognostic factors, survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Vücudun çeşitli doku ve organlarından kaynaklanan malign tümörlerin başta cerrahi olmak üzere çeşitli tedavi yöntemleri kullanılarak kontrol altına alınması sonrası kesinlikle arzu edilmeyen ve tedavisinde güçlükler yaşanan konuların başında tümörün yapmış olduğu metastazlar gelir.

Seçilmiş akciğer kanserli olgularda cerrahi tedavi uygulanabilen izole beyin ve sürrenal metastazları veya bazı gastrointestinal sistem (GİS) tümörlerinde karaciğer metastazları gibi bazı özel durumlar hariç tutulduğunda tedavi seçeneği genellikle kemoterapi iken, akciğere olan izole metastazlar özel bir durum arz eder. Diğer organ metastazlarına göre cerrahi tedavi yöntemlerine daha yatkın bir klinik davranış sergilediklerinden, akciğerlere olan sınırlı metastazlara tedavi edilemez gözüyle bakılmamaktadır. Bu tür hastaların önemli bir kısmında pulmoner metastazektomi ile cerrahi tedavi şansı bulunmaktadır (1-6).

Akciğerin metastatik tümörleri, akciğer dışı herhangi bir organdan kaynaklanan ve hemotojen, lenfojen, arojen ve direk invazyon yoluyla akciğerlere yerleşen tümörlerdir. Ekstratorasik bir primer tümörden kaynaklanan akciğer metastazlarının ortaya çıkması, kanser hastası açısından dramatik ve emosyonel bir değişim meydana getirir.Tedavinin amacı ise hastalıksız ve iyi bir yaşamdan, sistemik hastalıkla beraber yaşayabilmeye döner.

Akciğer birçok malignite için en sık rastlanan metastaz bölgesidir.Özellikle gastrointestinal sistem maligniteleri ve osteosarkomlar sıklıkla akciğere metastaz yapar. Primer tümörü kontrol altında olan ve sadece akciğer metastazı bulunan hastalarda yapılan metastazektomi ameliyatının sağkalım ve hayat kalitesi açısından yarar sağladığı gösterilmiştir. (7,8). Ancak, bu konuda tam açıklığa kavuşmamış bir çok nokta bulunmaktadır. Akciğer metastazektomisi ile, anlamlı olarak uzun dönem sağkalım sağlandığını gösteren, çalışmalar mevcuttur. (1,7,8) Çalışmamız, retrospektif olarak göğüs cerrahisi kliniğimizde opere ettiğimiz akciğere olan metastazektomileri irdeleyerek, metastazektomiden yarar görebilecek hastaları tam olarak belirleyebilmektir.

Akciğere olan metastazlarda temel sorun, metastazektomiden en çok fayda görecektir hasta grubunun belirlenmesidir.Metastazektomi endikasyonları; hastada cerrahi

müdahale için risk faktörü olmaması, primer malignitenin kontrol altında olması, akciğer dışı metastaz olmaması, eğer varsa cerrahi veya diğer bir tedavi modalitesi ile kontrol edilebilecek durumda olması, lezyonların her iki akciğerde bulunması halinde bile tamamının rezeke edilebileceğinin düşünülmesi şeklinde belirtilmiştir (6,9). Çalışmamızdaki hasta seçim kriterleri literatürde önerildiği gibi olmuştur.

Akciğer metastazektomileri ile ilgili ve Uluslararası Akciğer Metastazı Kayıtları Merkezinin yaptığı büyük hasta popülasyonlu bir çalışmada, rezektabilite, hastalıksız süre ve nodül sayısının en önemli prognostik faktörler olduğu vurgulanmıştır(1).

Akciğer metastazektomisinde temel prensip, ameliyat sonrası süreçte maksimum solunum kapasitesini koruyacak şekilde metastatik lezyonların tam olarak çıkartılmasıdır. Tedavi edici cerrahinin yanı sıra, tanı gereksinimi olan, kemoterapi sonrası rezidüel nodüllerin çıkarılmasının gerektiği ve tümör yükünün azaltılması planlanan hastalarda da metastazektomi uygulanabilir.

Tüm metastazları için komplet rezeksiyon uygulanabilen hastalar, inkomplet rezeksiyon yapılabilen hastalara göre daha uzun sağkalıma sahiptirler. Rezektabl pulmoner metastazlı hastaların yaklaşık %20 ile % 40'ında 5 yıldan daha uzun sağkalımların elde edildiği gösterilmiştir.

Bu çalışmada primer tümörü kontrol altında, akciğer metastazlı hastalarda cerrahi rezeksiyon sonuçları ve etkili prognostik faktörler değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METASTATİK AKCİĞER TÜMÖRLERİ

Primer malign bir tümörün akciğere olan metastazları, diğer sistemik metastazlar içinde özel bir yer tutar. Akciğer metastazı yapan başlıca tümörler sıklık sırasına göre meme kanseri, gastrointestinal tümörler, böbrek tümörleri, malign melanom, sarkomlar, lenfoma, lösemi, germ hücreli tümörler ve nadiren de olsa over tümörleridir (10). Primer malign tümör cerrahi ve/veya radyoterapi ile lokal olarak tedavi edilse de sistemik metastazlar için uygulanacak tedavi uygulamaları tartışılmaya devam etmektedir. Vücudun herhangi bir yerindeki primer tümör, cerrahi tedavi ya da radyoterapi ile lokal kontrol edilebilmekte, sistemik metastaz gelişmesi durumunda da çoğunlukla sadece kemoterapi uygulanmaktadır. İskelet sistemindeki semptomatik metastazlarda ise ağrıyı kontrol altına alabilmek için lokal radyoterapi yapılmaktadır.

Sistemik metastazlara genellikle kemoterapi uygulanmaktadır. Metastaz nedeni ile oluşan lokal semptomların palyasyonunda radyoterapi ve cerrahi kullanılmaktadır. Kemoterapi, sistemik metastazlar için en etkin tedavi gibi görünse de izole akciğer metastazlarında, seçilmiş olgularda, cerrahi rezeksiyon sağkalıma oldukça yarar sağlamaktadır. Günümüzde metastazektomi, seçilmiş akciğer metastazlı olgularda standart tedavi haline gelmiştir. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %20-40 arasındadır.

2.2. TARİHÇE

Akciğerde metastaz nedeniyle ilk rezeksiyon girişimi Weinlechner ve Kronlein tarafından rastlantısal olarak yapılmıştır (104). 1883 yılında akciğere metastaz yapmış bir sarkomu başarı ile rezeke eden ve bir yıl sonra bunu yayınlayan Krönlein, bu alanda bir ilki gerçekleştirmiş; Divis 1927, Torek ise 1930 yılında yaptıkları pulmoner metastazektomilerle bu girişimi sürdürmüştür (11,12).

Barney ve Churchill 1939'da hipernefromalı bir olguda primer tümör kontrol altında iken yapılan metastazektomi sonrası ilk uzun sağkalım süresini bildirmişlerdir. Hasta 23 yıl sonra kalbe bağlı sebepler ile ölmüştür(13)

Mannix 1950' li yıllarda osteokondrom bulunan bir hastadaki multipl akciğer metastazlarını çıkarmış, Martini (1971) de osteojenik sarkomda multipl rezeksiyonların önemini vurgulamıştır (80).

Pastorino ve arkadaşları 1997'de yayınladıkları çalışmalarında, son 20 yıl içerisinde akciğer metastazlarına rezeksiyon uygulanan hastaları değerlendirerek %20-40 oranında uzamış sağkalım bildirmişlerdir.(1)

Bu cerrahi yaklaşıma olan ilgi, sağkalımı arttırdığı görülen sistemik adjuvan kemoterapinin gelişimi ile artış göstermiştir.

2.3. AKCİĞER METASTAZLARININ BİYOLOJİK DAVRANIŞLARI

Malign tümörler; hematojen, lenfojen,aerojen ve direkt invazyon olmak üzere toplam dört değişik yol ile yayılım gösterir.Tümörün biyolojik yapısı ile organizmanın buna karşı oluşturduğu direnç, yayılımın şeklini, metastazın yerleşim yerini ve genişliğini belirler (14). Malign tümörlerin çoğunda , neoplastik hücreler hemen yakınlarındaki efferent dolaşıma karışır ve karşılaştıkları ilk kapiller yatakta tutulurlar. Venöz drenajı portal sisteme olanlar hariç, diğer tüm yapıların primer tümörlerinde bu ilk kapiller yatak akciğerlerde bulunur. Bu durum, metastatik akciğer tümörlerinin neden çoğunlukla multipl, bilateral ve periferik olduklarını ve neden primer tümörün cerrahi manipülasyonundan ya da rezeksiyonundan sonra daha sık ortaya çıktıklarını açıklamaktadır. Akciğere ulaşan tümör hücreleri, kapiler endotele yapışır ve parankimi invaze ederek büyümeye başlar. Primer odaktan pulmoner dolaşıma karışan tümör hücrelerinin bazıları, kapiller yataktan önce anatomik şantlar aracılığı ile sistemik dolaşıma da yönelebilir. Hematojen yol ile sıklıkla akciğer,karaciğer, beyin ve kemik metastazları görülür. Dolaşım sırasında akciğere gelen tümör hücreleri daha çok alt loblarda kapiller endotele tutunma eğilimi gösterir (2,14).

Lenfatik dolaşım ile akciğere yayılan tümör hücreleri, çok farklı alanlarda yerleşim gösterebilir ya da meme kanserindeki lenfanjitik yayılımda olduğu gibi, tüm akciğeri diffüz olarak tutabilir.Trakeobronşial ağaç içinde aerojen yayılım olduğu bildirilmişse de , bu durum son derece nadirdir (2).

Metastazlar, tümör hücreleri ve konak hücreleri arasındaki etkileşimler sonucu gelişir. Metastatik süreç; büyüme, anjiogenez, invazyon, transport, embolizasyon,

dolaşımda canlılığın devam etmesi, çökme, ekstrasvazyon, adhezyon, proliferasyon ve metastazın metastazı şeklinde gelişir.

Büyüme ve anjiogenez: Bir tümör hücresi difüzyon ile beslenerek 1-2mm boyuta ulaşabilir. Endotelyal hücrelerin matür kan hücrelerine dönüşme süreci 'anjiogenez'tir. Anjiogenezi uyaran ve baskılayan moleküller arasındaki dengenin tümör lehine değişmesi ile tümör damarlanması oluşur. Anjiogenez ile daha fazla büyüme sağlanabilir.

İnvazyon: Bazal membran ve interstisyel doku tümör hücrelerine karşı bariyer olan ekstraselüler matriksi oluşturur. İnfiltrate lökositler, stromal hücreler, fibroblastlar ve tümör hücrelerinden salınan proteolitik enzimler bazal membran harabiyetine sebep olur. Sonuçta tümör hücreleri primer tümörden ayrılarak metastatik hastalık sürecini başlatırlar. Enzimlerin etkileşimi, mekanik faktörler, tümör hücrelerinin motilite ve kemotaksisi invazyonda önemlidir (14).

Transport: Hematojen yayılım sarkomlar için lenfojen yayılım ise karsinomlar için tipiktir. Lenfatik ve vasküler sistemler arasındaki birçok bağlantı nedeni ile tüm kanserler her iki yolla da yayılabilirler. Hematojen yolla akciğer, karaciğer, beyin ve kemik metastazları daha çok görülür. Lenfojen yolla lenf nodlarına yayılım oluşur (15).

Embolizasyon ve canlılığın devam ettirilmesi: Tümör hücreleri agregatlar yaparak dolaşıma katılırlar. Dolaşımdaki tümör hücrelerinin % 0,1'den daha az bir miktarı metastaz oluşturur. Tümör embolisinin büyüklüğü, hücrel heterojenitesi, adhezyon ve agregasyon özellikleri tümör hücresinin sağkalımını belirler (16).

Çökme, ekstrasvazyon ve proliferasyon: Tümör hücreleri dolaşıma katıldıktan sonra ilk kapiller ağda çökebilir veya bir sonrakine hareket edebilir. Akciğerde kapiller ağ fazla olduğundan çöken tümör hücreleri daha fazla canlılıklarını sürdürebilir. Endotel hücre retraksiyonu ve bazal mebran hasarı sonucu tümör hücre ekstrasvazyonu oluşur. Lokal doku faktörleri ve tümör spesifik faktörlere bağlı olarak damar dışına çıkan hücrelerin proliferasyonu gelişir (14).

Metastazın metastazı: Metastazın yeri, büyüklüğü ve şekli primer tümörün biyolojisi ve konağın direnci ile yakından ilgilidir. Tümör metastazları yıllar içinde primer tümör teşhisinden sonra belirginleşebilir. Mikrometastazlar anjiogenez inhibitörlerinin azalması ile anjiogenezin indüklenmesine kadar hazır olarak beklemektedir. Otopsi ve deneysel veriler metastazdan metastaz geliştiğini de göstermiştir (14,15).

2.4. AKCİĞER METASTAZLARINDA SEMPTOMLAR

Akciğer metastazları nadiren semptom oluşturur. Primer malignitesi olduğu bilinen bir hastanın kontrol akciğer filmlerinde soliter pulmoner nodül ya da multipl nodüllerin görülmesi metastatik akciğer hastalığını akla getirir. Paryetal plevra invazyonuna pek rastlanmadığından, genellikle ağrı yoktur. Hastaların %5'inden daha azında nefes darlığı, ağrı,öksürük ya da hemoptizi semptom olarak ortaya çıkar (2). Nefes darlığı, endobronşial tümör veya dışarıdan bası ile hava yolu obstrüksiyonu yapmış, santral yerleşimli bir metastaz varlığında görülür.Gerçek endobronşial metastazlar seyrek ve genellikle kolorektal,meme renal kanserlerde görülür.Bazen de tiroid kanserlerinde ve malign melanomlarda görülür. Nadir de olsa periferik yerleşimli sarkomatoz metastazlarda pnömotoraks görülebilir (2).

2.5. AKCİĞER METASTAZLARINDA TANI

Birçok metastatik lezyon asemptomatik olduğundan,primer malignitesi olduğu bilinen hastaların rutin olarak direkt akciğer grafileriyle takibi esastır. Takipte en sık kullanılan radyolojik tetkik akciğer röntgenidir (17). Pulmoner metastazlar; soliter,multipl ya da diffüz , miliyer opasiteler olarak görülebilir. Bilinen malignitesi olan hastada küçük, periferik yerleşimli, düzgün sınırlı nodüller metastatik hastalığı akla getirmelidir (2).

Primer tümör için cerrahi yapılırken akciğer grafisi çekilmektedir. Bu grafiler ileride gelişebilecek paraenkim nodüllerini değerlendirir iken mukayese yapmak için saklanmalıdır. Tek başına PA akciğer grafisi pulmoner metastaz tarama takibinde oldukça etkili bir tetkiktir. Direkt filmde pulmoner metastaz ile uyumlu bir lezyon saptandığında toraks bt ile lezyon hakkında ya da olası daha küçük lezyonlar hakkında detaylı bilgi edinilebilir. Ancak direkt grafilerde saptanmayan, toraks bt ile ortaya çıkarılabilen pulmoner metastazlar da söz konusudur. Yüksek çözünürlüklü BT ile 2-3 mm. boyutundaki lezyonları ortaya çıkarmak mümkündür.Ancak bu büyüklükteki lezyonların infeksiyon sekeli, granülom veya diğer parenkim değişikliklerine bağlı olma olasılığı da çok yüksektir.Bu durumda kesin ayırım ancak histopatoloji ile mümkündür ama cerrah bu boyuttaki lezyonu derin parankimal yerleşimli ise palpe edemeyebilir (2). Bu nedenle genel uygulama bu indetermine lezyonların takibi şeklindedir.Eğer büyüme olursa rezeksiyon veya diğer tedaviler planlanabilir.

Günümüzde helikal BT taramaları yaygın kullanılmaktadır. Bunlar göğsün ince kesitler şeklinde görüntülenmesini sağlar ve geleneksel BT taramasına göre % 20-25 daha fazla nodülün saptanmasını sağlar. Yüksek rezolusyonlu helikal BT taramasıyla, lezyonların intraoperatif manual palpasyonla saptanmasını karşılatıran büyük retrospektif çalışmalar, BT' nin % 78-82 duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. BT tek başına rezeksiyona kılavuzluk etmesi için kullanılıyor ise, hastaların yaklaşık % 22'sinde palpasyon ile fazladan malign nodüller saptanmaktadır. Helikal BT taraması, eğer amaç bütün saptanabilen metastazların rezeksiyonu ise, elle akciğer palpasyonu gereksinimini ortadan kaldıracak kadar duyarlı değildir. Bu konu, akciğerin elle palpasyonunun mümkün olmadığı minimal invazif yaklaşımla yapılan akciğer metastazektomi operasyonlarında önemlidir.

Helikal BT taraması, çapı 6 mm'nin altındaki nodülleri göstermez. Metastatik lezyonun boyutuna oranla BT taramasının duyarlılığı azalır. 10 mm'den daha büyük lezyonlar için duyarlılık % 100 dür. Fakat 6-10 mm arasındaki lezyonlar için duyarlılık sadece % 66'dır. Elle palpasyon akciğerin yüzeyindeki 2 mm'lik nodülleri ve lobun santral kısmındaki 4 mm'lik nodülleri saptayabilir. Şüphesiz ki eğer nodüllerin sayısı operasyonun uygulanabilirliğine engel oluyorsa, BT taraması cerrahiye engelleyebilir.

Metastatik hastalığı primer akciğer kanserinden ayıran patognomonik radyolojik özellik yoktur. Metastatik nodüller genellikle düz kenarlı ve kenarları belirgin küresel birikintiler şeklinde görülürler. Yerleşimleri sıklıkla subplevraldır ve akciğer alanlarının dış üçte birlik kısmında bulunurlar. Multipl nodüller varsa, metastatik hastalık olasılığı anlamlı şekilde artar. Saplı şeker (lolipop) diye adlandırılan nodüller, yuvarlak nodüller olup, terminal pulmoner arter dalının son kısmında yer alırlar. Bunlar, metastatik bir süreç olduğuna dair kuşkunun uyanmasına neden olurlar. Primer akciğer kanseri ise bunun tersine, düzensiz sınırlara ve yandaş çizgisel dansitelere sahiptir.

Radyolojik olarak akciğer metastazlarının özellikleri spesifik değildir. Primer hastalıkla eşzamanlı ortaya çıkan akciğer parenkim nodülleri genelde metastatiktir. Radyolojik olarak kitle hacmi, büyüme hızı, sayı, nodül sınırları ve kavitasyon gibi özellikler bize yardımcı olacaktır.(18)

Kalsifikasyon genellikle benign hastalıkların radyolojik bulgusudur. Ancak osteosarkom, kondrosarkom, sinovyal sarkom, dev hücreli tümör, papiller ve müsinöz karsinomların metastatik nodüllerinde kalsifikasyon görülebilir. Kemoterapi ve

radıyoterapi sonrası da nodüllerde kalsifikasyon olabilir. Aynı şekilde kavitasyon bulgusu apse, aspergillom, tüberküloz, kollajen doku hastalıkları gibi benign patolojilerde sık görülse de akciğer metastazlarında %4 oranında karşımıza çıkmaktadır. Kavitasyon gösteren metastatik lezyonda tümör büyüme hızının yüksek olduğu ve santral nekroz olduğu söylenebilir. Ayrıca metastatik lezyonun kavitesinin cidarı kalın ve düzensizdir.(18,19)

Daha önce malignitesi olan bir hastada yeni bir radyolojik nodülün görülmesi, olguların üçte ikisinden çoğunda kanser anlamı taşır. Olasılık nodül büyüklüğü ile orantılıdır. Toraks dışındaki bir yerde malignite öyküsü olan hastalar için, malign bir soliter pulmoner nodül olasılığı 1 cm. den küçük nodüller için % 67 ve 3 cm.'den daha büyük nodüller için % 91 olmaktadır (20). 3 cm.'den küçük bütün lezyonlar için nodülün primer akciğer kanseri veya ekstratorasik metastaz olma şansı genellikle eşittir. Çapı 3 cm.'den daha büyük nodüller için, primer akciğer kanseri olma olasılığı daha fazladır.

Manyetik rezonans görüntüleme teknikleri, akciğer metastazlarının belirlenmesinde BT kadar hassas olmakla birlikte buna fazla bir katkısı yoktur.Bu nedenle parenkim içi metastazların değerlendirilmesinde rutin kullanımı önerilmemekte, ancak posterior mediasten, nöral foramen ya da büyük damarları tutan metastazlarda yararlı bilgiler vermektedir.

Diğer tanı yöntemleri arasında, kullanımı son yıllarda giderek artan tüm vücut 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG PET) sayılabilir. Bu yöntem, özellikle yumuşak doku tümörlerinde tedavi sonrası pulmoner metastaz araştırılmasında uygulanmaktadır. Lucas ve arkadaşları, 1998 yılında akciğere metastaz yapmış yumuşak doku sarkomu bulunan 62 hastayı inceledikleri çalışmalarında, pulmoner metastazın ortaya çıkarılmasında FDG PET'in duyarlılığının %86,7 ve özgüllüğünün ise % 100 olduğunu bildirmişlerdir (22). PET ile akciğerdeki parenkim nodüllerinin karakteristiği primer hastalık ile birlikte değerlendirilmelidir. Örneğin, renal hücreli kanserlerin akciğerdeki metastatik nodüllerinde tutulum düşük ya da hiç olmamaktadır. Aksine kolonun adenokanseri metastazında tutulum belirgindir. PET'in diğer bir faydası da metastatik hastalığın sadece akciğerde olup olmadığını gösterebilmesidir. Akciğer metastazektomisi için gerekli kriterlerden birisi olan akciğer metastazının izole olması kriteri değerlendirilmiş olur. Unutulmaması gereken diğer bir özellik ise 7mm'den

küçük nodüllerde PET'in yeterli değerlendirmeyi sağlayamadığıdır. O halde PET, hastanın primer tümörüne ve metastatik olduğu düşünülen nodüllerin boyutuna göre yapılacak bir değerlendirme sonunda tercih edilmelidir (22,23).

Klinik evre 1 ve 2'de yer alan primer akciğer karsinomları, özellikle primer tümörün skuamöz hücreli karsinom ya da adenokarsinomu olması durumunda, soliter metastazları taklit edebilir. Bu iki histolojik tipe özgü olmak koşulu ile, söz konusu durumlarda lobektomi ve lenf bezi diseksiyonu uygulanması yerinde olacaktır. Yüksek riskli hastalarda, transtorasik ince iğne aspirasyonu ya da videotorakoskopik wedge rezeksiyon ile tanı ve evreleme yapılabilir. Akciğere lenfanjitik yayılım sonucu diffüz infiltratif görünüm oluşturmuş kanserlerde de enfeksiyonu dışlayabilmek için çoğu kez akciğer biyopsisi gerekli olmaktadır.

2.6. AKCİĞER METASTAZLARINDA TEDAVİ

Metastatik akciğer kanserli hastaların büyük çoğunluğu multipl organ metastazı ya da rezeke edilemeyecek pulmoner ya da plevral metastaza sahiptir. Bu gruptaki hastalarda tedavi yaklaşımı; sistemik olarak hastalığın kontrolü ya da semptomların palyasyonuna yöneliktir.

Radyoterapi ya da kemoterapi sıklıkla kullanılmasına rağmen tamamen tedavi olasılığı düşüktür. Primer tümör kontrolü sağlanmış ve akciğer ile sınırlı metastaza sahip hastalarda görülebilen ya da palpe edilebilen tüm metastatik lezyonların komplet rezeksiyonu primer tümörün histolojisi ne olursa olsun genellikle uzun dönem sağkalım ile ilişkilidir (23).

2.6.1. KEMOTERAPİ

Primer tümörün tedavisinden sonra gelişen pulmoner metastazlarda kemoterapinin değeri tartışmalıdır. Primer osteojenik sarkoma için cerrahi rezeksiyon ve adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda pulmoner metastaz gelişme insidansının sadece cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalara göre daha düşük olduğu, 1991 yılında Pastorino, Gorrin ve 1992 yılında Skinner ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmalarda gösterilmiştir (24-25). Preoperatif kemoterapi ve sonrasında cerrahiden oluşan multimodal tedavi yaklaşımı ile ilgili olarak 1997 yılında Bacci ve arkadaşları pulmoner metastaz ile birlikte prezente olan 23 ekstremite osteojenik sarkomalı hastanın sonuçlarını yayınlamıştır (26). Üç hastada kemoterapiden sonra tam yanıt sağlanmıştır.

Dört hastada ise metastazlar çıkarılamaz olarak kalmıştır. Bu hastalarda sadece primer tümör için rezeksiyon uygulanmıştır. Onaltı hastada kemoterapi verildikten sonra primer ve metastatik tümör için eş zamanlı rezeksiyon uygulanmıştır. Onbeş hastada komplet rezeksiyon sağlanabilmiştir. Sonuç olarak; 18 (%78) hastada ortalama 30 aylık sağkalım ve 10 (%55) hastada hastalıksız yaşam sağlanabilmiştir. Sağkalım; primer ve metastatik türde kemoterapi etkisi olan nekroz ile kuvvetle korelasyon göstermiştir. Kemoterapiden sonra uygulanan rezeksiyonun komplet olup olmamasının sağkalımı anlamlı derecede etkilediği bulunmuştur (26).

Germ hücreli tümörler gibi kemosensitif tümörlerde, pulmoner metastazektomi öncesi kemoterapi düşünülebilir. Yumuşak doku sarkomu gibi daha az kemosensitif tümörlerde klinik olarak karar vermek daha güçtür. Çünkü bu tümörlerde kemoterapi ile metastazların küçülmesi veya kaybolması sık olmadığı gibi, kemoterapi kesildiği zaman nüks görülebilmektedir.

Cerrahi olarak çıkarılamayacak akciğer metastazlarında kemoterapi verilerek rezektabl hale gelmesi sağlanabilir. Kemoterapiye dirençli multiple akciğer metastazlı olgularda cerrahi ile tümör yükü azaltılarak kemoterapi etkinliği artırılabilir. Kemoterapinin yarar sağlamadığı bazı olgularda palyasyon amacı ile cerrahi uygulanabilir. Metastatik lezyonlar kalp ve mediastene bası yapıyorsa, hemotoraks veya tansiyon pnömotoraksa neden oluyorsa cerrahi ile palyasyon sağlanabilir. Ancak bu olgularda cerrahi mortalite ve morbidite oldukça yüksektir (23).

2.6.2. RADYOTERAPİ

Radyoterapi pulmoner metastazların tedavisi için nadir olarak kullanılır. Günümüzde radyoterapi; yaygın plevra tutulumu ve kemik metastazı gibi ilerlemiş metastazlara bağlı semptomların palyasyonunda kullanılmaktadır. Osteojenik sarkomlarda profilaktik akciğer ışınlaması uygulaması yapılmış, ancak adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarla benzer şekilde pulmoner rekürrens izlenmiştir (2).

2.6.3. CERRAHİ TEDAVİ

Günümüzde; akciğer metastazlarında cerrahi rezeksiyon, uygun olarak seçilen hasta gruplarında standart bir tedavi edici işlem olarak kabul edilmekte ve birçok göğüs cerrahisi kliniğinde rutin olarak uygulanmaktadır.

Metastazektominin tedavi edici değeri ve seçilmiş olgularda potansiyel olarak küratifiği; çok uzun zaman içerisinde ve yavaş yavaş kabul görmüştür. Bunlara ek olarak, sistematik olarak metastazektomi; multipl ya da bilateral lezyonlarda uzun dönem sağkalım beklentileri ile sadece çok az merkezde yapılmaktadır ve adjuvan kemoterapi, cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırması gerekçesiyle hala daha gündemdedir(6).

Akciğer metastazlarının rezeksiyonu için gerekli kriterler ilk olarak 1958 yılında Ehrenhaft ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (27). Kriterler belirlenir iken hastaların uygulanacak rezeksiyondan en iyi şekilde fayda görmeleri amaçlanmıştır. Daha sonra ayrıntılı olarak, Mountain ve arkadaşları 1984 yılında, Pastorino ve arkadaşları ise 1997 yılında bu kriterleri geliştirerek yayınlamıştır (1,2,28,29).

Akciğer metastazlarının rezeksiyonu için gerekli kriterler şunlardır :

- a. Primer tümörün kontrol altında olması,
- b. Toraks dışı metastazların olmaması,
- c. Pulmoner nodüllerin metastaz ile uyumlu olması,
- d. Planlanan cerrahi ile metastaz ile uyumlu bütün lezyonların çıkarılabilmesi için lezyonların potansiyel olarak rezektabl olması,
- e. Postoperatif dönem için kalacak akciğer fonksiyonunun önceden belirlenmesi.

Parsiyel ya da komplet rezeksiyon için diğer endikasyonlar:

- a. Tanı gereksinimi,
- b. Kemoterapi sonrası rezidüel nodüllerin çıkarılması,
- c. Tümör belirteçleri ya da immunhistokimyasal çalışma için gerekli dokunun sağlanması,
- d. Tümör yükünün azaltılmasıdır .

Metastaz cerrahisi planlanan olgular muayene ile, laboratuvar ve radyolojik olarak değerlendirilmelidir. **(Tablo 1)**

Tablo I: Akciğer metastazektomisi için hasta değerlendirmesi

· Rutin kan tetkikleri
· Göğüs grafisi (posteroanterior ve yan grafi)
· Bilgisayarlı toraks tomografisi
· Elektrokardiyografi
· Solunum fonksiyon testleri
· Bilgisayarlı batın tomografisi
· Bilgisayarlı beyin tomografisi
· Kemik sintigrafisi
· Pozitron emisyon tomografisi

Hastalara preoperatif kardiyak ve pulmoner değerlendirme yapılmalıdır. Preoperatif kemoterapi alan hastalar ve akciğer kapasitelerinde bozukluk beklenen hastalar solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilmelidir. Bu amaçla solunum fonksiyon testi, karbonmonoksit difüzyon kapasite testi (DLCO), oksijen tüketim testleri(VOmax) yapılabilir. Gereğinde ekokardiyografi ve egzersiz stres testleri yapılabilir. Ameliyathanede direk grafi ve bilgisayarlı tomografiler dikkatlice gözden geçirilmelidir. Bronkoskopi yapıldıktan sonra çift lümenli endotrakeal tüp ile entübasyon yapılmalıdır. Tüm nodüller çevrelerinde sağlam doku ile beraber çıkarılmalıdır. Nodüller doğurtulmamalıdır. Nodül periferinde canlı tümör hücreleri olabileceği unutulmamalıdır. Cerrahi sınırlar temiz olmalıdır. Cerrahi sınırlar makroskopik olarak negatif olsa da mikrometastazlar görülebilir. Bunlar kısa süre sonra lokal nüks ile karşımıza çıkarlar. Yeterli cerrahi sınır tayini genelde cerrahın tecrübesine kalmaktadır. Akciğer metastazlı olgularda mediastinal lenf nodu metastazı oldukça nadir görülmektedir. Mediastende PET/BT’de tutulum olan ya da toraks BT’de farklı boyut ve özellikte görülen lenf nodu varsa çıkarılmalı veya biyopsi alınıp donmuş kesit (İng; ‘frozen section’) ile patolojik tanı koyulmalıdır. Donmuş kesit incelemede lenf nodunda malignite lehine bulgu varsa lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (30).

2.7.CERRAHİ TEKNİK VE İNSİZYONLAR

Akciğer metastazlarının rezeksiyonu için iki ana prensip cerrahi yaklaşımı yönlendirir: Malignitenin tam rezeksiyonu ve normal akciğer dokusunun maksimum korunması. Hemen hemen bütün serilerde, metastatik hastalığın tam rezeksiyonu sadece

bir amaç değil, fakat aynı zamanda sağkalımın önemli bir belirleyicisidir. Bütün rezeksiyonlar konservatif olarak yapılır ve mümkün olduğunca çok normal akciğer dokusu bırakılır. Periferik nodüller için bu, genellikle ‘kama (İng; ‘wedge’)rezeksiyonu’ anlamına gelmektedir. Daha derinde bulunan nodüller için segmentektomi gerekebilir. Bu konservatif yaklaşım, hastayı ameliyat sonrası daha fazla kardiyopulmoner rezerv bırakarak daha iyi bir yaşam kalitesi sağlar.

Rezeksiyon için uygulanan cerrahi girişim yolları video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), monolateral torakotomi, bilateral senkron ya da ardışık-evreli torakotomi, median sternotomi ya da “*clamshell*” insizyon olarak tanımlanabilir. Bütün metastazlar rezeke edilebildiği sürece seçilen girişim yolunun sağkalım üzerine etkisi yoktur (29).

Akciğer metastazektomisinin mortalite oranı, akciğer kanseri için yapılan rezeksiyondan farklı değildir ve %0,6 ile %2 arasında değişir (1).

Santralde bulunan lezyonlarda, havayolunun tutulduğu hastalarda ve endobronşial yayılım yapmaya elverişli olan meme,kolon ve renal hücreli kanser olanlarda bronkoskopi endikasyonu bulunur (31).

Ameliyat sırasında, tek akciğer anestezisi kullanılır. Akciğerin tam atelektazisi, açık işlemlerde akciğer parankiminin uygun palpasyonunu sağlayacak ve torakoskopik eksplorasyon ve rezeksiyon tekniğine de izin verecektir. Tek taraflı hastalık için kesi seçimi kısmen tartışmalıdır. Lateral torakotomi, akciğer metastazektomisi için en sık kullanılan yaklaşımdır. Bu yaklaşım, hemitoraksın bütün bölgelerine uygun giriş sağlar ve direk görüş altında kama veya anatomik rezeksiyona izin verir.

Bazı yazarlar, tek taraflı hastalıkta median sternotomiyi tercih eder (35). Bu keside her iki akciğerin eş zamanlı muayene edilebilme, kontrlateral gizli bir hastalık varsa tanıma ve tedavi avantajı olduğu gibi akciğer fonksiyonunda kayıp ve postoperatif rahatsızlık ta azalmıştır. Median sternotominin akciğer metastazektomisindeki dezavantajı, posterior kostovertebral akciğer alanlarının ve lateral sol alt lobun ortaya konmasının zor olmasıdır.

Bilateral anterior torakotomi (İng; ‘*clamshell*’) her iki akciğerin posterior kısmında mükemmel bir cerrahi görüş sağlar, fakat postoperatif ağrının artması gibi bir komplikasyon olabilir.

Tek taraflı hastalığın tedavisinde, her iki hemitoraksın inspeksiyonu, bazı olgularda gizli tümörleri ortaya koyacaktır; ancak lateral torakotomi ile karşılaştırıldığında bu yaklaşım bir sağkalım avantajı sağlamaz.

Bilinen bilateral lezyonlar median sternotomi, ‘clamshell’ yaklaşımı veya iki evreli bilateral torakotomi yolu ile rezeke edilirler.

Diyafragmayı, göğüs duvarını, mediasten ve perikardı tutan metastatik lezyonlar genellikle rezeke edilebilir. Göğüs duvarı ve diyafragmayı kapsayan genişletilmiş rezeksiyonlardan sonraki 5 yıllık sağkalım % 25’e kadar yüksek olabilir (2). Bazı göğüs cerrahları tarafından lazerle akciğer rezeksiyonu yapılmaktadır. Lazer ile akciğer parenkimindeki yapısal bozuklukların daha az olduğu bildirilmiştir. Ancak bu yöntemde operasyon süresi uzun olup hava kaçakları daha fazla görülmektedir. Onkolojik açıdan lazer ile akciğer metastazektomisi diğer teknikler ile eşit değerdedir. Ancak lazerle rezeksiyonda cerrahi travma ve akciğer parankim kaybı mutlaka daha az olmaktadır. Ultrasonik koter akciğer metastaz cerrahisinde kanamayı kontrol etmesi yanında daha az hava kaçağı ve doku kaybı oluşturması sebebiyle yükselen bir değer olarak karşımıza çıkmaktadır (32,33).

2.7.1. Torakotomi

Akciğer kanseri cerrahisinde akciğer rezeksiyonu için kullanılan standart cerrahi metoddur.

Önceleri bilateral lezyonlarda ardışık torakotomiler tercih edilir idi (33). 1990’dan sonra daha ılımlı bir yaklaşımla küçük cilt insizyonları veya kas korumalı torakotomiler tercih edilmeye başladı. Klasik torakotomi ile karşılaştırıldığında, bu yöntemlerin toraksın kas ve sinir yapılarında daha az fonksiyon kaybına ve daha az postoperatif ağrıya neden olduğu tespit edilmiştir (35). Ayrıca plevra yapışıklıklarının daha az olması nedeni ile reoperasyonlarda daha az sorun yaşanmaktadır.

2.7.2. Median Sternotomi ve Transvers Sternotomi

Median sternotomide hasta boynundan umbilikusa kadar olan tüm göğüs ön bölümü ve yanlarda her iki aksiller hattın görülebileceği şekilde sırtüstü yatırılır. Sternum açıldıktan sonra akciğerlerin tam serbestlenmesi için her iki tarafta pulmoner ligamanlar kesilir. Ardışık olarak akciğerler söndürülerek palpe edilir. Metastazlar rezeke edilir. Kalbin yerleşiminden dolayı, sol alt loba diğer bölgelerden daha zor

ulaşılır. Sol hilusa uzanan, arka veya medial sol alt lob segmentlerine yerleşmiş metastazlarda iki aşamalı torakotomiler tercih edilmelidir. Bu tür lezyonlara median sternotomi ile müdahale edildiğinde rezeksiyon inkomplet olabileceği gibi morbidite ve gereksiz geniş rezeksiyonlar da olabilir (34,35).

Akciğer metastazektomisinde median sternotomi için kontrendikasyonlar:

- a) Obesite
- b) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- c) Diafragma elevasyonu
- d) Kardiomegalidir.

‘Clamshell’ kesisi, median sternotomi insizyonunun bir varyasyonudur. Kalp cerrahisinin erken dönemlerinde kullanılmış ve günümüzde özellikle akciğer transplantasyonu esnasında tercih edilir olmuştur. Bu insizyon oldukça geniş, ağırlı ve sternal rekonstrüksiyonun güç olabildiği bir kesidir. Her iki hemitoraks, hilus ve mediasten mükemmel değerlendirilir (36).

2.7.3. Video-Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)

Video-yardımlı torakoskopik cerrahi(VATS) torakotomi veya sternotominin daha az invazif bir alternatifidir. Lezyonların akciğerin üçte bir periferik kısmında yerleşimli olması şartı ile, hem tanısal amaçlarla hem de tedavi edici metastazektomi için VATS yaklaşımı uygulanabilir. Torakoskopik rezeksiyonun avantajları; daha rahat bir postoperatif dönem, daha kısa hastanede kalış süresi ve azalmış uzun dönem morbiditesidir. Dezavantajı ise muhtemelen torakotomi ve direkt palpasyon ile üstesinden gelinebilecek inkomplet rezeksiyon riskidir.

Birçok akciğer metastazı, akciğerin üçte bir periferinde bulunur ve bu lezyonlara torakoskopik bir yaklaşımla erişilebilir (37). Bunun için, genellikle lezyon küçük ve akciğerin dış üçte birlik kısmında yerleşmiş olmalı, endobronşial tutulum olmamalıdır. Açık yaklaşıma geçme, akciğer parenkiminin derininde yerleşen lezyonlarda veya eğer bütün kuşku uyandıran lezyonlar zamanında bulunamazsa uygundur. İnterkostal port yerlerine tümör ekiminden (İng; ‘seeding’) kaçınmak için örneğin steril bir örnek torbasına alınması gerekir.

Metastazektomiye VATS ile yapan merkezler hakkındaki eleştirilerin çoğu, bütün metastatik hastalığı tanıyabilmek için söndürülmüş akciğerin el ile palpasyonunun

zorunlu olduğuna dair inanıştan kaynaklanır (37). Bu tekniği torakoskopik yaklaşım ile uygulamak mümkün değildir. Retrospektif ve prospektif çalışmaların ortaya koyduğuna göre, VATS, akciğer metastazektomisi için uygun olmayan bir işlemdir. Çünkü bütün metastatik odakların saptanabilmesi, bütün akciğerin tam bir manuel palpasyonu yapılmadan mümkün olmamaktadır (37). Ameliyat öncesi dönemde, klasik BT taramasında görülemeyen lezyonların sayısı çok yüksek olmuştur (38). Bir prospektif çalışma, VATS yaklaşımıyla başlayan ve tam akciğer palpasyonu için torakotomi yapılarak tamamlanan 18 metastazektomide BT ve VATS'ın bütün lezyonları saptamada % 56 oranında yetersiz kaldığını ortaya koymuştur (37,38). Bu çalışma BT görüntülerinin kalitesi açısından eleştirilmiştir. Çünkü metastazektomi için VATS yaklaşımı düşünüldüğünde, yüksek kalite BT görüntülemeleri başarı için önemlidir.

Kolorektal karsinom gibi genellikle tek bir metastazı olan bazı tümör tiplerinde, torakotomide de doğrulandığı üzere, VATS çok uygun bir yaklaşım olabilir. Kolorektal kanser için VATS metastazektomisinde, akciğer nüksünün insidansının yaklaşık olarak % 20 olduğu gösterilmiştir. Bu durum açık yaklaşımlarda gözlenen bulgularla benzerlik gösterir.

Benign lezyonların, metastazların veya soliter akciğer nodülleri ya da daha önceden kanser öyküsü olan hastalarda yeni çıkan bir primerin ayırıcı tanısının yapılması için VATS, mükemmel bir tanısal yaklaşım şeklidir. Kanser öyküsü olmayan hastalar arasında, soliter pulmoner nodülün malign olma şansı % 63' tür. Daha önceden akciğer kanseri olan hastalar için malignite şansı ise % 82' dir. Bu hastalardaki soliter pulmoner nodülde en sık görülen etyoloji akciğer kanseridir. Ekstratorasik malignite öyküsü olan hastalarda malignite olasılığı % 79' dur ve akciğer kanseri ya da önceki bir kanserden metastaz olma olasılığı kabaca birbirine eşittir. Her ne kadar BT taramasındaki sayısal ölçüm, şekil, büyüklük ve soliter pulmoner nodüllerin yapısal karakterleri benign lezyonun malign lezyondan ayırımında yararlı olsa da, primer akciğer kanserlerinden metastazların ayırt edilmesi henüz mümkün değildir. Rezeksiyon, tanı için en güvenilir yöntemdir ve VATS rezeksiyon, bu amaç için oldukça uygundur. VATS ile akciğer metastazektomisi yapılmış olgular olası rekürrensler nedeniyle düzenli takip edilmelidir (37).

Farklı cerrahi insizyonların avantajları ve dezavantajları **tablo II'de** özetlenmektedir.

Tablo II: Farklı cerrahi insizyonların avantaj ve dezavantajları

İnsizyon	Avantajlar	Dezavantajlar
Posterolateral torakotomi	-Standart yaklaşım -Hemitoraksın mükemmel görünümü	-Postoperatif ağrı -Sadece bir hemitoraksın değerlendirilebilmesi -Bilateral metastazlarda ikinci bir ameliyata gereksinim duyulması
Median sternotomi	-Tek insizyonla bilateral toraks eksplorasyonu -Daha az postoperatif ağrı	-Posterior yerleşimli lezyonlarda rezeksiyon güçlüğü -Obesite,konjestif kalp yetmezliği ve KOAH'lılarda toraks ön-arka çapı artacağı için sol alt loba erişim güçlüğü
Transvers sternotomi ya da 'clamshell' sternotomi	-Tek insizyonla bilateral eksplorasyon -Bilateral toraksın mükemmel görünümü -Her iki hilus ile sol alt loba erişim imkanı	-Uzun ve geniş insizyon -Postoperatif ağrı
Videotorakoskopik cerrahi	-Minimal invazif girişim -Mükemmel görünüm -Minimal postoperatif morbidite	-Parankimdeki tüm metastazların araştırılamaması -Göğüs duvarında nüks gelişme riski -Maliyet artışı

Sarkomu olan hastalarda operasyon esnasında daha önceden tek taraflı olduğu düşünülen nodüllerin genelde bilateral ve multipl oldukları tespit edilmektedir. Tek taraflı sarkom metastazlı olguların %38-60'ında bilateral metastaz saptanmaktadır (28). Bilateral torakotomi ile median sternotomi arasında rezeksiyon sonrası sağkalım farkı yoktur(35). Primer malignitesi ne olursa olsun kama rezeksiyonu gereksinimi olan yumuşak doku sarkomlu bilateral metastazlı olgularda median sternotomi uygulanmalıdır (34,35).

2.8. AKCİĞER METASTAZ CERRAHİSİNDE REZEKSİYON TEKNİKLERİ

Akciğer metastazektomisinde amaç mümkün olduğu kadar fonksiyonel akciğer dokusunu koruyarak metastatik olduğu düşünülen tüm nodüllerin eksize edilmesidir. Cerrahi sınırlar mutlaka tümör negatif olmalıdır. Tüm nodüllerin eksizyonu için cerrahiye başlamadan önce bütün radyolojik tetkikler yeniden dikkatle değerlendirilmelidir. Cerrahi sırasında akciğer aralıklı olarak şişirilip söndürülmek suretiyle manuel palpasyon tekrarlanmalıdır. Hiler bölge lenf nodu muayene edilmeli ve şüphelenildiğinde lenf nodu diseksiyonu ile örnekleme yapılmalıdır (2,39).

Yapılacak rezeksiyonun genişliği ve tipi, nodüllerin sayısı, yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre belirlenir. Periferik yerleşimli küçük nodüller için kama rezeksiyon veya subsegmenter rezeksiyon yeterli olur. Nodül çevresinde en az 1 cm'lik sağlam akciğer dokusu bırakılmalıdır. Rezeksiyonlar mekanik stapler ile güvenli ve kolayca gerçekleştirilebilir. Santral lokalizasyondaki multipl pulmoner lezyonlarda ve primer tümörden şüphelenilen büyük soliter lezyonlarda segmentektomi veya lobektomi ile komplet rezeksiyon sağlanabilir. Frozen doku incelemesi, cerrahi rezeksiyon sınırını belirlemede önemlidir.

Pnöminektomi, metastazektomi için olağan bir seçenek değildir. Pnöminektomi yapılan akciğer metastazlı olgularla ilgili uzun süreli sağkalımlar bildirilmiştir. Seçilmiş olgularda pnöminektomi sonrası kalan akciğer kapasiteleri yeterli ise ve pnöminektomi yapma zorunluluğu var ise yapılabilir. Özellikle hilusa yerleşim gösteren metastatik lezyonlarda teknik açıdan gerekliliği de mevcutsa tercih edilmemesine rağmen yapılabilir. Özellikle malign melanomun hiler yerleşimli metastazlarda alternatif bir tedavi edici metod olmadığı için yapılabilir (2,40).

Metastatik lezyonlar komşu yapılara invaze olur ise, komşu dokular ile birlikte ‘*en bloc*’ eksizyon ile komplet rezeksiyon sağlanabilir. Göğüs duvarı, perikard veya diafragma invazyonu var ise, metastatik lezyon ile beraber invaze dokular ‘*en bloc*’ rezeke edilebilir. Bu olgularda da uzun süreli sağkalımlar bildirilmektedir (41).

Geniş ve hızla büyüyen akciğer metastazları mediastene ilerleyerek kardiyak ve damarsal yapıları pozisyonlarını bozmak veya invaze etmek suretiyle etkileyebilir. Tedavi sağlamak ve kardiyovasküler semptomların giderilebilmesi için kardiyovasküler cerrahi tekniklerin de beraberliğinde bu lezyonlara ileri girişimler yapılabilir. Ekstrakorporeal dolaşım sağlanarak kardiyak ve ana vasküler yapılara olan metastatik lezyon invazyonları ya da basıları ortadan kaldırılabilir ve rezeksiyon yapılabilir (42).

2.9. AKCİĞER METASTAZLARININ CERRAHİSİ VE REZEKSİYON SONUÇLARI

Genellikle primer tümör histolojileri farklılık gösterdiği için, akciğer metastazları için yapılmış rezeksiyon sonuçlarını değerlendirmek güçtür. Sonuçların analizi, tek bir primer histolojiye ‘meme, kolon, melanom’ ya da benzer grupta bulunan histolojilere ‘yumuşak doku sarkomları gibi’ dayanılarak yapılmalıdır. Hasta sayısı yeterli olmalıdır. Prognostik faktörler arasında yaş, cinsiyet, histoloji, primer tümörün evresi ve yerleşimi, hastalıksız yaşam süresi, preoperatif tespit edilen nodül sayısı, tek ya da iki taraflı metastaz, tümör ikiye katlanma zamanı, senkron ya da metakron metastaz varlığı sayılabilir.

Ameliyat sonrası ise rezektabilité, rezeksiyon tekniği, nodal yayılım, metastaz sayısı ve yerleşimi, rezeksiyon, torakotomi sonrası hastalıksız sağkalım süreleri araştırılarak, ileriye yönelik sağkalım analizleri yapılabilir (2,39) (**Tablo III**).

2.9.1. Lenf Nodu Tutulumu

Hiler veya mediastinal lenf nodu tutulumu, bazen akciğer metastazlarına eşlik etmektedir. Nodal tutulumun belirleyici faktörleri; prognoz ve sağkalımın belirleyicileri gibi, tam olarak anlaşılamamıştır. Hangi pulmoner metastazların ne sıklıkta bölgesel lenf nodlarına metastaz yaptıkları iyi tanımlanamamıştır ve bir tartışma konusudur. Bir otopsi çalışmasında ekstrapulmoner karsinomu olan hastalarda, mediastinal lenf nodu metastazlarının insidansı % 33 bulunmuştur. Çeşitli retrospektif çalışmalarda hiler veya mediasten lenf nodu metastazlarının insidansı % 5-28,6 bulunmuştur (43,45).

Karsinomu olan hastalardaki lenf nodu metastazları, sarkomu olan hastalardan daha sık bulunmuştur.

Çeşitli retrospektif çalışmalar, akciğer metastazektomisi sırasında yapılan sistemik bölgesel lenf nodu diseksiyonunun önemini araştırmaktadır (44). Metastazektomi geçiren hastalarda, sadece az sayıdaki makalede lenf nodu metastazının prognostik önemine değinilmiştir (45). Sarkomatoz olmayan toraks dışı primer maligniteyle ilgili serilerde lenf nodu metastazları, tam bir lenfadenektomi geçiren 70 hastada % 29 bulunmuştur. Tümör nüksü, lenf nodu metastazları olan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur. Üç yıllık sağkalım oranı, lenf nodu metastazı olanlarda % 38, buna karşın lenf nodu metastazı olmayanlarda % 69 bulunmuştur. Hiler veya mediastinal lenf nodu metastazının olması, kolorektal ve renal hücreli metastazlarda kötü sağkalımın belirtecidir. Diğer araştırmacılar bütün hücre tiplerine baktıklarında, mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağkalımın daha iyi olmaya meyilli olduğunu göstermişlerdir (45). Anlaşılmaktadır ki her bir hücre tipi için ayrı ayrı olmak üzere, nodal metastazların sağkalımla ilişkisi araştırılmalıdır.

Her ne kadar primer akciğer kanseri için kabul edilmiş standart rezeksiyon ya da tam lenfadenektomi ya da lenf nodu örnekleme olsa da, bu akciğer metastazları için her hastada gereklidir. Rutin lenf nodu diseksiyonu her zaman aynı şekilde yapılmaz. Bazı yazarlar, akciğer metastazektomisi sırasında evrelemeyi daha iyi yapmak ve tedaviye kılavuzluk etmesi için, tam mediastinal lenf nodu diseksiyonunu önermiştir (43). Çünkü bu odaklar primer akciğer kanserleri gibi aynı lenfatik drenaj modelini gösterebilir ve ayrıca lenf nodu metastazı da görülebilir. Kolon kanseri metastazlarının cerrahisi sırasında lenf nodu diseksiyonu önerilir (46).

Tablo III: Akciğer metastaz cerrahisinde prognostik faktörler

Ameliyat öncesi değerlendirilebilen prognostik faktörler	Ameliyat sonrası değerlendirilebilen prognostik faktörler
-Yaş	-Rezektabilite
-Cinsiyet	-Rezeksiyon tekniği
-Primer tümör histolojisi	-Lenf nodu tutulumu
-Genetik yatkınlık	-Metastazların sayısı
-Primer tümörün evresi	-Metastazların yerleşimi
-Primer tümörün yerleşimi	-Rerezeksiyon
-Hastalıksız yaşam süresi	-Torakotomi sonrası hastalıksız geçen süre
-Radyolojik olarak belirlenen nodül sayısı	
-Tek ya da iki taraflı metastaz olması	
-Tümör ikiye katlanma zamanı	
-Senkron veya metakron metastaz olması	

Primer tümör lokalizasyonu özellikle mezenkimal kökenli tümörlerde oldukça önemlidir. Yumuşak doku sarkomları içerisinde kondrosarkom ve embriyonel sarkomda metastazektomi ile daha iyi prognoz sağlanmaktadır. İleri evre primer tümörlü olguların akciğer metastazlarının cerrahisinde prognoz daha kötüdür (1,47).

Primer tümör tedavisi ile metastazların saptanması arasındaki süre; hastalıksız yaşam süresi(HYS) en önemli prognostik faktörlerden biridir (1,44). Bu, primer tümör tanısı alındığında saptanan akciğer metastazlarında cerrahi endikasyon olmadığı anlamına gelmez.

Tek ya da iki taraflı metastaz varlığında her iki tarafın da metastazektomi kriterlerini sağlamada yeterliliği önemlidir(1,44,47).

Cerrahi yaklaşım şekli iki taraflı metastazlarda prognostik önem oluşturur. Median sternotomi ya da iki aşamalı torakotomi yapmak nodül sayısı fazla olduğunda iyi eksplorasyon gerektirdiği için önemlidir. Metastatik nodül sayısı fazlaysa intraoperatif saptanacak nodül sayısının daha çok olabileceği göz önüne alındığında median sternotomi ile eksik eksplorasyon ve eksik cerrahi sonucunda sağkalım daha kötü olacaktır (47).

İzole akciğer metastazlarının %80'i periferik yerleşimli olduğu için 'wedge' rezeksiyon yeterli olmaktadır. Santral yerleşimli lezyonlarda lobektomi nadiren de pnömonektomi yapılabilir. Metastaz cerrahisinde rezeke edilen sınırların histopatolojik olarak negatif olması zorunludur. Rezeksiyon sınırları temiz olmadığında metastazektomi uygulanmamış hastalardan hiçbir sağkalım farklılığı sağlanamaz. Bu tür yetersiz rezeksiyonlar sonrası hastalar genelde ortalama iki yıl içerisinde kaybedilir (48).

Radyolojik değerlendirmelerde ortaya konan metastatik nodül sayısının tek başına prognoza bir etkisi yoktur. Rezeksiyon sınırları negatif olmak şartıyla 3 ya da 6 nodül bulunmasının prognostik anlamı yoktur. Ancak metastatik nodül sayısı arttıkça rezektabilite olasılığı azalmakta, mikrometastaz olasılığı artmaktadır.(49)

Tümör ikilenme zamanı kısa olan tümörlerin prognozu daha kötüdür. Hastaların %40-70'inde akciğer metastazektomisi yapıldıktan sonra nüksler meydana gelmektedir. Metastazektomi ile tekrar akciğer metastazı görülmesi arasındaki süre ortalama 4-6 yıldır. Tekrarlanan metastazektomiler ile yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir(2). Ancak dörtten fazla torakotominin hastanın sağkalımı üzerine faydası yoktur (6).

Pastorino ve arkadaşları 1997'de akciğer metastaz cerrahisinde prognostik faktörleri değerlendiren en geniş ve kapsamlı çalışmayı yapmıştır (3). Uluslararası akciğer metastaz kayıtları(UAMK) Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'dan toplanmış 5206 hastalı çalışma grubu incelenmiştir(3) ve epitelyal histoloji %43 oranla ilk sırayı almıştır. Bunu sarkomlar(%41), germ hücreli tümörler(%7) ve melanom(%6) izlemektedir.

Uzun sağkalımı belirleyen en önemli faktörler rezektabl metastaz olması, germ hücreli tümör varlığı, soliter metastaz ve hastalıksız sürenin 36 aydan uzun olmasıdır(3) **(Tablo IV)**. Bir diğer önemle vurgulanması gereken nokta ise en sık uygulanan insizyonun unilateral torakotomi olmasıdır. Aynı şekilde videotorakoskopik girişimin %2 oranı ile çok tercih edilmemesi de dikkat çekicidir (50,51,52).

Tablo IV: Sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktörler

Metastazektomide iyi prognostik faktörler
-Soliter metastaz olması
-Rezektabl metastaz olması
-Germ hücreli tümör olması
-Hastalıksız sürenin 36 aydan uzun olması

Uluslararası Akciğer Metastaz Kayıtları (UAMK) (3) esas alınarak yapılan değerlendirmeden yola çıkılarak risk faktörleri de belirlenerek 4 evre tanımlanmıştır. Evrelere göre ortalama sağkalımlar da hesaplanmıştır (Tablo V).

Risk faktörleri;

- 1) Hastalıksız yaşam süresinin 36 aydan kısa olması
- 2) 3'ten fazla nodülde metastaz

Tablo V: Akciğer metastazektomilerinde evreleme ve ortalama sağkalım süreleri

Evre	Özellikler	Sağkalım süreleri
Evre I	Rezektabl tümör, risk faktörü yok	61 ay
Evre II	Rezektabl tümör, 1 risk faktörü var	34 ay
Evre III	Rezektabl tümör, 2 risk faktörü var	24 ay
Evre IV	Rezeke edilemeyen tümör	14 ay

2.10. OSTEOJENİK SARKOM

İskeler sisteminin primer malign tümörleri arasında % 30 oranla en sık görülendir (53).Yaklaşık % 80 oranında diz çevresinde görülür. Goorin ve arkadaşları(54) tarafından da belirtildiği gibi, osteojenik sarkomlu hastaların % 80'inde, primer tümörün tedavisinden sonra adjuvan kemoterapi verilmesi ile ilgili olmaksızın, akciğer metastazı meydana gelmektedir.

Olabildiğince erken tanınması ve tedavi edilmesi gereken, yaygın metastaz yapabilme yeteneğine sahip agresif tümörlerdir. Metastazlar sıklıkla sadece akciğer ile sınırlı olduğundan,metastazektomi uzun dönem sağkalım ile ilişkilidir.

Primer tümör rezeke edildikten sonra, rutin adjuvan kemoterapi, hastalıksız sağkalımı düzeltebilir ve metastatik akciğer hastalığının ağırlığında azalma sağlayabilir.(55) Akciğer metastazları için 5 yıllık sağkalım , kemoterapinin başlangıcından ne kadar zaman sonra ortaya çıktığı ile ilgilidir. Kemoterapinin tamamlanmasından sonra lezyonlar ortaya çıktığında elde edilen sağkalım, kemoterapi devam ederken ortaya çıkan metastazlardakinden daha iyidir(6). Akciğer metastazektomisinden sonra görülen 5 yıllık sağkalım oranı %20-50 arasında değişmektedir(54,56).

2.11. YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

Yumuşak doku sarkomları mezenkimal bağ dokudan köken alan malign neoplazmlardır. Osteojenik sarkomlarda olduğu gibi yumuşak doku sarkomlarında da lokal rekürrensler sıktır ve en sık metastazlarını akciğere yaparlar (49).

Vücudun hemen her yerinde oluşabilirlerse de, % 40 oranında alt ekstremitelerde, % 20 üst ekstremitelerde, % 10 baş- boyun bölgesinde ve % 30 gövde-retroperitonda meydana gelir (58). Histopatolojik tipleri; fibrosarkom, liposarkom, malign fibroz histiositom, rabdomyosarkom, sinovyal sarkom ve leiomyosarkom şeklindedir.

Osteojenik sarkomda olduğu gibi lokal nüks sıktır ve metastaz sıklıkla akciğerlere olur. (57). Cerrahi yegane tam tedavi sağlayabilen yöntem olarak kalmaya devam etmektedir. Cerrahi yapılmaz ise, akciğer metastazlarının tanısından sonraki medyan sağkalım 15 aydır (59). Yumuşak doku sarkomu için akciğer metastazektomisinden sonraki 5 yıllık sağkalım oranları, % 25-35 oranında değişmektedir (59). Farklı çalışmalar arasında daha iyi sağkalım ile ilgili faktörler uzun hastalıksız süre, düşük

malignite derecesine sahip tümör(düşük gradlıtümör), tümör boyutunun iki katına çıkma süresinin uzun olması, nodül sayısının az olması, malign fibroz histiositom histolojisi ve tek taraflı hastalıktır (60).

Ulusal Kanser Enstitüsü kayıtları esas alınarak 1984’de Putnam ve arkadaşlarının ve 1989’da Jablons ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yumuşak doku sarkomlarında tespit edilen akciğer metastazlarında sağkalımı etkileyen faktörler; 20 günün üzerinde tümör ikiye katlanma zamanı, preoperatif BT’de 4 ya da daha az metastaz sayısı varlığı ve 12 aydan daha fazla hastalıksız süre olması şeklinde bildirilmiştir (59,61). Bu üç prognostik faktörün bulunduğu hastalar en iyi prognoza sahip hastalardır.

Casson ve arkadaşları komplet metastazektomi yaptıkları 58 yumuşak doku sarkomlu hastada 5 yıllık sağkalımı %25 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada en iyi prognostik faktörler; tümör ikiye katlanma zamanının (İng;‘doubling time’) 40 günden uzun olması, tek taraflı metastaz, operasyon öncesi tomografide 3 ya da daha az nodül olması, ameliyatta iki ya da daha az nodülün rezeke edilmesidir (62) (**Tablo VI**).

Tablo VI: Yumuşak doku sarkomlarında iyi prognostik faktörler

<i>Putnam ve Jablons’un verilerine göre</i>	<i>Casson’un verilerine göre</i>
-Tümör ikiye katlanma zamanı 20 gün ve üzerinde -Preoperatif bilgisayarlı tomografide 4 ya da daha az metastaz sayısı-12 aydan uzun hastalıksız süre	-Tümör ikiye katlanma süresi 40 günden fazla olması -Tek taraflı metastaz olması -Preoperatif bilgisayarlı tomografide nodül sayısının 3 ya da daha az olması -Ameliyatta rezeke edilen metastaz sayısının iki ya da daha az olması

2.12. KOLOREKTAL KANSERLER

Kolorektal kanser, insanlarda en sık görülen üçüncü kanser türüdür (63). Bu hastalarda metastaz gelişimi başlıca ölüm nedeni olup, en sık metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer ve peritondur. Kolorektal kanserler genellikle lokal ya da bölgesel lenf nodlarına yayılır. Portal venöz drenajla geldiklerinde ise karaciğerde tutulur

(64,65). Akciğerler, kolorektal kanserlerin abdomen dışındaki en sık metastaz yaptığı organdır. Histopatolojik inceleme yapılmadan soliter karsinomatöz akciğer metastazı ile primer bronş karsinomu arasında kesin bir ayırım yapılamaz. Primer akciğer karsinomu ile kolorektal karsinom metastazı ayırımında moleküler belirleyicilerinden yararlanılabilir. CEA düzeyi ölçülmelidir. Nukleus CDX-2 transkripsiyon faktörü kolorektal tümör hücrelerinde bulunmaktadır ve önemlidir (64).

Her ne kadar çeşitli kemoterapötik ajanların sistemik metastazlar üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiş olsa da, kolorektal kanserlerin akciğer metastazlarına yönelik sağkalımı anlamlı derecede düzelden standart bir kemoterapi bulunamamıştır. Cesaret verici cerrahi sonuçların alınmış olması, agresif cerrahi yaklaşımın kabul edilmesine yol açmıştır. Bütün 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları % 35-45 ve % 20-30 arasında değişmektedir(65,66). Prognozu etkileyen önemli faktörler, akciğer metastazlarının sayısı, CEA seviyesi ve bölgesel lenf nodu tutulumudur(67,68).

Başka bir çalışmada kolorektal kanserli olgularda soliter akciğer metastazı varlığında ve CEA düzeyi 4ng/dl altında olması durumunda prognozun daha iyi olduğu tespit edilmiştir(69).

Daha önceden karaciğer metastazı olan olgularda akciğer metastazı geliştiğinde bu hastalar, cerrahi tedaviye aday olabilmektedir. Yazarlar metakron lezyonu bulunanların senkron lezyonu olanlara oranla daha iyi prognoza sahip olduklarını vurgulamıştır (69,70). Kolorektal kanser tedavisi tamamlanan hastalardan karaciğer ve akciğer metastazı gelişenlerde hangi metastazın önce geliştiğinden bağımsız olarak preoperatif CEA düzeyi 4-5 ng/dl'yi aşmıyorsa ve rezeksiyon ile tüm metastatik odaklar çıkartılabiliyorsa sağkalımın uzadığı bildirilmiştir(70).

2.13. MEME KANSERİ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanserinin ardından, ikinci sırada gelmektedir(71). Metastatik meme kanseri sistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (72). Meme kanseri çoğunlukla kemik, akciğer ve karaciğere metastaz yapar. Akciğer, kemikten sonra meme kanserinin en sık metastaz yaptığı organdır. Akciğer metastazlarının rezeksiyonu diğer primer malignitelerde ortak bir tedavi olmasına rağmen, meme kanserinde metastazektominin rolü tartışmalıdır (73).

Akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu standart bir uygulama değildir. Ancak primer tümörün lokal kontrolünün sağlandığı sınırlı akciğer metastazının sözkonusu olduğu seçili olgularda gündeme gelir (74). Hastaların çoğuna, kemoterapi, hormon tedavisi ve moleküler hedef tedavisi gibi diğer etkin sistemik tedaviler uygulanmaktadır. Akciğer metastazı olan meme kanserli hastalarda yaşam beklentisindeki artış kemoterapi ve antihormon tedaviye dayanmaktadır (75).

Metastazlarda, rezeksiyon ile 5 yıllık sağkalım oranı % 31-50 olmaktadır(76). Postoperatif sağkalım, bazı çalışmalarda östrojen reseptör durumundan ve hastalıksız süreden etkilenir. Hastalıksız geçen süre 12 aydan uzun ise ve östrojen reseptörü pozitif ise prognoz daha iyi olmaktadır (77,78). Daha önce meme kanseri olan hastalardaki soliter akciğer nodüllerinin primer akciğer kanserinden ayrımının güç olmasından ötürü, en iyi şekilde eksizyonel biyopsiyle tedavi edilebileceğine inanılmaktadır. Eğer doku tanısı primer akciğer kanseriyle uyumluysa, genellikle bu hastalar olası bir lobektomi için hazırlanır. Doku tanısı konduktan sonra, meme kanseri multipl metastazları için ilk sırada medikal tedavi yapılmalıdır.

2.14. TESTİS NEOPLAZMLARI

Seminomatöz olmayan testis tümörleri çoğu kez çekilen PA akciğer grafisinde'saptanan nodüller ile tanınır. Kemoterapiye hassas olan bu tümörlerde rezidüel hastalığın giderilmesi için yapılan kemoterapiden sonra sitoredüktif cerrahi uygulanabilir. Nodül çapında küçülme olması ile kemoterapi yanıtı değerlendirilir. Liu ve arkadaşları (79,80), çoğu önceden kemoterapi ile tedavi edilmiş germ hücreli tümörlerde pulmoner metastazektominin rolünü değerlendirmişler, negatif prognostik faktörler olarak; ekstratorasik metastaz, rezeke edilen dokuda canlı tümör hücrelerinin görülmesi,yükselmiş tümör marker düzeyi olarak belirlemiştir. Primer olarak kemoterapinin uygulandığı bu tümörlerde cerrahinin rolünün rezidüel kitlelerin çıkarılması ile sınırlandırılması gerektiği yönünde kanı mevcuttur (79,80). Testiküler germ hücreli tümörlerde beş yıllık sağkalım % 68-82 olarak bildirilmiştir.

2.15. JİNEKOLOJİK TÜMÖRLER

Serviks, over, endometrium kanserlerinde akciğer metastazı görülme insidansı %4-6 arasındadır. Tümör çapının 4 cm'den küçük olması ve hastalıksız geçen sürenin 36 aydan fazla olması iyi prognostik faktörlerdir. Jinekolojik tümörlerde soliter akciğer

metastazlarında metastazektominin sağkalımı uzattığı bildirilmiştir (81). Uterus kanserlerinin akciğer metastazektomisinde cesaret verici sonuçlar alınmıştır. Squamoz hücreli karsinom için % 47, servikal adenokarsinom için %33-40, endometrium adenokarsinom için % 76 ve koryokarsinom için % 86 oranında 5 yıllık sağkalım elde edilmiştir (82).

2.16. RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

Renal hücreli karsinomda akciğer metastazları genellikle çoğuldur. Değişik serilerde pulmoner metastazektomi yapılan renal hücreli kanserler için sağkalımlar değerlendirilmiştir. Renal hücreli metastazlar için yapılan akciğer rezeksiyonları % 20-50 oranında 5 yıllık sağkalım sağlamaktadır (83). Metastaz 2 cm'den küçük ve tek akciğere sınırlı ise, bu hastalar, diğer hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir (83,84). Renal hücreli kanserlerde nadiren endobronşial metastaz görülebilir (84,85). Nadiren spontan iyileşen metastazlı olgular da bildirilmiştir. Daha büyük sayı ve çaptaki nodüller, lenf nodu metastaz sayısının fazla olması, hastalıksız sürenin kısa olması ve azalmış preoperatif zorlu vital kapasite bu grupta ölüm için risk faktörleridir (86).

2.17. MELANOM

Biyolojik davranışı önceden tahmin edilemeyen bir tümördür. Malign melanomun akciğer metastazlarının sağkalımı, bu tümörün agresif davranış göstermesi ve akciğerin dışında diğer bölgelere de sistemik metastaz yapmaya eğilimli olması yüzünden kötüdür.

Harpole ve arkadaşları 1992'de melanomlu 7564 hastayı incelemişler ve bunlardan akciğer metastazı bulunan 945'ini değerlendirmişlerdir. Bunlarda yapılan rezeksiyonun şekli, histolojik tip, lenf nodu metastazı varlığı, kemoterapi uygulanmış olması, metastaz sayısı, hastalıksız geçen sürenin prognostik değer taşıyan faktörler olduğunu bildirmiştir (87). Aynı çalışmada 5 yıllık sağkalım %4 olarak hesaplanmış ancak akciğer metastazektomisi yapılabilenlerde 5 yıllık sağkalımın %20'lere ulaştığı söylenmektedir (88). İki pulmoner nodülü rezeke edilen hastalar, üç ya da daha fazla nodülü rezeke edilenlere göre daha iyi sağkalıma sahip bulunmuştur. Hastalıksız süre, tümör-negatif lenf nodları ve kemoterapiyle tedavi de iyi prognoz ile birlikte olan faktörlerdir (89).

Preoperatif iyi prognostik faktörler olan 4 ya da daha az metastatik nodül ve hastalıksız sürenin 36 ay üzerinde olduğu hastalarda dahi germ hücreli tümörler, sarkomlar ve karsinomlara bağlı akciğer metastazları ile karşılaştırıldığında melanomlarda genel olarak sağkalım sonuçları metastazektomiler sonrası oldukça kötüdür.

2.18. SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Akciğer dışındaki primer skuamöz hücreli karsinomlar akciğerlere metastaz yapabilir. Nibu ve arkadaşları (90), bu metastazların rezeksiyonu ile sağkalım süresinin uzadığını göstermişlerdir. Vücudun herhangi bir yerindeki primer skuamöz hücreli karsinomun tedavisinden sonra akciğerde soliter bir lezyon ortaya çıkarsa bunun kökeninin belirlenmesi konusunda ciddi sorunlar vardır. Bu lezyon soliter bir metastaz olabileceği gibi primer bronş karsinomu ya da benign bir lezyon olabilir. Günümüzde geçerli olan yaklaşım bütün bu lezyonların primer akciğer karsinomu gibi kabul edilmesi gerektiği şeklindedir. Torakotomi ile anatomik rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (90).

Baş ya da boyundan kaynaklanan skuamöz hücreli karsinomların %75'inde akciğer metastazı gelişmektedir. Finley ve arkadaşları 1992'de skuamöz hücreli baş-boyun kanserlerinden sonra gelişen akciğer metastazlarındaki olumlu prognostik faktörleri belirlemiştir (91). **(Tablo VII)**

Tablo VII: Skuamöz hücreli baş-boyun tümörlerinde akciğer metastazlarındaki iyi prognostik faktörler

Finley ve ark(82).; baş-boyun SCC'da akciğer metastazlarında iyi prognostik faktörler
-Primer tümörün kontrol altında olması
-Primer tümörün erken evrede tedavi edilmiş olması
-Preoperatif tek nodül olması
-Tam rezeksiyon
-Hastalıksız geçen sürenin 2 yıldan uzun olması

Komplet rezeksiyon mutlaka yapılmalıdır. Skuamöz hücreli karsinomlarda izole akciğer metastazlarında yapılan metastazektomiler sonrası 5 yıllık sağkalım ortalama

%29-43 oranında bildirilmiştir (2). Mediastinal lenf nodu tutulumu olanlarda prognozun çok kötü olduğu kabul edilmektedir.

2.19. BAŞ VE BOYUN KANSERLERİ

Baş ve boyun kanserinden kaynaklanan akciğer metastazlarının rezeksiyonundan sonra postoperatif sağkalımı, hücre tipiyle değişkenlik gösterir. Beş yıllık sağkalım oranları squamoz hücreli kanser için % 34, glandüler tümörler için % 64 ve adenoid kistik karsinom için % 84 olarak rapor edilmiştir (91).

2.20 . ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜMÖRLERİ

Hepatoma, hepatoblastom, rabdomyosarkom, nöroblastom, Ewing sarkomu gibi çocukluk çağı primer tümörleri akciğere metastaz yapmakla beraber, genellikle diğer organ metastazları ile beraberdir. Bu nedenle tedavi yaklaşımı kemoterapidir(92,93). Kemoterapiden sonra tümör canlılığının değerlendirilmesi ya da sağkalımı uzatmak için metastazektomi yapılması gerekebilir. Yetişkinlerde olduğu gibi, rezektabl metastazı olan çocuklarda akciğerdeki tüm nodüllerin çıkarılması, rezeksiyon sonrası sağkalım süresini uzatmaktadır.

2.20.1. Ewing Sarkomu

Ewing sarkomu akciğer metastazlarının sık görüldüğü bir tümördür. Rezektabl olan tüm metastazların rezeke edilmesi önerilmektedir. Rezeke edilemeyecek metastazlı olgularda prognoz kötüdür. Rezektabl metastazlı hastalarda ortalama sağkalım 28 ay iken rezeke edilemeyen metastazlı hastalarda bu süre 12 ay olarak bulunmuştur (92). Dört ya da daha az nodülü olan, kemoterapi yanıtı iyi olan hastalarda prognoz daha iyidir (92). Total akciğer ışınlamasının surveyi uzattığı ama özellikle kemoterapi yanıtının iyi olduğu hastalarda ışınlama yapmanın bu anlamda değerli olduğu bildirilmiştir (93).

2.20.2. Wilms Tümörü

Wilms' tümürlü hastalar tanı aldıklarında akciğer metastazı bulunabilir ya da primer tümörün tedavisinden sonra akciğer metastazı oluşabilir (94). Bu hastalarda akciğer metastazı taramasında PAAG'nin yeterli olduğu söylenmektedir (95). Metastazlar rezeke edilebilir. Ancak güncel yaklaşım, cerrahi, total akciğer ışınlaması ve kemoterapi kombinasyonunun uygulanmasıdır. Godzinski ve arkadaşları, kombine

tedavi yaklaşımı içerisinde yapılan metastazektomiler ile 4 yıllık hastalıksız sağkalımın %83 olduğunu belirtmiştir (96).

2.20.3. Osteojenik Sarkom

Çocukluk çağı osteojenik sarkomları tercihen akciğerlere metastaz yapar. Pulmoner metastazektomi sağkalıma önemli katkıda bulunur. Mikrometastazlar için adjuvan kemoterapi ya da radyoterapi uygulanabilir (97). Uzun sağkalım beklentisi için primer tümör ve metastazların komplet rezeksiyonu şarttır. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanması ile sağkalım daha uzun olacaktır (97,98).

2.21. TEKRARLAYAN AKCİĞER METASTAZLARI

Multipl akciğer metastazektomilerine, akciğerde izole nüksler olduğunda gereksinim duyulabilir. Bu nüksler, etkin ve güvenli bir şekilde çıkarılabilirler. İlk akciğer metastazektomisinden sonra önemli sayıda hastada akciğerde nüks oluşacaktır. Epitelyal tümörlerle ilgili yapılan bir çalışmada, ilk akciğer rezeksiyonundan sonra hastaların % 68 inde hastalık nüks etmiştir. Hastaların % 38'inde akciğer ilk nüks yeri olmuştur(90). Metastatik yumuşak doku sarkomu için yapılan küratif rezeksiyon sonrasında hastaların % 40-80 inde akciğerde metastaz tekrarlamıştır (57). Bu hastalar için tekrar akciğer metastazektomisi yapılması önerilir(99). Tekrar metastazektomisinin rolü retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. International Registry of Lung Metastases'ın raporuna göre akciğer metastazektomisi geçiren 5206 hastanın % 53'ünde nüks görülmüştür. İkinci bir operasyon geçirebilen bu 1042 hastadaki 5 yıllık sağkalım % 44 ve 10 yıllık sağkalım % 20 olmuştur. Robert ve meslektaşları 5 yıllık %48 ve Kandioler ve meslektaşları da %50 sağkalım oranları elde etmiştir (100,101). Bu raporlar birlikte değerlendirildikleri zaman, her başarılı metastazektominin hastayı klinik olarak lokal kontrol sağlanmış hale geri döndürerek, uzun dönemli sağkalım olasılığını yeniden kurduğu izlenimini vermektedir.

Bununla birlikte, tekrar rezeksiyonların sayısı arttıkça sağkalım düşer. Her metastazektomi sonrasında yarar elde edebilme olasılığı, bir önceki operasyona oranla azalır. Bütün doku tipleri için ikinci metastazektomi sonrasında 5 yıllık sağkalım % 59' dur; üç ameliyattan sonra bu % 38 ve dört veya daha fazla ameliyattan sonra sağkalım 46 ay olmaktadır (102). Bütün ölümler, rekürren tam olarak çıkarılamayan metastazlar dolayısı ile olmaktadır (102).

Tablo VIII: Tekrarlayan akciğer metastazlarında iyi prognostik faktörler

Remetastazektomilerde iyi prognostik faktörler
-Metastazın rezektabl olması
-Tümör ikiye katlanma zamanının uzun olması
-Üç ya da daha az nodül bulunması
-Hastaliksız geçen sürenin 1 yıldan uzun olması

2.22. METASTAZ-PRİMER BRONŞ KARSİNOMU AYIRIMI

Sarkom ya da diğer akciğer dışı neoplazmlardan doğan akciğer metastazlarında tanının kolaylıkla konabilmesine karşın, meme ya da kolon karsinom metastazları ile skuamöz hücreli baş ve boyun primer tümör metastazlarını primer akciğer kanserinden ayırmak güçtür. İki ya da daha fazla akciğer nodülü bulunması durumunda bunların metastaz olasılığı daha yüksek ise de, daha önce primer neoplazm tedavisi görmüş ve soliter akciğer nodülü bulunanlarda primer bronş karsinomu göz ardı edilmemelidir. Sarkomatöz olmayan histolojisi olan ya da bilateral tutulum göstermeyen tümörleri, primer tümör olarak kabul etmek ve buna göre davranmak yerinde olacaktır. Genişçe bir wedge rezeksiyon ya da medikal durumu uygunsa lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (100,103,104).

2.23. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Çeşitli tümör tiplerinde pulmoner metastazektomiden yarar görecektir hastaları belirlemek için bazı prognostik faktörler retrospektif olarak incelenmiştir. Bunlar; metastaz, hasta ve sağkalım arasındaki biyolojik iletişimi tanımlayan klinik, biyolojik ve moleküler kriterlerdir. Değişik primer tümörlerden meydana gelen akciğer metastazlarının özellikleri ve bu metastazlı hastaların rezeksiyondan sonra sağkalım oranları, büyük farklılıklar göstermektedir. Ancak, genel olarak; tümörün rezektabl, hastaliksız geçen sürenin uzun ve metastazın az sayıda ya da soliter olması gibi faktörlerin genellikle sağkalımı uzattığı bilinmektedir (1). Rezeksiyon sonrası sağkalım ile ilgili en doğru bilgiler, aynı primer tümörü bulunan hasta grupları incelenerek prognostik faktörlerin belirlenmesi ile elde edilebilir.

2.23.1. Yaş ve Cins

Yaş ve cins, çoğu zaman pulmoner rezeksiyon sonrası sağkalımı etkilemez ve genellikle prognostik faktörler olarak kabul edilmez.

2.23.2 . Primer Tümörün Yerleşim Yeri ve Evresi

Rezeksiyon sonrası sağkalım, çoğunlukla primer tümörün anatomik yerleşiminden etkilenmez. Tümörün başlangıç ya da primer evresi, biyolojik saldırganlığını yansıtmaması bakımından önem taşımakla birlikte izole pulmoner metastazlı hastalarda sağkalıma etkisi azdır.

2.23.3. Hastalıksız Geçen Süre(DFI)

Bu terim, primer tümörün cerrahi tedavi ya da radyoterapi ile kontrol altına alınmasından sonra, akciğer ya da başka bir organ metastazının ortaya çıkmasına kadar geçen zamanı tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu sürenin kısa olması, prognozun kötü olduğunu gösterir (1,41).

Hastalıksız süre, pulmoner metastaz rezeksiyonu ile akciğer veya başka bir bölgede metastaz rekürrensi arasındaki süre olarak da tanımlanır. UAMK'a göre, 36 aydan uzun hastalıksız süre, sağkalımın bağımsız göstergesi olarak düşünülmektedir(1)

2.23.4. Preoperatif Nodül Sayısı

Akciğer metastazı şüphesi olan hastaların araştırılmasında bilgisayarlı tomografi, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan bir yöntemdir (21). Bu özelliklerinden dolayı küçük nodüllerin erken tanınmasında yardımcıdır. Metastazların erkenden belirlenerek rezeke edilmelerinin , sağkalım süresini uzattığı kabul edilmektedir (1). Akciğer metastazlarının tek ya da çift taraflı olmaları rezeksiyon sonrası izlenen sağkalımı doğrudan etkilememektedir, ancak bunun yerine nodül sayısı daha kesin bir prognostik göstergedir (105,106).

2.23.5. Rezeke Edilen Metastazların Sayısı

Genellikle çıkarılan metastaz sayısı, preoperatif radyolojik yöntemlerle tespit edilenden fazladır. Özellikle osteosarkom ve yumuşak doku sarkomlarında akciğer parenkiminin dikkatli palpasyonu ile radyolojik tespite göre daha fazla nodül saptanır. Genel olarak, rezeke edilen metastatik nodül sayısının beklenenden az olmasının, postrezeksiyonel sağkalımı uzattığı kabul edilmektedir (105,106).

2.23.6 Tümörün İkiye Katlanma Zamanı

Tümörün biyolojik özelliğini yansıtan bu sürenin belirlenmesi için değişik tümör tipleri ile analiz yapılmıştır. İkiye katlanma zamanı, en az 10-14 gün aralıkla yapılan aynı radyolojik inceleme yöntemi ile metastaz çapı ölçülerek hesaplanır. Bu değerin kesin olarak belirlenmesinde matematiksel bir formül kullanılmaktadır.

Aynı histolojik tipteki tüm metastazlar aynı hızda büyümeyebilir. Tümör nodülleri arasındaki büyüme hızı farklılığı, metastazların heterojen yapısını yansıtmaktadır. Rooser ve arkadaşları (107) tümör büyüme hızları arasındaki farklılıkların tümör hücre poliklonalitesi ile açıklanabileceğini vurgulamışlardır. Tümörün ikiye katlanma zamanı, hastanın metastazların rezeksiyonu sonrası sağkalım süresini belirlediği gibi, dolaylı olarak tümörün biyolojik doğası hakkında da fikir verir (41,107).

2.23.7. Rezektabilite

Pulmoner metastazektomide komplet rezeksiyon, rezeksiyon sonrası sağkalım ile doğrudan ilişkilidir. Akciğer metastazları tam çıkartılamamış hastalardaki ameliyat sonrası sağkalım, tümörün tam çıkartıldığı hastalardan belirgin olarak daha kısadır (25).

2.23.8. Endobronşial ve Nodal Metastazlar

Akciğer metastazının mediasten nodüllerini tutması nadir görülür. Udelsman ve arkadaşları(30), yumuşak doku sarkomundan endobronşial metastazı olanlarda postrezeksiyonel sağkalımların daha kısa olduğuna değinmişlerdir. Jablons ve arkadaşları (61) da, mediasten lenf nodu tutulumu bulunanlarda ortalama sağkalım süresinin 5 ay, buna karşın nodal metastazı olmayanlarda bu sürenin 31 ay olduğunu bildirmiştir.

3.HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 2004 ila Mart 2012 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde akciğerde saptanan metastaz nedeni ile opere edilmiş 85 hasta (40 kadın,45 erkek) retrospektif olarak değerlendirildi.

Bilgiler hasta dosyaları, poliklinik kayıtları, ameliyathane kayıtları, hastane merkezi bilgi işlem kayıtlarından elde edildi. Bilgilerinde eksiklik olan hastalara telefon ile ulaşıldı. İzlem dışı olup yaşamını yitiren hastaların ölüm tarihleri öğrenildi.

Araştırmada;

1. Hastaların yaşı, cinsiyeti
2. Primer malignitenin histolojik tipi, lokalizasyonu ve tedavi şekli
3. Pre operatif kardiyopulmoner inceleme
4. Tomografide ve Pet te görünen nodüllerin sayı ve lokalizasyonları
5. Ameliyatta belirlenen nodüllerin sayı, çap ve lokalizasyonları,
6. Ameliyat teknikleri ve rezeksiyon şekilleri
7. Ameliyat sayısı, komplet ve inkomplet rezeksiyon sayıları
8. Mediasten lenf nodu tutulumu
9. Hastalıksız yaşam süresi
10. Adjuvan ve neoadjuvan tedavi uygulamaları (kemoterapi veya radyoterapi)
11. Cerrahi morbidite ve mortalite
12. Sağkalım ve takip süreleri değerlendirildi.

Ameliyata alnan hastaların tümünün primer maligniteleri daha önce cerrahi olarak rezeke edilmişti ve kontrol altındaydı. Hastalar ameliyat öncesinde, fizik muayene, PA ve lateral akciğer grafileri, rutin biyokimya incelemeleri ve elektrokardiyografi ile değerlendirildi. Tüm hastalara solunum fonksiyon testleri incelemesi yapıldı ve hastaların olası rezeksiyonlar için yeterli solunum rezervine sahip olup olmadıkları araştırıldı.Hastaların rezeksiyon sonrası en az %40 FEV₁ değerine sahip olmaları şart koşuldu.

Ameliyat öncesi yapılan fizik muayene ve rutin incelemelerde ameliyat için bir engel olmadığı saptanan olgular opere edildi. Toraks BT, ameliyat öncesi değerlendirilerek metastazların lokalizasyonları belirlendi.Tomografi raporlarında radyolog tarafından bildirilen metastaz sayısı ve yerleşimleri belirlendi.

Metastazektomi planlanan hastaların seçiminde kriterler;

- 1-Primer tümörün kontrol altında olması
- 2-Radyolojik olarak tespit edilen nodüllerin rezektabl olması
- 3-Postoperatif solunum rezervinin yeterli olması
- 4- Pulmoner nodüllerin metastazla uyumlu olması
- 5-Akciğerler dışında metastaz bulunmaması olarak belirlendi.

Hastaların çoğunda tüm vücut PET-BT tetkiki yapıldı. Beyin metastazı olmadığına teyid edilmesi için kranial MR çekildi. Cerrahi yaklaşım şekline; lezyonların yerleşimi, sayısı ve büyüklüğüne göre karar verildi.

85 hastaya 118 cerrahi girişim uygulandı. Hastalara en sık uygulanan girişim; 104 olguya (%88) torakotomi idi. İkinci girişim tipi ise, 12 olguda (%10) videotorakoskopi idi.

Cerrahi girişim olarak 53 olguda(%45) sağ torakotomi ,51 olguda(%43) sol torakotomi, 6 olguda(%5) sağ vats, 6 olguda (%5) sol vats, 2 olguda (%1) medyan sternotomi uygulandı.

17 olguda (%14) lobektomi, 2 olguda (%1) sternotomi ile bilateral wedge, 1 olguda (%0,8) pnömonektomi, 12 olguda (%10) vats ile ‘wedge’ rezeksiyon, 104 olguda (% 88) torakotomi ile wedge rezeksiyon yapıldı. Torakotomiler yedi hastada(%6) üç kez tekrarlandı.

Radyolojik olarak tüm nodüllerin görüntülenemeyeceği düşüncesiyle peroperatif dikkatli palpasyonla diğer nodüllerin varlığı araştırıldı. Palpasyonla saptanan bu nodüllerin sayı, lokalizasyon özellikleri de kayıtlardan değerlendirildi. Rezeksiyonlarda mümkün olduğunca parenkimi korumak amaçlandı. Ancak santrale yakın ve büyük lezyon olması nedeniyle 17 hastaya lobektomi ve 1 hastaya pnömonektomi yapıldı. Rezeksiyon esnasında cerrahi sınırların temiz olmasına ayrıca özen gösterildi.

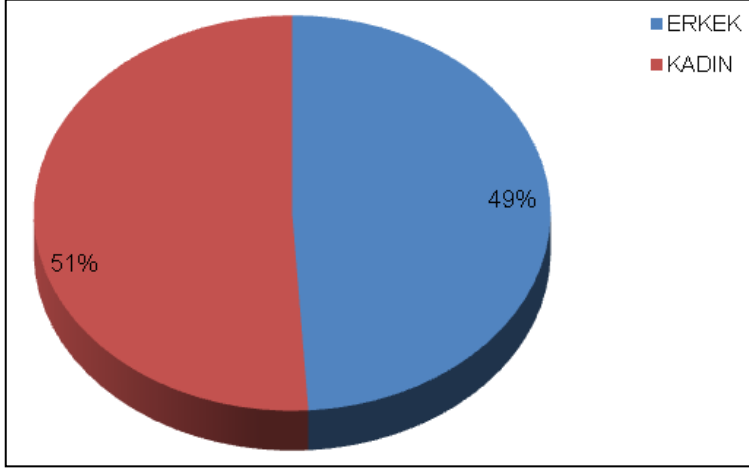
Sağkalım Analizleri ve İstatistikler:

Elde edilen tüm veriler Excell 2000 for Windows programına kaydedildi. İstatiksel değerlendirme ve analiz için SPSS 16.0 for Windows programından yararlanıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier testi uygulandı ve karşılaştırmalar için log rank analizi yapıldı.

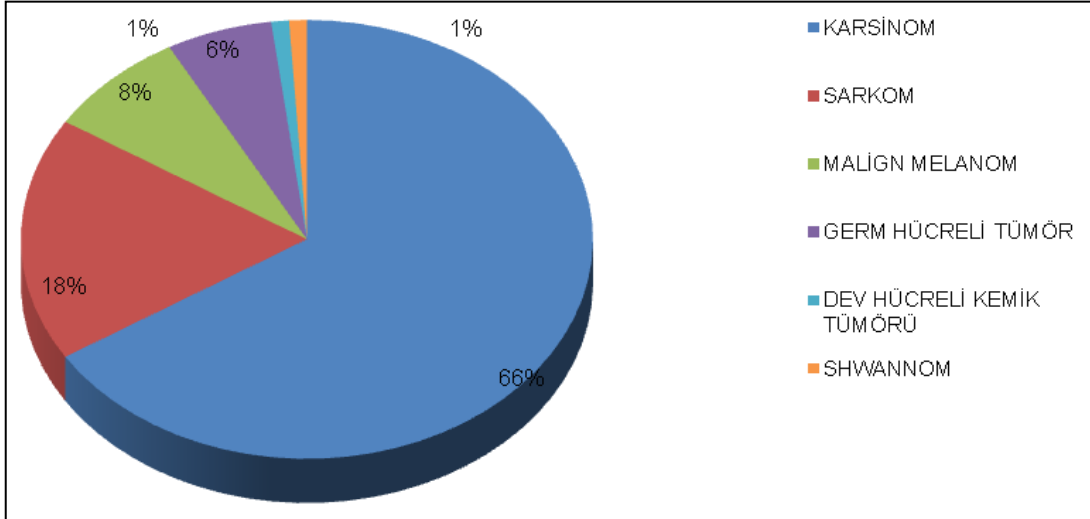
Sağkalım analizleri için başlangıç olarak hastaların operasyon tarihleri alındı. İstatiksel anlamlılık için p değerinin 0.05 den küçük olması gözetildi.

4- BULGULAR

Şekil 1: Cinsiyet Dağılımı



Şekil 2: Primer tümörün histopatolojik dağılımı



Kliniğimizde, Ocak 2004 ile Mart 2012 tarihleri arasında akciğerde saptanan metastaz nedeni ile opere edilmiş 85 hasta, çalışmaya dahil edildi. Hastaların 44'ü(%51) kadın , 41'i(%49) erkek idi. Her iki cinsiyetin dağılımı, şekil 1'de görülmektedir. Yaşları 15 ile 85 arasında değişiyordu. Ortalama yaş:51 yıl olarak hesaplandı.

Primer malignite tanısı konulan olguların tümünün primer maligniteleri daha önce cerrahi olarak rezeke edilmiş ve kontrol altında idi. Primer tümörün histopatolojik dağılımında 56 (%66) karsinom, 15 (%18) sarkom, 7 (%8) malign melanom, 5 (%6)

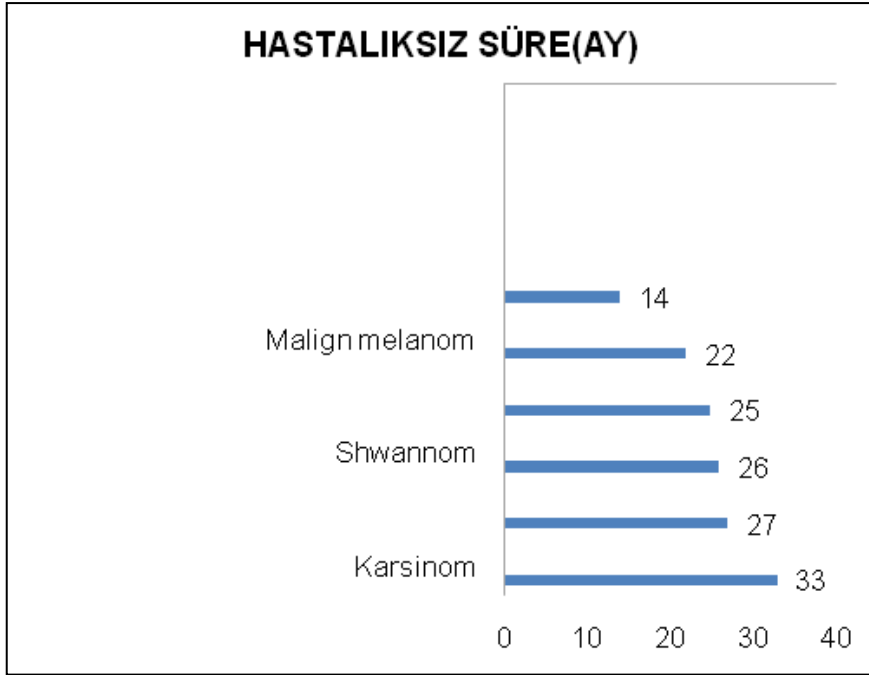
germ hücreli tümör, 1 (%1) malign shwannom, 1 (%1) kemik dev hücreli tümörlü hasta bulundu (Şekil 2).

Primer tümörün dağılımı şöyleydi: 33 olguda(%39) kolon tümörü, 15 olguda(%18) sarkom, 9 olguda(%11) meme karsinomu ,7 olguda(%8) malign melanom, 5 olguda(%6) testis germ hücreli tümörü ,4 olguda(%5) üriner sistem tümörü, 3 olguda(%4) endometrium tümörü , 2 olguda malign periferik sinir kılıfı tümörü(malign shwannom)(%2), 2 olguda(%2) tiroid tümörü,1olguda(%1) kemik dev hücreli tümör, 1 olguda parotis tümörü(%1), 1 olguda servix ca(%1), 1 olguda dil karsinomu(%1), 1 olguda trakea tümörü(%1) saptandı . (Dağılımla ilgili ayrıntılar **Tablo IX** da görülmektedir.)

Tablo IX: Primer tümörlerin histopatolojik tipleri

HİSTOPATOLOJİK TİP	SAYI	YÜZDE(%)
Kolon tümörü	33	39
Sarkom	15	18
Meme karsinomu	9	11
Malign melanom	7	8
Testis tümörü	5	6
Üriner sistem tümörü	4	5
Endometrium tümörü	3	4
Malign shwannom	2	2
Tiroid tümörü	2	2
Parotis tümörü	1	1
Kemik dev hücreli tümörü	1	1
Dil karsinomu	1	1
Serviks karsinomu	1	1
Trakea tümörü	1	1
Toplam	85	100

Şekil 3: Hastaliksız süre



Ortalama hastaliksız süre; primeri karsinom olan hastalarda 33,5 ay; sarkom olan hastalarda 25,4 ay; malign melanom olan hastalarda 22,3 ay; germ hücreli tümörü olan hastalarda 14,1 ay idi. Primeri shwannom olan tek hastada hastaliksız süre 26 ay ve yine dev hücreli kemik tümörü olan tek hastada 27 aydı (Şekil 3).

Hastaların tamamı yakın kısmı asemptomatik idi. Sadece 6 hasta öksürük, balgam ve 2 hasta hemoptizi nedeniyle değerlendirilirken nodüller tespit edildi.

Metastazektomi için uygun kriterleri sağlayan olgulara posterolateral torakotomi, vats veya median sternotomi insizyonu ile girişim yapıldı. 85 hastaya 118 cerrahi girişim uygulandı. Hastalara en sık uygulanan girişim; 104 olguya (%88) torakotomi idi. İkinci girişim tipi ise, 12 olguda (%10) videotorakoskopi idi. Cerrahi girişim olarak 53 olguda (%45) sağ torakotomi, 51 olguda (%43) sol torakotomi, 6 olguda (%5) sağ vats, 6 olguda (%5) sol vats, 2 olguda (%1) medyan sternotomi uygulandı. 12 hastaya (%10) remetastazektomi yapıldı. **(Tablo X)**

Tablo X: Metastazektomi için uygulanan cerrahi kesilerin hastalara göre dağılımı

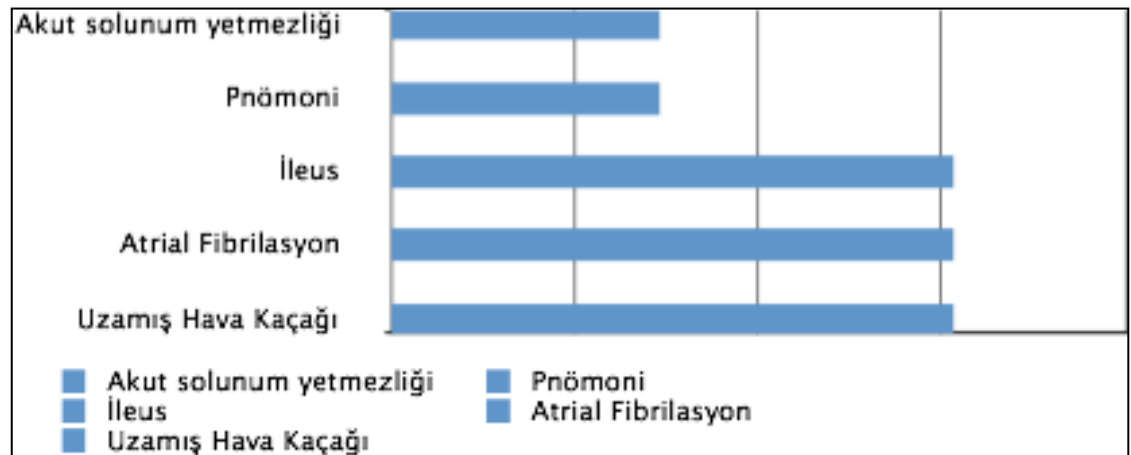
Hasta Sayısı	Sağ Torakotomi	Sol Torakotomi	Sağ Vats	Sol Vats	Median Sternotomi
İlk Metastazektomi	47(%40)	45(% 38)	6(%5)	6(%5)	2(%1)
Remetastazektomi	6(%5)	6(%5)			
Toplam	53(%45)	51(%43)	6(%5)	6(%5)	2(%1)

17 olguda (%14) lobektomi, 2 olguda (%1) sternotomi ile bilateral wedge, 1 olguda (%0,8) pnömonektomi, 12 olguda (%10) vats la wedge, 104 olguda (% 88) torakotomi ile wedge rezeksiyon yapıldı. Torakotomiler , 16 hastada(%18) 2 kez ve yedi hastada(%6) üç kez tekrarlandı. 1 hastaya(%1) 4. operasyonda sternotomi ile bilateral wedge rezeksiyon yapıldı. Lobektomi yapılan 2 hastaya(%2) göğüs duvarı rezeksiyonu ve diyafragmatik kitle eksizyonu, torakotomi ile wedge rezeksiyon yapılan 1 hastaya da(%1) ek işlem olarak posterior mediastenden kitle eksizyonu yapıldı.

Dokuz hastaya(%10) ameliyat öncesinde endobronşiyal tutulumunu görmek için bronkoskopi yapıldı. Bu hastalarda 2'sinde(%2) hastada endobronşial lezyon vardı.

Ortalama postoperatif yatış günü 3,5 gün idi. Bir hasta (%1,1), post op 4. gün solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Postoperatif 2 hastada (% 2,3) uzamış hava kaçağı, 2 hastada (%2,3) atrial fibrilasyon, 1 hastada (%1,1) pnömoni, 2 hastada(%2,3) ileus görüldü. **(Tablo XI)**

Tablo XI: Postoperatif Komplikasyonlar



Radyolojik olarak BT’de metastazla uyumlu 153 nodül tespit edilir iken ortalama nodül sayısı 1,8 ; ameliyat sonrasında tespit edilen metastatik nodül sayısı toplam 197 , ortalama nodül sayısı 2,3 olarak hesaplandı.

Cerrahi sırasında 55 (%64) hastada tomografide saptanan ile aynı sayıda, 18 (%22) hastada daha fazla, 12 (%14) hastada ise daha az sayıda nodül saptandı.

Toplam 63 hastaya (%74) PET/BT çekildi. Cerrahi sırasında 34(%54) hastada PET/ BT ile saptanan ile aynı sayıda, 17(%27) hastada daha fazla, 12 (%19) hastada ise daha az sayıda nodül bulundu.

Nodül dağılımı 53 hastada (%62) tek taraflı, 32 hastada(%38) iki taraflıydı. Primeri karsinom olan 14 olguda(%16),sarkom olan 4 hastada(%5), germ hücreli tümör olan 2 hastada(%2), malign melanom olan 1 hastada (%1), germ hücreli tümörü olan 1 hastada(%1) ve dev hücreli kemik tümörü olan 1 hastada(%1) multipl metastaz vardı.

Ameliyatta tespit edilen ortalama nodül çapı 24 mm. olup, 50 (%58) hastada 30 mm. altında, 25 (%29) hastada 30 mm. ve üzerindeydi. Dört (%5) hastada cerrahi sınırdaki tümör invazyonu vardı (R1).

Ameliyat sırasında makroskopik olarak tutumlu olan hiler veya mediastinal lenf nodlarına küretaj uygulandı. 9(%10) hastada mediastinal lenf nodu tutulumu izlendi. (%8) hastada N1(+), 2(%2) hastada N2(+) bulundu.

Primeri renal cell ca olan olan bir hastada wedge rezeksiyon yapıldıktan 3 yıl sonra mediastinoskopi yapıldı ve mediastende tutulum izlenmedi. Primeri testis ‘yolk sac’ tümörü olan bir hastaya yapılan mediastinoskopide mediastende tutulum izlendi ve 1 yıl sonra hastaya wedge rezeksiyonla metastazektomi yapıldı.

Beş(%6)olguda ise ameliyat öncesi neoadjuvan tedavi ve 63 (% 74) olguda, rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi uygulandı.

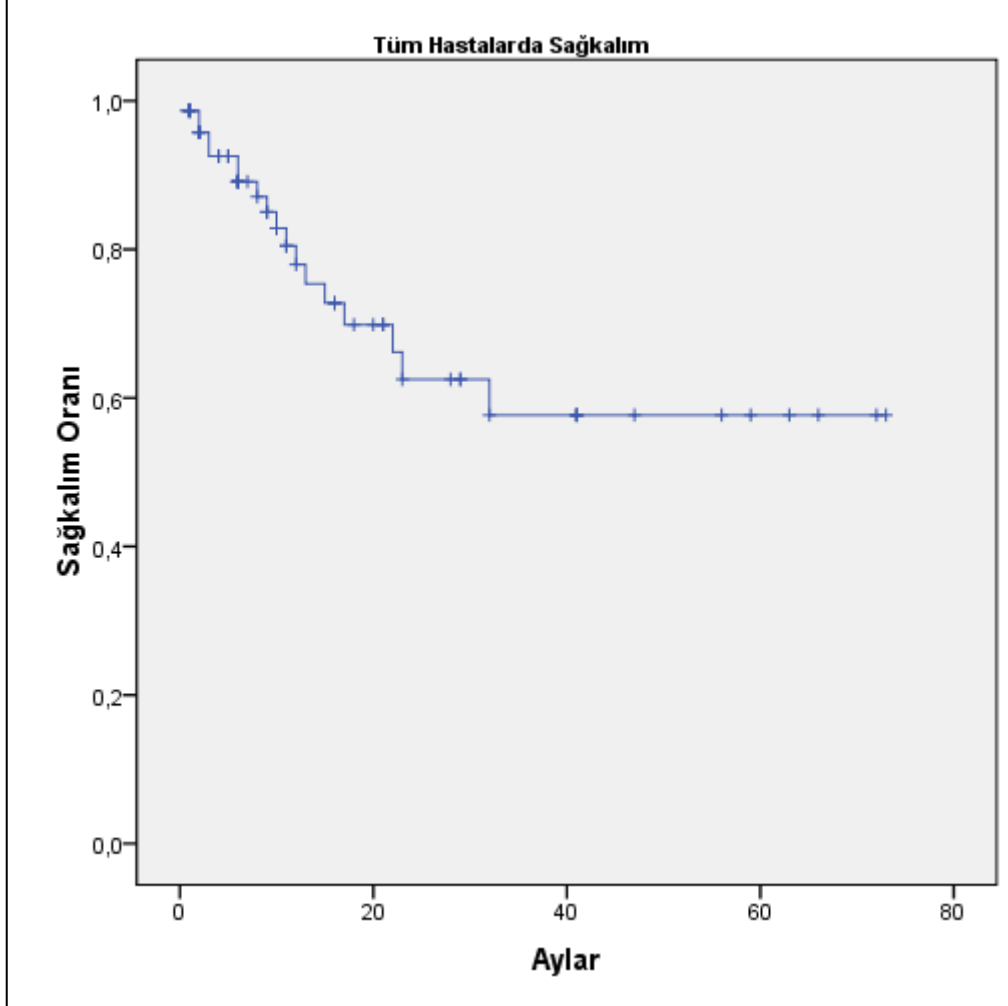
4.1. SAĞKALIM

Hastalar 0-73 ay arasında takip edildi. Ortalama takip süresi 16,6 +- 18,3 ay olarak hesaplandı.

Akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda ortalama sağkalım 48+- 4,8 ay olarak hesaplandı (% 95 Güvenilirlik aralığı: 38,59-57,44 ay).(şekil 4)

Akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda 3 yıllık sağkalım %85 ve 5 yıllık sağ kalım % 62,5 olarak hesaplandı.

Şekil 4: Tüm Hastalarda Sağkalım



4.1.1 Sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin incelenmesi:

Hastanın yaşı, cinsiyeti ve primer tümörün lokalizasyonunun, hastalıksız sürenin sağkalım üzerine etkisi tespit edilmedi.

Primerin hücre tipi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.(p=0,307)

Primeri karsinom olan hastalarda ortalama sağ kalım 54,6 ay $\pm$ 5,7 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 43,4-66,2 ay);

Primeri sarkom olan hastalarda ortalama sağ kalım 23,3 ay $\pm$ 4,6 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 14,1-32,5 ay);

Primeri germ hücreli tümör olan hastalarda ortalama sağ kalım 35 ay $\pm$ 12,6 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 10,3-59,8 ay);

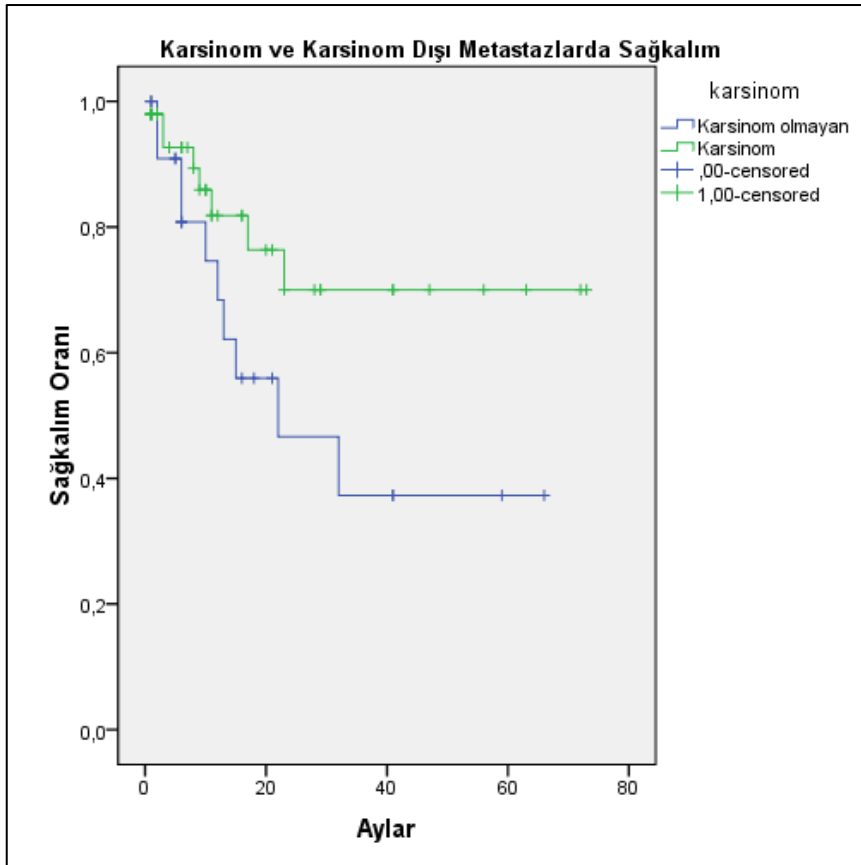
Primeri malign melanom hastalarda ortalama sağ kalım 32,7 ay $\pm$ 13,9 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 5,4-59,9 ay);

Primeri karsinom olan hastalarda ortalama sağ kalım 54,6 ay $\pm$ 5,7 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 43,4-66,2 ay) iken, primeri karsinom olmayan hastalarda ortalama sağ kalım 33,5 ay $\pm$ 6,8 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 20,3-46,8 ay) olarak hesaplandı (Şekil 5).

Primeri karsinom olan hastalarda 3 yıllık sağ kalım % 76 iken karsinom olmayanlarda 3 yıllık sağkalım %37 olarak tespit edildi.

Kaplan Meier sağkalım analizine göre, primeri karsinom olan hastalarda sağkalım, karsinom olmayanlara göre daha yüksek bulundu.(p=0,07) .

Şekil 5: Primeri Karsinom ve Karsinom Dışı Metastazlarda Sağkalım



3 ve altı metastatik nodülü olanlarda ortalama sağkalım 50,6 ay $\pm$ 5,3 ay . (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 40,3-60,9 ay).

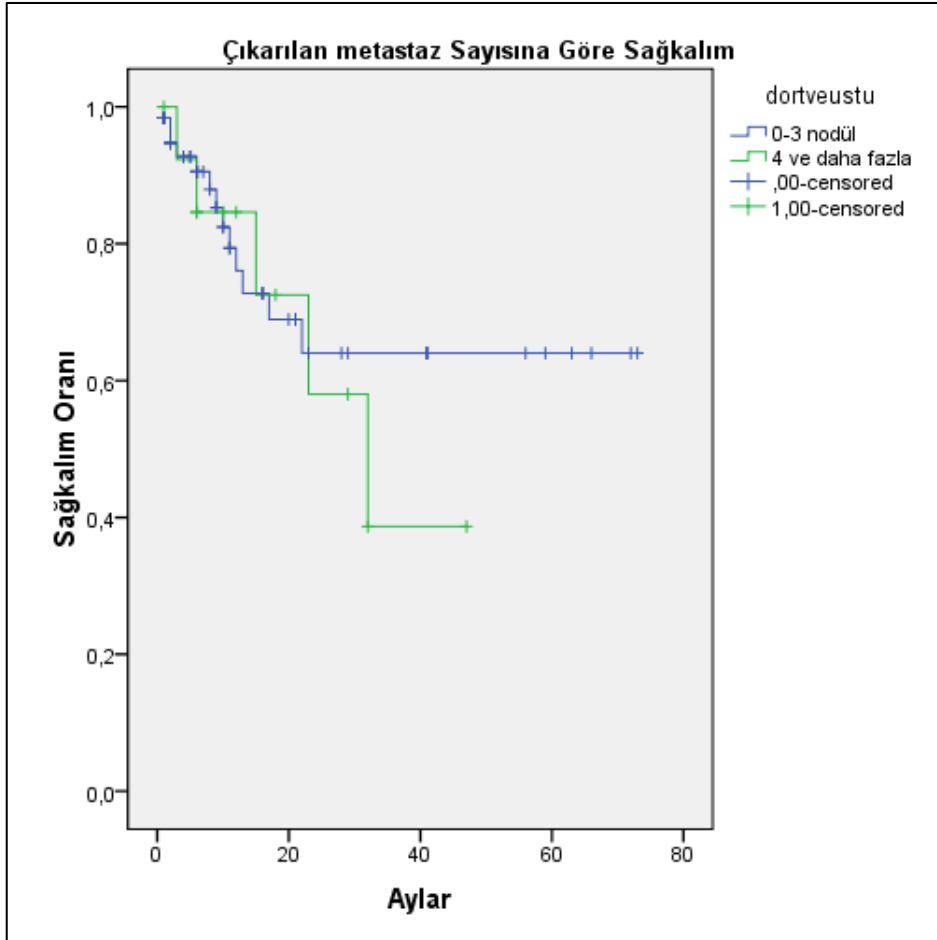
3 ve altı metastatik nodülü olanlarda, 3 yıllık sağkalım % 79,4 olarak tespit edildi.

4 ve üstü metastatik nodülü olanlarda ortalama sağkalım 30,2 ay $\pm$ 5,3 ay . (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 19,9-40,5 ay).

4 ve üstü metastatik nodülü olanlarda, 3 yıllık sağkalım % 38,7 olarak tespit edildi (Şekil 6).

Kaplan Meier sağkalım analizine göre, metastatik nodül sayısı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,59$).

Şekil 6: Çıkarılan Metastaz Sayısına Göre Sağkalım



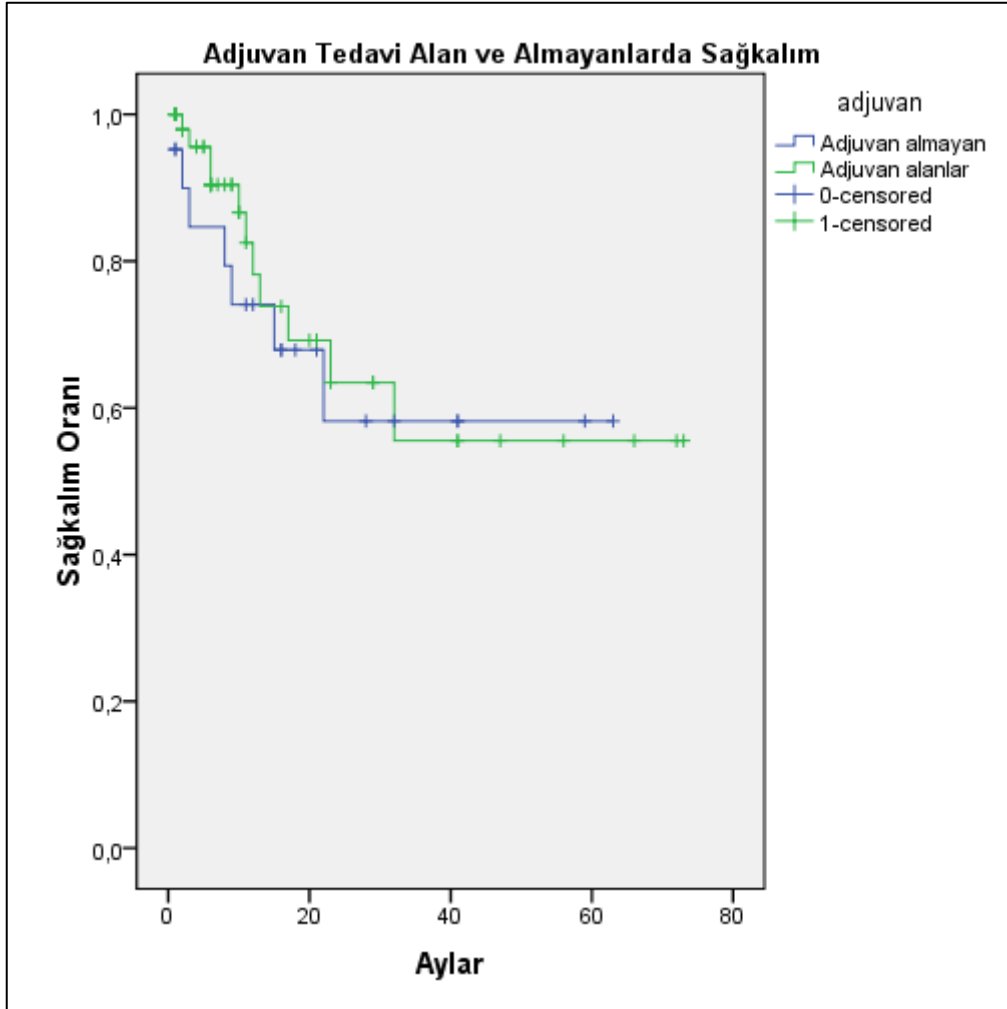
Adjuvan tedavi alanlarda ortalama sağkalım 47,5 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 35,4-59,7 ay olarak tespit edildi.

Adjuvan tedavi almayanlarda ortalama sağkalım 40,9 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 27,9-53,9 ay olarak tespit edildi. (Şekil 7)

Adjuvan tedavi alan hastalarda 3 yıllık sağkalım %63,5 iken adjuvan tedavi almayanlarda 3 yıllık sağkalım %58 olarak hesaplandı.

Kaplan Meier sağkalım analizine göre, adjuvan tedavi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,681$).

Şekil 7: Adjuvan Tedavi Alan ve Almayanlarda Sağkalım



Rezeksiyon sayısı, komplet ve inkomplet rezeksiyonun, cerrahi sınır uzaklığının, ameliyat türünün (wedge rezeksiyon/lobektomi) sağkalım üzerine etkisi bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Malign tümörü olan hastalarda sıklıkla diğer organlarda metastazlar gelişmektedir. Bunlar genellikle kontrolsüz tümörler şeklinde olup hastalığın ilerlediğinin göstergesidir. Primer tümörün lokal kontrolü, cerrahi olarak veya radyoterapi ile sağlanabilse de, sistemik metastazlar için en uygun tedavi şekli hala tam olarak anlaşılamamış ve sağlanamamıştır. Primer malign tümörlerin akciğere metastazları, sistemik metastazın bir parçası olmakla birlikte sahip olduğu özellikleri ile ayrı olarak incelenmesi gereken bir konudur.

Akciğer metastazı nedeniyle ilk cerrahi girişim 1882’de Weinlechner tarafından yapılmıştır.(104). Akciğer metastazları ile ilgili ilk klinik çalışma Alexander ve Haight tarafından 1947’de yapıldı(105). Klinik tecrübeler arttıkça akciğer metastazektomisi tümör cerrahisi içerisinde standart hale gelmiştir. Pulmoner metastazektomi 20. yüzyılın sonlarına doğru, özellikle seçilmiş hastalarda standart tedavi şekli haline gelmiştir. Akciğer metastazlarının tam rezeksiyonu ile beş yıllık sağkalımın %20-50 olduğunu bildiren yayınlar vardır(106,108,109).

Akciğer metastazlarının rezeksiyonunda, 2 ana amaç vardır: Birincisi tam tedavi sağlamak, ikincisi hastalıksız yaşam süresinin uzatılmasıdır. Bu tecrübeler ışığında metastazektomi yapılacak olgular için kriterler belirlenmiş; hastalıksız sağkalımın uzatılması ve kür sağlama amaçları çerçevesinde Göğüs Cerrahisinin önemli konuları içerisindeki yerini almıştır.

Literatürde rapor edilen çalışmaların büyük kısmında ortak özellik hasta sayısının azlığı ve takip süresinin sınırlı olmasıdır (5,15,18). Yaş, cinsiyet, primer tümör histolojisi, metastatik hastalığın genişliği, cerrahi teknikler ve ek tedavi yaklaşımları açısından heterojenlik olduğu için geniş serilerde dahi uygun bir sınıflandırma yapmak güçtür. Bu faktörler göz önüne alınarak 1997’de UAMK teşkilatı çok merkezli bir çalışma yaparak çok değişkenli analiz yöntemleri ile prognostik faktörleri tanımlamışlardır (1). Akciğer metastazı olan 5206 hastada yapılan çalışmada rezektabilite, hastalıksız dönem ve nodül sayısının anlamlı oldukları sonucuna varılarak bu faktörlere göre evreleme sistemi geliştirilmiştir (6).

Çalışmamızda farklı primer tümörlerin akciğer metastazları nedeniyle opere edilen 85 hastanın yaş, cins, primer tümör özellikleri, sekonder akciğer tümörü

özellikleri, uygulanan cerrahi metod, morbidite, mortalite, hastalıksız sağkalım özellikleri incelendi.

UAMK çalışmasında 5206 hastanın %43'ü epitelyal tümör, %42'si sarkom, %7'si germ hücreli tümör, %6'sı malign melanom ve %2 si diğer tip tümörlerdi. Bizim hastalarımıza baktığımızda benzer şekilde karsinom (%66) en sık görülen tümördü. Sarkomlar(%18), malign melanom(%8) , germ hücreli tümörler(%6), shwannom(%1) , dev hücreli kemik tümörü(%1) çalışmadaki diğer tümörler olduğu saptandı. Görüldüğü üzere çalışmamız, hastaların özellikleri nedeniyle, karsinomların çoğunlukta olduğu bir klinik çalışmadır.

Akciğer metastazlı olguların çoğu semptomatik değildir. Hastaların %5'inden daha azında nefes darlığı, ağrı,öksürük ya da hemoptizi semptom olarak ortaya çıkar.(2) . Primer tümörü tedavi edilmiş hastalarda takiplerde çekilen düz akciğer grafisi ve toraks BT ile akciğer metastaz taraması yapılabilir. Primer malignitesi olduğu bilinen bu olgularda akciğerde nodül tespit edildiğinde akciğer dışı metastaz varlığı mutlaka ekarte edilmelidir. PET/BT sistemik taramadaki yararlılığı dışında radyolojik olarak tespit edilen nodüllerin patolojik özellikleri hakkında da öngörü sağlamıştır(110) . Biz bu amaçla 63 hastaya(%74) PET/BT ile sistemik tarama yaptık. PET/BT çekilemeyen hastalarda kemik sintigrafisi, batın bt ve kranyal mr la sistemik tarama yaptık.

Özellikle toraks BT'de tespit edilen nodül sayısının cerrahi esnada tespit edilen nodül sayısından yaklaşık %22 oranında düşük olduğu bildirilmiştir (111). Çalışmamızda da benzer şekilde cerrahi sırasında 55 (%65) hastada tomografide saptanan ile aynı sayıda, 18 (%21) hastada daha fazla, 12 (%14) hastada ise daha az sayıda nodül saptandı.

Toplam 63 hastaya (%74) PET/BT çekildi. Cerrahi sırasında 34(%54) hastada PET/ BT ile saptanan ile aynı sayıda, 17(%27) hastada daha fazla, 12 (%19) hastada ise daha az sayıda nodül bulundu.

Bu neden ile torakotomi esnasında akciğer alanlarının tamamı dikkatle palpe edilmeli ve radyolojik olarak tespit edilmeyen nodüller araştırılmalıdır.Pastorino ve ark.ları da bunu önermiştir. (1) Peroperatif olarak tespit edilen nodüllerin eksizyonunun hastanın sağkalımına etkisi mutlaklıtır. Bu aynı zamanda olası remetastazektomi gerekliliğini de azaltmıştır.

Akciğer metastazlarının komplet rezeksiyonu ile ortalama % 20-50 civarında 5 yıllık sağkalım mümkün olabilir (112,113). Bu neden ile, primer tümörün rezeke edilmiş ve/veya kontrol altında olduğu, başka herhangi bir organda metastazın bulunmadığı, yeterli solunum rezervine sahip olgularda, akciğerdeki metastazların komplet rezeksiyonu ile hastalıksız uzun süreli sağkalım ve hatta tam tedavi sağlanabilir.(7,8)

Çalışmamızda akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi 48+- 4,8 ay (% 95 Güvenilirlik aralığı: 38,59-57,44 ay) olarak hesaplanmıştır. Akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda 3 yıllık sağkalım %85 ve 5 yıllık sağ kalım % 62,5 olarak hesaplandı. Bulgularımız literatürle uyumluydu.(1,2,8,47)

Lateral torakotomi, akciğer metastazektomisi için en sık kullanılan yaklaşımdır. Bu yaklaşım, hemitoraksın bütün bölgelerine uygun giriş sağlar ve direk görüş altında kama veya anatomik rezeksiyona izin verir (35). Çalışmamızda hastalara en sık uygulanan girişim; 104 olguya (%88) torakotomi idi. İkinci girişim tipi ise, 12 olguda (%10) videotorakoskopi ve 2 olguda(%1) sternotomi idi. Biz olgularımızın tamamında ayrıntılı manuel palpasyon yaptık. Bu şekilde daha önce de vurguladığımız gibi radyolojik olarak tespit edilemeyen nodüller bulunarak eksize edildi.

Metastazektomide farklı rezeksiyon tipleri uygulanmaktadır. Parenkimi mümkün olduğunca korumak esastır. Ancak parenkim korunur iken cerrahi sınırların güvenilir ve temiz olduğundan emin olmak gerekir. Parenkimin az kaybedildiği ancak cerrahi sınırların yeterince temiz olmadığı bir metastaz cerrahisinin hastaya katkısı olmayacaktır. Literatürde bildirilen lobektomi ve pnömonektomi oranları oldukça düşüktür UAMK' nın 5206 hastalık serisinde lobektomi %21, pnömonektomi % 3 olarak bildirilmiştir.(1) Marincola ve arkadaşları serilerinde % 17 lobektomi, %2 pnömonektomi uygulamışlardır (114) . UAMK'nın 5206 hastalık serisinde büyük metastazlara sahip hastalarda pnömonektomi gibi major rezeksiyonların mortalitesinin yüksek olabileceği mutlaka hatırdan bulundurulmalıdır. Koong ve ark. bu çalışmanın kayıtlarını retrospektif olarak gözden geçirmişler ve pnömonektomi uygulanan hastalarda 30 günlük mortalitenin %3,6 olduğunu görmüştür(115).

Spaggiari ve ark. tarafından yapılan çalışmada(116), büyük çoğunluğu santral lokalizasyonda olan 45 hastaya pulmoner metastaz nedeniyle pnömonektomi uyguladıklarını bildirmişlerdir. Bu seride mortalite %4.7, ortalama sağkalım 6.25 ay, 5

yıllık sağkalım % 16 bulunmuştur. Santral yerleşimli ve büyük metastaza sahip hastalarda, pnömonektomi gibi major rezeksiyonlarda yüksek mortalite olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Benzer şekilde çalışmamızda büyük rezeksiyonlardan kaçınılmış 17 olguda (%14) lobektomi, 2 olguda (%1) sternotomi ile bilateral wedge, 1 olguda pnömonektomi (%0,8) , 12 olguda (%10) vats la wedge, 104 olguda (% 88) torakotomi ile wedge rezeksiyon yapılmıştır.

Akciğer metastazektomisi güvenle uygulanabilir bir cerrahi metoddur. Literatürde cerrahi mortalitenin %1-2,6 arasında olduğu bildirilmiştir.(1,41) Çalışmamızda mortalite %1,1 olarak hesaplandı. Literatür ile uyumluydu.(1,8,41)

Akciğer metastazektomisi uygulanan olgularda prognostik faktörleri belirlemek üzere birçok klinik çalışma yapılmıştır(47). Günümüzde kabul edilen prognostik faktörler rezektabilite, daha uzun hastalıksız süre ve daha az nodül olmasıdır (8,46). Sağkalım süreleri primer tümörün hücre tipine göre farklılık gösterir. Bildirilen en uzun sağkalım süreleri germ hücreli tümörlerde (5 yıllık sağkalım % 68), en kısası ise malign melanomlu hastalarda(5 yıllık sağkalım %14) olmaktadır (1,101). En sık görülen histopatolojik tiplerden sarkomlar ile karsinomlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.(1) UAMK' nin çalışmasında karsinomlu hastalarda 5 yıllık sağkalım %37 ve median sağkalım 40 ay tespit edilirken, sarkomlu hastalarda %31 ve 29 ay bulunmuş idi(1). Çalışmamızda primeri karsinom olan hastalarda ortalama sağ kalım 54,6 ay +- 5,7 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 43,4-66,2 ay) , primeri karsinom olmayan hastalarda ortalama sağ kalım 33,5 ay +- 6,8 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 20,3-46,8 ay) olarak hesaplanmıştır. Primeri karsinom olan hastalarda sağkalım, karsinom olmayanlara göre daha yüksek bulundu.(p=0,07) . Literatür ile uyumlu idi(1,8,41).

Genellikle ameliyatla çıkarılan nodül sayısının prognoza etkisi olduğu kabul edilmektedir. Rezeke edilen nodül sayısı ile orantılı şekilde sağkalım olasılığı artmakla beraber prognoza etki eden nodül sayısı hakkında kesin bir sınır değeri yoktur.(1,32,41) Birçok yazar tek nodülü olan hastalarda sağkalımın yüksek olduğunu bildirmişlerdir (1,32,100,117). Çalışmamızda ameliyatla çıkarılan;

3 ve altı metastatik nodülü olanlarda ortalama sağkalım 50,6 ay +- 5,3 ay . (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 40,3-60,9 ay);

3 ve altı metastatik nodülü olanlarda, 3 yıllık sağkalım % 79,4 olarak tespit edildi.

ve üstü metastatik nodülü olanlarda ortalama sağkalım 30,2 ay $\pm$ 5,3 ay . (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 19,9-40,5 ay);

4 ve üstü metastatik nodülü olanlarda, 3 yıllık sağkalım % 38,7 olarak tespit edildi. Çalışmamızda nodül sayısı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi($p=0,59$).

Ameliyatta çıkarılan nodül çapının sağkalıma etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar vardır (29,32,118). Henüz bu konuyla ilgili bir fikir birlikteliği yoktur. Nodül çapı 3 cm.'den fazla olanlarda sağkalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir.(29,32,67,100) Bir çalışmada, 1,5 cm. den büyük olanlarda (114), başka bir çalışmada (112) 4 cm.'den büyük olanlarda sağkalım daha kısa bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, nodül çapıyla sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Literatürde nodüllerin tek ya da iki taraflı dağılımının sağkalımı etkilemediği bildirilmektedir (2, 29,119,120). Benzer şekilde çalışmamızda, tek taraflı multipl nodülü olan hastaların median sağkalımı, iki taraflı olanlarla kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı.

Pulmoner metastazektomide kabul gören diğer bir prognostik faktör rezektabilitedir. Komplet rezeksiyon, rezeksiyon sonrası sağkalımla doğrudan ilişkilidir. Komplet rezeksiyon uygulanan hastalar, inkomplet rezeksiyon uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında, sağkalımın daha uzun olduğu bildirilmiştir(1,25,47). UAMK'nın serisinde 5 yıllık sağkalım komplet rezeksiyon uygulanan hastalarda sağkalım %36(median 35 ay), inkomplet rezeksiyon uygulananlarda %13(median 15 ay) bildirilmiştir (1).Çalışmamızda komplet ve inkomplet rezeksiyonun sağkalım üzerine etkisi bulunamadı.

Sarkom ve melanomlarda daha fazla olmak üzere akciğer metastazektomilerinden sonra rekürrens olabilmektedir. Bu olgularda da metastazektomi kriterleri sağlanmış olmak koşuluyla remetastazektomiler yapılabilir.(6,10) . International Registry of Lung Metastases'in raporuna göre akciğer metastazektomisi geçiren 5206 hastanın % 53'ünde nüks görülmüştür. İkinci bir operasyon geçirebilen bu 1042 hastadaki 5 yıllık sağkalım % 44 ve 10 yıllık sağkalım % 20 olmuştur(1). Robert ve meslektaşları(%48) ve Kandioler ve meslektaşları(%50) tarafından da benzer 5 yıllık sağkalım oranları elde edilmiştir (100,101). Bu raporlar birlikte değerlendirildikleri zaman, her başarılı metastazektominin hastayı klinik olarak lokal kontrol sağlanmış hale geri döndürerek,

uzun dönemli sağkalım olasılığını yeniden kurduğu izlenimini vermektedir. Çalışmamızda hastaların % 10'unda (n=12) nüks gelişmiştir. Çalışmamızda,tekrarlayan metastazektominin sağkalıma etkisi anlamlı bulunmadı.

Primer tümörün rezeksiyonu sonrasında gelişen akciğer metastazlarında kemoterapinin faydası tartışmalıdır. Otuz yıl öncesinde etkili kemoterapi rejimleri gelişmeden önce, hızlı ilerleyen fetal hastalığı kontrol etmek için cerrahi ilk seçenek olarak kullanılırdı. (27,28,29) Meme tümörleri ve germ hücreli tümörler kemoterapiye duyarlı tümörler iken kolorektal kanserler, bazı jinekolojik maligniteler, baş-boyun tümörleri, renal hücreli kanserler, malign melanom, osteosarkom ve yumuşak doku tümörleri kemoterapiye dirençli tümörlerdir. Günümüzde kemoterapiye duyarlı tümörlerde kemoterapi ilk tedavi seçeneği olmaktadır(120,121). Kemoterapiye duyarlı tümörlerde de cerrahi tedavinin etkin olduğu düşünülmektedir.(122) Staren ve arkadaşları meme kanserli akciğer metastazı olan olgularda yaptıkları çalışmada cerrahi rezeksiyon uygulanan ve sistemik kemoterapi ile beraber hormonal tedavi uygulanan hastaları karşılaştırmışlardır. Özellikle tek nodülü olan hastalarda cerrahi rezeksiyonun sağkalıma katkısının medikal tedaviye göre oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (122).

Kemoterapiye dirençli tümörlerde cerrahi en etkin tedavi yöntemidir (24). Cerrahi tedavi ve adjuvan kemoterapi ile tedavi edilen osteosarkomlu hastalarda, yalnızca cerrahi tedavi uygulanan hastalarla karşılaştırmada dramatik olarak pulmoner metastaz insidansının azaldığı bildirilmiştir.(24,54) Akciğer metastazektomisi sonrası adjuvan tedavi konusunda randomize bir çalışma yoktur. Ancak yumuşak doku sarkomlu hastalar için karşılaştırmalı çalışmalarda sağkalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir (57). Çalışmamızda cerrahi sonrası özellikle multiple metastazlı hastalarda adjuvan KT, RT ya da KT+RT uygulandı.

Çalışmamızda adjuvan tedavi alanlarda ortalama sağkalım 47,5 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 35,4-59,7 ay); adjuvan tedavi almayanlarda ortalama sağkalım 40,9 ay (% 95 Güvenilirlik Aralığı: 27,9-53,9 ay) ; adjuvan tedavi alan hastalarda 3 yıllık sağkalım %63,5 ve adjuvan tedavi almayanlarda 3 yıllık sağkalım %58 olarak hesaplandı. Çalışmamızda adjuvan tedavi alan hastaların, cerrahi uygulananlara göre sağkalımın farklı olmadığı görüldü.

Sonuç olarak, primer tümörü rezeke edilmiş ve kontrol altında olan, başka bir yerde metastazı saptanmamış,solunum fonksiyonları yeterli olan akciğer metastazlı

olgularda, metastazektomi ile hastaların sağkalımı önemli oranda artmaktadır. Adjuvan ya da neoadjuvan tedavinin, komplet ya da inkomplet rezeksiyonun, cerrahi sınır uzaklığının, ameliyatla çıkarılan nodül sayısının, nodül çapının sağkalıma etkisi saptanmamıştır. Çalışmamızda, primeri karsinom olan hastalarda sağkalım, karsinom olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Sağkalımı belirleyen esas faktörlerin, primer tümörün histopatolojisi ve hastalığın yaygınlık derecesi olduğu düşünülmektedir.

7-SONUÇLAR

1-Malign tümörler kanlanma özelliğinden dolayı metastazlarını öncelikle ve sıklıkla akciğerlere yapmaktadırlar. Akciğer metastazların sık görüldüğü bir organdır.

2-Metastatik akciğer tümörleri semptom vermez ve sıklıkla rutin radyolojik takiplerde saptanır.

3-Akciğer metastazlarının tespitinde en değerli radyolojik tetkikler PAAG ve toraks BT'dir. Ancak yanlış pozitif ve yanlış negatif değerlendirmeler olabilir.

4-Radyolojik olarak tespit edilen nodüller intraoperatif olarak mutlaka tespit edilmeli ve ardından dikkatli akciğer palpasyonu ile radyolojik olarak tespit edilmeyen nodüllerin varlığı araştırılmalıdır. Bu nodüllerin tamamı çıkarılmalıdır.

5-Hastanın yaşı, cinsiyeti, primer tümör tipi ve lokalizasyonun sağkalıma etkisi görülmedi.

6- Adjuvan ya da neoadjuvan tedavinin, komplet ya da inkomplet rezeksiyonun, cerrahi sınır uzaklığının, ameliyatla çıkarılan nodül sayısının, nodül çapının sağkalıma etkisi saptanmadı.

7- Primeri karsinom olan hastalarda sağkalım, karsinom olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

8- Sağkalımı belirleyen esas faktörlerin, primer tümörün histopatolojisi ve hastalığın yaygınlık derecesi olduğu düşünülmektedir.

8-KAYNAKLAR

- 1- Pastorino U, Friedel G, Buyse M, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, Mc Cormack P, Pass H, Putnam JB, Toomes H. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997; 113,37-49.
- 2- Putnam JB Jr. Secondary Tumors of The Lung. In Shields TW, Locicero J, Ponn RB, editors. General Thoracic Surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 1831-62.
- 3- Yüksel M, Kalaycı G. Metastatik akciğer tümörleri. İn: Yüksel M, Kalaycı G (eds). Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Bilmedya Grup, 2001: 307-328.
4. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21: 1111-1114.
- 5- Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? Ann Thorac Surg 2004; 78: 1910-1918.
- 6- Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. İnt J Clin Oncol. 2005; 10:81-5.
- 7- Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I, Kimchi ET, Reed MF, Mahraj RP et al. İndications and approach to surgical resection of lung metastases. J Surg Oncol 2010;102:187–95.
- 8- Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta Detal. 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the International Registry of Lung Metastases. J Thorac Oncol 2011. (Epub ahead of print).
- 9- Okur E, Cankurtaran M, Baysungur V, Kır A, Halezeroğlu S, Atasalihi A. Metastatikakciğer tümörlerinde cerrahi tedavi ToraksDergisi 2002;3:132-7.

- 10- Enön S, Özdemir N. Akciğerin Metastatik Tümörleri. Ökten Ğ, Güngör A. editörler. Göğüs Cerrahisi 2003;1111-22.
- 11- Divis G. Ein Beitrag zur operativen Behandlung der Lungengeshwultse. Acta Chir Scand 1927; 63: 329.
- 12-Torek F. Removal of metastatic carcinoma of the lung and mediastinum: suggestions as to technic. Acta Surg 1930; 27: 1416
- 13- Ayarra Jarne J, Jimenez Merchan R, Congregado Loscertales M,Giron Arjona JC, Gregorio Gallardo Valera G, Trivino Ramirez AI, et al. Cirugía de metastasis pulmonares en 148 pacientes. Analisis de sus factores pronosticos. Arch Bronconeumol.2008;44:525-30.
- 14- Stetler WG, Kleiner DE. Molecular biology of cancer: Invasion and metastases. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA editors. Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 123-36.
- 15- Fischer ER, Fischer B. Circulating cancer cells and metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1976; 1: 87.
- 16- Schirmacher V. Experimental approaches, theorectical concepts, and impact for treatment strategies. Adv Cancer Res 1985; 43: 1-73.
- 17- Snyder BJ, Pugatch RD. Imaging characteristics of metastatic diseases to the chest. Chest Surg Clin N Am 1998; 8: 29-33.
- 18- Gross BH, Glazer GM, Bookstein FL. Multiple pulmonary nodules detected by computed tomography: diagnostic implications. J Comput Assist Tomogr. 1985; 9: 880-5.
- 19- Chaudri MR. Cavitary pulmonary metastases. Thorax 1970; 25: 375-81.
- 20-Mery CM, Pappas AN, Bueno R, et al: Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. Chest 125:2175-81, 2004.

- 21- Lonneux M, Reffad AM, Detry R, Kartheuser A, Gigot JF, Pauwels S. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 915-21.
- 22- Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JC; Bingham JB, McKee PH, Fletcher CD, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80; 441-7.
- 23- Putnam JB. Pulmonary Metastases. In: Franco KL, Putnam JB, editors. *Advanced Therapy In Thoracic Surgery*. Ontario: BC Decker Company; 1998: 117-26.
- 24- Pastorino U, Gasparini M, Tavecchio L, et al. The contribution of salvage surgery to the management of childhood osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1357-62.
25. Skinner KA, Eilber FR, Holmes EC, et al. Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Arch Surg* 1992; 127: 1065-70.
- 26- Bacci G, Mercuri M, Briccoli A, et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer* 1997; 79: 245-54.
- 27- Ehrenhaft JL, Lawrence MS, Sensening DM: Pulmonary resections for metastatic lesions. *AMA Arch Surg* 77;606-12, 1958.
- 28- Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcoma and carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 83: 129-146.
- 29- Mountain CF, McMurtrey MJ, Hermes KE. Surgery for pulmonary metastases: a 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 323-30.
- 30- Udelsman R, Roth JA, Less D, Jelenich SE, Pass HI. Endobronchial metastases from soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 1986; 32: 145-9.
- 31- Rusch VW: Pulmoner metastasectomy: Current indications. *Chest* 107:3225-31S, 1995

- 32- Landreneau RJ, Herlan DB, Johnson JA, Boley TM, Nawarawong W, Ferson PF. Thoracoscopic neodymium: yttrium-aluminum garnet laser-assisted pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1176-8.
- 33- Eichfeld U, Tannapfel A, Steinert M, Friedrich T. Evaluation of ultracision in lung metastatic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 1181-4.
- 34- Johnston MR. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 516-22.
- 35- Roth JA, Pass HI, Wesley MN, White D, Putnam JB, Seipp C. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1986;42:134-8.
- 36- Bains MS. Thoracic surgery via clamshell or median sternotomy incision. In Franco KL, Putnam JB Jr(eds): *Advanced Therapy in Thoracic Surgery*. Hamilton, EC: Decker, 1998: 54-62.
- 37- McCormak PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 216-7.
- 38- McCormak PM, Ginsberg KB, Bains MS, et al: Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 56:863-5; discussion 865-6, 1993.
- 39- Enön S, Özdemir N. Akciğerin Metastatik Tümörleri. Ökten Ğ, Güngör A. editörler. *Göğüs Cerrahisi* 2003;1111-22.
- 40- Koong HN, Pastorino U, Gingsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2039-43.
- 41- Putnam JB Jr. Suell DM, Natarajan G, Roth JA. Extended resection of pulmonary metastases: is the risk justified? *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1440-6.

- 42- Vaporciyan AA, Rice D, Correa AM, Walsh G, Putnam JB, Swisher S, et al. Resection of advanced thoracic malignancies requiring cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2002; 22: 47-52.
- 43- Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatis G. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:167-72.
- 44- Poncelet AJ, Lurquin A, Weynad B, Humblet Y, Noirhomme P. Prognostic factors for long-term survival in patients with thoracic metastatic disease: a 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 31:173-80.
- 45- Internullo E, Cassivi SD, Raemdonck DV, Friedel G, Treasure T. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol*. 2008; 3:1257-66.
- 46- [Rates of metastatic affections of mediastinal nodes during pulmonary metastasectomy]. Dolezel J, Jedlicka V, Pestál A, Szkorupa M, Vodicka J, Veselý K, Zvoníček V, Capov I. *Rozhl Chir*. 2011 Nov;90(11):653-5. Czech.
- 47- Younes RN, Gross JL, Taira AM, Martins AAC, Neves GS. Surgical resection of lung metastases: results from 529 patients. *Clinics* 2009;64:535–41.
- 48- Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:786-91.
- 49- Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, et al. Patterns of recurrence in patients with high grade soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3: 353-66.
- 50- Nakas A, Klimatsidas MK, Entwistle J, Martin-Ucar AE, Waller DA. Video-assisted versus open pulmonary metastasectomy: the surgeon's finger or the radiologist's eye? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:469-74.

- 51- Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:786-91.
- 52- Naunheim KS. Thoracoscopy versus the open approach for resection of solitary pulmonary metastases. In: Ferguson MK, editors. *Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence based approach*. London: Springer-Verlag; 2007. p. 151-7.
- 53-2. Deitch JC, A. H., , Choudhury S. Osteogenic sarcoma of the rib: a case presentation and literature review. *Spine* 2003; 28: E74-7.
- 54- Goorin AM, Shuster JJ, Baker A, Horowitz ME, Meyer WH, Link MP. Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from the multi-institutional osteosarcoma study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 600-5.
- 55- García Franco CE, Torre W, Tamura A, Guillén-Grima F, San-Julian M, Martín-Algarra S et al. Long-term results after resection for bone sarcoma pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1205–8.
- 56- Ferguson WS, Haris MB, Goorin AM, Gebhardt MC, Link MP, Shochat SJ, et al. Presurgical window of carboplatin and surgery and multidrug chemotherapy for the treatment of newly diagnosed metastatic or unresectable osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 340-8.
- 57- Gadgell SM, Harlan LC, Zeruto CA, Osswald M, Schwartz AG. Patterns of care in population-based sample of soft tissue sarcoma patients in the United States. *Cancer*. 2009;15,2744-54, doi: 10.1002/cncr.24307.
- 58- Brennan MF, Alektiar KM, Maki RG. Soft tissue Sarcoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1841-91.
- 59- Casson AG; Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtrey M, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992; 69: 662-8

- 60- Franco CEG, Algarra SM, Ezcurra AT, Guillen-Grima F, Mindan JP, Buxalleu U WT. Long-term results after resection for soft tissue sarcoma pulmonary metastases. *Interac Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:223-6, doi: 10.1510/icvts.2009.204818.
- 61- Jablons D, Steinberg SM, Roth J, Pittaluga S, Rosenberg SA, Pass HI. Metastasectomy for soft tissue sarcoma. Further evidence for efficacy and prognostic indicators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 695-705.
- 62- Smith R, Pak Y, Kraybill W, Kane JM. Factors associated with actual long-term sağkalımval following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2008;10:1010-6.
- 63- Kobayashi H, Mochizuki H, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Ohya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Sugihara K. Timing of relapse and outcome after curative resection for colorectal cancer: a Japanese multicenter study. *Dig Surg* 2009; 26:249-255
- 64- Barbareschi M, Murer B, Colby TV, Chilosi M, Macri E, Loda M, et al. CDX-2 homeobox gene expression is a reliable marker of colorectal adenocarcinoma metastases to the lungs. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1390-1.
- 65- Gilbert JM, Jeffrey I, Evans M, Kark AE. Sites of recurrent tumor after 'curative' colorectal surgery: implications for adjuvant therapy. *Br J Surg* 1984; 71: 203-5.
- 66- Pihl E, Hughes ES, McDermott FT, Johnson WR, Katrivessis H. Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 417-9.
- 67- Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: 10-year follow-up. *Cancer* 1989; 64: 1418-21.
- 68- Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R, Gall FP. Pulmonary resection for metastatic colon and upper rectum cancer. Is it usefull? *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 745-52.
- 69- Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, Rizk N, Bains MS, Dycoco J, D'Amico TA, Harpole DH, Kemeny N, Rusch VW, Downey R. Prognostic

factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1684-1688

70- McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical exicion. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 785-6.

71-Welter S, Jacobs J, Krbek T, Tötsch M, Stamatis G. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Dec;34(6):1228-34. Epub 2008 Sep 27. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated?

72- Ruiterkamp J, Ern st MF. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47 Suppl 3:S6-22. The role of surgery in metastatic breast cancer. Source Department of Surgery, Maxima Medical Centre, Veldhoven, The Netherlands

73- García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C. *Thorac Oncol*. 2010 Jun;5(6 Suppl 2):S170-1. Pulmonary metastasectomy in breast cancer. Source Thoracic Surgery Service, University Clinic Hospital, Valladolid, Spain

74-Kycler W, Laski P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast J*. 2012 Jan-Feb;18(1):52-7. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01176.x. Epub 2011 Nov 20

75-Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Toi M, Date H. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Apr;35(4):393-7. Epub 2008 Jun 18. Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer. Department of Thoracic Surgery, Kyoto University, Kyoto, Japan

76- Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *South Med J* 1988; 81: 1109-12.

77- Lanza LA, Natarajan G, Roth JA, Putnam JB Jr. Long-term sağkalımval after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 244-7.

78- Bodzin GA, Staren ED, Faber LP. Breast carcinoma metastases. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8: 145-56.

- 79- Carsky S, Ondrus D, Schnorrer M, Majek M. Germ cell testicular tumors with lung metastases: chemotherapy and surgical treatment. *Int Urol Nephrol* 1992; 24: 305-11.
- 80- Liu D, Abolhoda A, Burt ME, Martini N, Bains MS, Downey RJ, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1709-14
- 81- Kumar J, Ilancheran A, Ratnam SS. Pulmonary metastases in gestational trophoblastic disease: a review of 97 cases. *Br J Gynecol* 1988; 95: 70-4.
- 82- Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL Jr. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 202-5.
- 83- Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastasis. *Ann Thorac Surg* 2002; 73 (4): 1082-7.
- 84- Dernevik L, Berggren H, Larsson S, Roberts D. Surgical removal of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1985; 19: 133-7.
- 85- Pogrebniak HW, Haas G, Linehan WM, Rosenberg SA, Pass HI. Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastases. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 33-8.
- 86- Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:167–72.
- 87- Ollila DW, Morton DL. Surgical resection as the treatment of choice for melanoma metastatic to the lung. *Chest Surg Clin North Am* 1998; 8: 1183-96.
- 88- Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 193-201.

- 89- Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 743-8.
- 90- Nibu K, Nakagawa K, Kamata S, Kawabata K, Nakamizo M, Nigauri T, et al. Surgical treatment for pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1997; 18: 391-5.
- 91- Shiono S, Kawamura M, Sato T, Okumura S, Nakajima J, Yoshino I et al. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg* 2009;88:856–60.
- 92- Spunt SL, McCarville MB, Kun LE, Poguette CA, Cain AM, Brandao L, et al. Selective use of whole-lung irradiation for patients with Ewing sarcoma family tumors and pulmonary metastases at the time of diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 93-8.
- 93- Bacci G, Briccoli A, Rocca M, Ferrari S, Donati D, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep* 2003; 14: 1126-34.
- 94- Macklis RM, Oltikar A, Sallan SE. Wilms' tumor patients with pulmonary metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1187-93.
- 95- Wootton-Gorges SL, Albano EA, Riggs JM, Ihrke H, Rumack CM, Strain JD. Chest radiography versus chest CT in the evaluation for pulmonary metastases in patients with Wilms' tumor: a retrospective review. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 533-7.
- 96- Godzinski J, Tournade MF, De Kraker J, Ludwig R, Weirich A, Voute PA, et al. The role of preoperative chemotherapy in the treatment of nephroblastoma: the SIOP experience. *Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique. Semin Urol Oncol* 1999; 17: 28-32.

- 97- Kaste SC, Pratt CB, Cain AM, Jones-Wallace DJ, Rao BN. Metastases detected at the time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis: imaging features. *Cancer* 1999; 86: 1602.
- 98- Rizzoni WE, Pass HI, Wesley MN, Rosenberg SA, Roth JA. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 1986; 121: 1248-52.
- 99- McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 785-6.
- 100-Robert Jh, Ambrogi V, Mermillod B, et al: Factors influencing long-term survival after lung metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 63:777-84, 1997
- 101- Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, et al: Long term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 65:909-12, 1998
- 102- Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, et al: Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121:657-67,2001
- 103- Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 214-8.
- 104-Weinlechner JW. Zur kasuistik der tumoren an der brustwand and deren behandlung.(Resektion der rippen, Eroffnung der Brusthohle, partielle Entfernung der Lungen). *Wien Med Wochenschr* 1882; 32: 589
- 105- Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcoma and carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 83: 129-146.
- 106- Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Oncol* 2011.

- 107- [Epub ahead of print]. Growth rate of pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. Rööser B, Pettersson H, Alvegård T. *Acta Oncol* 1987;26(6):496
- 108- Chen F, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Date H. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with colorectal carcinoma. *World J Surg* 2010;34:2373–8.
- 109- Younes RN, Haddad F, Ferreira F, Gross JL. Surgical removal of pulmonary metastases: a prospective study in 182 patients. *Rev Assoc Med Bras* 1998;44:218–25.
- 110- Kaira K, Okumura T, Ohde Y, Takahashi T, Murakami H, Oriuchi N et al. Correlation between 18F-FDG uptake on PET and molecular biology in metastatic pulmonary tumors. *J Nucl Med* 2011;52:705–11.
- 111- Margaritora S, Porziella V, D’Andrilli A, Cesario A, Galetta D, Macis G, et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:1111-4.
- 112- Abecasis N, Cortez F, Bettencourt A, Costa CS, Orvalho F, Almedia JM. Surgical treatment of lung metastases: prognostic factors for long-term sağkalımval. *J Surg Oncol*. 1999; 72: 193-8.
- 113- Venn GE, Sarin S, Goldsraw P. Sağkalımval following pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3: 105-9.
- 114- Marincola FM, Mark James BD. Selection factors resulting in improved survival after surgical resection of tumors metastatic to the lungs. *Arch Surg*. 1990; 125:1387-1393
- 115- Koong HN, Pastorino U, Gingsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2039-43.
- 116- Pneumonectomy for lung metastases: indications, risks, and outcome. Lorenzo Spaggiari, Dominique H. Grunenwald, Philippe Girard, Piergiorgio Solli and Thierry Le Chevalier *Ann Thorac Surg* 1998;66:1930-1933

- 117- Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 743-8.
- 118- Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL Jr. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 202-5.
- 119- Rodriguez JF, Lagar JA, Vidal MJ, Aranda IB, Kindelan AA, Pujal JP, Aguilar EA. Surgical treatment of pulmonary metastases. Experience with 40 patients. *Eur J. Surg. Oncol.* 2002;28:49-54
- 120- Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995;107:322-32.
- 121- Toner GC, Panicek DM, Helan RT, Geller NL, Lin SY, Bajorin D, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;8: 1683-94.
- 122- Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber P. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992; 127:1282-4.

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Gökçe

Soyadı: Cangel

Doğum Yeri ve Tarihi: 29.04.1975 , Iğdır

Eğitimi:

1981-1986: Iğdır Kurtuluş İlkokulu

1986-1989: Iğdır Ziya Gökalp Ortaokulu

1989-1992: Erzurum Fen Lisesi

1992-1993: 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

1993-1999: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001-2005: İstanbul Çapa Kızılay Kan Merkezi Pratisyen Hekimliği

2006-2012: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD

Yabancı Dil: İngilizce

Üye olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Göğüs Cerrahisi Derneği

Toraks Derneği

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Türkiye Akciğer Kanseri Derneği