



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE
GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

SENKRON EKSTRAPULMONER OLİGOMETASTATİK KÜÇÜK
HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA CERRAHİ
TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. İlker KOLBAŞ

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hakan KIRAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Cerrahisi Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim boyunca;

Değerli bilgi ve deneyimleri ile mesleki ve manevi olarak her zaman yanımda olan hocam, Prof. Dr. İrfan Yalçınkaya ve klinik şefimiz Doç. Dr. Volkan Baysungur'a;

Eğitim sürecim boyunca hastaya yaklaşımı, ameliyathanede ve akademik çalışmalarda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve yüreklendiren değerli ağabeyim Doç. Dr. Hakan Kırıl'a;

Göğüs cerrahisinde sınırları zorlamanın ne demek olduğunu hergün yeniden öğrendiğim ameliyathanede ve akademik çalışmalarda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve mesleki anlamda ilerlemem için teşvik eden ağabeylerim Doç. Dr. Çağatay Tezel ve Doç. Dr. Levent Alpay'a;

Bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda yol gösteren Doç. Dr. Cansel Atinkaya, Doç. Dr. Serdar Evman ve Doç. Dr. Aysun Kosif, Op. Dr. Şenol Ürek, Op. Dr. Hakan Yılmaz, Op. Dr. Mine Demir, Op. Dr. Serda Kanbur Metin'e;

Mesleki deneyimlerini paylaşarak yetişmemde büyük emekleri olan Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum hocalarım Prof. Dr. Tahir Şevval Eren, Doç. Dr. Erdal Taşçı, Doç. Dr. Ali Yeğinsu, Doç. Dr. Tülin Sevim ve çalışmaktan keyif aldığım Op. Dr. Halil Tözüm'e;

Uzmanlık eğitimimde bana her konuda eğitici ve öğretici olan ve çalışmaktan mutluluk duyduğum Op. Dr. Mustafa Vayvada, Op. Dr. Serkan Bayram, Op. Dr. Ezgi Cesur, Op. Dr. Talha Doğruyol, Op. Dr. Elçin Ersöz ve Op. Dr. Mustafa Akyıl ve Op. Dr. Deniz Gürer'e;

Her zaman birbirimize destek olduğumuz ve keyifle çalıştığımız değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Sevinç Çıtak, Dr. Onur Derdiyok, Dr. Selime Kahraman, Dr. Abdurrahim Gördebil ve Dr. Ozan Kaya'ya;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. Burhan Meydan ve tüm Anestezi hekimlerine;

Her konuda destek olan ve üstün fedakârlıkla çalışan ameliyathane, yoğun bakım ve servisteki tüm hemşire, anestezi teknisyeni ve yardımcı sağlık personeli adına Selma Erginsu, Suna Yeter, Fatma Gündoğdu ve Nilgün Algan'a;

Bize her zaman sabırla destek ve yardımcı olan kıymetli çalışma arkadaşlarım Emel Özyurt ve Tuba Karadavut Tilki'ye;

Beni üstün fedakârlıklarla yetiştiren canım aileme;

Günün sonunda hem hayata hem de hekimliğe dair herşeyi paylaşabildiğim, anlayışı ve desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim ve biricik kızım Defne'nin annesi Dr. Fatma Kolbaş'a

Sonsuz teşekkürler...

Dr. İlker Kolbaş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
1.ÖZET	ix
2.ABSTRACT	xi
3.GİRİŞ VE AMAÇ	1
4.GENEL BİLGİLER	2
4.1 Akciğer kanseri	2
4.1.1 Epidemiyoloji	2
4.1.2 Etyoloji	2
4.1.3 Histopatolojik sınıflama	3
4.2 Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tanı ve evreleme	12
4.3 Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi	18
4.4 Rezeksiyon sonrası küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalım	19
5. GEREÇ VE YÖNTEM	21
5.1 Hastalar	21
5.2 Metod	21
5.3 İstatistiksel analiz	22
6. BULGULAR	23
7. TARTIŞMA	41
8. SONUÇLAR	50
9. KAYNAKLAR	51
10. ÖZGEÇMİŞ	56

KISALTMALAR

ACCP	American College of Clinical Pharmacy
ATS	American Thoracic Society
BT	Bilgisayarlı tomografi
DLCO	Karbon monoksit difüzyon kapasitesi
EBUS	Endobronşial ultrasonografik endoskopi
ERS	European Respiratory Society
EUS	Endoskopik ultrasonografi
FVC	Zorlu vital kapasite
FEV1	Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü
IARC	International Agency For Research On Cancer
IASLC	The International Association for the Study of Lung Cancer
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KT	Kemoterapi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi
pT	Patolojik T evresi
pN	Patolojik N evresi
RT	Radyoterapi
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SRS	Stereotactic Radiosurgery

TTİİAB	Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi
VATS	Video Assisted Thoracic Surgery
VO2maks	Maximum Rate of Oxygen Consumption Measured During Incremental Exercise
WBRT	Whole brain radiation therapy
WHO	World Health Organization



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Akciğer tümörleri histopatolojik sınıflaması (2015 Dünya Sağlık Örgütü)	4
Tablo 2.	Küçük Biyopsi ve Sitolojide Rezeksiyon Materyali ile Karşılaştırıldığında Adenokarsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom ve Sınıflandırılmamış NSCC için Terminoloji ve Tanı Kriterleri	8
Tablo 3.	2015 dünya sağlık örgütüne göre küçük hücreli karsinom, LCNEC, adenoskuamöz hücreli karsinom ve sarkomatoid karsinomda rezeksiyon materyalleri ile kıyaslandığında küçük biyopsi ve sitoloji için tanısal terimleri	9
Tablo 4.	İn situ adenokarsinom tanısal kriterleri	10
Tablo 5.	Minimal invaziv adenokarsinom tanısal kriterleri	11
Tablo 6.	KHDAK için 7. TNM evrelemesi	14
Tablo 7.	KHDAK için 7. TNM evrelemesi (alt grup evreleri)	15
Tablo 8.	KHDAK için 8. TNM evrelemesi	16
Tablo 9.	KHDAK için 8. TNM evrelemesi (alt grup evreleri)	17
Tablo 10.	8. TNM evrelemesi için önerilen lenf nodu değişiklikleri	20
Tablo 11.	Demografik Özelliklerin Dağılımları	23
Tablo 12.	Hastalık Özelliklerine İlişkin Dağılımlar	24
Tablo 13.	Tedavi Özelliklerine İlişkin Dağılımlar	25
Tablo 14.	Nüks ve Mortalite Dağılımları	26
Tablo 15.	Demografik Özelliklere Göre Sağkalım Değerlendirmesi	27
Tablo 16.	Hastalık Özelliklerine Göre Sağkalım Değerlendirmesi	28
Tablo 17.	N Evrelerine Göre T Evrelerinin Dağılımları	29
Tablo 18.	Yaşa Göre Sağkalım Analizi	32
Tablo 19.	Metastaza Göre Sağkalım Analizi	33
Tablo 20.	Beyin Metastazlı Olgularda Tedavi Şekline Göre Sağkalım Analizi	34
Tablo 21.	Primer Tümör Yerleşim Yerine Göre Sağkalım Analizi	35
Tablo 22.	T Evresine Göre Sağkalım Analizi	36
Tablo 23.	N Evresine Göre Sağkalım Analizi	37

Tablo 24.	Hücre Tipine Göre Sağkalım Analizi	38
Tablo 25.	Ameliyat Tipine Göre Sağkalım Analizi	39
Tablo 26.	Mortalite Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi	40



ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1.	Mortalite durumunun dağılımları	26
Şekil 2.	Metastaza göre sağkalım dağılımları	29
Şekil 3.	Genel sağkalım grafiği (n=35)	30
Şekil 4.	Genel sağkalım grafiği (n=31)	31
Şekil 5.	Yaşa göre sağkalım grafiği	32
Şekil 6.	Metastaza göre sağkalım grafiği	33
Şekil 7.	Beyin metastazı olgularında tedavi şekline göre sağkalım grafiği	34
Şekil 8.	Loba göre sağkalım grafiği	35
Şekil 9.	T evresine göre sağkalım grafiği	36
Şekil 10.	N evresine göre sağkalım grafiği	37
Şekil 11.	Hücre tipine göre sağkalım grafiği	38
Şekil 12.	Ameliyat tipine göre sağkalım grafiği	39

1. ÖZET

AMAÇ

Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olguların 5 yıllık sağkalımları %1'in altında ve median surveyi 8-11 aydır. Bu grup içinde yer alan özel bir alt grup olan oligometastatik hastalıkta ise radikal girişimler sağkalım üzerinde olumlu sonuçlar vermektedir. Bu çalışmanın amacı opere oligometastatik KHDAK'li olgularda sağkalımı etkileyen faktörleri incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2012 - Aralık 2017 tarihleri arasında kliniğimizde opere edilen oligometastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgular retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dâhil edilen 35 hastanın demografik özellikleri, metastaz yerleri, metastaz tedavileri, pT (patolojik T) evresi, pN (patolojik N) evresi, metastaz tipi, primer tümörün yerleşim yeri, tümörün histolojik tipine göre sağkalım analizleri yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 4 kadın ve 31 erkek toplam 35 hasta alındı, ortalama yaş 60.0 ± 8.3 idi. Hastaların 26'sında beyin, 6'sında adrenal, 2'sinde dalak ve 1'inde oküler metastaz mevcuttu. Beyin metastazlı 26 hastanın 7'sine SBRT (stereotactic body radiation therapy) ve 19'una da kraniyal cerrahi sonrası akciğer rezeksiyonu uygulandı. Sürrenal metastazlı 6, dalak metastazlı 2 ve göz metastazlı 1, toplam 9 olguya akciğer rezeksiyonu sonrası cerrahi metastazektomi uygulandı. Yirmibeş hastanın patolojisi adenokarsinom, 9 hastanın skuamöz hücreli karsinom ve 1 hastanın büyük hücreli karsinomdu. Hastaların ortalama takip süresi 20.1 ± 18.4 aydı. Medyan sağkalım 40.4 ± 6.8 ay, beş yıllık sağkalım %36.8 bulundu. Çalışmada hücre tipi, primer tümöre uygulana rezeksiyon tipi, metastaza uygulanan tedavi yöntemi, patolojik lenf nodu tutulumu, patolojik T evresi (pT) sağkalımla ilişkili bulunmadı ($p > 0.05$). Beyin metastazlı olgularda diğer metastatik olgulara göre sağkalım anlamlı olarak az bulundu ($p = 0.016$).

SONUÇ

Oligometastatik KHDAK'li olgularda metaztazın küratif tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkisi literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Seğilmiş oligometastatik hastalıklarda metastazektominin yapılması gerekliliğini dşnyoruz.

Anahtar kelimeler: kk hücre dışı akciğer kanseri; oligometastaz; senkron metastaz; soliter ekstratorasik metastaz



2. ABSTRACT

AIM

Patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) have a 5-year survival of less than 1% and median survival of 8-11 months. Radical interventions yield positive results on survival in oligometastatic disease, a special subgroup within this group. The aim of this study is to examine the factors that influence survival in patients with operated oligometastatic NSCLC.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively reviewed the cases of oligometastatic non-small cell lung cancer that were operated in our clinic between January 2012 and December 2017. Survival analyses of 35 patients included in the study were performed according to the demographic characteristics, metastasis sites, metastasis treatments, pT (pathologic T) stage, pN (pathologic N) stage, metastasis type, location of primary tumor and type of tumor histology.

RESULTS

This study included 35 patients (4 females and 31 males). Mean age was 60.0 ± 8.3 years. 26 patients had brain, 6 had adrenal, 2 had spleen, and 1 had ocular metastasis. Seven of 26 patients with brain metastases had SBRT (stereotactic body radiation therapy) and 19 had lung resection after cranial surgery. Surgical metastasectomy was performed after lung resection in 6 cases with adrenal metastasis, 2 cases with splenic metastasis and 1 case with metastasis to the eye which makes a total of 9 cases. According to pathology results 25 patients had adenocarcinoma, 9 patients had squamous cell carcinoma, and 1 patient had large-cell carcinoma. Mean follow-up period of the patients was 20.1 ± 18.4 months. Median survival was 40.4 ± 6.8 months, and 5-year survival was 36.8%. In the study, cell type, resection type applied for the primary tumor, method for metastasis treatment, pathologic lymph node involvement, and pathologic T stage (pT) were not found to be associated with survival ($p > 0.05$). Survival was significantly less in patients with brain metastases than other metastatic cases ($p = 0.016$).

CONCLUSION

In accordance with the literature, positive effect of curative treatment of metastases on survival in cases with oligometastatic NSCLC was found. We suggest that metastasectomy should be performed in selected oligometastatic diseases.

Keywords: non-small cell lung cancer; oligometastasis; synchronous metastasis; solitary extrathoracic metastasis



3. GİRİŞ VE AMAÇ:

Dünya sağlık örgütünün 2012’de yayınladığı dünya kanser bülteni verilerine göre akciğer kanseri dünyada görülen kanserlerin ilk sıralarında yer alır ve kansere bağlı ölüm nedenlerinin en sık sebebidir. Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sağkalım kötüdür, ancak bu hastaların küçük bir bölümünü oluşturan oligometastatik hastalarda, akciğer rezeksiyonu ve metastazın komplet rezeksiyonu veya küratif tedavisinin sağkalıma katkısı olduğu bilinmektedir.

Tümör nod metastaz (TNM) evrelemesinde; hastaların metastatik durumları, metastaz olmaması M0 ve metastaz varlığı M1 olarak tanımlanmaktadır. 7’nci TNM evrelemesinde M1a karşı akciğerde nodül, plevral nodül, plevral veya perikardiyal malign effüzyon, M1b ekstratorasik metastaz olarak tanımlanmıştır. 2018 de uygulamaya girmiş olan 8’inci TNM evrelemesinde M1; M1a, M1b ve M1c olarak üç alt gruba ayrılmıştır. M1a değişmez iken ekstratorasik tek organ oligometastazı M1b, ekstratorasik çoklu organ metastazı M1c olarak sınıflandırılmıştır. Yeni evrelemede M1b grubunun oluşturulması oligometastatik hastalıklarda metastaz tedavisinin hasta sağkalım üzerindeki olumlu sonuçların göstergesidir. Çalışmamızın amacı; opere edilen senkron soliter ekstrapulmoner metastazı olan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların cerrahi sonuçlarını değerlendirmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Akciğer kanseri

4.1.1 Epidemiyoloji

Dünya genelinde kanser görülme oranları ve kansere bağlı ölümler gün geçtikçe artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada kansere bağlı ölümler görülmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı olarak kanser araştırmaları yapan ve kanser istatistiklerini düzenli olarak yayınlayan "International Agency for Research on Cancer" (IARC) en son 2012 yılı istatistiklerini yayınlamıştır. Buna göre akciğer kanseri her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde dünya genelinde en sık görülen kanserdir. Dünyada kansere bağlı ölümler, her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde en sık ölüme neden olan kanser tipi yine akciğer kanseridir (2). Akciğer kanseri insidansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (3). IARC 2012 verilerine göre erkeklerde Türkiye'de de akciğer kanseri insidansı 21.170 (%24,7) ile ilk sırada görülmektedir. Akciğer kanseri erkeklerde görülen en sık kanserken, kadınlarda meme ve kolorekal kanserlenden sonra üçüncü sırada görülmektedir (2).

4.1.2 Etiyoloji

Sigara kullanımı akciğer kanserinin bilinen en sık nedenidir. Kanser gelişme riski, sigara içme oranı ve içme süresiyle ilişkilidir (4). İleri yaşta sigara içimi ve kadın cinsiyetle ilişkili akciğer kanseri alt tipi adenokarsinom iken, erkek cinsiyet ve sigara içimiyle ilişkili akciğer kanseri alt tipi skuamöz hücreli karsinomdur. Sigaranın skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkisi adenokarsinomdan daha güçlüdür (5). Yirminci yüzyılda akciğer kanserinin görülme sıklığının artması özellikle tütün endüstrisinin gelişmesiyle ve sigara kullanımının yaygınlaşmasıyla gerçekleşmiştir. Dünya genelinde 1,2 milyar kişinin sigara kullanıcısı olduğu ve bugünkü eğilimin devam etmesi halinde 2030 yılında yaklaşık 2 milyar kişinin sigara içicisi olacağı tahmin edilmektedir (6). Sigara dumanında

bulunan polisiklik hidrokarbonlar, vinil klorid, nikel, aldehidler, peroksitler, nitrozaminler ve benzopiren tanımlanmış olan kanserojenlerden bazılarıdır (7).

Tütün ve tütün ürünlerine maruziyetten sonra akciğer kanserinin en sık ikinci nedeninin radon olduğu bilinmektedir (8). Akciğer kanseri oluşumuyla ilişkili sebepler arasında asbest, arsenik, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, silisyum ve dizel dumanı maruziyeti olduğu da bilinmektedir (9).

4.1.3 Histopatolojik sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2015 yılında yayınlanan sınıflamasına göre akciğer tümörlerinin %90-95'ini karsinomlar oluştururken, %5'ini bronşiyal karsinoidler, %2-5'ini ise mezenkimal tümörler ve diğerleri oluşturur (10). Karsinomlar içinde en sık görülenleri skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomdur (11). Dünya Sağlık Örgütü 2015 yılında yayınladığı bildiri; akciğer, plevra, timus ve kalp tümörlerinin sınıflandırmasında çok sayıda değişiklik yapmıştır. Bu değişiklikler; başlıca sınıflandırmada kullanılan immunohistokimyasal boyamalar, ileri evre akciğer kanseri olan hastalarda tedavi protokolünü değiştirecek genetik araştırmalar ve küçük biyopsi ve sitolojiler için yeni sınıflamadır (Tablo 1-5) (12).

Adenokarsinomlar, tüm akciğer kanserlerinin %35-40'ını oluşturur. Olguların çoğunda sigara öyküsü bulunmakla birlikte sigara içmeyenlerde, özellikle kadınlarda en sık görülen tiptir. Diğer akciğer kanserlerine göre daha çok periferik kitle oluşturur (11). 2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği (IASLC/ATS/ERS) akciğer adenokarsinomlarında yeni bir sınıflama önermiştir (Tablo 2) (13). İmmünohistokimyasal boyamada adenokarsinomlar genelde TTF-1 ve CK7 pozitifdir (9).

Skuamöz hücreli karsinomlar akciğer karsinomlarının %25-30'unu oluşturur ve %90 sigara içenlerde görülür. Çoğu santral yerleşimlidir ve kaviteye gösterebilir. İmmünohistokimyasal boyamada yüksek molekül ağırlıklı keratin (34BE12), sitokeratin 5/6, p63 pozitifdir (10).

Tablo 1. Akciğer tümörleri histopatolojik sınıflaması (2015 WHO)

Histolojik Tip ve Subtipler

Epitelyal Tümörler

Adenokarsinom

Lepidik adenokarsinom

Asiner adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Mikropapiller adenokarsinom

Solid adenokarsinom

İnvaziv müsinöz adenokarsinom

Mix invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom

Kolloid adenokarsinom

Fetal adenokarsinom

Enterik adenokarsinom

Minimal invaziv adenokarsinom

Nonmüsinöz

Müsinöz

Preinvaziv lezyonlar

Atipik adenomatöz hiperplazi

İn situ adenokarsinom

Nonmüsinöz

Müsinöz

Skvamöz hücreli karsinom

Keratinize skuamöz hücreli karsinom

Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom

Preinvaziv lezyon

İn situ skuamöz hücreli karsinom

Nöroendokrin tümörler

Küçük hücreli karsinom

Kombine küçük hücreli karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Karsinoid tümörler

Tipik karsinoid tümör

Atipik karsinoid tümör

Preinvaziv lezyon

Diffüz idiyopatif pulmoner nöroendokrin hücreli hiperplazi

Büyük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Sarkomatoid karsinom

Pleomorfik karsinom

İğsi hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

Diğer ve sınıflandırılmamış karsinomlar

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

NUT karsinom

Tükrük bezi tipi tümörler

Mukoepidermoid karsinom

Adenoid kistik karsinom

Epitelyal miyoepitelyal karsinom

Pleomorfik adenom

Papillomlar

Skuamöz hücreli papillom

Ekzofitik

İnverted

Glandüler papillom

Mix skuamöz ve glandüler papillom

Adenomlar

Sklerozan pnömositoma

Alveoler adenom

Papiller adenom

Müsinöz kistadenom

Müköz bez adenomu

Mezenkimal tümörler

Pulmoner hamartom

Kondrom

PEComatöz tümörler

Lenfanjiyoleiyomiyomatozis

PEComa, benign

Berrak hücreli tümör

PEComa, malign

Kongenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör

Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis

İnflamatuar miyofibroblastik tümör

Epiteloid hemanjiyotelyoma

Plöropulmoner blastom

Sinoviyal sarkom

Pulmoner arteriyal intimal sarkom

Pulmoner miksoid sarkom (*EWSR1-CREB1* translokasyonu ile birlikte)

Miyoeptilyal tümör

Miyoeptilyoma

Miyoeptilyal karsinom

Lenfohistiyositik Tümörler

Mukoza ile ilişkili ektranodal marjinal zon lenfoma

Lenfoid doku (MALT lenfoma)

Diffuz büyük hücreli lenfoma

Lenfomatoid granülomasyon

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz

Erdheim–Chester hastalığı

Ektopik orijinli tümörler

Germ hücreli tümörler

Matür teratom

İmmatür teratom

İntrapulmoner timoma

Melanom

Menenjiom

Metastatik tümörler

LCNEC (large cell neuroendocrine carcinoma)

Tablo 2. Küçük Biyopsi ve Sitolojide Rezeksiyon Materyali ile Karşılaştırıldığında Adenokarsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom ve Sınıflandırılmamış KHDAK için Terminoloji ve Tanı Kriterleri		
Yeni küçük biyopsi/ Sitolojik terminoloji	Morfoloji/Boyama	2015 WHO rezeksiyon materyallerinde sınıflama
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenokarsinom (tanınabilir görüntüleri tanımla) ▪ Lepidik komponentli adenokarsinom (saf ise, not ekleyin: invaziv bir bileşen hariç tutulamaz) ▪ İnvazif misinöz adenokarsinom (mevcut desenleri tanımlar; saf lepidik desen varsa lepidik kalıba sahip misinöz adenokarsinomali terim kullanın) ▪ Kolloid özellikli adenokarsinom ▪ Fetal özellikli adenokarsinom ▪ Enterik özellikli adenokarsinom ▪ Adenokarsinoma benzeyen KHDAK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Açıkça morfolojik adenokarsinom görüntüsü mevcut ▪ Morfolojik adenokarsinom modelleri mevcut değildir, ancak özel boyama ile desteklenmektedir. (yani, TTF-1 pozitif) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenokarsinom baskın patern: lepidik, asiner, papiller, solid ve mikro papiller ▪ Minimal invazif adenokarsinom, in situ adenokarsinom veya lepidik komponentli adenokarsinom ▪ İnvazif misinöz adenokarsinom ▪ Kolloid adenokarsinom ▪ Fetal adenokarsinom ▪ Enterik adenokarsinom ▪ Adenokarsinom (soid patern tümörün bir komponenti olabilir)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skuamöz hücreli karsinoma ▪ Skuamöz hücreli karsinoma benzeyen KHDAK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Morfolojik skuamöz hücre kalıpları açıkça mevcut ▪ Mevcut değil fakat lekeler tarafından desteklenen morfolojik yassı hücreli modeller (yani, p40-pozitif) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skuamöz hücreli karsinom ▪ Skuamöz hücreli karsinom (nonkeratinize patern tümörün bir komponenti olabilir)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sınıflandırılmamış KHDAK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Net olarak adenokarsinom, skuamöz veya nöroendokrin morfoloji veya boyama paterni yok 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Büyük hücreli karsinom

Tablo 3. 2015 Dünya Sağlık Örgütüne göre küçük hücreli karsinom, LCNEC, adenoskuamöz hücreli karsinom ve sarkomatoid karsinomda rezeksiyon materyalleri ile kıyaslandığında küçük biyopsi ve sitoloji için tanımsal terimleri	
Küçük Biyopsi/Sitolojik Terminoloji/Kriterler	2015 WHO Rezeksiyon Materyali Sınıflaması
Küçük hücreli karsinom	Küçük hücreli karsinom
NE morfolojiye sahip KHDAK, NE markerlar pozitif ise muhtemel LCNEC NE morfolojiye sahip KHDAK, eğer NE belirteçler negatif ise: Bu, LCNEC'den şüphelenilen bir KHDAK'dır, ancak boyamalar, NE farklılaşmasını göstermeyebilir.	LCNEC Nöroendokrin morfolojiye sahip büyük hücreli karsinom (LCNEM)
Morfolojik skuamöz hücreli ve adenokarsinoma kalıpları mevcut: KHDAK, NOS Adenokarsinom ve skuamöz komponentlerin mevcut olduğunu ve bunun adenoskuamöz karsinomayı gösterebileceğini belirtiniz. Morfolojik skuamöz hücreli veya adenokarsinoma paternleri mevcut değildir, ancak immünostinler ayrı glandüler ve adenokarsinoma bileşenlerini destekliyor: KHDAK, NOS İmmünohistokimyasal boyama sonuçlarını ve bunun adenoskuamöz karsinomu temsil edebilecek yorum ve yorumlarını belirtin.	Adenoskuamöz karsinom (eğer her iki komponent $\geq 10\%$) Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom veya immünohistokimyasal boyamalarla tam açıklanamamış büyük hücreli karsinom
İgisi hücreli ve / veya dev hücreli karsinomlu KHDAK (adenokarsinoma veya skuamöz karsinom mevcutsa)	Pleomorfik, iğsi hücreli ve/veya dev hücreli karsinom

LCNEC, büyük hücreli nöroendokrin adenokarsinom; KHDAK, küçük hücreli dışı akciğer kanseri; NOS, sınıflandırılmamış; NE, nöroendokrin; WHO, Dünya Sağlık Örgütü

Tablo 4. İn situ adenokarsinom tanısal kriterleri

- Küçük tümör boyutu ≤ 3 cm
- Soliter adenokarsinom
- Saf lepidik büyüme
- Stromal invazyon olmadan vasküler veya plevral invazyon
- İnvaziv adenokarsinom paterni olmaması (örneğin asiner, papiller, mikropapiller, solid, kolloid, enterik, fetal veya müsinöz adenokarsinom).
- Hava boşluğuna yayılım olmaması
- Hücre tipinin çoğunlukla nonmüsinöz olması (tip II pnömositler veya clara hücreleri), nadiren müsinöz hücreler olabilir (bazal çekirdekli ve bazen de goblet hücrelere benzeyen, sitoplazmik müsinli, uzun kolumnar hücreler).
- Nükleer atipi yok veya tespit edilemiyor
- Skleroz / elastoz ile birlikte septal genişleme özellikle in situ non-müsinöz adenokarsinomda yaygındır

Tablo 5. Minimal invaziv adenokarsinom tanısal kriterleri

- Küçük tümör boyutu ≤ 3 cm
- Soliter adenokarsinom
- Predominant lepidik büyüme
- Herhangi bir odakta en büyük boyutu ≤ 0.5 cm invaziv bileşen
- Ölçülecek invaziv bileşen aşağıdakileri içerir
 - Lepidik patern dışında herhangi bir histolojik alt tipin olmaması (örneğin asiner, papiller, mikropapiller, solid, kolloid, fetal veya invaziv müsinöz adenokarsinom)
 - Tümör hücrelerinin miyofibroblastik stromaya infiltre olması
- Minimal invaziv karsinom tanısı bu durumlarda dışlanır
 - Damar, lenfatik, hava boşluğu veya plevra infiltrasyonu varsa
 - Tümör nekroz içeriyorsa
 - Hava boşluğuna yayılım varsa
- Hücre tipi genellikle nonmüsinözdür (tip II pnömositler veya clara hücreleri), ama nadiren müsinöz hücreler olabilir (bazal çekirdekli ve bazen de goblet hücrelerine benzeyen, sitoplazmik müsinli, uzun kolumnar hücreler)

4.2 Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tanı ve evreleme

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) en sık izlenen semptomları öksürük, kilo kaybı ve dispnedir. Lokal hastalık semptomları öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, dispne, wheezing ve pnömonidir. Lokal ilerlemiş hastalık semptomları ses kısıklığı, frenik sinir felci, disfaji, stridor, superior vena kava sendromu, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, Pancoast sendromu ve kanser kaşeksisidir (14). Akciğer kanserinde ölümler genellikle metastaz nedenlidir. Bu nedenle tanının metastaz öncesi konulması önem arz etmektedir.

İnvaziv olmayan tanı yöntemlerine bakıldığında ilk sırada radyoloji gelir. Bu grupta konvansiyonel akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyoizotop incelemeler ve pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi tanı yöntemleri yer alır. Diğer invaziv olmayan tanı yöntemleri balgam sitolojisi, laboratuvar, tümör belirteçleri, nükleer ve genetik çalışmalardır. İnvaziv tanı yöntemleri bronkoskopi, transbronşial biyopsi, transbronşial iğne aspirasyonu, bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj, transbronşial fırçalama, transtorasik ince iğne aspirasyonu, fotodinamik tanı (floresan bronkoskopi), endobronşial ultrasonografik endoskopi (EBUS), özofageal endoskopik ultrasonografi (EUS), plevra sıvısı aspirasyonu, plevra biyopsisi, lenf bezi biyopsisi, mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, video-yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS), torakotomi, şeklinde sınıflandırılabilir (15).

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra tedavi protokolü düzenlemede ilk yapılması gereken histolojik alt tipin tayini ve hastalığın evresinin tanımlanmasıdır. Evreleme sisteminin amaçları homojen hasta grupları elde ederek, benzer yaşam

sürelerine sahip grupları tanımlamak ve tedavi algoritmalarının seçiminde evre gruplarına göre karar vermektir (16).

2010 yılından beri akciğer kanseri evrelemede, TNM sınıflamasının yedinci versiyonu kullanılmaktaydı (17). Ancak Uluslararası Kanser Kontrol Birliği ve Amerikan Kanser Komite Ortaklığı'nın katılımı ile yayınlanmış olan sekizinci TNM sınıflaması 2018 Ocak ayında yürürlüğe girdi (18). Akciğer kanserinde yedinci evreleme sistemi ve sekizinci evreleme sistemi aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 6-9) (17, 18).

Tablo 6. KHDAK için 7. TNM evrelemesi

T0	Primer tümör kanıtı yok
Tx	Primer tümör belirlenemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör ≤ 3 cm, akciğer ya da visseral plevrayla çevrili, ana bronş invazyonu yok T1a: ≤ 2 cm T1b: > 2 cm
T2	$3\text{cm} < \text{Tümör} \leq 7\text{cm}$, karinaya uzaklık $\geq 2\text{cm}$, visseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri kaplamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2a: $\leq 5\text{cm}$ T2b: $> 5\text{cm}$
T3	Tümör $> 7\text{cm}$; göğüs duvarı, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard, karinaya uzaklık $< 2\text{cm}$ (karina tutulumu yok); tüm akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni, aynı lobda ayrı tümör nodülleri
T4	Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra, karina veya ipsilateral farklı lobların tutulması
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial, perihiler veya intrapulmoner nodların tutulumu
N2	İpsilateral mediastinal veya subkarinal nodların tutulumu
N3	Kontralateral mediasten, hiler; ipsilateral veya kontralateral skalen, supraklavikuler nodların tutulumu
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var M1a: Kontralateral bir lobda tümör, plevral tutulum, malign efüzyon M1b: Uzak organ metastazı

Tablo 7. KHDAK için 7. TNM evrelemesi (alt grup evreleri)

Evre 1A	T1a-T1b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T1a-T1b T2b	N1 N0	M0 M0
Evre 2B	T2b T3	N0 N0	M0 M0
Evre 3A	T1a-T3 T4	N2 N0-N1	M0 M0
Evre 3B	T4 T1a-T4	N2 N3	M0 M0
Evre 4	T1a-T4	N0-N3	M1a-M1b

Tablo 8. KHDAK için 8. TNM evrelemesi

T0	Primer tümör kanıtı yok
Tx	Primer tümör belirlenemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör ≤ 3 cm, akciğer ya da visseral plevrayla çevrili, ana bronş invazyonu yok T1a(mi): Minimal invaziv adenokarsinom T1a: ≤ 1 cm T1b: $1\text{cm} < \text{Tümör} \leq 2\text{cm}$ T1c: $> 2\text{cm}$
T2	$3\text{cm} < \text{Tümör} \leq 5\text{cm}$, ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri kaplamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2a: $3\text{cm} < \text{Tümör} \leq 4\text{cm}$ T2b: $4\text{cm} < \text{Tümör} \leq 5\text{cm}$
T3	$5\text{cm} < \text{Tümör} \leq 7\text{cm}$; göğüs duvarı, frenik sinir, parietal perikard tutulumu; aynı lobda ayrı tümör nodülü
T4	$> 7\text{cm}$; diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra, karina tutulumu veya ipsilateral farklı lobda tümör nodülü
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial, perihiler veya intrapulmoner nodların tutulumu
N2	İpsilateral mediastinal veya subkarinal nodların tutulumu
N3	Kontralateral mediasten, hiler; ipsilateral veya kontralateral skalen, supraklavikuler nodların tutulumu
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var M1a: Kontralateral bir lobda tümör, plevral tutulum, malign efüzyon M1b: Tek ekstratorasik uzak organ metastazı M1c: Birden fazla ekstratorasik uzak organ metastazı

Tablo 9. KHDAK için 8. TNM evrelemesi (alt grup evreleri)

Evre 1A1	T1a(mi)-T1a	N0	M0
Evre 1A2	T1b	N0	M0
Evre 1A3	T1c	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T2b	N0	M0
Evre 2B	T1a-T2b T3	N1 N0	M0 M0
Evre 3A	T1a-T2b T3 T4	N2 N1 N0-N1	M0 M0 M0
Evre 3B	T1a-T2b T3-T4	N3 N2	M0 M0
Evre 3C	T3-T4	N3	M0
Evre 4A	T1a-T4	N0-N3	M1a-M1b
Evre 4B	T1a-T4	N0-N3	M1c

4.3 Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi

Akciğer kanserinin cerrahi tedavisine yönelik ilk cerrahi girişim Graham ve Singer'ın 1933 yılında bildirdikleri başarılı pnömonektomidir (19). Yıllar içinde gelişen teknoloji ve artan deneyimle akciğer kanseri cerrahisi daha az invaziv olmaya başlamış ve yapılan rezeksiyonların büyüklüğü de bu bağlamda küçülmüştür. Anestezi alanındaki gelişmelerle birlikte cerrahiye bağlı morbidite ve mortalite oranlarında da azalma sağlanmıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların yaklaşık %30'luk kısmında akciğerde sınırlı ve sadece cerrahi tedavi ile kür sağlanabilmektedir. Hastaların %30'luk kısmında multimodal tedavi gerekirken %40 lık kısmı metastatik hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (20).

Evreleme yapıldıktan sonra cerrahiye uygun hastalar kardiyak ve pulmoner kapasite açısından değerlendirilir. Pumoner kapasitenin değerlendirilmesi, zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'nin ölçümüyle yapılır. Akciğer fonksiyonu açısından sınırdaki hastalara maksimal oksijen tüketim hızı (VO₂maks) testi yapılabilir. Kantitatif akciğer sintigrafisi, 6 dakika yürüme testi, merdiven çıkma testi gibi diğer yardımcı testler mevcuttur (21, 22). Akciğer kanserinde akciğer rezervi yeterli olan vakalarda altın standart tedavi lobektomidir (23).

Evre I ve II akciğer kanserinde cerrahi tedavi ile kür sağlanır. Lokal ileri evre akciğer kanserinde, akciğer rezervi yeterli olan Evre III-A olgularda, neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapi sonrası rezeksiyon uygulanmaktadır (24, 25).

Akciğer kanseri cerrahi tedavisinde amaç komplet rezeksiyondur. Tümör dokusunun tamamen rezeke edilememesi, hastanın yaşam kalitesini bozar ve onkolojik açıdan yarar sağlamaz. Akciğer kanseri operasyonunda gerekiyorsa intraoperatif tanı ve evreleme yapılarak, rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirilebilir. Akciğer rezeksiyonları; wedge rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi, bilobektomi, pnömonektomi ve bronkoplastik rezeksiyonlar olarak sayılabilir.

4.4 Rezeksiyon sonrası küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalım

Yedinci TNM evrelemesinde rezeksiyon uygulanan KHDAK'de 5 yıllık sağkalım oranları evre 1A'da %83, 1B'de %71, 2A'da %57, 2B'de %49, 3A'da %36 ve 3B'de %23 olarak bildirilmiştir. Sekizinci evrelemede evrelerin prognostik önemi artmıştır. Beş yıllık sağkalım oranları evre 1A1'de %90, 1A2'de %85, 1A3'de %80, 1B'de %73, 2A'da %65, 2B'de %56, 3A'da %41, 3B'de %24 ve 3C'de %12 olarak bildirildi (17, 18). Sekizinci evrelemede T ve M gruplarında değişiklikler mevcuttur ve prognostik farklılıklar bu iki faktöre bağlı bulunmuştur. Akciğer kanserli hastaların prognozunda ve optimal tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde en önemli faktör lenf nodu durumudur. Bu konuda, sekizinci evreleme için önerilen N durumu değişiklikleri Tablo 10'da verilmiştir (26).

1995 yılında oligometastaz tanımı (27) yapıldıktan sonra yapılan çalışmalar sonunda oligometastatik akciğer kanserli olgularda cerrahi yapılmaya başlanmış ve sekizinci TNM evrelemesinde oligometastatik hastalık M1b grubuna alınmıştır. Metastaz ve tümörün komplet rezeksiyonunun yapılabileceği olgularda cerrahi tedavi önerilmektedir (18).

Tablo 10. 8. TNM evrelemesi için önerilen lenf nodu değişiklikleri

N1a	Tek N1
N1b	Birden fazla sayıda N1
N2a1	Tek N2
N2a2	N1+N2
N2b	Birden fazla sayıda N2



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Hastalar

Ocak 2012- Aralık 2017 tarihleri arasında Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde akciğer dışı solid organ metastazı bulunan ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile aydınlatılmış hasta onamları alındıktan sonra opere edilen hastalar retrospektif olarak incelendi.

Akciğer dışı solid organ metastazı bulunan ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile anatomik pulmoner rezeksiyon ve metastazektomi uygulanan 35 ardışık hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya dâhil etme kriterleri:

- i. Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı almış olma
- ii. Akciğer dışı solid organ metastazı olması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- i. Cerrahi inoperabl olma
- ii. Anatomik akciğer rezeksiyonu yapılamamasıydı.

Hastaların demografik özellikleri, sigara içme durumları, tümör yerleşim yeri, tümör boyutu, tümör histolojik tipi, metastaz tedavisi için tercih edilen yöntem, yapılan akciğer ameliyatı, postoperatif komplikasyonlar, adjuvan tedavi, postoperatif sağkalım süreleri ve mortalite bilgileri kaydedildi.

Tüm hastaların 8. TNM evrelemesine göre patolojik T evresi (pT) ve patolojik lenf nodu (pN) evrelemesi yapıldı. Postoperatif dönemde nüks ve/veya metastaz gelişme durumları ve tedavi seçenekleri değerlendirildi.

5.2 Metod

Preoperatif tüm hastalara toraks BT, PET/BT ve kranial MR incelemesi yapıldı. PET/BT inceleme sonucu batında şüpheli lezyon izlenen hastalarda, lezyona yönelik görüntüleme incelemeleri uygulandı. Histolojik tanı için bütün hastalara

fiberoptik bronkoskopi uygulanırken, uygun olan vakalarda tanı için transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) uygulanarak tanı kondu.

Beyin metastazlı hastalarda metastaz tedavisi kraniyal cerrahi veya SBRT ile yapıldı. Metastaz tedavisi; metastaz sayısı, metastazın yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre beyin cerrahisi ve radyasyon onkoloji ortak kararı ile yapıldı. Metastazektomiden ortalama 24 gün (17-48 gün) sonrası primer tümör için akciğer rezeksiyonu uygulandı.

Sürrenal, dalak ve oküler metastazı olan hastalarda akciğer rezeksiyonu sonrası metastazektomi uygulandı. Beyin metastazı dışı oligometastazlarda metastazektomi tercihi cerrahiydi.

Tüm hastalarda mediastinal lenf nodu evrelemesi için servikal mediastinoskopi yapıldı. Mediastinoskopi sonucu lenf nodu metastatik olmayan hastalarda anatomik akciğer rezeksiyonu uygulandı. Hastane mortalitesi torasik cerrahiyi takiben 30 gün içinde olan mortalite olarak kabul edildi.

Bütün hastalar postoperatif dönemde onkolojik tedaviye yönlendirildi.

Survival Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. Analizde başlangıç tarihi toraks cerrahi tarihi ve bitiş tarihi olarak mortalite veya son takip tarihi (Aralık 2017) alındı.

5.3 İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test kullanıldı. Mortalite üzerine etki eden risk faktörleri Enter Lojistik regresyon analizi ile incelendi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sağkalım değerlendirmelerinde Kaplan Meier analizi, sağkalım karşılaştırmalarında ise Log Rank test kullanılmıştır. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya %11.4'ü (n=4) kadın, %88.6'sı (n=31) erkek toplam 35 hasta dâhil edildi. Olguların yaşları 39 ile 77 arasında değişmekte olup, ortalama 60.09 ± 8.35 yılıdır. Yaşı 60 ve daha küçük olanların oranı %51.4 (n=18), 61 yaş ve üzeri olanların oranı %48.6 (n=17) olarak saptandı.

Tablo 11: Demografik Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	39-77 (60)
	<i>Ort±Ss</i>	60.09±8.35
	≤60 yaş	18 (51.4)
	≥61 yaş	17 (48.6)
Cinsiyet	Kadın	4 (11.4)
	Erkek	31 (88.6)
Sigara kullanımı(paket/yıl)	≤20	14 (40.0)
	21-39	11 (31.4)
	≥40	10 (28.6)

Olguların %40.0'ı (n=14) 20 paket/yıl ve daha az, %31.4'ü (n=11) 21-39 paket/yıl, %28.6'sının (n=10) 40 paket/yıl ve daha çok sigara tüketimi olduğu tespit edildi.

Tablo 12: Hastalık Özelliklerine İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Metastaz	Beyin	26 (74.3)
	Sürrenal	6 (17.1)
	Diğer	3 (8.6)
Tümör yerleşimi (Lob)	Sağ alt	2 (5.7)
	Sağ üst	13 (37.1)
	Sol alt	9 (25.7)
	Sol üst	11 (31.4)
Hücre tipi	Adenokarsinom	25 (71.4)
	Skvamöz hücreli karsinom	9 (25.7)
	Büyük hücreli karsinom	1 (2.9)
T evresi	T 1	3 (8.6)
	T 2	20 (57.1)
	T 3	10 (28.6)
	T 4	2 (5.7)
N evresi	N 0	19 (54.3)
	N 1	9 (25.7)
	N 2	7 (20.0)

Olguların %74.3'ünde (n=26) beyin metastazı, %17.1'inde (n=6) sürrenal metastaz ve %8.6'sında (n=3) diğer metastazlar görüldü.

Tümör yerleşimi incelendiğinde; %5.7 (n=2) sağ alt lob, %37.1 (n=13) sağ üst lob, %25.7 (n=9) sol alt lob ve %31.4 (n=11) sol üst lobda yerleştiği izlendi.

Hücre tipi, %71.4'ünde (n=25) adenokarsinom, %25.7'sinde (n=9) skuamöz hücreli karsinom ve %2.9'unda (n=1) büyük hücreli karsinom idi.

T evreleri incelendiğinde; %8.6'sının (n=3) T1, %57.1'inin (n=20) T2, %28.6'sının (n=10) T3 ve %5.7'sinin (n=2) T4 evrede olduğu saptandı.

N evreleri incelendiğinde; %54.3'ünün (n=19) N0, %25.7'sinin (n=9) N1 ve %20.0'sinin (n=7) N2 evrede olduğu saptandı.

Tablo 13: Tedavi Özelliklerine İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Metastaz Tedavi şekli	Cerrahi	28 (80.0)
	Radyocerrahi	7 (20.0)
Ameliyat tipi	Lobektomi	29 (82.9)
	Pnömonektomi	6 (17.1)
Hastanede yatış süresi (gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-12 (5)
	<i>Ort±Ss</i>	5.94±2.27

Olguların %80.0'ine (n=28) cerrahi tedavi, %20.0'sine (n=7) radyocerrahi uygulanmıştır. Radyocerrahi, sadece beyin metastazlı olgularda kullanılmıştır. Ameliyat tipleri incelendiğinde; %82.9 (n=29) oranında lobektomi ve %17.1 (n=6) oranında pnömonektomi yapıldığı tespit edilmiştir.

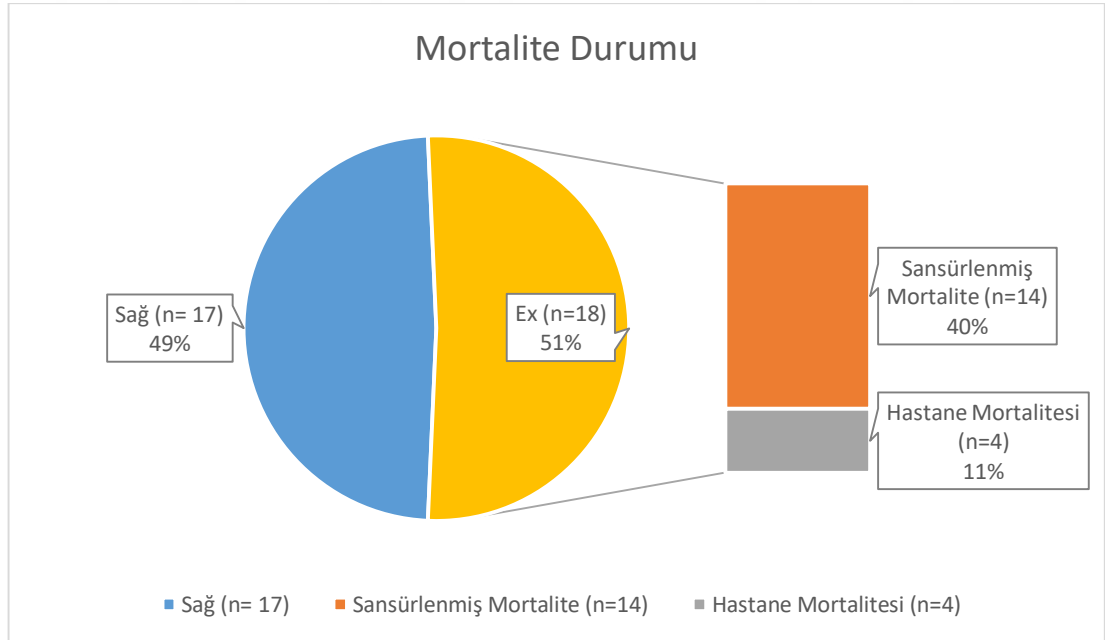
Hastanede yatış süreleri 3 ile 12 gün arasında değişmekte olup, ortalama 5.94±2.27 gün olarak bulundu.

Tablo 14: Nüks ve Mortalite Dağılımları

		n (%)
Nüks durumu	Yok	31 (88.6)
	Var	4 (11.4)
Son durum	Sağ	17 (48.6)
	Ölüm	18 (51.4)
	Hastane mortalitesi	4 (11.4)
Takip süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0.1-81.8 (14.6)
	<i>Ort±Ss</i>	20.11±18.42

Olguların %11.4'ünde (n=4) nüks gözlenmiştir. Sağ oranı %48.6 (n=17), ex oranı %51.4 (n=18) saptanmış olup; ex olguların %22.2'inde (n=4) hastane mortalitesi geliştiği görüldü.

Takip süreleri 0.1 ile 81.8 ay arasında değişmekte olup, ortalama 20.11±18.42 aydır.



Şekil 1: Mortalite durumunun dağılımları

Tablo 15: Demografik Özelliklere Göre Sağkalım Değerlendirmesi

		Son durum		
		Exitus (n=18)	Yaşayan (n=17)	P
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak</i>	39-77 (59)	51-71 (61)	^a0.461
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	59.06±9.97	61.18±6.33	
	≤60 yaş	10 (55.6)	8 (44.4)	
≥61 yaş	8 (47.1)	9 (52.9)		
Cinsiyet; n (%)	Kadın	2 (50.0)	2 (50.0)	^b1.000
	Erkek	16 (51.6)	15 (48.4)	
Günlük sigara kullanımı; n (%)	≤20 p/y	5 (35.7)	9 (64.3)	^c0.360
	20-40 p/y	7 (63.6)	4 (36.4)	
	≥40 p/y	6 (60.0)	4 (40.0)	
^a Student t Test	^b Fisher's Exact Test	^c Fisher Freeman Halton Test		

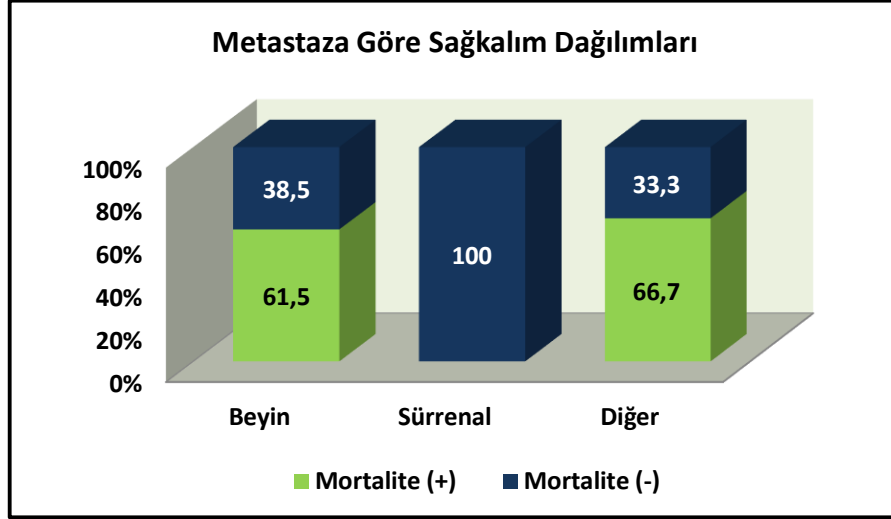
Yaş, cinsiyet ve günlük sigara kullanımına göre sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 16: Hastalık Özelliklerine Göre Sağlıkım Değerlendirmesi

		Son durum		<i>p</i>
		Exitus (n=18)	Yaşayan (n=17)	
Metastaz; n (%)	Beyin	16 (61.5)	10 (38.5)	^c 0.016*
	Sürrenal	0 (0)	6 (100)	
	Diğer	2 (66.7)	1 (33.3)	
Lob; n (%)	Sağ alt	0 (0)	2 (100)	^c 0.456
	Sağ üst	6 (46.2)	7 (53.8)	
	Sol alt	6 (66.7)	3 (33.3)	
	Sol üst	6 (54.5)	5 (45.5)	
Hücre tipi; n (%)	Adenokarsinom	13 (52.0)	12 (48,0)	^c 1.000
	Skuamoz hücreli karsinom	4 (44.4)	5 (55,6)	
	Büyük hücreli karsinom	1 (100)	0 (0)	
T evresi; n (%)	T 1	0 (0)	3 (100)	^c 0.071
	T 2	9 (45.0)	11 (55.0)	
	T 3	7 (70.0)	3 (30.0)	
	T 4	2 (100)	0 (0)	
N evresi; n (%)	N 0	10 (52.6)	9 (47.4)	^c 1.000
	N 1	4 (44.4)	5 (55.6)	
	N 2	4 (57.1)	3 (42.9)	
Ameliyat tipi; n (%)	Lobektomi	13 (44.8)	16 (55.2)	^b 0.177
	Pnöminektomi	5 (83.3)	1 (16.7)	

^bFisher's Exact Test^cFisher Freeman Halton Test **p*<0,05

Sürrenal metastaz grubunda exitus gözlenmezken; beyin metastazı grubunda %61.5 (n=16) olgu, diğer metastazların görüldüğü grupta %66.7 (n=2) olgu ex olmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.016; p<0.05).



Şekil 2: Metastaza göre sağkalım dağılımları

Tümör yerleşim yeri ve hücre tipine göre sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

T evresi ve N evresine göre sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Yine ameliyat tipine göre sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

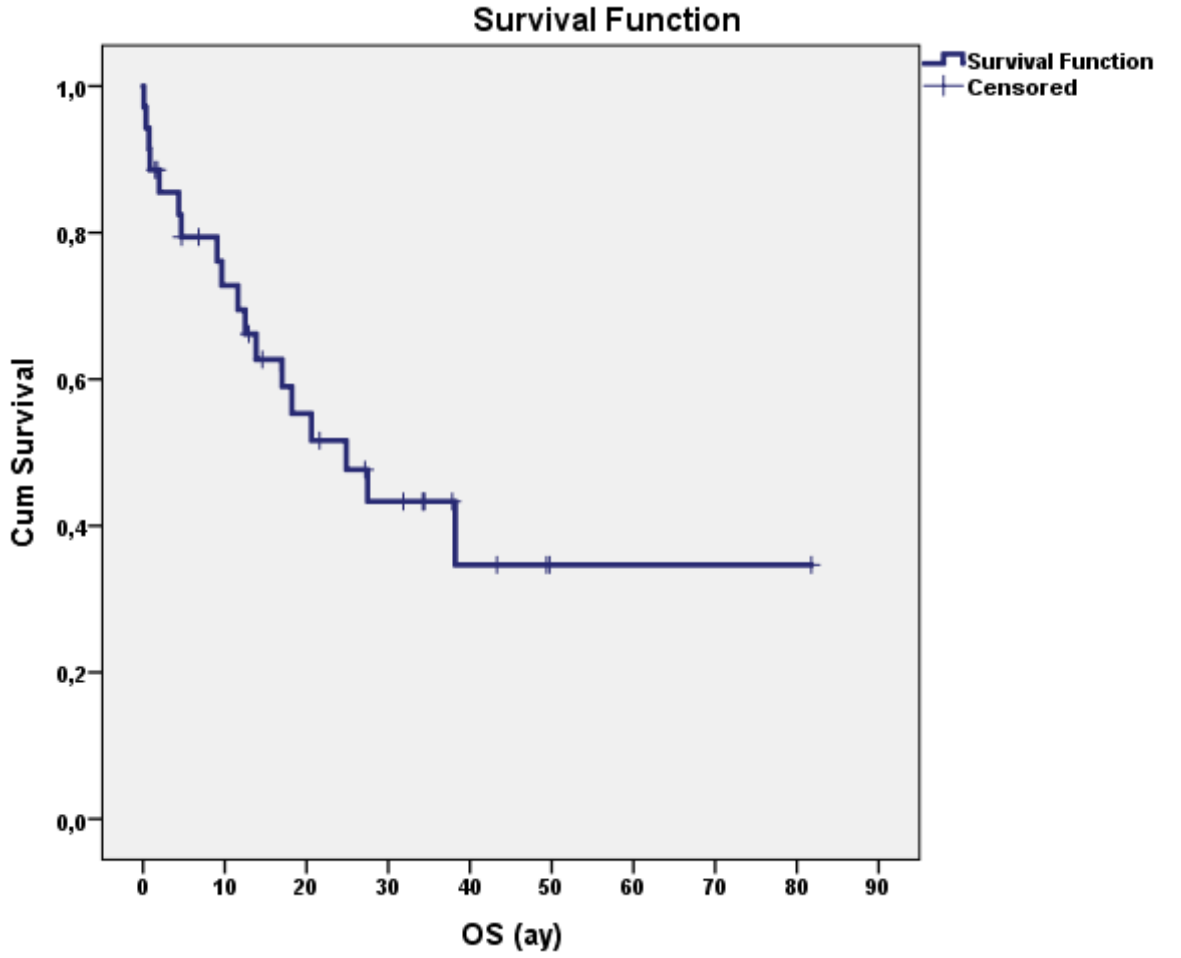
Tablo 17: N Evrelerine Göre T Evrelerinin Dağılımları

		N evresi		
		N 0	N 1	N 2
		n (%)	n (%)	n (%)
T evresi	T 1	3 (15.8)	0 (0)	0 (0)
	T 2	11 (57.9)	5 (55.6)	4 (57.1)
	T 3	4 (21.0)	4 (44.4)	2 (28.6)
	T 4	1 (5.3)	0 (0)	1 (14.3)

N0 olguların %15.8'i (n=3) T1, %57.9'u (n=11) T2, %21.0'i (n=4) T3 ve %5.3'ü (n=1) T4 evrededir. N1 olguların %55.6'sı (n=5) T2 ve %44.4'ü (n=4) T3 evrededir. N2 olguların %57.1'i (n=4) T2, %28.6'sı (n=2) T3 ve %14.3'ü (n=1) T4 evrededir.

Genel sağkalım analizi (OS) (n=35)

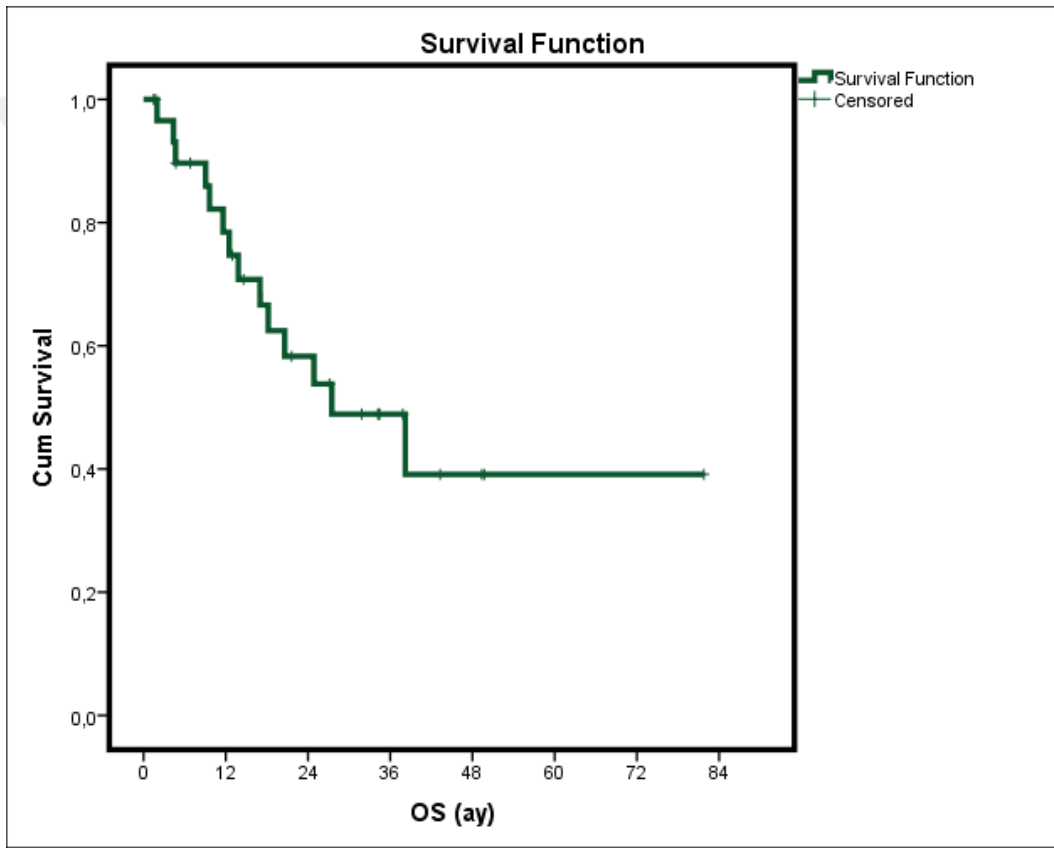
Toplam 35 olgudan; 17 olgu yaşarken (%48.6); 18 ölüm gözlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi 38.18 ± 6.68 aydır. En son ölüm 38.2 ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %34.7; standart hatası %10.8'dir.



Şekil 3: Genel sağ kalım grafiği (n=35)

Genel sağ kalim analizi (OS) (n=31)

Sağkalım analizleri hastane mortalitesi gelişen 4 hasta sansürlenerek yapılmıştır. Otuzbir olgudan; 17 olgu yaşarken (%54.8); 14 ölüm gözlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi $43.03 \pm 7,08$ aydır; medyan survi 27.46 aydır. En son ölüm 38.2.ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %39.1; standart hatası %12'dir. Bir yıllık sağkalım % 58.97; iki yıllık sağkalım %47.74 ve beş yıllık sağkalım ise %38.19 olarak saptanmıştır.



Şekil 4: Genel sağ kalım grafiği (n=31)

Tablo 18: Yaşa Göre Sağkalım Analizi (n=31)

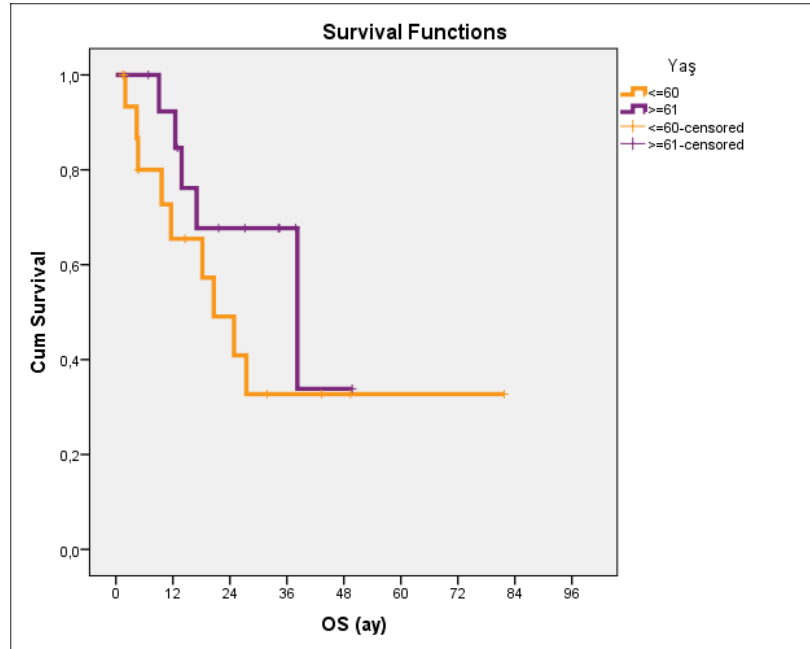
	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval
						Lower-Upper
≤60 yaş	17	9	8	%47.1	36.49±8.94	18.970-54.018
≥61 yaş	14	5	9	%64.3	34.03±4.95	24.312-43.748

Kaplan-Meier Analizi

Yaşı 60 ve 60'tan küçük olan gruptaki 17 olgudan; 8 olgunun yaşadığı (%47.1); 9 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 36.49±8.94 ay, medyan değeri 20.60 ay olduğu sağıtandı.

Yaşı 61 ve 61'den büyük olan gruptaki 14 olgudan; 9 olgunun yaşadığı (%64.3); 5 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 34.03±4.95 ay olduğu bulundu.

Gruplara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 5: Yaşa göre sağkalım grafiği

Tablo 19: Metastaza Göre Sağkalım Analizi (n=31)

	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval
						Lower-Upper
Beyin	22	12	10	%45.5	26.71±4.20	18.47-34.94
Sürrenal	6	0	6	%100	-	-

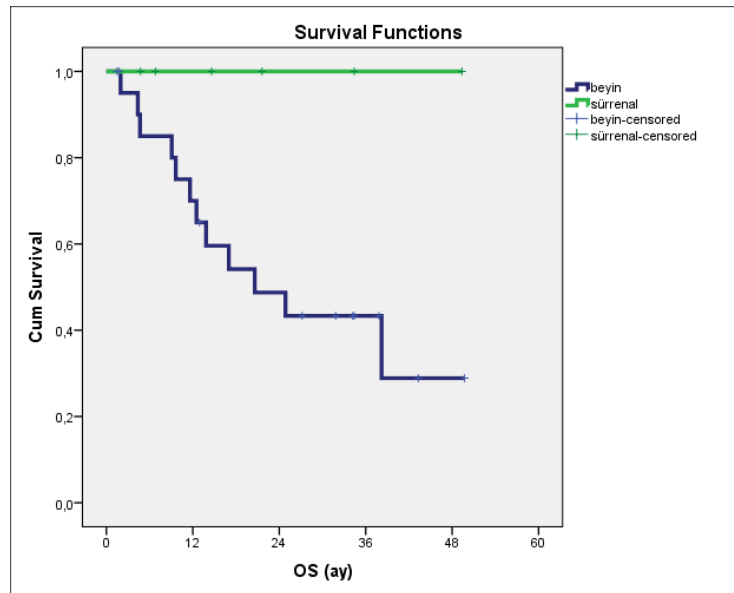
Diğer metastaz grubunda yer alan olgu sayısı yetersiz olduğundan bu grup analize dâhil edilmemiştir.

Kaplan-Meier Analizi

Beyin metastazı gözlenen 22 olgudan; 10 olgunun yaşadığı (%45.57); 12 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 26.71±4.20 ay, medyan survi 20.60 ay ay olarak hesaplandı. 12 aylık sağkalım oranı % 50.26; 24 aylık %43.08 ve 5 yıllık ise % 28.72 olarak saptandı.

Sürrenal metastaz gözlenen 6 olgunun da yaşadığı (%100) gözlenmiştir. Ortalama sağkalım süresinin 21.91±17.24 ay, medyan survi 18.10 ay ay olarak hesaplandı.

Sürrenal grupta ex saptanmadığından metastaz gruplarına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirilemedi.



Şekil 6: Metastaza göre sağkalım grafiği

Tablo 20: Beyin Metastazlı olgularda Tedavi Şekline Göre Sağkalım Analizi (n=22)

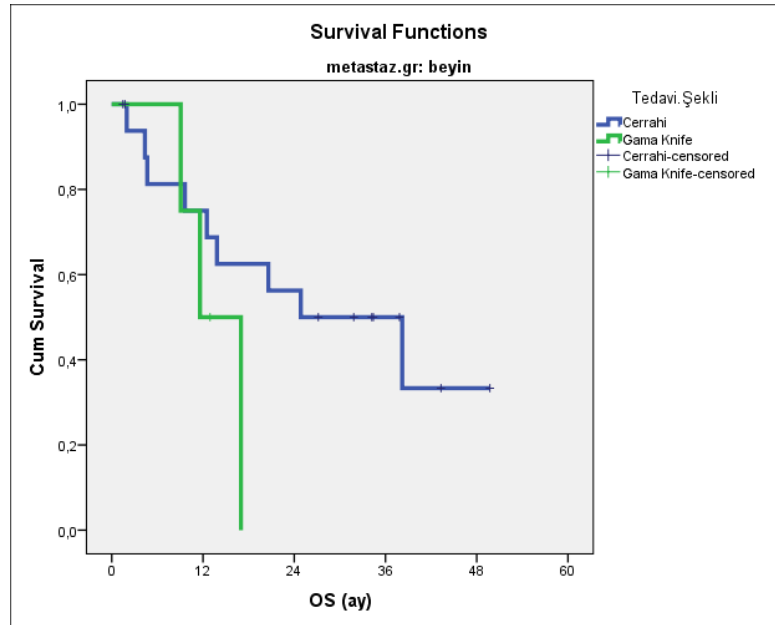
Beyin Met	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Cerrahi	18	9	9	%50.0	28.72±4.76	19.387-38.056	
Radyocerrahi	4	3	1	%25.0	13.67±2.11	9.524-17.809	

Kaplan-Meier Analizi

Beyin metastazı gözlenen 22 olguda; kraniyal cerrahi uygulanan 18 olgudan 9 yaşadığı (%50); 9 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 28.72±4.76 ay, medyan survi 24.86 ay olduğu bulundu.

Radyocerrahi metastaz 4 olgudan 1 olgunun yaşadığı (%25) ve 3 ölüm gözleendiği ortalama sağkalım süresinin 13.67±2.11 ay, medyan survi 11.60 ay olarak bulundu.

Uygulanan tedavilere göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 7: Beyin metastazlı olgularında tedavi şekline göre sağkalım grafiği

Tablo 21: Primer Tümör Yerleşim Yerine Göre Sağkalım Analizi

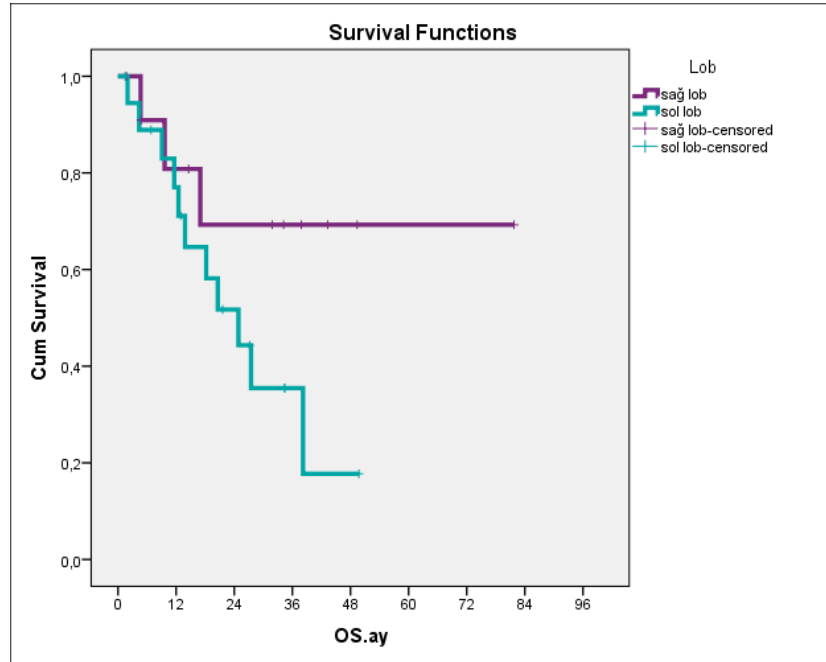
	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95%
						Confidence Interval
						Lower-Upper
Sağ Akciğer	12	3	9	%75.0	59.99±10.56	39.289-80.701
Sol Akciğer	19	11	8	%42.1	25.58±4.06	17.619-33.549

Kaplan-Meier Analizi

Sağ lob grubundaki 12 olgudan; 9 olgunun yaşadığı (%75); 3 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 59.99±10.56 ay; median survi 24.41 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Sol lob grubundaki 19 olgudan; 8 olgunun yaşadığı (%42.1); 11 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 25.58±4.06 ay, median survi 24.76 olduğu anlaşılmaktadır.

Gruplara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 8: Primer Tümör Yerleşim Yerine Göre sağkalım grafiği

Tablo 22: T Evresine Göre Sağkalım Analizi (n=31)

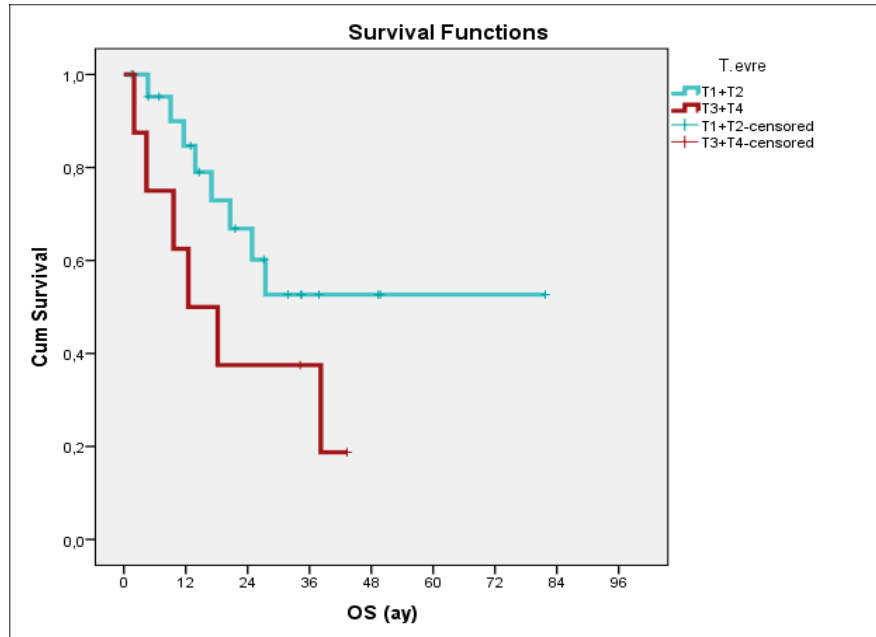
	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval
						Lower-Upper
T1+T2	22	8	14	%63.6	51.16±8.05	35.370-66.949
T3+T4	9	6	3	%33.3	21.14±5.56	10.028-32.201

Kaplan-Meier Analizi

T1+T2 evrede olan 22 olgudan; 14 olgunun yaşadığı (%63.6); 8 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 51.16±8.05 ay, medyan survi 21.10 ay olarak bulundu.

T3+T4 evrede olan 9 olgudan; 3 olgunun yaşadığı (%33.3); 6 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 21.14±5.56 ay, medyan survi 12.50 ay olarak bulundu.

Gruplara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde; T1+T2 evre ve T3+T4 evrede sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.125; p>0.05).



Şekil 9: T evresine göre sağkalım grafiği

Tablo 23: N Evresine Göre Sağkalım Analizi (n=31)

	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval
						Lower-Upper
N 0	18	9	9	%50.0	29.81±4.59	20.815-38.805
N 1	6	1	5	%83.3	67.91±12.39	43.627-92.199
N 2	7	4	3	%42.9	23.35±6.83	9.969-36.737

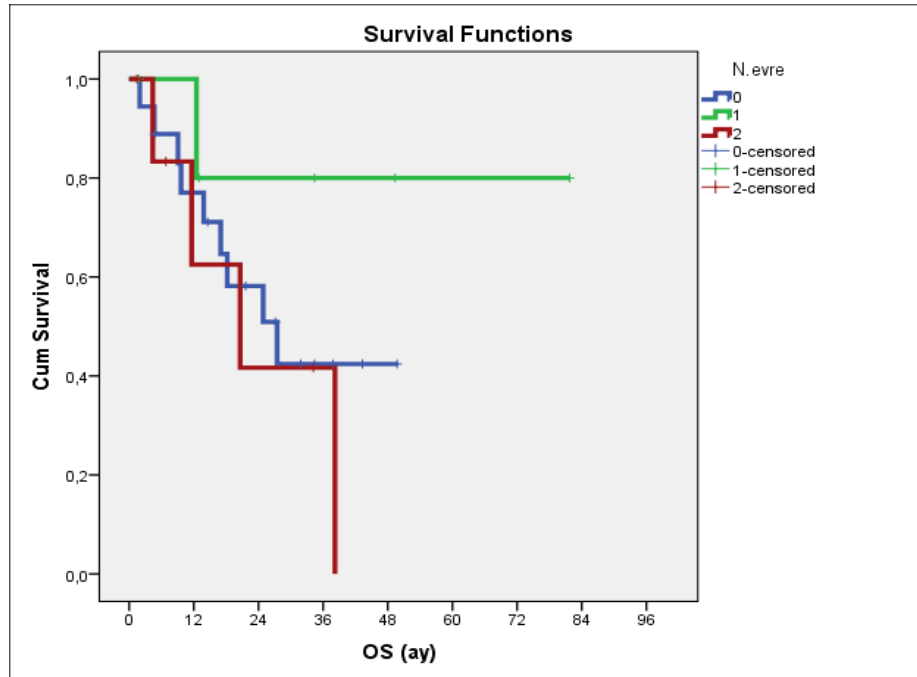
Kaplan-Meier Analizi

N0 evredeki 18 olgudan; 9 olgunun yaşadığı (%50); 9 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresi 28.81±4.59 ay, medyan sağkalım 27.46 ay olarak bulundu.

N1 evredeki 6 olgudan; 5 olgunun yaşadığı (%83.3); 1 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresi 67.91±12.39 ay, medyan sağkalım 23.66 ay olarak bulundu.

N2 evredeki 7 olgudan; 3 olgunun yaşadığı (%42.9); 4 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresi 23.35±6.83 ay, medyan sağkalım 20.60 ay olarak bulundu.

Gruplara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).



Şekil 10: N evresine göre sağkalım grafiği

Tablo 24: Hücre Tipine Göre Sağkalım Analizi (n=31)

	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval
						Lower-Upper
Adenokarsinom	21	9	12	%57.1	46.35±8.15	30.379-62.328
Skvamöz hücreli karsinom	9	4	5	%55.6	28.16±5.43	17.511-38.801

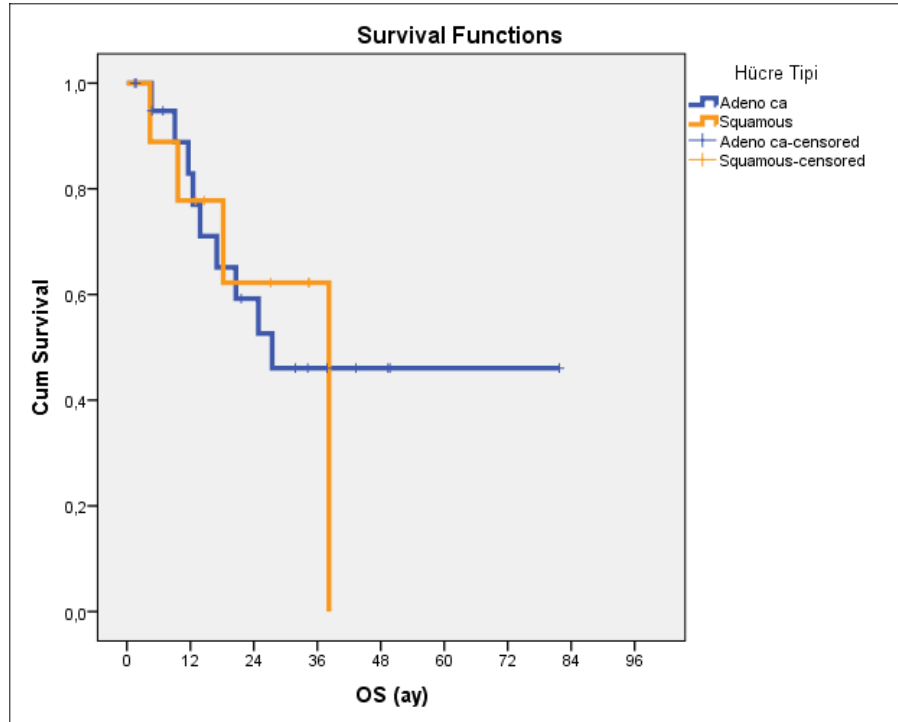
Büyük hücreli karsinom sadece 1 olguda görüldüğünden analize dâhil edilmemiştir.

Kaplan-Meier Analizi

Adono ca 21 olgudan; 12 olgunun yaşadığı (%57.1); 9 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 46.35±8.15 ay, medyan survisinin 27.46 ay olduğu anlaşıldı.

Squamous ca 9 olgudan; 5 olgunun yaşadığı (%55.6); 4 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 28.16±5.43 ay; medyan survinin 38.20 ay olduğu anlaşıldı.

Gruplara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).



Şekil 11: Hücre tipine göre sağkalım grafiği

Tablo 25: Ameliyat Tipine Göre Sağkalım Analizi (n=31)

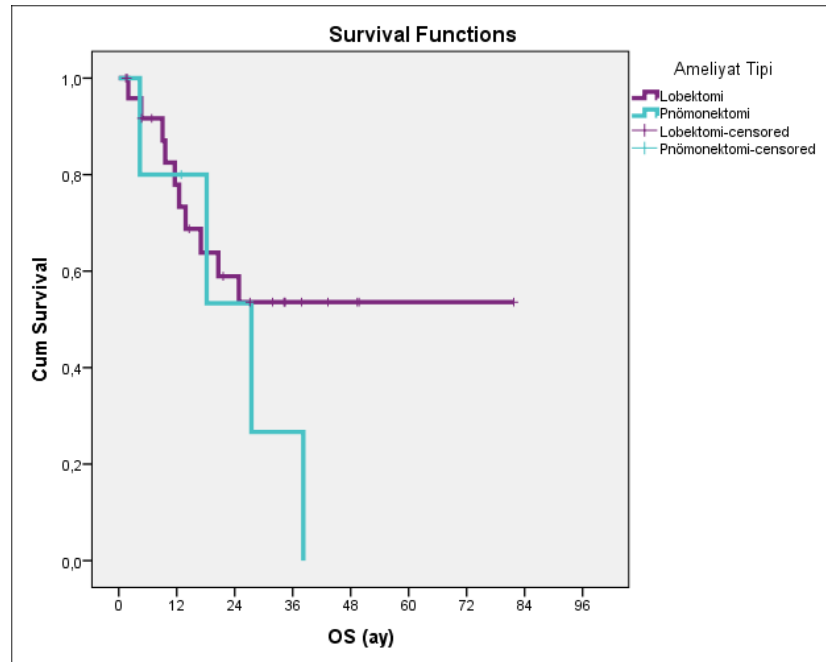
	N	Ex	Yaşayan	Sağkalım Oranı	Ortalama Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval
						Lower-Upper
Lobektomi	26	10	16	%61.5	49.85±7.46	35.172-64.537
Pnömonektomi	5	4	1	%20.0	23.24±6.54	10.424-36.051

Kaplan-Meier Analizi

Lobektomi yapılan 26 olgudan; 16 olgunun yaşadığı (%61.5); 10 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 49.85±7.49 ay, medyan survinin 18.80 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Pnömonektomi yapılan 5 olgudan; 1 olgunun yaşadığı (%20.0); 4 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin 23.24±6.54 ay, medyan survinin 27.46 ay olduğu anlaşılmaktadır.

Gruplara göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 12: Ameliyat tipine göre sağkalım grafiği

Mortalite üzerine etki eden ve etkisi anlamlılığa yakın olan risk metastaz, T ileri evre ve ameliyat tipi değişkenlerinin etkilerini lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye tabii tuttuk.

Tablo 26: Mortalite Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

	<i>p</i>	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Metastaz (Sürrenal)	0.999	0.000	-	-
Metastaz (Diğer)	0.941	0.892	0.043	18.436
Ameliyat (Pnöminektomi)	0.343	3.676	0.249	54.324
T Evre (T3+T4)	0.603	1.608	0.268	9.628

Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinden metastaz, T ileri evre ve ameliyat tipi değişkenlerinin etkilerini Enter Lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%64.5) orta düzeyde olduğu görüldü. Metastaz, T ileri evre ve ameliyat tipi değişkenleri modelde anlamlı olarak saptanmadı ($p>0.05$).

7. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni olan kanser tipidir. 2012 yılında yayımlanan WHO verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserlerin %12.9'unu oluşturduğu ve insidansın 1.8 milyon yeni olgu ve yaklaşık 1.6 milyon ölümün olduğu bildirilmiştir (2). Amerikan kanser birliği verilerine göre 2016 yılında yeni akciğer kanseri tanısı alan olgu sayısı 224,390 olarak verilmiştir (28). Literatürde Evre IV KHDAK'li hastalarda ortalama sağkalım 8-11 ay; 5 yıllık sağ kalım %1'in altında bildirilmektedir (29). IASLC'nin (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği) yayınladığı yedinci TNM evreleme sisteminde Evre IV akciğer kanseri T ve N den bağımsız olarak uzak metastaz varlığını içermektedir (17). Bu evrelemeye göre M1, M1a ve M1b olarak ikiye ayırmıştır. M1b uzak metastazları içermektedir (Tablo 6) (17). 2018 yılında kullanıma başlanan sekizinci TNM evrelemede uzak organ metastazları, tek ekstratorasik metastaz M1b, bir veya daha fazla organda birden fazla metastaz M1c olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 8) (18). Metastaz durumuna göre Evre IV, M1a ve M1b'yi içeren grup Evre IVa, M1c ise Evre IVb olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 9) (18). M1a için sağkalım median=11.5ay, M1b için sağkalım median 11.4 ay iken M1c için sağkalım median 6.3 aydır (18).

Kanserli hastalarda metastaz varlığı, hastalığın son dönem olduğunu ve yaşam süresinin kısa olduğunu göstermektedir (28, 29). Bununla birlikte 1995 yılında Hellman ve Weichsellbaum tarafından oligometastatik hastalıkların özel bir alt grup olduğunu açıklaması ve bu grupta lokal tedavinin küratif olabileceğinin gösterilmesiyle ileri evre hastalıkta agresif tedaviye yönelme olmuştur (27).

Oligometastaz sınırlı organ tutulumu ve düşük metastatik yükü olan soliter metastazi ifade etmektedir (27, 30-32). Oligometastaz tanımı önceleri tek organ ve tek metastazi ifade ederken, zamanla tek organda 1-3 metastaz olarak değişmiştir (30). Oligometastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgu insidansı %7 ile %25 arasında bildirilse de gerçek prevalans tam olarak bilinmemektedir (21, 32).

ACCP'ye göre göre izole beyin metastazı olup küratif tedavi planlanan adaylarda ekstrapulmoner metastaz açısından PET/BT ile değerlendirme ve invaziv mediastinal evreleme yapılması, N0/1 senkron primer akciğer kanseri ve izole beyin metastazı varlığında başka metastaz yok ise izole beyin metastazı için cerrahi rezeksiyon veya radyocerrahi ile ablasyon önerilmektedir (34).

Metakron beyin metastazı olan ve primer akciğer kanseri tedavi edilmiş olan hastalarda primer hastalık kontrol altında ise ve başka metastaz yok ise beyin metastazı için rezeksiyon veya radyoablasyon, izole beyin metastazları sonrası tüm beyin radyoterapisi (WBRT) önerilir (34).

İzole sürrenal metastazı olup küratif cerrahi rezeksiyon planlanan hastalarda ekstratorasik metastaz açısından PET/BT, kraniyal MR ve invaziv mediastinal evreleme yapılması, N0/1 senkron primer akciğer kanserli olgularda başka organ metastazı yok ise primer tümör ve sürrenal metastaz için rezeksiyon, metakron izole sürrenal metastaz varlığında nüks ve başka metastaz yok ise cerrahi önerilir (34).

NCCN güncel kılavuzunda diğer ekstrapulmoner metastazlar hakkında tedavi önerisi bulunmamasına rağmen, beyin ve adrenal bezde oligometastik hastalığı olan KHDAK için agresif lokal tedavi önerilmiştir (35).

Kliniğimizde akciğer kanserli bütün hastalara metastaz taraması amaçlı rutin toraks BT, PET/BT ve kraniyal MR çekilmektedir. Görüntüleme esnasında şüpheli ekstratorasik lezyon varlığında, lezyona yönelik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Çalışmaya aldığımız sürrenal metastazlı 6, dalak metastazlı 2 ve göz metastazlı 1 hastaya metastaz şüphesi ile MR görüntüleme yapılmıştır.

Çalışmamıza akciğer kanseri tanısıyla eşzamanlı toraks dışı metastazı tespit edilen 4 kadın, 31 erkek, toplam 35 ardışık hasta alındı. Çalışmamızda hastaların takip süresi 0.1 ile 81.8 ay arasında değişmekte olup ortalama 20.1 ay; ortalama sağkalım süresi 38.1 ± 6.6 aydı. Hastane mortalitesi (n=4) sansürlenerek yapılan analizde (n=31) ortalama sağkalım süresi 43.0 ± 7.0 ay; medyan sağkalım 27.4 ay olarak bulundu. Bir, iki ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %58.9, %47.7, %38.1 olarak bulundu. De Ruyscher ve ark'nın senkron oligometastatik KHDAH'li 40 olguluk faz II çalışmasında medyan sağkalım 13.5 ay; 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla,

%56.4, %23.3 ve %17.5 olarak hesaplanmıştır (36). Plönes ve ark.'nın senkron oligometastatik KHDAK'li 56 olguluk serisinde, genel sağkalım 14.6 ay bulunmuştur (37). Collaud ve ark.'nın 29 olguluk oligometastatik KHDAK'li olgu sersinde 5 yıllık sağkalım %36.8, medyan sağkalım 20.3 ay olarak bulunmuştur (38). Fleckenstein ve ark.'nın yayınladığı senkron ve metakron metastazlı 75 olguluk seride hastalarda median takip süresi 54.0 ay; medyan sakalım 21.8 ay; 1,2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %78, %44, %27 olarak verilmiştir (39). Ashworth ve ark.'nın 2176 olguluk derlemesinde median sağkalım 14.8 ay; 1,2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %57.2, %42, %23.3 olarak bulunmuştur (40).

Çalışmamızda takip süresince olguların %51.4'ü (n=18) ölüerken, %48.6sı (n=17) yaşamaktaydı. Ölen hastalar incelendiğinde %11.4'ünde (n=4) hastane mortalitesi olduğu gözlemlendi. Falkoz ve ark.'nın yayınladığı derlemede 30 günlük mortalite %3.8 olarak bildirilmiştir (41). Çalışmamızda hastane mortalitemiz litertürden yüksek tespit edildi. Hastane mortalitesi gelişen 4 hastada da beyin metastazi mevcuttu, adenokarsinom tanısıyla kraniyal metastazektomi sonrası mediastinoskopi ve sol üst lobektomi yapılan 1 hasta sepsis ve multiorgan yetmezliğinden postoperatif 3. günde, adenokarsinom tanısıyla SBRT sonrası mediastinoskopi ve sağ pnömonektomi uygulanan 1 hasta pnömoni ve solunum yetmezliğiyle postoperatif 10. günde, adenokarsinom tanısı ile SBRT sonrası mediastinoskopi ve sağ üst lobektomi yapılan 1 hasta ani solunum yetmezliği nedeniyle postoperatif 22. günde, adenokarsinom tanısı ile SBRT sonrası mediastinoskopi ve sleeve sağ üst lobektomi yapılan 1 hasta akut miyokard enfarktüsü nedeniyle postoperatif 25.günde öldüğü tespit edildi. Literatürde akciğer rezeksiyonu sonrası hastane mortalitesi daha düşük izlense de ileri evre hastalar için %11.4'lük hastane mortalitesinin kabul edilebilir bir oran olduğunu düşünmekteyiz.

Serimizde cerrahi ile ilişkili postoperatif komplikasyonlar incelendiğinde, 2 hastada pnömoni, 2 hastada supraventriküler taşikardi ve 1 hastada yara yeri enfeksiyonu geliştiği izlendi. Postoperatif komplikasyon gelişen 5 hasta da medikal tedavi ile şifa buldu.

Serimizde olguların yaşları 39 ile 77 arasında değişmekle birlikte, ortalama 60.0 ± 8.3 idi. Çalışmamızda hastaların %55.6'sı (n=18) 60 yaş ve altı, %48.6'sı (n=17)

61 yaş ve üstü idi. Serimizde yaş ile sağkalım arasında ilişki bulunmadı ($p=0.461$). Hastane mortalitesi sansürlenerek yapılan sağkalım analizinde 60 yaş ve altı olguların ($n=17$) ortalama sağkalım süresi 36.4 ± 8.9 ay medyan sağkalım 20. ay; 61 yaş ve üstü hastaların ($n=14$) ortalama sağkalım süresi 34.0 ± 4.9 ay olarak tespit edildi. Pessini ve ark.'nın serisinde 70 yaş üstü hasalarda sağkalım kötü bulunmuştur (42). Ashworth ve ark.'nın oligometastatik KHDAK'li 2176 olguluk derlemesinde ve Bai ve ark.'nın senkron beyin oligometastazlı 76 olguluk çalışmasında yaşın overall survey üzerinde kötü prognostik faktör olarak bildirmiştir (40, 43). Çalışmamızda yaş grupları arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Hastalarımızın %40.0'ında ($n=14$) 20 paket/yıl'dan az, %31.4'ünde ($n=11$) 21-39 paket/yıl, %28.6'sında ($n=10$) 40 paket/yıl'dan fazla sigara içimi hikayesi mevcuttu. Guerra ve ark.'nın definitif kemoradyoterapi uyguladıkları oligometastatik KHDAK'li 78 olguluk serilerinde yoğun sigara içimi kötü prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (44). Bai ve ark.'nın serisinde sigara içiminin sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu bulunmuştur (43). Çalışmamızda sigara içiminin sağkalım üzerine etkisi yoktu ($p=0.360$).

Barone ve ark. ve Johnson ve ark.'nın serilerinde taraf cerrahisi değerlendirildiğinde sağkalıma etkisi olmadığı bulunmuştur (45, 46). Novoa ve ark ile Asworth ve ark.'nın derlemesinde lobektominin sağkalımda daha iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (40, 47). Plönes ve ark.'nın çalışmasında akciğer rezeksiyon tipinin sağkalımla ilişkisi bulunmamıştır (37). Çalışmamızda primer tümörlerin %5.7'si ($n=2$) sağ alt lob, %37.1'i ($n=13$) sağ üst lob, %25.7'si ($n=9$) sol alt lob, %31.4'ü ($n=11$) sol üst lob yerleşimli olduğu tespit edildi ve primer tümör tarafının sağkalım üzerinde etkisi olmadığı bulundu ($p=0.456$). Hastane mortalitesi sansürlenerek yapılan sağkalım analizinde sağ taraf tümörlerinde ortalama sağkalım 59.9 ± 10.5 ay, medyan sağkalım 24.4 ay; sol taraf yerleşimli tümörlerde ortalama sağkalım 25.5 ± 4.0 ay medyan survey 24.7 ay olarak hesaplandı. Taraflara göre sağkalım analizinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Serimizde tümör histolojisi incelendiğinde olguların %71.4'ünde ($n=25$) adenokarsinom, %25.0'ında ($n=9$) skuamöz hücreli karsinom ve %3.6'sında ($n=9$) büyük hücreli karsinom olduğu bulundu. Literatürle uyumlu olarak adenokarsinom en

sık izlenen histolojik tipti (32, 42, 48). Plönes ve ark'nın sersinde hücre tipine göre sağkalım analizinde medyan sağkalım adenokarsinom histolojisinde 18.1 ay, skuamöz hücreli karsinom histolojisinde 14.1 ay ve büyük hücreli karsinom histolojisinde 8.4 ay; histolojik tipe göre sağkalım analizinde arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (37). Çalışmamızda hastane mortalitesi sansürlenerek yapılan sağkalım analizinde adenokarsinom histolojisine sahip olgularda ortalama sağkalım süresi 46.3 ± 8.1 ay medyan sağkalım 27.4 ay; skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip olgularda ortalama sağkalım 28.1 ± 5.4 ay medyan sağkalım 38.2 ay olarak bulundu. Büyük hücreli karsinom histolojisine sahip bir olgu olduğundan sağkalım analizi yapılamadı. Novoa ve ark.'nın ve Ashwort ve ark'nın derlemelerinde adenokarsinom alt tipinin iyi prognostip faktör olduğu bildirilmiştir (40, 47). Fleckenstein ve ark ve Collaud ve ark.'nın serilerinde adenokarsinom histolojisi diğerleriyle karşılaştırıldığında prognoz açısından fark yoktu (38, 39). Çalışmamızda da hücre tipleri karşılaştırıldığında gruplar arası sağkalım açısından istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$).

Oligometastatik hastalıklarda N durumunun net değerlendirilmesi için invaziv mediasnal evreleme önerilmektedir (34, 35). Çalışmamızda bütün hastalara mediastinal lenf nodu durumunu değerlendirmek amaçlı servikal medastinoksopi yapıldı ve patolojik N0 olduğu teyit edilen 29 hastaya lobektomi, 6 hastaya pnömonektomi uygulandı. Literatürde lobektomi yapılan olgularda daha iyi sağkalım olduğu gösterilmiştir (47). Hastane mortalitesi sansürlenerek yapılan analizde lobektomi uygulanan vakalarda ortalama sağkalım 49.8 ± 7.4 ay medyan sağkalım 18.8 ay; pnömonektomi uygulanan olgularda ortalama sağkalım 23.2 ± 6.5 ay medyan sağkalım 27.4 ay olarak bulundu. Çalışmamızda yapılan operasyon tipleri karşılaştırıldığında sağkalım oranları arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$).

Ashwort ve ark'nın derlemesinde tümör çapının sağkalımla negatif korelasyonu olduğu bildirilmiştir (40). De Ruyscher ve ark'nın faz II çalışmasında tümör volümü ile prognoz arasında ilişki bulunmamıştır (36). Collaud ve ark.'nın 22 vakalık serisinde pT1-2 evredeki olguların medyan sağkalım 26 ay, pT3-4 evre olguların medyan sağkalımı 8 ay olarak bildirilmiştir (47). Fleckenstein ve ark'nın çalışmasında pT1-2 ve pT3-4 olgular karşılaştırıldığında sağkalımda anlamlı fark çıkmamıştır (39). Plönes ve ark'nın serisinde de tümör boyutunun sağkalım üzerine

etkisiz olduğu görülmüştür (37). Serimizde olguların %8.3'ü (n=3) T1, %57.1'i (n=20) T2, %28.6'sı (n=10) T3, % 7'si (n=2) T4 tümördü. Hastane mortalitesi sansürlenerek yapılan analizde pT evreleri incelendiğinde T1-2 olan hastaların ortalama sağkalım süreleri 51.1±8.0 ay medyan sağkalım 21.1 ay; T3-4 olan hastaların ortalama sağkalım süreleri 21.1±5.5 ay medyan sağkalım 12.5 ay olarak bulundu. Bu iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Jhonson ve ark.'nın 35 olguluk serisinde 5 yıllık sağkalım N0/1 hastalıkta %58, N2 hastalıkta ise %0 olarak verilmiş ve N2 hastalığın kötü prognosik faktör olduğu belirtilmiştir (46). Endo ve ark.'nın yayınında N2 negatif hastalarda 5 yıllık survey %45 olarak bildirilmiştir (49). Callaud ve ark.'nın serisinde N durumu sağkalımda etkisiz bulunmuştur (38). Asworth ve ark.'nın derlemesinde N0 hastalığın N+ hastalığa karşı ve N0/1 hastalığın, N2/3 hastalığa göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (40). Novoa ve ark.'nın 761 olguluk derlemelerinde 5 yıllık sağkalım N0 hastalıkta %36, N1/2 hastalıkta %14 olarak bildirilmiştir ve N2 hastalığın kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (47). Brighenti ve ark.'nın derlemesinde prognozu belirleyen asıl faktörün N durumu olduğu; N0/1 hastalıkta genel sağkalımın 75 ay, N2/3 hastalıkta ise 23 ay olduğu yayınlanmıştır (32). Lanuti'nin derlemesinde 5 yıllık sağkalım N0 hastalıkta %36 iken N1/2 hastalıkta %14 olarak bulunmuştur (30). Fleckenstein ve ark.'nın serisinde N 0/1 ve N 2/3 olan hastalar karşılaştırıldığında sağkalımda fark bulunamamıştır (39). Pessini ve ark.'nın serisinde N durumunun + olması kötü pognostik faktör olarak bulunmuştur (42). De Ruyscher ve ark.'nın çalışmasında N statüsü ile sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır (36). Çalışmamızda hastaların %54.3'ü (n=19) N0, %25.7'si (n=9) N1, %20.0'ı (n=7) N2 olarak bulundu. Hastane mortalitesi sansürlenerek yapılan sağkalım analizinde; N0 hastalıkta ortalama sağkalım süresi 28.7±4.5 medya sağkalım 27.4 ay; N1 hastalıkta ortalama sağkalım 67.9±12.3, ay medyan sağkalım 23.6 ay; N2 hastalıkta ortalama sağkalım 23.3±6.8 ay, medyan sağkalım 20.6 olarak bulundu. Gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamda fark yoktu ($p>0.05$).

Akciğer kanserinde, toraks dışı metastazlar en sık beyin ve sürrenal bezde izlenirken kemik, karaciğer, dalak, böbrek ve lenf bezlerinde de metastatik hastalık görülebilmektedir (30, 40, 49, 55). Çalışmaya alınan 35 olgunun %74'ünde (n=26) beyin, %17'sinde (n=6) sürrenal, %6'sında (n=2) dalak ve %3'ünde (n=1) göz

metastazı vardı. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak oligometastatik hastalık en sık beyin metastazı olarak izlendi. Metastaz tiplerine göre mortalite analizi yapıldığında beyin metastazlı olgularda mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0.016)

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda en sık izlenen toraks dışı metastazın, beyin metastazı olduğu bilinmektedir (30, 40, 47, 49, 55). Otopsi serilerinde KHDAK'lı olgularda beyin metastazı oranı %30 ila %55 arasındadır (47). Sakamoto ve ark. primer tümör cerrahisi sonrası metakron beyin metastazlarını %3.2 oranında bildirmiştir (50). Evre IV akciğer kanserli olguların %25-35'inde beyin metastazı mevcuttur ve sağkalım tedavi edilmeyen olgularda 1-2 ay, sadece steroid tedavisi ile 2 ay iken, WBRT (tüm beyin radyoterapisi) uygulananlarda 3-6 ay kadardır (30, 31, 43). Fleckenstein ve ark. 75 vakalık serisinde genel sağkalım 21,3 ay olarak verilmiştir (39). Xu ve arkadaşları senkron beyin metastazı sonrası genel sağkalım 12,3 ay, komplet cerrahi rezeksiyon uygulananlarda 15,4 ay ve WBRT uygulanan hastalarda median sağkalım 11,5 ay olarak bildirmiştir (48). Bougie ve arkadaşları izole beyin metastazlı 115 vakalık serisinde stereotaktik radyocerrahi (SRS) uygulanan grupta genel sağkalım 7,8 ay ve cerrahi uygulanan grupta genel sağkalım 13,3 ay olarak bildirmiştir (51). Bai ve ark.'nın 76 olguluk serisinde genel sağkalım SRS uygulanan olgularda 12,6 ay, cerrahi uygulananlarda 16,4 ay olarak bulunmuş ve evre I-II hastalığın iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (43). Ashworth ve ark.'nın yayınında beyin metastazlı hastalarda 1,2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %15–100, %15.6–87.5 ve %0–60% olarak yayınlanmıştır (40). Bu çalışmaların hiçbirinde metastaz tedavi tercihi sağkalımla ilişkilendirilememiştir (39, 40, 43, 48, 51). Pessina ve ark.'nın 156 olguluk tek merkezli çalışmasında beyin metastazlı hastalarda cerrahi sonrası radyocerrahi uygulanan olgularda 1 ve 2 yıllık sağ kalım oranları, %92.9 ve %66.1; sadece radyocerrahi uygulanan hastalarda 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları %56.5 ve %26.5 olarak bildirilmiş ve cerrahi uygulanan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğu bulunmuştur (42).

Senkron beyin metastazlı olgularda operasyon stratejisi, önce metastaz tedavisi olmalıdır (47). Metastaz tedavisi kraniyal cerrahi, radyocerrahi, WBRT veya cerrahi sonrası radyocerrahi ile yapılabilir (30, 42). Rehberler küratif rezeksiyon için belirli bir öneride bulunmasa da küratif rezeksiyon sonrası WBRT önermektedir (55).

Çalışmamızda senkron izole beyin metastazlı 26 hastanın %26.9'una (n=7) SBRT, %73.1'ine (n=19) kraniyal cerrahi ile metastazektomi uygulandıktan sonra, hastaların 5'ine pnömonektomi 21'ine lobektomi uygulandı. Metastaz ve primer tümör tedavisi açısından istatistiksel fark yoktu. Postoperatif dönemde 13 hastaya sadece adjuvan kemoterapi (KT), 3 hastaya WBRT, 6 hastaya WBRT, KT ve torasik RT, 4 hastaya WBRT ve KT uygulandı. Dört hastada beyinde nüks lezyon izlendi ve yeniden cerrahi rezeksiyon uygulandı. Hastane mortalitesi sansürlenek yapılan sağkalım analizinde metastaz tedavisi için SBRT uygulanan olgularda ortalama sağkalım 13.6 ± 2.1 ay medyan survey 11.6 ay; kraniyal cerrahi uygulanan vakalarda ortalama sağkalım 28.7 ± 4.7 ay medyan survey 24.8 ay olarak bulundu. Metastaz tedavileri karşılaştırıldığında sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışmamızda beyin metastazı izlenen 26 olgunun hastane mortalitesi sansürlenerek yapılan sağkalım analizinde ortalama sağkalım süresi 26.7 ± 4.2 ay medyan survey 20.6 ay olarak bulundu; 1,2 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %50.2, %43.0, %28.7 olarak bulundu.

Adrenal bez metastazı olan KHDAK'li olgularda primer tümör ve sürrenal metastazı rezeke edildiğinde 5 yıllık sağkalım %25 olarak bildirilmiştir. Literatürde KHDAK'li olguların adrenal bez metastazı %1,5 ila %3,5 oranında bildirilmiştir (45, 52). Tantevyanon ve ark.'nın 114 vakalık derlemesinde senkron sürrenal metastazda genel sağkalım 12 ay, 5 yıllık sağkalım %26 olarak bulunmuştur (53). Raz ve ark. tarafından yapılan 37 vakalık çalışmada sürrenal metastazlı olgularda adrenalektomi yapılması, ipsilateral metastaz olması, N durumunun 0/1 olması ve metastazın senkron olması iyi prognostik faktör olarak bildirilmiştir (54). Barone ve ark.'nın 37 vakalık serilerinde sürrenalrektomi uygulanan sürrenal metastazlı olgularda 5 yıllık medyan sağkalım %29,3 olarak bildirmiştir (45). Sürrenal metastazlarda, metastaz tedavisi için cerrahi veya radyocerrahi uygulanabilmektedir ancak cerrahinin sağkalım oranları daha iyidir (45). İzole sürrenal metastaza sahip KHDAK'li olgularda akciğer tümörü komplet rezeksiyonu yapıldıktan sonra başka metastaz yok ise cerrahi veya radyocerrahi önerilmektedir (34). Serimizde sürrenal metastazlı 6 hastaya primer tümör operasyon sonrasında cerrahi sürrenalrektomi uygulandı. Olguların genel sağkalım süresinin $21,91 \pm 17,24$ ay, medyan sağkalımının 18,10 ay olduğu bulundu.

Postoperatif dönemde beş hastaya adjuvan KT verildi, bir hastaya adjuvan KT ve torasik RT uygulandı.

Salah ve ark.'nın bildirdiği beyin ve sürrenal metastaz dışındaki 75 olguluk oligometastatik hastalık derlemesinde 5 yıllık sağkalım %50 olarak bildirildi ve büyük çoğunluğunu adenokarsinom histolojik alt tipinin ve lobektomi uygulanan vakaların oluşturduğu seride sağkalımı etkileyen faktör N tutulumu olarak bulundu (55). Kanserli olguların dalak metastazı otopsi serilerinde prevalans %2-7 olarak bilirmiştir (56, 57). Serimizde splenik metastazı olan bir hastaya akciğer rezeksiyonu ile eş zamanlı splenektomi uygulanırken diğerine postoperatif dönemde splenektomi uygulandı. Her iki hastada postoperatif adjuvan KT uygulandı. Kılavuzlarda beyin ve adrenal metastaz dışındaki metastazlarda metastazektomi yer almasa da yapılan bu iki vakanın surveyleri ilk vaka için 18 ay, ikinci vaka için 81 ay idi.

Akciğer kanseri göz metastazının yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır. Akciğer karsinomlarının koroid metastaz insidansı % 2 -% 6,7'dir (58). Koroid metastazlar için radyoterapi, plak radyoterapisi, cerrahi rezeksiyon, transpupiller termoterapi, intravitreal kemoterapi mevcut tedavi seçenekleridir (59). Akciğer primerli koroid metastazının sağkalımı 0.5 ay ile 19 ay arasında değişmektedir (59). Serimizde Göz metastazlı olguya postoperatif dönemde cerrahi enükleasyon ve adjuvan kemoterapi uygulandı. Bu hasta pulmoner rezeksiyonu takiben 27. ayda öldü.

8. SONUÇLAR

Evre IV hastalıklarda daha önceki senelerde konservatif kalınmakta ve bu hastaların sağkalımları 8-11 ay ile sınırlı olmaktadır. Cerrahi ve evrelemedeki son gelişmeler ve yayımlanan geniş serilerle oligometastik hastalığa sahip olgularda sağkalım artmaktadır. Seçilmiş oligometastatik hasta gruplarında primer tümörün komplet rezeksiyonu ve metastazın küratif tedavisi ile hastaların sağkalımları uzaltılabilmektedir. Çalışmamızda beyin metastazlı olgular diğer metastatik olgularla kıyaslandığında daha kötü sağkalıma sahip olsalar da mevcut veriler doğrultusunda oligometastazlı KHDAK'li olgularda agresif tedavi ile sağkalımın arttığı görmekteyiz. Serimiz ve literatürdeki gün geçtikçe artan çalışmalar; bifokal cerrahi tedavi uygulanan olgularda sağkalımın arttığını göstermektedir. Hangi hasta subgruplarının bu tip bifokal cerrahiden daha çok fayda göreceğinin tespit edilmesi için geniş seriler ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Köksel O. Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve karsinogenez. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ, eds. Göğüs Cerrahisi. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013; 73: 1029-44.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: source, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): 359-86.
3. Charles S, Cruz D. The Clinics Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. 2012; 32: 605-44.
4. Peto J. That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4. *Br J Cancer*, 2012; 107: 406–7.
5. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer– relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*, 2012; 131: 1210–9.
6. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. WHO. Part One 6. Cigarette Consumption, 2002: 30-1.
7. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. *Food Chem Toxicol*. 2003; 41(6): 807-17.
8. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect*. 2006; 114(9): 1361-6.
9. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005; 48(6): 419-31.
10. Zeren EH, Gümürdülü D. Akciğer kanseri patolojisi. In: Yüksel M, Balcı AE, eds. Göğüs Cerrahisi “Kırmızı Kitap”. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015: 32; 389-98.
11. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press; 2004.
12. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 1243–60.
13. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 244-85.
14. McNamee CJ, Strauss GM, Sugarbaker DJ. Akciğer kanseri genel bakış. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L, eds. Erişkin Göğüs Cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011; 60: 508-22.

15. Cangır AK. Akciğer kanserlerinde tanı ve evreleme. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ, eds. Göğüs Cerrahisi. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013; 75: 1073-92.
16. Yurdakul SA. The new lung cancer staging system. Turkish Thoracic J. 2010; 11(4): 173-81.
17. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007; 2: 706-14.
18. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11: 39-51.
19. Graham EA, Singer JJ. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. JAMA 1933; 101: 1371-4.
20. Kutay H. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde cerrahi tedavi. In: Yüksel M, Balcı AE, eds. Göğüs Cerrahisi "Kırmızı Kitap". 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011; 36: 427-32.
21. McNamee CJ, Strauss GM, Sugarbaker DJ. Akciğer kanseri genel bakış. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L, eds. Erişkin Göğüs Cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011; 60: 508-22.
22. Ergönül AGÇ. Küçük hücre dışı akciğer kanserinin cerrahi tedavisi. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ, eds. Göğüs Cerrahisi. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013; 76: 1093-101.
23. McCloskey P, Balducy B, Van Schil PE, Faivre-Finn C, O'Brein M. Radical treatment of non-small cell lung cancer during the last 5 years. Eur J Cancer 2013; 49(7): 1555-64.
24. Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with Stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: Who returns to the surgical arena and who survives. Ann Thorac Surg 2008; 86: 912-20.
25. Selek U, Chang JY. Evolution of modern-era radio therapy strategies for unresectable advanced non-small-cell lung cancer. Lung cancer management 2013 ;2: 213-15.
26. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015; 10: 1675-84.
27. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastasis. J Clin Oncol. 1995; 13: 8-10.
28. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. American Cancer Society, Atlanta, GA, USA (2016).
29. Carnio S, Novello S, Mele T, Levra MG, Scagliotti GV. Extending survival of stage IV non-small cell lung cancer. Semin Oncol 2014; 41(1): 69-92.
30. Lanuti M. Surgical management of oligometastatic non-small cell lung cancer. Thorac Surg Clin 2016; 26: 287-94.

31. Citak N, Metin M. The Surgical Treatment of Stage IV Lung Cancer. *J Thor Surg-Special Topics* 2017; 8(1): 228-35.
32. Brighentin M, Petrelli F, Barni S, Conti B, Sarti E, Ratti M, et al. Radical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer: Ready for Prime time? *European Journal of Cancer* 2017; 79: 149-51.
33. Villaruz LC, Gubicek GJ, Socinski MA. Management of non-small cell lung cancer with oligometastasis. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(4): 333-41.
34. Kozower BD, Larner LM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer, 3rd ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5): 369-99.
35. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016; 14(3): 255-64.
36. De Ruyscher D, Wanders R, Van Baardwijk A, Dingemans AM, Reymen B, Houben R, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective Phase II trial (NCT01282450). *J. Thorac. Oncol.* 7(10), 1547–1555 (2012).
37. Plönes T, Osei-Agyemang T, Krohn A, Passlick B, Surgical treatment of extrapulmonary oligometastatic non-small cell lung cancer. *Indian J Surg*. 2015; 77(2): 216-20
38. Collaud S, Stahel R, Inci I, Hillinger S, Schneiter D, Kestenholz P, et al. Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. *Lung Cancer* 2012; 78: 234-8.
39. Fleckenstein J, Petroff A, Schafers HJ, Wehler T, Schöpe J, Rube C. Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 2016; 16: 348.
40. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013; 82: 197–203.
41. Falcoz PE, Puyraveau M, Rivera C, Bernard A, Massard G, Mauny F, et al. The impact of hospital and surgeon volume on the 30-day mortality of lung cancer surgery: A nation-based reappraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148(3): 841-8.
42. Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Tomatis S, Ascolese AM, Franzese C, et al. Outcome appraisal of patients with limited brain metastases (BMs) from non small cell lung cancer (NSCLC) treated with different local therapeutic strategies: a single institute evaluation. *Br J Radiol*. 2017; 90(1072): 20170022.
43. Bai H, Xu J, Yang H, Jin B, Lou Y, Wu D, et al. Survival prognostic factors for patients with synchronous brain oligometastatic non-small-cell lung carcinoma receiving local therapy. *Onco Targets Ther*. 2016; 11(9): 4207-13.

44. Guerra JLL, Gomez D, Zhuang Y, Hong DS, Heymach JV, Swisher SG, et al. Prognostic Impact of Radiation Therapy to the Primary Tumor in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Oligometastasis at Diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): 61–7.
45. Barone M, Nuzzo DD, Cipollone G, Campese P, Mucilli F. Oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): adrenal metastases. Experience in single instituion. *Update Surg* 2015; 67: 383-7.
46. Johnson KK, Rosen JE, Salazar MC, Boffa DJ. Outcomes of highly selective surgical approach to oligometastatic lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2016; 102(4): 1166-71.
47. Novoa NM, Varela G, Jimenez MF. Surgical management of oligometastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2016; 8(11): 895-900.
48. Xu Q, Wang Y, Liu H, Meng S, Zhou S, Xu J, et al. Treatment outcome for patients with primary NSCLC and synchronous solitary metastasis. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 802-9.
49. Endo C, Hasumi T, Matsumuro Y, Bauer TT, Kollmeier J, Tonnie S, et al. Metastectomy for synchronous solitary non-small cell lung cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 258-64.
50. Sakamoto J, Sonobe M, Kobayashi M, Ishikawa M, Kikuchi R, Nakajima D et al. Prognostic factors for patients in postoperative brain metastases from surgically resected non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19(1): 50-6.
51. Bougia E, Masson-Côté L, Mathieu D. Comparison between surgical resection and stereotactic radiosurgery in patients with a single brain metastasis from non-small cell lung cancer. *World Neurosurg*. 2015; 83(6): 900-6.
52. Porte HL, Roumilhac D, Graziana JP, Eraldi L, Cordonier C, Puech P, et al. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastasis from lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 331–5.
53. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases from non-small cell lung cancer: A systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1142-7.
54. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(5): 1788-92.
55. Salah S, Tanvetyanon T, Abbasi S. Metastectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: systemic review and analysis of reported case. *Lung Cancer* 2012; 75: 9-14.
56. Compérat E, Bardier-Dupas A, Camparo P, Capron F, Charlotte F. Splenic metastases: clinicopathologic presentation, differential diagnosis, and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131(6): 965-9.
57. Tang H, Huang H, Xiu Q, Shi Z. Isolated splenic metastasis from lung cancer: ringleader of continuous fever. *Eur Respir Rev* 2010; 19(117): 253–6.
58. Namad T, Wang J, Tilton A, AbdelKarim N. Bilateral choroidal metastasis from non-small cell lung cancer. *Case Rep Oncol Med* 2014; 2014: 858265.

59. Singh A, Singh P, Sahni K, Shukla P, Shukla V, Pant NK. Non-small cell lung cancer presenting with choroidal metastasis as first sign and showing good response to chemotherapy alone: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010; 4: 185.



10. ÖZGEÇMİŞ

Ad:	İlker
Soyad:	Kolbaş
Doğum Yeri:	Trabzon
Doğum Tarihi:	03.10.1984
Medeni Durumu:	Evli
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	dr_ilkerkolbas@hotmail.com

Eğitim ve Mesleki Deneyim	
2002-2010	Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
1999-2002	Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi
1996-1999	Trabzon Kanuni Ortaokulu
1991-1996	Trabzon Kanuni İlkokulu

2010-2012	Giresun Keşap Yolağzı Sağlık Ocağı Acil (Mecburi hizmet) Giresun Devlet Hastanesi Acil Servis (Mecburi hizmet) Giresun Tirebolu Devlet Hastanesi Acil Servis (Mecburi hizmet) Giresun Keşap Toplum Sağlığı Merkezi (Mecburi hizmet)
2012-2013	Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği A.B.D. (Uzmanlık Eğitimi)
2013-Halen	T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve

	Araştırma Merkezi, Gögüs Cerrahisi Kliniği (Uzmanlık Eğitimi)
--	---

Üye Olduğum Bilimsel Kuruluşlar	Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Türk Toraks Derneği ASYOD Türk Gögüs Cerrahisi Derneği AKAD ERS
---------------------------------------	--