

163258

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**METASTATİK AKCİĞER TÜMÖR TEDAVİSİNDE
METASTAZEKTOMİ VE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşen TASLAK ŞENGÜL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ahmet BAŞOĞLU

SAMSUN

2005

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Başoğlu' na, birlikte çalıőtıđım araőtırma görevlisi arkadaşlarıma, servis hemőireleri ve personeline teőekkürler ederim.



İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET	VI-VII
ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT	VIII-IX
KEYWORDS	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2 - 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22 - 23
4. BULGULAR	24 - 33
5. TARTIŞMA	34 - 39
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR	41 - 51

KISALTMALAR

(Alfabetik sıraya göre)

BTT	: Bilgisayarlı Toraks Tomografisi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DFI	: Disease Free Interval
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EKG	: Elektrokardiyografi
KT	: Kemoterapi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RT	: Radyoterapi
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TİS	: Tümör İkilenme Süresi
UAMK	: Uluslararası Akciğer Metastaz Kayıtları
VATS	: Video-Assisted Thoracic Surgery
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

TABLO LİSTESİ

Tablo I	: Pulmoner Metastazektomi Endikasyonları
Tablo II	: Pulmoner Metastazektomi İçin Hasta Değerlendirmesi
Tablo III	: Cerrahi İnsizyonların Avantaj ve Dezavantajları
Tablo IV	: Pulmoner Metastazektomide Hasta Seçimi
Tablo V	: Pulmoner Metastazektomide Evreleme
Tablo VI	: Primer Tümörlerin Histopatolojik Tipleri
Tablo VII	: Kontrol Grubu Primer Tümör Özellikleri
Tablo VIII	: Metastazektomi Grubu Primer Tümör Özellikleri
Tablo IX	: Kontrol Grubu Sekonder Tümör Bulguları
Tablo X	: Metastazektomi Grubu Sekonder Tümör Bulguları
Tablo XI	: Metastazektomi ve Kontrol Grubu Hasta Özellikleri

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1 : Cinsiyet Dağılımı
Şekil 2 : Tümör Histopatolojik Dağılımı
Şekil 3 : Metastazektomi ve Kontrol Gruplarında Histopatoloji Sağkalım İlişkisi
Şekil 4 : Hücre Tipi Sağkalım İlişkisi
Şekil 5 : Hastalısız Süre Sağkalım İlişkisi
Şekil 6 : Nodül Sayısı ve Sağkalım İlişkisi
Şekil 7 : Evre Sağkalım İlişkisi
Şekil 8 : Nodül Çapı Sağkalım İlişkisi
Şekil 9 : Nodül Dağılımı Sağkalım İlişkisi

ÖZET

Akciğer, malign tümörlerin en sık metastaz yaptığı organlardan biridir. Metastatik akciğer tümör cerrahisinin düşük mortalite ve morbidite ile gerçekleştirildiği, sağkalıma önemli derecede katkı sağladığı bilinmektedir. Bu çalışmada mortalite, morbidite ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri ve toraks tomografisinin pulmoner metastazların değerlendirilmesindeki önemini araştırmayı amaçladık.

1999 – 2004 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde sekonder akciğer tümörü nedeniyle ameliyat edilen 25 hasta ve çeşitli nedenlerle ameliyat edilemeyen 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Ameliyat öncesi radyolojik ve kardiyopulmoner incelemeleri yapıldı. Pulmoner metastazektomi grubu ve kontrol grubu arasında sağkalım süreleri karşılaştırıldıktan sonra pulmoner metastazektomi grubu için prognostik faktörler araştırıldı. Hastaların 22'si erkek (%63), 13'ü (%37) kadın olup yaş ortalaması 49.3 ± 18.5 idi. Primer tümörlerin hücre tipine göre gruplandırıldığında 17 hasta (%48.6) karsinom, 17 hasta (%48.6) sarkom, 1 hasta (%2.8) malign melanomdu. Akciğer metastazı için 25 hastaya toplam 31 ameliyat yapıldı. Ameliyatların 24'ü (%77.4) kama rezeksiyon, 5'i (%16.1) lobektomi, 1'i enükleasyon (%3.2) ve 1'i (%3.2) tümör küçültücü cerrahi şeklindeydi. Toplam 31 ameliyatın 28'i (%90.4) komplet rezeksiyon, 3'ü (%9.6) inkomplet rezeksiyondu. Peroperatif mortalite %3.2 bulundu. Metastazektomi grubunda ameliyat öncesi toraks tomografisi ile tespit edilen ortalama nodül sayısı 2.7 ± 2.4 , ameliyatta tespit edilen nodül sayısı 7.6 ± 10.5 olarak hesaplandı ($P=0.04$). Uygulanan 31 ameliyatta işlem öncesi çekilen toraks tomografisinin nodül sayısını doğru saptama oranı %54 bulundu. Pulmoner metastazektomi uygulanan hastalarda 1 yıllık sağkalım %75.4, kontrol grubunda %66.6 olarak hesaplandı ($P=0.73$). Tek metastatik nodülü olan hastalarda multipl olanlara göre sağkalım anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($P=0.0001$). Pulmoner metastazektomi yapılan hastalarda evrelere göre ortalama sağkalım incelendiğinde evre III' de anlamlı derecede daha kısa olduğu görüldü ($P=0.003$). Hücre tipinin, hastalıksız sürenin, nodül çapının, nodül dağılımının, rezeksiyon sayısının, rezektabilitenin, ameliyat türünün ve postoperatif kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi bulunmadı.

Sonuç olarak primer tümörü kontrol altında olan, başka bir bölgede metastazı olmayan olgularda pulmoner metastazektomi sağkalım süresini uzatmaktadır. Bilgisayarlı toraks tomografisi ile cerrahi olarak ıkarılandan daha az sayıda metastaz saptanabilmektedir. Bu nedenle torakotomi esnasında tüm akciğerlerin dikkatli bir şekilde ve sistematik olarak palpasyonu yapılmalı, radyolojik olarak gözlenmeyen metastazlar aranmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer metastazı, metastazektomi, sağkalım, prognostik faktörler, bilgisayarlı tomografi.



ABSTRACT

Lung is one of the organs in which malignant tumors most commonly spread. It has been suggested that metastatic lung tumor surgery has a low morbidity and mortality rate, and provides a significant contribution to prognosis. In this study we aim to evaluate the prognostic factors influencing the mortality, morbidity and survival, and the importance of thoracic tomography in detecting the pulmonary metastases.

Twenty-five patients who were operated for secondary lung tumor and ten patients who were not eligible for the operation due to various reasons in Thoracic Surgery Clinic of School of Medicine at Ondokuz Mayıs University between 1994 and 2000 were included into our study. Required preoperative radiological and cardiopulmonary examinations were carried out. After survival periods of pulmonary metastasectomy group and of the control group were compared, the prognostic factors for pulmonary metastasectomy group were investigated. 22 of the patients were male (63%) and 13 were female (37%) and the mean age was 49.5 ± 18.5 . When classified according to the cellular types, 17 patients had carcinoma (48.6%), 17 patients had sarcoma (48.6%), 1 patient had malignant melanoma (2.8%). Total 31 operations were carried out in 25 patients with pulmonary metastases. These operations cover 24 wedge resections (77.4%), 5 lobectomies (16.1%), 1 enucleation (3.2%) and one debulking surgery (3.2%). 28 out of 31 operations were complete resections (90.4%) whereas the rest was incomplete resection (9.6%). Preoperative mortality was 3.2%. The mean nodule number detected by tomography preoperatively in metastasectomy group was 2.7 ± 2.4 . Meanwhile, the mean nodule number found during operation was 7.6 ± 10.5 ($p=0.04$). The accuracy rate of preoperative thoracic tomography in detecting the metastatic nodules was 54% in total 31 operative procedures. The one-year survival rate was 75.4% in patients with pulmonary metastasectomy whereas it was 66.6% in control group ($P=0.73$). The survival rate was significantly higher in patients with single metastatic nodule than those with multiple nodules ($p=0.0001$). When mean survival rates were evaluated according to the tumor staging, the survival of stage III patients was significantly shorter ($p=0.003$). The effect of the cell type, disease-free interval, diameter of the nodule, distribution of the nodule, number of resections, the resectability, type of the surgery and postoperative chemotherapy on survival could not be found out.

As a result, in patients with a locally controlled primary and no other distant metastases, pulmonary metastasectomy improves the survival period. Less number of metastases can be detected by computed tomography when compared to surgically removed metastasis. For this reason, lungs should be palpated systematically and carefully in order to find radiologically undetected metastases.

Keywords: Lung metastases, metastasectomy, survival, prognostic factors, computerized tomography.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer malign tümörler lokal olarak tedavi olsalar da sıklıkla metastaz yapmaktadırlar ve metastatik hastalık ölümlerin başlıca nedenidir. Akciğer metastazları sistemik yayılımın önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Otopsi çalışmalarında, kanser nedeniyle ölenlerin üçte birinde akciğer metastazı olduğu tespit edilmiştir. İzole akciğer metastazı olanlar ise çok az bir bölümünü oluşturmaktadır¹.

İzole akciğer metastazı, diğer sistemik metastazlar gibi hastalığın her zaman sistemik ve kontrol dışı olduğunu göstermez. Birden çok organa metastazı olan olgulara kıyasla izole akciğer metastazlı olgular lokal ve sistemik tedaviye çok daha iyi yanıt verirler. Bu özelliğinden dolayı farklı değerlendirilmesi gerekir². Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve daha etkin sitotoksik ilaçların kullanılmasıyla izole akciğer veya karaciğer metastazı olan hastalarda daha iyi yaşam süresi elde edilmektedir. Seçilmiş hastalarda pulmoner metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %20-40 arasındadır.

Pulmoner metastazektomilerin cerrahi eksizyonu ile diğer tedavi şekillerini karşılaştıran randomize prospektif çalışma bulunmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarla metastazektominin uzun sağkalıma neden olduğu bildirilmiş ve çeşitli prognostik faktörler incelenmiştir. Uluslararası Akciğer Metastaz Kayıtları (UAMK)'nin yaptığı çok merkezli büyük bir çalışmada rezektabilite, hastalısız süre ve nodül sayısı anlamlı prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir³.

Bu çalışmada primer tümörü kontrol altına alınmış, akciğere metastaz yapmış tümörlerde metastazektominin sağkalıma etkisini, sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri ve toraks tomografisinin pulmoner metastazların tanısındaki önemini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. SEKONDER AKCİĞER TÜMÖRLERİ

Primer malign tümörler, cerrahi ve/veya radyoterapi ile lokal olarak kontrol edilebilse de sistemik metastazların tedavisi halen tam olarak çözümlenememiştir. Primer malign hastalıkların sistemik yayılımlarında pulmoner metastazlar önem arzederler. Akciğer metastazı yapan başlıca tümörler sıklık sırasına göre, meme kanseri, gastrointestinal tümörler, renal kanserler, malign melanom, sarkomlar, lenfoma ve lösemi, germ hücreli tümörler ve nadir olarak over tümörleridir.

Sistemik metastazlar, genellikle kemoterapi ile tedavi edilirler. Özellikle ağrıya neden olan iskelet sistemi tutulumlarında palyasyon veya tedavi amaçlı radyoterapi uygulanmaktadır. Sekonder akciğer tümörlerinde cerrahi tedavi, tek başına kemoterapi veya radyoterapiye göre daha uzun sağkalım sağlar. Metastatik akciğer hastalığından ölen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların % 20'sinde sadece akciğer metastazı izlenmiştir⁴. Bu da pulmoner metastazlara cerrahi rezeksiyon uygulamanın sağkalımı uzatabileceğini düşündürmektedir. Metastazektomi; 20. yüzyılın sonlarına doğru, seçilmiş pulmoner metastazlı hastalarda standart tedavi haline gelmiştir. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı % 20-40 arasındadır².

2. 2. TARİHÇE

Pulmoner metastaz nedeniyle ilk rezeksiyon 1882'de Weinlechner tarafından yapılmıştır⁵. Göğüs duvarı sarkomu tanısıyla kot rezeksiyonu uygulanan hastanın intraoperatif değerlendirmesinde üst lobda tespit edilen nodül eksize edilmiştir.

Kronlein 1883'de 18 yaşında kadın hastaya göğüs duvarı sarkomu tanısı ile rezeksiyon yapmış ve intraoperatif tespit edilen nodüle kama rezeksiyon uygulamıştır. Hasta rezeksiyon sonrası 7 yıl yaşamış ve rekürens nedeniyle kaybedilmiştir⁶.

İlk planlı pulmoner metastazektomi 1927'de Divis⁷ tarafından uygulanmıştır. Torek⁸ 1930'da uterus adenokarsinomu tanısı ile histerektomi yapılan bir hastaya, iki yıl sonra akciğer metastazı nedeniyle rezeksiyon uygulayarak literatüre geçmiştir.

Barney ve Churchill 1939'da hipernefromalı, pulmoner metastazektomi yapılan hastada ilk uzun sağkalım süresini bildirmişlerdir⁹. Hasta metastazektomiden 23 yıl sonra koroner arter hastalığı nedeniyle kaybedilmiştir.

Alexander ve Haight¹⁰ 1947'de karsinom ve sarkom metastazı rezeksiyonu yapılan 24 hastayı gözlemlədiler. Oniki hastada 1-12 yıl rekürensiz dönem izleyerek sağkalımda metastazektominin avantajlı olduğunu savundular. Alexander ve Haight ilk kez metastazektomi kriterlerini sunmuşlardır. Tek pulmoner metastaz veya hastaliksız sürenin uzun olması halinde metastazektomi önermişlerdir.

Mannix¹¹ 1953'de osteokondromlu hastada senkron multipl pulmoner metastaz tespit etmiş ve ilk multipl metastazektomi uygulandı. Posterior-anterior (PA) akciğer filminde sadece tek metastaz izlenen hastanın eksplorasyonunda 6 metastatik nodül izlenmişti. Hastanın 2 yıl rekürens olmadan yaşadığı bildirilmiştir.

Martini ve ark. 1971 yılında osteosarkomlu hastaların tedavisinde multipl metastazda rezeksiyonun ve tekrarlayan rezeksiyonların önemini vurgulamışlardır¹².

Pastorino ve ark. 1997' de yaptıkları çalışmada, son 20 yıl içinde soliter ve multipl pulmoner metastaza rezeksiyon uygulanan hastaları değerlendirmişler. Sonuçta, % 20-40 uzun sağkalım süresi bildirmişlerdir³.

2. 3. PATOGENEZ

Metastazlar tümör hücreleri ve konak hücreler arasındaki etkileşimler sonucu gelişmektedir. Metastatik süreç, büyüme, angiogenesis, invazyon, transport, embolizasyon, dolaşımda canlılığın sürmesi, çökme, ekstrasvazyon, adezyon, proliferasyon ve metastazın metastazı gibi olaylar sonucu gelişir¹³.

Büyüme ve angiogenesis: Bir tümör hücresi diffüzyon ile beslenerek 1-2 mm çapa ulaşabilir. Daha fazla büyüme angiogenesis ile sağlanır. Angiogenesis endotelial hücrelerin matür kan damarlarına dönüşme sürecidir. Tümör ve normal hücreler angiogenetik faktörler üretirler. Angiogenezi stimüle ve inhibe eden moleküller arasındaki denge tümör damarlanmasını belirler.

İnvazyon: Bazal membran ve interstisyel konnektif doku, invaziv tümör hücrelerine karşı bir bariyer olan ekstrasellüler matriksi oluşturur. Tümör hücreleri, infiltre lökositler, çevre stromal hücreler ve fibroblastlar tarafından üretilen proteolitik enzimler bazal membranın harabiyetine neden olurlar. Sonuçta tümör hücreleri primer tümörden ayrılarak metastatik hastalığa neden olur. Bu durum enzimlerin etkileşimi, mekanik faktörler ve tümör hücrelerinin motilite ve kemotaksisine bağlıdır¹³.

Transport: Tümörler hematojen, lenfojen, direk invazyon ve aerogenez yolla metastaz yapabilirler². Hematojen yayılım sarkomlar için tipik iken lenfatik yayılım

karsinomlar için daha tipiktir. Ancak lenfatik ve vasküler sistemler arasında pek çok bağlantı vardır ve tüm kanser tipleri bir ya da her iki sistemle de yayılabilir¹⁴. Hematojen yol ile daha çok akciğer, karaciğer, kemik ve beyin metastazı görülür. Tümör hücreleri lenfojen yolla lenf nodlarına yayılabilirler. Nadiren trakeobronşial ağaçta bir bölgeden diğer bir bölgeye arojen yolla yayılım olabilir.

Tümör embolisi ve tümör hücrelerinin canlılığını sürdürmesi: Tümörler değişik büyüklükte normal ve anormal hücre agregatları içeren emboliler yaparak dolaşıma katılırlar. Dolaşımdaki tümör hücrelerinin %0.1' inden azı metastaz oluşturur¹⁵. Tümör hücrelerinin sağkalma yeteneği embolinin büyüklük, hücrel heterojenite, adhezyon, agregasyon özelliklerine bağlıdır.

Çökme, ekstrasvazasyon ve proliferasyon: Tümör hücreleri dolaşımda ilk kapiller ağda çökebilir veya sonrakine hareket eder. Akciğere gelen tümör hücreleri genellikle akciğer periferindeki kapiller endotele tutunarak filtre edilirler. Akciğerde kapiller ağların yoğun olmasına bağlı çöken hücreler canlılığını daha fazla sürdürebilirler. Tümör hücre ekstrasvazasyonu endotel hücre retraksiyonu ve bazal membran hasarı sonucu oluşur. Damar dışına çıkan hücrelerin proliferasyonu lokal doku faktörleri ve tümör spesifik faktörlere bağlı olarak gelişir.

Metastazın metastazı: Otopsi ve deneysel veriler metastazdan metastaz geliştiğini göstermiştir¹³.

Metastazların yeri, büyüklüğü ve şekli gibi faktörler primer tümörün biyolojisi ve konağın direnci ile yakından ilgilidir. Tümör metastazları yıllar içinde primer tümör teşhisinden sonra belirginleşebilir. Bu özellik dormans olarak bilinir ve tümör hücrelerinin anjiogenez inhibitör faktör ya da hücre ölümü nedeniyle proliferasyonu durabilir. Mikrometastazlar anjiogenez inhibitörlerinin azalması ile anjiogenezin indüklenmesine kadar hazır olarak beklemektedir.

2. 4. SEMPTOMLAR

Pulmoner metastazlara bağlı semptomlar nadiren görülmektedir. Malignensi olduğu bilinen hastaların kontrol akciğer grafilerinde soliter veya multipl nodül izlenmesi metastatik akciğer hastalığını düşündürmelidir. Akciğer metastazları primer akciğer kanserlerinin semptomlarını taklit edebilirler. Metastazın plevra veya göğüs duvarına uzanmasına bağlı; ağrı, öksürük, bronşial ve damar erozyonuna bağlı; hemoptizi, lenf nodu tutulumuna bağlı; bası semptomları görülebilir. Geniş pulmoner

yayılm, plevral effüzyon veya santral hava yolu obstrüksiyonuna bağlı dispneye neden olabilir. Nadiren periferik yerleşimli sarkom metastazlarında pnömotoraks görülebilir.

2. 5. TANI

Metastatik pulmoner lezyonların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Primer malign patolojisi tedavi edilen hastalar direk akciğer grafileri ile takip edilmelidir. Metastazlar soliter veya multipl nodül, diffüz opasiteler veya milier tutulum şeklinde görülebilirler. Göğüs radyografisinde metastaz saptanmayan hastalarda tomografi ile metastazlar görülebilir. Göğüs radyografisinde izlenen herhangi bir şüpheli nodüler lezyon varlığında da Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BTT) önerilmektedir¹⁶. Hastanın pulmoner metastaz riski yüksek ve primer tümör tedavisi komplet ise hastalar seri tomografiler ile takip edilirler.

Konvansiyonel tomografi ile 3 mm' den büyük nodüllerin % 80' den fazlası tespit edilebilir. Bu oran lineer tomografiye göre % 25 daha fazladır. Ulusal Kanser Enstitüsü' nün 1979 yılında yaptığı çalışmada, pulmoner metastazlar lineer ve konvansiyonel tomografi ile değerlendirilmiştir¹⁶. Üç mm' den büyük nodüllerin sadece % 20' sinde metastaz bulunmuş ve bunlar konvansiyonel tomografi ile tespit edilmiş, lineer tomografi ile tespit edilememiştir.

Bazı otörler küçük nodüllerin erken tespitinde konvansiyonel tomografinin özellikle lineer tomografiden daha iyi olduğunu ve metastazektomi kararı için konvansiyonel tomografinin temel alınmasını tavsiye etmişlerdir¹⁷.

Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT) ile 2-3 mm boyutundaki lezyonları görüntülemek mümkündür. Fakat bu lezyonların enfeksiyon sekeli, granülom veya diğer parankimal değişikliklere sekonder olma olasılığı yüksektir. Kesin tanısı ancak histopatolojik olarak konulabilir. Parankim derininde yerleşen bu lezyonlar cerrah tarafından palpe edilemeyebilir. Bu durumda en iyi yöntem spiral tomografi ve YÇBT ile hastanın takip edilmesidir. Eđer büyüme izlenirse rezeksiyon veya diğer tedavi yöntemleri planlanabilir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) yumuşak doku sarkomlarında pulmoner metastazların teşhisinde kullanılabilir. Özellikle bölgesel ve ekstrapulmoner relaps riski yüksek epitelyal tümörlerde PET' nin spesifitesi umut vericidir. Bununla birlikte yüksek maliyet ve sınırlı olanaklar nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), parankim içindeki pulmoner metastazların değerlendirilmesinde rutin olarak önerilmez. Posterior mediyasten, nöral foramen ve büyük damarların yakın komşuluğundaki lezyonlarda rezeksiyon kararını vermek için tomografiye ilave katkısı olabilir.

2. 6. RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

Malignensi nedeniyle ölen hastaların otopsi çalışmalarında % 20-54 oranında akciğer metastazı tespit edilmiştir. Bu hastaların % 15'inde metastaz sadece akciğerde sınırlıdır. Bu da bize akciğer metastazektomisinin önemini belirtir. En sık primer malign patolojiler meme, kolon, böbrek, uterus, prostat ve orofaringeal karsinomlardır¹⁸.

Pulmoner metastazların radyolojik bulguları nonspesifiktir. Genellikle multipl, iyi sınırlı, periferik nodüller şeklinde izlenirler¹⁹. Primer malign hastalıkla aynı zamanda izlenen pulmoner nodüllerin metastaz olma ihtimali yüksektir.

Ayırıcı tanı patolojik inceleme ile konulabilir. Fakat kitle hacmi, büyüme hızı, nodül sayısı, sınırları, kavitasyon gibi özellikler teşhiste yardımcı olabilir¹⁹.

2. 6. 1. Hacim ve büyüme hızı

Metastatik nodüllerin çapı genellikle 10 mm'nin altındadır. Metastatik nodüllerin % 65' i 2-6 mm ve % 23'ü 5-10 mm' dir¹⁸. Multipl nodül varlığında nodül çapı arttıkça metastaz olma ihtimali yükselir. Bazı çalışmalarda 25 mm den küçük nodüllerin % 64' ü ve 25 mm den büyük nodüllerin % 87'sinin malign olduğu bildirilmiştir¹⁹. Tümörün büyümesi, hücre tipine ve hastaya göre değişebilir. Aynı hastada farklı nodüllerde büyüme hızı değişebilir. Tümör İkilenme Süresi (TİS) meme kanserinde 11-745 gün, kolorektal kanserde 11-150 gün, sarkomda 17-253 gündür.

2. 6. 2. Sayı

Rezeke edilen soliter nodüllerin metastatik olma ihtimali % 3-28 dir. Primer malign patolojisi bilinen hastaların akciğerlerindeki soliter nodüllerin % 28' inin metastaz olduğu bildirilmiştir²⁰.

Metastatik nodüller genellikle multipldir. Bir çalışmada, metastatik nodüllerin % 75'inin multipl olduğu ve nodül sayısı arttıkça metastaz olma ihtimalinin de arttığı bildirilmiştir¹⁹.

2. 6. 3. Sınırlar

BTT' de tespit edilen metastatik nodüller klasik olarak yuvarlak ve düzgün sınırlı olmakla birlikte, düzensiz sınırlı lezyonlarda izlenebilir.

2. 6. 4. Kalsifikasyon

Metastatik nodüllerde kalsifikasyon izlenebilir. Osteosarkomlarda klasik olarak multipl, dens, kalsifiye nodüller görülebilir. Kondrosarkom, sinovyal sarkom, dev hücreli tümör, papiller ve müsinöz karsinomda kalsifikasyon olabilir. Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi sonrasında kalsifikasyonlar izlenebilir. Kalsifikasyon daha çok benign lezyonlarda görülmektedir. Ancak bilinen primer tümör varlığında, akciğerde izlenen multipl kalsifiye nodüllerin metastaz olabileceği düşünülmelidir.

2. 6. 5. Kavitasyon

Kavitasyon genellikle tümörün hızlı büyüdüğünü ve santral nekrozu gösterir. En sık skuamöz hücreli kanserlerde izlenir. Pulmoner metastazlarda kavitasyonun % 4 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir²¹. Kavitasyon malignite için spesifik bulgu değildir. Abse, aspergilloma, tüberküloz ve kollajen vasküler hastalıklarda da görülebilir.

Kalın, düzensiz duvarlı kavitenin malign; ince, düzgün duvarlı kavitenin benign olma ihtimali daha yüksek olsa da kesin değildir.

2. 7. PULMONER METASTAZ TEDAVİSİ

Pulmoner metastazlar tespit edildiğinde, genellikle multipl ve anrezektabdır. Bu hastalara sıklıkla sistemik tedavi uygulanmasına rağmen çok azında kür sağlanır. Primer histopatoloji göz önünde bulundurulmaksızın pulmoner metastazların komplet rezeksiyonu genellikle sağkalımı uzatır.

2. 7. 1. Kemoterapi

Primer tümörün rezeksiyonu sonrasında gelişen pulmoner metastazlarda kemoterapinin faydası tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda primer tümör rezeksiyonu ile beraber adjuvan kemoterapi uygulanan osteojenik sarkomlu hastalarda, sadece cerrahi tedavi uygulananlara göre pulmoner metastaz gelişme riski düşük bulunmuştur^{22,23}.

Kemoterapi sonrası komplet rezeksiyonun sağkalıma anlamlı etkisi olduğunu savunan yazarlara²⁴ karşılık kemoterapinin tek başına sağkalıma etkisinin kanıtlanmadığı çalışmalarda mevcuttur²⁵.

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 relaps görülebilmektedir.

Anrezektabl metastazlar için kemoterapi, cerrahi rezeksiyona imkan sağlayabilir. Kemoterapiye minimal cevap veren veya vermeyen hastalarda metastazların lokal kontrolü ve semptomların önlenmesi için cerrahi düşünülebilir. Büyük boyutlara ulaşan metastazlar, kalp ve mediastende bası bulgularına, hemotoraks ve tansiyon pnömotoraksa neden olabilir. Kemoterapi bu durumlarda genellikle efektif değildir ve cerrahi tedavide risk yüksektir.

2. 7. 2. Radyoterapi:

Pulmoner metastazlarda radyoterapi günümüzde sık kullanılmaz. Geniş plevral yayılım ve kot metastazı gibi lezyonlarda semptomların azaltılması için kullanılabilir. Günümüzde primer osteosarkomlar için proflaktik akciğer radyoterapisini savunan yayınlar vardır. Pulmoner metastaza karşı proflaktik akciğer radyoterapisi uygulanan primer osteosarkomlu hastaların, adjuvan kemoterapi alanlarla aynı oranda risk taşıdıkları bildirilmektedir²⁶.

2. 7. 3. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi ekstratorasik metastazı olmayan pulmoner metastazlı hastalarda primer tümör histolojisinden bağımsız olarak uzun dönem sağkalımda etkilidir. Hatta kontrol altına alındığı takdirde ekstratorasik metastaz varlığında pulmoner metastazektomi önerilmektedir. Bu hastalar anrezektabl hastalarla karşılaştırıldığında daha uzun sağkalıma sahiptir.

Pulmoner metastazektomi endikasyonları ilk kez Alexander ve Haight tarafından 1947'de sunulmuş ve bazı değişikliklerle günümüzde kabul edilmiştir (Tablo I)¹⁰.

Tablo I. Pulmoner Metastazektomi Endikasyonları

- Primer tümör kontrol altında olmalı
- BTT' de görülen metastazların tümü rezektabl olmalı
- Postoperatif solunum rezervi yeterli olmalı
- Ekstratorasik metastaz olmamalı
- Daha iyi alternatif tedavi mümkün değilse

Metastazektomi endikasyonu için primer tümörün yeterli kontrolü esastır. Primer tümör bölgesine radikal yaklaşım uygulanmalı ve sonrasında akciğer rezeksiyonu planlanmalıdır. Primer bölgede tümörün rekürensi durumunda, öncelikle rezektabilitesi değerlendirilmelidir.

Pulmoner metastazektomi öncesi primer tümörün lokal kontrolü sağlanmalı ve ekstratorasik metastaz olmadığı kanıtlanmalıdır. Özellikle primer kolon kanserlerinde senkron karaciğer ve akciğer metastazları görülebilir ve her ikisinin rezeksiyonu ile uzun dönem sağkalım sağlanabilir. Çalışmalarda tomografide bilateral multipl lezyonları olan hastalarda son 2 ay boyunca yeni pulmoner metastazların gelişmemesinin metastazektomi için seçim kriteri olabileceği bildirilmiştir²⁷⁻²⁹. Bu kriterler pulmoner metastazektomiden en çok yarar sağlayacak hastaları seçmek için önemlidir. Kriterlere uymayan hastalarda palyasyon sağlanabilecekse rezeksiyon gerçekleştirilebilir³⁰. Biyolojik olarak agresif tümör yayılımı, hastalıksız sürenin kısa olması, multipl veya anrezektabl metastaz varlığı ve metastazın hızlı büyümesi durumunda metastazektomiden fayda görülmez.

Ameliyat öncesi hasta değerlendirmesi dikkatli yapılmalıdır (Tablo II).

Tablo II. Pulmoner Metastazektomi İçin Hasta Değerlendirmesi

- Rutin kan tetkikleri
- PA - lateral göğüs grafisi
- BTT
- Solunum fonksiyon testleri
- EKG
- Bilgisayarlı batın tomografisi
- Bilgisayarlı beyin tomografisi
- Kemik sintigrafisi

2. 8. CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Metastazektomilerde cerrahi yaklaşım tartışmalıdır. Radikal metastazektomi ile uzun dönem sağkalım elde edilir. Randomize çalışmalarla erken rezeksiyonun avantajı kanıtlanamamıştır.

Cerrahi yaklaşım standart posterolateral torakotomi, mediyan sternotomi veya transvers sternotomi (clamshell) ile gerçekleştirilebilir. Bazı yazarlar bilateral metastazlı hastalarda mediyan sternotomi ve aşamalı bilateral torakotominin hastalar için aynı derecede güvenli olduğunu bildirmişlerdir^{31,32}. Tüm metastazlar rezektabl olduğu takdirde insizyon şeklinin sağkalıma etkisi yoktur. Ancak herbirinin farklı avantaj ve dezavantajları mevcuttur (Tablo III).

Tablo III. Cerrahi İnsizyonların Avantaj ve Dezavantajları²

İnsizyon	Avantajlar	Dezavantajlar
Mediyan sternotomi	<ul style="list-style-type: none">• Tek insizyonla bilateral toraks eksplorasyonu• Daha az postoperatif ağrı	<ul style="list-style-type: none">• Posterior lezyonlarda rezeksiyon güçlüğü• Sol alt loba erişim güçlüğü
Transvers sternotomi	<ul style="list-style-type: none">• Tek insizyonla bilateral eksplorasyon• Toraksın bilateral izlenmesi• Hiluslara ve sol alt loba erişim	<ul style="list-style-type: none">• Geniş ve uzun insizyon• Postoperatif ağrı
Standart torakotomi	<ul style="list-style-type: none">• Standart yaklaşım• Hemitoraksın iyi izlenmesi	<ul style="list-style-type: none">• Postoperatif ağrı• Tek hemitoraksa erişebilir• Bilateral metastazda ikinci ameliyat
Videotorakoskopik cerrahi	<ul style="list-style-type: none">• Minimal invaziv girişim• Minimal postoperatif morbidite	<ul style="list-style-type: none">• Parankim içindeki metastazların değerlendirilememesi• Göğüs duvarında nüks• Maliyet

Yapılan çalışmalarda tomografide tek taraflı metastatik nodül tespit edilen sarkomlu hastalarda, ameliyat sırasında % 38-60 bilateral metastaz görülmüştür. Bu nedenle osteojenik ve yumuşak doku sarkomlu pulmoner metastazlı hastalarda, metastazların tek taraflı veya bilateral olmasına bakmaksızın sıklıkla mediyan sternotomi uygulanmaktadır. Komplet rezeksiyon sağlandığı takdirde mediyan sternotomi ve ardışık bilateral torakotominin sağkalıma etkisi farklı değildir.

Hastalar cerrahiden önce metastaz sayısı için standart radyolojik tetkiklerle değerlendirilmelidir. Bronkoskopi ile intrabronşiyal lezyon araştırıldıktan sonra hastalar çift lümenli endotrakeal tüp ile entübe edilirler. Sırayla akciğerler söndürülerek metastazların palpasyonu kolaylaştırılmalıdır. Nodüllerin periferinde canlı tümör

hücreleri kalmaksızın ve mümkün olduğunca sağlam akciğer dokusu korunarak eksize edilmelidir.

Pulmoner metastazların nadiren mediastinal lenf nodu metastazı yaptığı bildirilmiştir³³. Metastazektomi sırasında lenf nodu örnekleme ve diseksiyonun rolü tam olarak belirlenememiştir. Ancak tutulumdan şüpheleniliyorsa tanı için lenf nodu çıkarılmalıdır³⁴.

Bazı yazarlar tarafından akciğer parankiminde daha az yapısal bozukluğa neden olduğu ileri sürülerek lazerle rezeksiyon yapılması önerilmektedir³⁵. Fakat lazerle rezeksiyonun, ameliyat süresini uzatması ve postoperatif hava kaçağına yol açması gibi dezavantajları mevcuttur. Buna karşılık metastatik akciğer kanserlerinin rezeksiyonunda ultrasonik koter kullanılması kanama ve hava kaçağı riskini azaltması yanında, sağlam akciğer dokusunu koruduğu ileri sürülmektedir³⁶.

2. 8. 1. Standart torakotomi:

Akciğer kanserlerinde rezeksiyon için standart olarak uygulanan ve iyi bilinen bir yöntemdir. Önceleri bilateral lezyonlarda ardışık torakotomiler tercih edilirdi³². 1990'dan sonra daha ılımlı bir yaklaşımla küçük cilt insizyonları veya kas korumalı torakotomiler tercih edilmeye başlandı. Klasik torakotomi ile karşılaştırıldığında bu yöntemlerin toraksın kas ve sinir yapılarında daha az fonksiyon kaybına daha az postoperatif ağrıya neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca plevral yapışıklığın daha az olması nedeniyle reoperasyonlarda daha az sorun yaşanmaktadır.

2. 8. 2. Mediyen sternotomi ve transvers sternotomi:

Mediyen sternotomi bilateral metastazlarda alternatif yaklaşımdır. Mediyen sternotomi ile standart torakotominin göğüs duvarında, paryetal plevrada, sinirlerde ve toraks kaslarında yapacağı hasar önlenir. Şiddetli plevral yapışıklıkların önlenmesi reoperasyonları kolaylaştırır^{31,32}. Metastatik sarkomların çoğuna mediyen sternotomi ile ulaşılabilir. Akciğerin anterior yüzünde yerleşen nodüller için en iyi yaklaşım şeklidir. Sol alt loba segmentektomi veya lobektomi gerektiği takdirde, akciğer mobilizasyonunda geçici aritmiler olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yaklaşımla her iki akciğerin eksplorasyonu sağlanır. Özellikle sağ akciğer söndürülerek kolayca operasyon sahası içine alınabilir. Kalbin yerleşiminden dolayı sol alt loba diğer bölgelerden daha zor ulaşılır. Dikkatli traksiyonla, sol alt lob perikard üzerinden

ameliyat sahasına çekilebilir. Ayrıca hilus arkasına cerrahi yastık konularak parankimi yükseltip daha iyi görüş alanı sağlanabilir.

Bains 1998’de mediyan sternotomiye modifiye ederek “clamshell” insizyonu tanımladı³⁷. Meme ve pektoral kasın altından kavisli insizyonla dönülerek, pektoral kas bilateral 4. interkostal yüzeyden kaldırılır ve toraksa girilir. İnsizyon lateralden aksillaya doğru uzatılabilir. Sternum transvers olarak 4. interkostal düzeyden gigli tel veya sternum testeresi ile bölünür. Sağ ve sol hemitoraks göğüs ekartörü yerleştirilerek açılır. Her iki hemitoraksın mükemmel izlenimi sağlanır. Avantajı, sol hilus posterior ve sol alt lobun daha iyi görülebilmesidir. Dezavantajı, büyük, ağırlı, sternum rekonstrüksiyonu ve stabilizasyonunda güçlüğü neden olmasıdır.

2. 8. 3. Videotorakoskopik cerrahi (VATS) :

Çeşitli otörler 1992’ den beri teşhis, evreleme ve metastazektomi amacıyla VATS uygulamaktadırlar^{38,39}. Yararları sınırlıdır, çünkü sadece akciğer yüzeyinde ve periferindeki lezyonlarda güvenle yapılabilmektedir.

VATS pulmoner metastazlı hastalarda rezeksiyon için standart yaklaşım değildir. Nonsarkomatöz ve soliter nodülü olan seçilmiş vakalarda kullanılabilir. Bütün metastazların rezeke edilememesi ve tümörün plevral yayılımı VATS’ ın dezavantajlarıdır. Hastalar rekürens ihtimali nedeniyle düzenli aralarla takip edilmelidir.

2. 9. REZEKSİYON TEKNİKLERİ

Küratif akciğer metastazektomisinde amaç, mümkün olduğunca fonksiyonel akciğer dokusu korunarak, tespit edilen tüm lezyonların eksizyonudur. Cerrahi sınırlar kesinlikle temiz olmalıdır. Komplet rezeksiyonu başarmak amacıyla ameliyatta akciğer söndürülüp şişirilerek, radyografik incelemede tespit edilemeyen bazı nodüller palpe edilebilir. Hiler lenf nodu muayene edilmeli ve şüphelenilirse mutlaka örneklenmelidir.

Rezeksiyon boyutu, nodül sayısı, yerleşim yeri ve lezyonun büyüklüğü ile ilişkilidir. Küçük ve periferde lokalize metastatik lezyonlarda, sublobar rezeksiyon uygulanır. Genellikle palpabl tümörün 1 cm çevresindeki normal akciğer dokusu ile rezeksiyonu yeterlidir. Rezeksiyonlar mekanik stapler ile güvenli ve kolayca gerçekleştirilebilir. Diatermi ve lazerle plevral yüzeydeki büyük lezyonlarda koni

biçimli eksizyon yapılabilir. Küçük intrapulmoner damarlar ve bronşlar elektrokoter veya metal klips ile kontrol edilmelidir.

Santral lokalizasyondaki multipl pulmoner lezyonlarda ve primer tümörden şüphelenilen büyük soliter lezyonda segmentektomi veya lobektomi ile komplet rezeksiyon sağlanabilir. Frozen doku incelemesi cerrahi rezeksiyon sınırını belirlemede önemlidir. Pnöminektomi, metastazektomi için olağan bir seçenek değildir. Sadece hastanın preoperatif solunum fonksiyon testi cerrahi sonrası iyi yaşam kalitesini garanti ediyorsa ve küratif cerrahi için zorunluysa yapılabilir. Seçilen vakalarda metastaz pnöminektomisi sonrası uzun sağkalımlar bildirilmiştir^{12,40,41}. Metastatik lezyonların komşu yapılara invazyonu halinde, anblok eksizyonla komplet rezeksiyon sağlanabilir.. Göğüs duvarı, perikardiyum ve diyafragma ile birlikte anblok rezeksiyonun uzun dönem sağkalımda etkili olduğu bildirilmektedir³⁴.

2. 10. CERRAHİ REZEKSİYON SONUÇLARI

Pulmoner metastazektomi için hasta seçimi önemlidir. Hasta seçimini etkileyen faktörler tablo IV' de gösterilmiştir.

Tablo IV. Pulmoner Metastazektomide Hasta Seçimi

- Yaş
- Genetik yatkınlık
- Histoloji
- Grade
- Primer tümör lokalizasyonu
- Evre
- Hastalısız süre
- Preoperatif radyolojik olarak tespit edilen nodül sayısı
- Aynı taraf-karşı taraf metastaz
- Tümör İkilenme Süresi
- Rezeksiyon tekniği
- Rezeksiyonun genişliği
- Nodal yayılım
- Metastazların sayısı ve lokalizasyonu
- Tekrar rezeksiyon ihtiyacı
- Torakotomi sonrası hastalısız geçen süre
- Sağkalım beklentisi

Pastorino ve ark.³ 1997' de akciğer metastazlarının uluslararası kayıtlarını temel olarak pulmoner metastazların rezeksiyon sonuçlarını tekrar gözden geçirdiler.

Uluslararası kayıt biriminde seçilen pulmoner metastazlı 5206 hastanın % 85' ine rezeksiyon yapılmış. Sağkalım 5 yıllık % 36, 10 yıllık % 26, 15 yıllık % 22 olarak bulunmuş. İnkomplet rezeksiyon için 5 yıllık sağkalım % 15 bulunmuştur.

İyi prognostik faktörler;

1. Rezektabl metastaz
2. Germ hücreli tümör
3. 36 ay veya daha fazla hastalısız süre
4. Soliter metastaz

Bu uluslararası ve çok merkezli çalışmada intraoperatif mortalite % 1.4 bulunmuştur. Mortalite inkomplet rezeksiyonda % 2.4, komplet rezeksiyonda % 0.8 olarak rapor edilmiştir. Hastaların %15' ine iki kez, % 4'üne üç kez, %1'ine daha fazla sayıda ameliyat yapıldığı bildirilmiştir.

2. 10.1. Pulmoner metastazlı hastalarda evreleme sistemi

Uluslararası Akciğer Metastaz Kayıtları (UAMK)' nda sağkalım ve prognozu etkileyen başlıca faktörlerin rezektabilite, hastalısız dönem ve nodül sayısı olduğu tespit edilmiştir³. Bu faktörlere göre 4 evre tanımlanmıştır (Tablo V).

Risk faktörleri; 1. Hastalısız sürenin 36 aydan kısa olması

2. Multipl metastaz

Tablo V. Pulmoner Metastazektomide Evreleme

Evre I : Rezektabl metastaz – risk faktörü yok
Evre II : Rezektabl metastaz – 1 risk faktörü var
Evre III : Rezektabl metastaz – 2 risk faktörü var
Evre IV : Anrezektabl metastaz

Yapılan çalışmada evre I' de 61 ay, evre II' de 34 ay, evre III' de 24 ay ve anrezektabl hastalarda 14 ay median sağkalım bulunmuştur.

2. 10. 2. Pulmoner metastazlarda genişletilmiş rezeksiyonlar

Metastazektomi amacıyla % 3' den daha az hastada genişletilmiş rezeksiyon uygulanır.

İnvaziv metastaz nedeniyle anblok rezeksiyon veya pnömonektomi uygulanan hastaların çok azında iyi sonuçlar bildirilmiştir².

2. 11. OSTEOJENİK SARKOM

Osteosarkomun en sık metastazı akciğerlerde görülür. Radikal rezeksiyon yapılan hastalarda adjuvan kemoterapiye rağmen % 80 akciğer metastazı tespit edilmiştir^{22,42-45}.

Son zamanlardaki çalışmalarda pulmoner metastazlarda rezeksiyonla kemoterapi kullananlara göre daha iyi sağkalım elde edildiği belirtilmiştir⁴⁶. Pulmoner metastazektomi ile 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 40 olarak bildirilmektedir^{47,48}.

Primer tümörün cerrahi tedavisi ve adjuvan kemoterapinin metastazı önlemediği, ancak ortaya çıkma süresini uzattığı rapor edilmiştir.

2. 12. YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

Yumuşak doku sarkomları, mezenkimal dokudan kaynaklanan malign tümörlerdir. Osteosarkomlara benzer şekilde lokal rekürensleri sıktır ve daha çok akciğerlere metastaz yaparlar⁴⁹.

Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yapılan çalışmada⁵⁰ akciğer metastazı tespit edilen yumuşak doku sarkomlu hastalarda sağkalımı etkileyen prognostik faktörler;

1. 20 günün üzeri tümör ikiye katlanma zamanı
2. Preoperatif tomografide ≤ 4 metastaz sayısı
3. 12 aydan fazla hastaliksız süre olarak bildirilmiştir.

Üç prognostik faktörün birlikte olduğu hastalar en iyi prognoza sahiptir. Bu hastalar pulmoner metastazektomiden fayda görürler.

Casson ve ark.⁵¹ komplet metastaz cerrahisi uyguladıkları 58 hastada % 25 beş yıllık sağkalım rapor etmişlerdir. Bu çalışma ile iyi prognoz kriterleri olarak;

1. Kırk günden daha fazla tümör ikiye katlanma zamanı
2. Tek taraflı metastaz
3. Preoperatif tomografide nodül sayısının 3 veya daha az olması
4. Ameliyatta iki veya daha az metastazın rezeke edilmesi
5. Tümör histolojisinin (malign fibröz histiositomda ortalama sağkalım 33 ay, diğerlerinde 17 ay) önemli olduğunu bildirmişlerdir.

2. 13. KOLOREKTAL KANSERLER

Kolorektal kanserler genellikle lokal ya da bölgesel lenf nodlarına, karaciğere ve akciğerlere yayılım gösterirler. Akciğerler, ekstraabdominal en sık tutulan bölgedir.

Küratif cerrahi uygulanan hastaların %10-20'sinde akciğer metastazı gelişir⁵². Bu kanserlerin spesifik moleküler markerları, metastaz ve akciğer karsinomu ayırımında yardımcıdır.

Akciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalar diğer izole akciğer metastazı olan maligniteler gibi, düşük mortalite, morbidite ve uzun sağkalımla ameliyat edilebilirler.

Otörler kolon kanseri akciğer metastazı rezeksiyonu sonrasında 5 yıllık sağkalımı % 21-50 olarak rapor etmişlerdir^{27,53-58}. Primer kolorektal kanserin yaş, cins, lokalizasyon ve evresinin sağkalımda etkisi kanıtlanamamıştır. Aynı anda karaciğer metastazı olan ve kür için eksize edilen hastalar, pulmoner metastazektomi için adaydırlar. Sauter ve ark.²⁸ izole pulmoner metastazlı hastalarda % 47, karaciğer metastazlı hastalarda ise % 19 5 yıllık sağkalım bildirmişlerdir.

Akciğer ve karaciğer metastazı beraber olan kolorektal kanserli hastalarda komplet rezeksiyonun sağkalımı uzattığı bildirilmiştir^{59,60}. Bir çalışmada CEA düzeyi 4 ng/ml' nin altında olan soliter pulmoner metastazlı hastalarda sağkalımın daha iyi olduğu tespit edilmiştir²⁷.

2. 14. MEME KANSERİ

Meme kanserinde metastazlar genellikle multipl olduğundan, prognozları kötüdür. Ancak soliter veya birkaç nodül varlığında metastazektomiden fayda sağlanabilir. Fakat hastaların % 1'inden azı bu evrede tespit edilmektedir⁶¹. Lanza ve ark.²⁵ meme kanseri hikayesi olan ve yeni pulmoner lezyonlar nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda % 50 5 yıllık sağkalım bildirmişlerdir. Hastalısız sürenin 12 aydan daha fazla olması uzun sağkalımda önemlidir. Östrojen reseptörlerinin varlığının uzun sağkalımda etkili olduğu bildirilmiştir.

2. 15. TESTİS TÜMÖRLERİ

Testiküler tümörlerde mediastinal metastazlar sık görülmektedir. Nonseminomatöz testiküler tümörlü hastalarda, direk göğüs radyografisi ve tomografi ile pulmoner metastazlar teşhis edilebilir^{62,63}. BTT seminom metastazlarını ayırt etmede çok hassastır⁶⁴.

Testiküler germ hücreli tümörlerde pulmoner metastazektomi ile % 68 beş yılın üzerinde sağkalım bildirilmiştir⁶⁵.

2. 16. JİNEKOLOJİK KANSERLER

Akciğer metastazı olan jinekolojik kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda, soliter akciğer metastazlarında metastazektominin sağkalımı uzattığı bildirilmiştir⁶⁶. Sadece kemoterapi ile prognozun daha kötü olduğu rapor edilmiştir⁶⁷. Metastatik lezyonların 4 cm' den küçük olması, hastalısız sürenin 36 aydan fazla olması, tek taraflı veya az sayıda metastaz uzun sağkalımda etkilidir^{68,69}.

2. 17. RENAL HÜCRELİ KANSER

Akciğer metastazları genellikle multipldir ve tanı anında sıklıkla komplet rezeksiyona uygun değildir. Renal hücreli kanserler endobronşial metastaz şeklinde yayılım gösterebilirler⁷⁰.

Değişik serilerde renal hücreli kanserler için pulmoner metastazektomi sonrası sağkalım değerlendirilmiştir. Beş yıllık sağkalım % 21-60 olarak bildirilmiştir^{71,72}. Pulmoner metastazların büyüklüğü 2 cm' den küçük ve tek akciğerde sınırlı olan hastalar diğer hastalarla karşılaştırıldığında uzamış sağkalım süresine sahiptirler. Ayrıca, hastalısız süre 1 yıldan uzun olan hastalarda daha iyi prognoz tespit edilmiştir⁷¹. Renal hücreli kanserlerde metastazların nadiren spontan iyileştiği bildirilmiştir⁷³.

2. 18. MALİGN MELANOM

Malign melanomların biyolojik davranışları önceden bilinemez. Hematojen ve lenfatik yolla yayılır ve metastatik odakta yıllarca stabil kalabilir⁷⁴. Diğer organ metastazları yanında genellikle pulmoner metastaz yapmaktadır. Erken evre malign melanomlu ve sadece akciğer metastazı olan hastalar metastazektomi sonrası daha uzun sağkalıma sahiptir. İmmünoterapi bazen iyi sonuçlara neden olabilir.

İzole pulmoner metastazlı hastalarda rezeksiyonla nadir de olsa uzun dönem sağkalım bildirilmiştir⁷⁵. Genel olarak 5 yıllık sağkalım % 4-25 arasındadır⁷⁶⁻⁷⁸.

2. 19. EPİDERMOİD KANSER

Primer odağı akciğer dışındaki epidermoid kanserlerin metastazı sıklıkla akciğere olmaktadır. Vücudun başka bölgesinde primer epidermoid kanser tedavisi sonrası izlenen soliter akciğer lezyonunda orjini belirlemek güçtür. Bu lezyon bir soliter

metastaz olabilir. Primer bronşial kanser veya benign lezyon da olabilir. Soliter lezyon için önerilen tedavi, bronkoskopi, torasik eksplorasyon ve eksizyonel biyopsidir.

Otörler, baş boyun primer epidermoid kanserlerinde izlenen akciğer lezyonlarına primer akciğer kanseri gibi müdahale etmeyi önermişlerdir. Bu yaklaşım kür ve hastalığın en iyi şekilde kontrolü için gereklidir.

2. 20. ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜMÖRLERİ

Hepatoma, nöroblastoma, hepatoblastoma, Ewing sarkom, rabdomyosarkom gibi çocukluk çağı tümörleri genellikle akciğerlere yayılım gösterirler. Aynı zamanda diğer bölgelere metastazlar da sıktır. Kemoterapi multipl alanlardaki metastazlar için ana tedavi yöntemidir.

2. 20. 1. Wilm's tümör:

Wilm's tümörlü hastalarda teşhis sırasında akciğer metastazı görülebilir veya ilk tedavi sonrası metastaz oluşabilir. Tomografi ile metastazlar erken teşhis edilebilir⁷⁹. Wilm's tümörlü çocuklarda akciğer metastazları rahatlıkla rezektomize edilebilir⁸⁰.

2. 21. 2. Ewing sarkom:

Ewing sarkomlu akciğer metastazı olan hastalarda rezektabl metastazı olanlar anrezektabl metastazı olanlardan daha uzun sağkalıma sahiptir. Ortalama sağkalım rezektabl hastalarda 28 ay, anrezektabl hastalarda 12 ay olarak tespit edilmiştir⁸¹. Dört ya da daha az nodüle sahip hastalar daha iyi sağkalıma sahiptir.

2. 21. 3. Osteojenik sarkom:

Osteojenik sarkomlar genellikle akciğere metastaz yaparlar. Akciğer metastazlarının rezeksiyonu sağkalımı uzatır⁸². Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi mikrometastazlar için faydalı olabilir. Uzun sağkalım için primer ve metastatik hastalığın komplet rezeksiyonu gereklidir.

2. 22. REKÜREN PULMONER METASTAZLAR

Reküren pulmoner metastaz varlığında, tekrar rezeksiyonla uzun sağkalım sağlanabilir. Pulmoner metastaz için reoperasyon yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım % 28 olarak bildirilmiştir⁸³. Reküren pulmoner metastazektomide en önemli prognostik

faktör hastaliksız sürenin 1 yıldan uzun olmasıdır. Osteosarkom, epitelyal karsinom veya yumuşak doku sarkomu gibi histolojik tipin sağkalıma etkisi yoktur. Bu hastalarda reküren akciğer metastazlarında rezeksiyonla başarı sağlanmış ancak başarının kriterleri henüz tam olarak ortaya konulamamıştır.

Pediyatrik sarkomlu hastalarda akciğer metastazı için tekrarlayan metastazektomiler kurtarıcı olabilir. Yapılan bir çalışmada reküren metastazektomi uygulanan osteosarkomlu hastalarda, komplet rezeksiyon uygulananlarda ortalama sağkalım 5.6 yıl iken, komplet rezeksiyon yapılamayanlarda 0.7 yıl olarak bulunmuştur⁸⁴. Bu çalışmada az sayıda lezyonu olan hastalarda agresif cerrahi yaklaşımın, uzun hastaliksız dönemin ve komplet rezeksiyonun uzun sağkalım sağladığı kanıtlanmıştır.

2. 23. METASTAZ VE PRİMER BRONŞİAL KARSİNOM AYRICI TANISI

Sarkomların ve diğer akciğer dışı kanserlerde akciğer metastazlarının teşhisi kolaydır. Meme ve kolondan soliter karsinom metastazını veya baş ve boyundan epidermoid kanser metastazını primer akciğer kanserinden ayırmak güçtür. İki veya daha fazla pulmoner nodüllü hastada metastaz düşünülmelidir. Pulmoner lezyonların tanısı mikroskopik olarak konulabilir. Elektron mikroskopisi, genetik yöntemler veya spesifik moleküler çalışmalarla kesin tanı konulabilir⁸⁵. Ayrıca monoklonal antikörlerin primer bronşial adenokarsinom ve kolon kanserinin akciğer metastazını ayırt etmede yardımcı olabileceği ileri sürülmektedir⁸⁶. Flow sitometri ve DNA analizi ile primer akciğer karsinomlarını tanımlayan ve onları metastazlardan ayırt eden çalışmalar da mevcuttur^{87,88}.

2. 24. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Pulmoner metastazektomiden fayda sağlayacak en uygun hastayı belirlemek için prognostik faktörler kullanılmaktadır². Bu faktörler, pulmoner metastazektomiden fayda görmüş ve yüksek sağkalım süresi sağlanmış çeşitli tümör histopatolojisine sahip hastalar değerlendirilerek tanımlanmıştır.

Rezektabl hastalarda uzun hastaliksız dönem, uzun tümör ikilenme süresi, metastaz sayısının azlığı veya soliter metastaz olması rezeksiyon sonrası uzun sağkalıma neden olan prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörler aynı primer tümör

histolojisine sahip hastalarda rezeksiyon sonrası sağkalımı değerlendirmek için kullanılmalıdır².

Yaş ve cinsiyetin sağkalıma etkisi yoktur ve prognostik faktör olarak değerlendirilmez².

2. 24. 1. Primer tümör lokalizasyonu ve evresi

Primer tümörün anatomik lokalizasyonu genellikle rezeksiyon sonrası sağkalımı etkilememektedir. Rezeksiyon sonrası sağkalım primer tümörü ilerlemiş hastalarda erken evrede olanlara göre genellikle farklı değildir. Primer tümörün başlangıçtaki evresi, tümörün biyolojik agresifliği hakkında bilgi vermekle birlikte izole pulmoner metastazlı hastalarda sağkalıma etkisi azdır.

2. 24. 2. Hastalıksız süre (DFI)

DFI, primer tümör rezeksiyonundan sonra, pulmoner metastaza veya başka organ metastazına kadar geçen süre olarak tanımlanır. Kısa DFI kötü prognozu gösterir. Agresif olmayan tümörlerde uzun DFI görülür, bu uzun sağkalımda etkilidir. DFI pulmoner metastaz rezeksiyonu ile akciğer veya başka bir bölgede metastaz rekürrensi arasındaki süre olarak da tanımlanır. Meme kanserli hastalarda 12 aydan uzun DFI, genellikle iyi sağkalım belirtisidir⁸⁹. Kolorektal kanserler, osteosarkom, yumuşak doku sarkomu ve renal hücreli karsinom için benzer sonuçlar rapor edilmiştir^{54,90-92}. UAMK' ya göre otuz altı aydan uzun hastalıksız süre, sağkalımın bağımsız göstergesi olarak düşünülmektedir³.

2. 24. 3. Preoperatif nodül sayısı

BTT, pulmoner metastazlı hastalar için duyarlı ve spesifik bir yöntemdir. Akciğer grafisi ve lineer tomografinin duyarlılığı düşüktür. İzlenen nodüller metastaz olabilir veya olmayabilir. Teorik olarak metastazın erken teşhisi ve tedavisi sağkalımı düzeltebilir. Metastazın tek taraflı veya bilateral olması rezeksiyon sonrası sağkalımı doğrudan etkilemez. Nodüllerin sayısı daha doğru prognostik bir göstergedir³.

2. 24. 4. Rezeke edilen metastaz sayısı

Rezeksiyon sırasında az sayıda metastaz tespiti, sağkalımı olumlu yönde etkiler. Genelde çıkarılan metastaz sayısı preoperatif radyolojik yöntemlerle tespit edilenden

fazladır. Özellikle osteosarkom ve yumuşak doku sarkomlarında akciğer parankiminin dikkatli palpasyonu ile radyolojik tespite göre daha fazla nodül saptanır⁹³. Bu nodüller benign veya malign olabilir⁹⁰. Histopatolojik değerlendirme için çıkarılmalıdırlar.

2. 24. 5. Tümör İkilenme Süresi (TİS)

Kısmi grafiksel yanılma kabul edilerek, semilogaritmik kağıtlar üzerinde pulmoner metastazların boyutlarındaki değişiklikler kolaylıkla hesaplanır. TİS birçok tümör tipleri için analiz edilmiştir^{93,94}.

Bütün metastazlar aynı hızda gelişmeyebilir ve TİS' de yanılımlar olabilir. TİS dolaylı yoldan metastazın altta yatan biyolojik davranışı ve rezeksiyon sonrası sağkalım hakkında bilgi verir.

Pulmoner metastazlar öncelikle genişleyerek büyür ve büyüklüğü arttıkça büyümesi azalır. Göğüs radyografileri 3 boyutlu dokuları 2 boyutlu olarak gösterdiğinden büyüme hızını belirlemek güç olabilir.

2. 24. 6. Rezektabilite

Pulmoner metastazektomide komplet rezeksiyon, rezeksiyon sonrası sağkalımla doğrudan ilişkilidir. Komplet rezeksiyon uygulanan hastalar, diğerleri ile karşılaştırıldığında sağkalım daha uzundur.

2. 24. 7. Endobronşial ve lenfatik nod metastazları

Pulmoner metastazlarda, mediastinal lenf nodlarına yayılım nadirdir. Yumuşak doku sarkomlarında endobronşial metastaz varlığında rezeksiyon sonrası sağkalımın kısa olduğu rapor edilmiştir³³. Mediastinal lenf nodlarına yayılımı olan yumuşak doku sarkomlu hastalarda sağkalım 5 ay, lenf nodu yayılımı olmayanlarda 31 ay olarak bildirilmiştir⁵⁰.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1999 – 2004 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde, sekonder akciğer tümörü nedeniyle ameliyat edilen 25 hasta ve kontrol grubunda ameliyat edilemeyen 10 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu, bilateral multipl akciğer metastazları nedeniyle anrezektabl 6 hasta ve cerrahi kabul etmeyen rezektabl 4 hastadan oluşmaktaydı. Araştırmada;

1. Hastaların yaşı, cinsiyeti
2. Primer malignitenin histolojik tipi, lokalizasyonu ve tedavi şekli
3. Hastalıklı süre
4. Tomografide görünen nodüllerin sayısı ve lokalizasyonları
5. Ameliyatta tespit edilen nodüllerin sayısı, çap ve lokalizasyonları
6. İnsizyon tekniği ve rezeksiyon şekli
7. Remetastazektomi
8. Mortalite, sağkalım ve takip süreleri değerlendirildi.

Primer tümörün cerrahi tedavisinden sonra başvuran hastalarda genel olarak metastazın tespit edildiği ilk tomografiden sonra metastazektomi yapıldığından önemli prognostik faktör olmasına karşılık TİS hesaplanamadı. Hastaların takiplerine polikliniğimizde devam edildi. Kontrole gelmeyen hastalar veya yakınları telefonla aranarak hayatta olup olmadıkları araştırıldı.

Metastazektomi planlanan hastaların seçim kriterleri;

1. Primer tümörün kontrol altında olması
2. Tomografide tüm metastazların rezektabl izlenmesi
3. Postoperatif solunum rezervinin yeterli olması
4. Ekstratorasik metastaz olmaması
5. Daha iyi alternatif tedavi olmaması esas alındı

Pulmoner metastazektomi uygulanan grup, radikal cerrahi tedaviyle primer tümörü ve akciğer dışı metastazı rezeke edilerek kontrol altına alınan hastalardan oluştu. Akciğer dışında, diğer organlarda metastaz araştırmak amacıyla karın BT, beyin

BT, kemik sintigrafisi tetkikleri yapıldı. Pulmoner metastazektomi uygulanan kolon adenokanserli 2 hasta karaciğer metastazı nedeniyle metastazektomi geçirmişti.

Hastalar ameliyat öncesi, fizik muayene, PA ve lateral akciğer grafileri, BTT, SFT, rutin biyokimya incelemeleri, EKG ve kan gazı analizleri ile değerlendirildi. Tomografi raporlarında radyolog tarafından bildirilen metastaz sayısı ve lokalizasyonları belirlendi.

Cerrahi yaklaşım şekline lezyonların lokalizasyonu, sayısı ve büyüklüğüne göre karar verildi. Yirmi beş hastaya toraksa yönelik 31 cerrahi girişim uygulandı. Ameliyatların 8' inde mediyan sternotomi, 23' ünde posterolateral torakotomi uygulandı. Radyolojik olarak görüntülemeyen metastazlar olabileceği düşüncesiyle tüm akciğerler dikkatli bir şekilde palpe edildi ve saptanan metastazlar uygun şekilde rezekte edildi. Rezeksiyonlarda mümkün olduğunca parankimi korumak amaçlandı. Ancak santrale yakın ve büyük lezyon olması nedeniyle 5 hastaya lobektomi uygulandı. Hastalar postoperatif dönemde onkoloji bölümü ile konsülte edildi.

Sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin incelenmesi amacıyla nodül sayıları; tek ve multipl, nodül çapları; 30 mm' den küçük ve büyük olarak sınıflandırıldı. Hastaliksız süre 0-11 ay (grup I), 12-35 ay (grup II), 36 ay ve üstü (grup III) olarak üç grupta incelendi. Histopatolojik değerlendirmede hastalar karsinom, sarkom ve diğerleri olmak üzere gruplandırıldı. Hastalar ayrıca UAMK' nın yapmış olduğu evreleme esas alınarak evrelendirildi

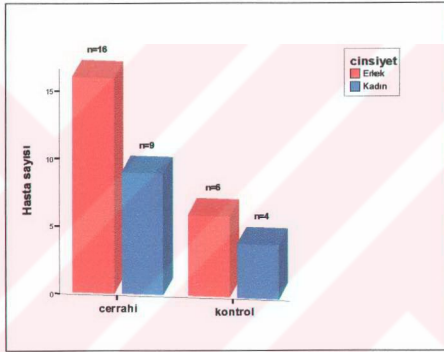
Pulmoner metastazektomi grubu ve kontrol grubu arasında sağkalım süreleri karşılaştırıldı. Daha sonra pulmoner metastazektomi grubu için prognostik faktörler araştırıldı.

İstatistiksel analizler :

Toplanan veriler, SPSS (SPSS for MS Windows release 11.0) programı ile bilgisayara kaydedilerek, istatistiksel analizleri yapıldı. Sağkalım hesaplanırken ilk metastazektominin yapıldığı zamandan takip süresinin sonuna kadar geçen süre Kaplan-Meier yöntemi ve logaritmik dizi testi ile değerlendirildi.

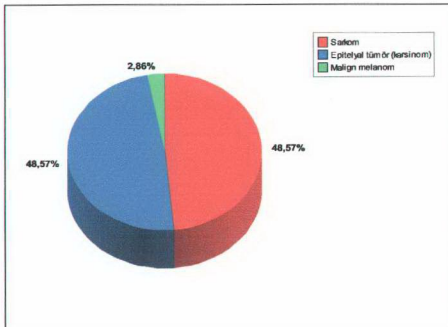
4. BULGULAR

1999-2004 yılları arasında kliniğimizde akciğer metastazı nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 25 hasta ve çeşitli nedenlerle cerrahi tedavi uygulanmayan 10 hasta olmak üzere toplam 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 22'si erkek (%63), 13'ü (%37) kadındı. Her iki grupta cinsiyet dağılımı şekil 1' de görülmektedir. Yaş ortalaması 49.3 ± 18.5 (17-76) olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark yoktu. Metastazektomi grubunda 46.4 ± 18.8 , kontrol grubunda 56.5 ± 16.5 bulundu.



Şekil 1. Cinsiyet Dağılımı

Histopatolojik dağılımında 17 karsinom, 17 sarkom, 1 malign melanomlu hasta bulundu (Şekil 2).



Şekil 2. Tümör Histopatolojik Dağılımı

Primer tümörlerin histopatolojik tipleri arasında en sık renal hücreli karsinom ve epidermoid karsinom görüldü. Ayrıntılı dağılımı tablo VI' da görülmektedir.

Tablo VI. Primer Tümörlerin Histopatolojik Tipleri

Histopatolojik tip	Sayı	Yüzde (%)
Epidermoid karsinom	6	17.1
Renal hücreli karsinom	6	17.1
Osteosarkom	5	14.3
Adenokarsinom	4	11.4
Liposarkom	3	8.5
Kondrosarkom	3	8.5
Malign fibröz histiositom	2	5.7
Transizyonel hücreli karsinom	1	2.9
Hemanjioperisitom	1	2.9
Rabdomiyosarkom	1	2.9
Sinovyal sarkom	1	2.9
Anjiosarkom	1	2.9
Malign Melanom	1	2.9
Toplam	35	100

Her iki grupta çalışmaya dahil edilen hastaların primer ve sekonder tümöre ait bulguları tablo VII, VIII, IX, X' da gösterilmiştir.

Tablo VII. Kontrol Grubu Primer Tümör Özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Hücre tipi	Lokalizasyon	Tedavi
1	55	E	Renal hücreli karsinom	Sol böbrek	Cerrahi
2	76	E	Renal hücreli karsinom	Sağ böbrek	Cerrahi
3	61	K	Renal hücreli karsinom	Sağ böbrek	Cerrahi + KT
4	59	E	Epidermoid karsinom	Kulak	Cerrahi
5	58	E	Epidermoid karsinom	Larinks	Cerrahi
6	76	K	Adeno karsinom	Rektum	Cerrahi + RT
7	64	K	Kondrosarkom	Sağ bacak	Cerrahi
8	47	K	Kondrosarkom	Sol skapula, sol humerus	Cerrahi + KT
9	51	E	Liposarkom	Retroperitoneal	Cerrahi
10	18	E	Osteosarkom	Sol diz	Cerrahi + KT

RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi

Tablo VIII. Metastazektomi Grubu Primer Tümör Özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Hücre tipi	Lokalizasyon	Tedavi
1	66	E	Epidermoid karsinom	Larinks	Cerrahi
2	70	E	Epidermoid karsinom	Larinks	Cerrahi
3	46	K	Epidermoid karsinom	Özefagus	Cerrahi + RT
4	58	E	Epidermoid karsinom	Epiglot	Cerrahi
5	69	E	Renal hücreli karsinom	Sol böbrek	Cerrahi
6	55	E	Renal hücreli karsinom	Sol böbrek	Cerrahi
7	62	E	Renal hücreli karsinom	Sağ böbrek	Cerrahi
8	67	K	Adeno karsinom	Kolon	Cerrahi
9	64	E	Adeno karsinom	Kolon	Cerrahi
10	70	K	Adeno karsinom	Kolon	Cerrahi
11	65	E	Transizyonel hücreli karsinom	Mesane	Cerrahi
12	50	K	Osteosarkom	Sol femur	Cerrahi
13	23	E	Osteosarkom	Sol humerus	Cerrahi + KT
14	17	E	Osteosarkom	Sağ femur	Cerrahi + KT
15	23	E	Osteosarkom	Sol diz	Cerrahi + KT
16	43	K	Liposarkom	Sol uyluk	Cerrahi + RT
17	48	E	Liposarkom	Sağ uyluk	Cerrahi
18	39	E	Malign fibröz histiositom	Sol skapula	Cerrahi + RT
19	35	K	Malign fibröz histiositom	Sol meme	Cerrahi + RT
20	23	E	Kondrosarkom	Sol omuz	Cerrahi
21	46	K	Hemanjioperisitom	Sol uyluk	Cerrahi
22	17	E	Rabdomyosarkom	Sağ testis	Cerrahi + KT
23	28	K	Sinovyal sarkom	Sol dirsek	Cerrahi + KT
24	17	E	Anjiosarkom	Cilt altı doku	Cerrahi
25	60	K	Malign melanom	Sağ uyluk	Cerrahi + RT

RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi

Tablo IX. Kontrol Grubu Sekonder Tümör Bulguları

Hasta	BT nodül Sayısı (sağ/sol)	Lokalizasyon	Hastaliksız süre	Sağkalım
1	multipl	Bilateral	22 ay	11 ay/ eks
2	multipl	Bilateral	Senkron	17 ay/ sağ
3	multipl	Bilateral	12 ay	15 ay/ sağ
4	3/0	Sağ	2 ay	14 ay/ eks
5	1/0	Sağ	22 ay	9 ay/ sağ
6	1/0	Sağ	36 ay	34 ay/ eks
7	multipl	Bilateral	5 ay	10 ay/ eks
8	1/3	Bilateral	7 ay	11 ay/ eks
9	multipl	Bilateral	48 ay	21 ay/ eks
10	1/0	Sağ	5 ay	11 ay/ sağ

Tablo X. Metastazektomi Grubu Sekonder Tümör Bulguları

Hasta	BT nodül Sayısı (sağ/sol)	Peroperatif Nodül sayısı (sağ/sol)	Nodül çapı (mm)	Lokalizasyon	Cerrahi	Onkoloji tedavisi	HS (DFI)	Evre	Sağkalım
1	0 / 1	1	70	Sol	Lobektomi	-	5 ay	2	38 ay/eks
2	1 / 0	1	30	Sağ	Kama rez.	-	Senkron	2	78 ay/sağ
3	1 / 0	1	40	Sağ	Kama rez.	KT	6 ay	2	5 ay/eks
4	1 / 0	1	60	Sağ	Lobektomi	-	5 ay	2	24 ay/sağ
5	0 / 1	1	20	Sol	Kama rez.	-	60 ay	1	48 ay/eks
6	3 / 3	7 / 7	20	Bilateral	Kama rez.	-	5 ay	3	13 ay/eks
7	3 / 0	10	15	Sağ	Kama rez.	KT	Senkron	3	16 ay/eks
8	0 / 1	1	10	Sol	Kama rez.	-	22 ay	2	19 ay/eks
9	1 / 0	3	20	Sağ	Kama rez.	KT	30 ay	3	8 ay/eks
10	7 / 0	13	20	Sağ	Kama rez.	-	6 ay	2	40gün/eks
11	0 / 1	1	20	Sol	Kama rez.	-	20 ay	2	36 ay/sağ
12	2 / 4	7 / 9	20	Bilateral	Kama rez.	-	18 ay	3	13 ay/eks
13	1 / 0	1	30	Sağ	Kama rez.	KT	9 ay	2	36 ay/sağ
14	3 / 0	7	30	Sağ	Kama rez.	KT	16 ay	3	5 ay/eks
15	0 / 1	1	90	Sol	Lobektomi	KT+RT	30 ay	2	14 ay/sağ
	0 / 2	2	70	Sol	Kama rez.		4 ay		
16	1 / 0	1	40	Sağ	Kama rez.	KT	132 ay	1	73 ay/sağ
	1 / 0	1	50	Sağ	Lobektomi		30 ay		
	1 / 0	1	30	Sağ	Kama rez.	KT	5 ay		
	1 / 0	1	70	Sağ	Debulking	KT+RT	26 ay		
17	2 / 0	7	20	Sağ	Kama rez.	KT	Senkron	3	18 ay/eks
18	5 / 2	6 / 0	30	Sağ	Kama rez.	-	7 ay	3	2 ay/sağ
19	1 / 0	1	30	Sağ	Entükleasyon	-	6 ay	2	64 ay/sağ
	1 / 1	0 / 1	20	Sol	Kama rez.		3 ay		
	1 / 0	1	80	Sağ	Sağ alt lobektomi		3 ay		
20	6 / 3	18 / 23	20	Bilateral	Kama rez.	KT	2 ay	3	5 ay/eks
21	3 / 4	17 / 18	10	Bilateral	Kama rez.	KT	6 ay	3	5 ay/eks
22	0 / 1	1	80	Sol	Kama rez.	KT	15 ay	2	19 ay/sağ
23	1 / 2	5 / 2	15	Bilateral	Kama rez.	KT	Senkron	3	10 ay/sağ
24	3 / 0	12	60	Sağ	Kama rez.	-	18 ay	3	15 ay/eks
25	1 / 3	3 / 4	40	Bilateral	Kama rez.	-	13 ay	3	12gün/eks

HS (DFI): Hastaliksız süre

Hastaliksız süre sarkomlu hastalarda 19 ay, karsinomlu hastalarda 17 ay, malign melanomlu hastada 13 ay ortalama 18 ay olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Beş hastada (%14) akciğer metastazı ve primer tümör senkronize bulundu.

UAMK teşkilatının evreleme sistemine göre metastazektomi grubunda hastaların 12 (% 48)' si evre III, 11 (%44)' i evre II, 2 (%8)' si evre I' de bulundu. Kontrol

grubunda hastalar 5 (%50) evre IV, 2 (%20) evre III, 2 (%20) evre II ve 1 (%10) evre I şeklinde dağılım gösterdi.

Metastazektomi grubu ve kontrol gruplarındaki hasta özelliklerinin karşılaştırılması tablo XI' de gösterilmiştir.

Tablo XI. Metastazektomi ve Kontrol Grubu Hasta Özellikleri

	Metastazektomi	Kontrol
Hasta sayısı	25	10
Erkek / Kadın	16/9	6/4
Yaş ortalaması	46.4	56.5
Histoloji		
Sarkom	13	4
Karsinom	11	6
Malign melanom	1	-
HS		
Ortalama (ay)	17.2	19.9
0-11 ay	14	5
12-35 ay	9	3
36 ay ve üstü	2	2
Nodül		
Tek	12	3
Multipl	13	7
Evre		
1	2	1
2	11	2
3	12	2
4	-	5

Hastaların tamamı asemptomatik olup primer tümör ameliyatından sonra çekilen kontrol akciğer grafileri ve toraks tomografilerinde metastazla uyumlu nodül saptandı. Hastaların primer tümör tedavisi 21 (%60) cerrahi, 8 (%22.8) cerrahi ve kemoterapi, 6 (%17.2) cerrahi ve radyoterapi ile gerçekleştirilmiştir.

Metastazektomi grubunda 25 hastaya toplam 31 ameliyat yapıldı. Ameliyatların 24' ü (%77.4) kama rezeksiyon, 5'i (%16.1) lobektomi, 1'i enükleasyon (%3.2) ve 1'i (%3.2) tümör küçültücü cerrahi şeklindeydi. Metastazektomiler 16 (%51.6) sağ torakotomi, 8 (% 25.8) mediyan sternotomi ve 7 (%22.6) sol torakotomi ile gerçekleştirildiler. Toplam 31 ameliyatta 28 (%90.4) komplet rezeksiyon, 3 (%9.6) inkomplet rezeksiyon uygulandı. Bir hastaya 2 kez, 1 hastaya 3 kez, 1 hastaya 4 kez

olmak üzere üç hastaya (%12) retorakotomi uygulandı. Bir hastaya dördüncü torakotomide tümör küçültücü cerrahi yapıldı. Bir hastaya parsiyel diyafram rezeksiyonu uygulandı.

Bir hasta postoperatif solunum yetmezliğinden kaybedildi. Mortalite %3.2 tespit edildi. İki hastada uzamış hava kaçağı görüldü. Morbidite %6.4 hesaplandı.

Metastazektomi grubunda BTT' de tespit edilen ortalama nodül sayısı 2.7 ± 2.4 , ameliyatta tespit edilen nodül sayısı 7.6 ± 10.5 olarak hesaplandı. Bu aradaki fark bağımsız 2 örneklem T testine göre anlamlı bulundu ($P=0.04$). Hastaların 19' unda (%76) nodül dağılımı tek taraflı, 6' sında (%24) iki taraflıydı. Yumuşak doku sarkomunda %66, osteosarkomda %50, karsinomda %36 multipl metastaz tespit edildi. Malign melanomlu tek hastada multipl metastaz vardı.

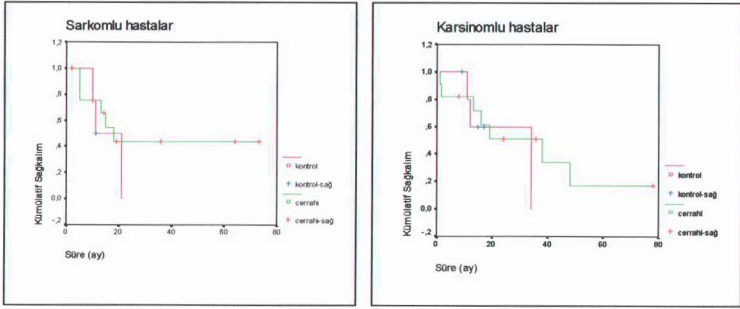
Metastazektomiden önce çekilen BTT' nin nodül sayısını doğru saptama oranı %54 bulundu. İki hastada BTT' de tespit edilen nodülden daha az sayıda metastaz saptandı.

Ameliyatta tespit edilen ortalama nodül çapı 34.8 ± 22.5 mm olup, 12 hastada 30 mm altında, 13 hastada 30 mm ve üstündeydi.

Ameliyat edilen hastaların 5 (%20)' inde rekürens gelişti. Bu hastaların tamamı sarkom grubundaydı.

4.1. SAĞKALIM

Pulmoner metastazektomi uygulanan hastalarda 1 yıllık sağkalım %75.4, kontrol grubunda %66.6 olarak hesaplandı. Kaplan-Meier sağkalım analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P=0.73$). Sarkomlu hastalar değerlendirildiğinde; metastazektomi grubunda median sağkalım 18 ay, kontrol grubunda 11 ay bulundu ($P=0.4$) ve 1 yıllık sağkalım sırasıyla %75, %50 idi. Karsinomlu hastalar için baktığımızda metastazektomi grubunda 38 ay, kontrol grubunda 34 ay olarak tespit edildi ($P=0.5$) ve 1 yıllık sağkalım %81' e karşı %60 bulundu (Şekil 3).

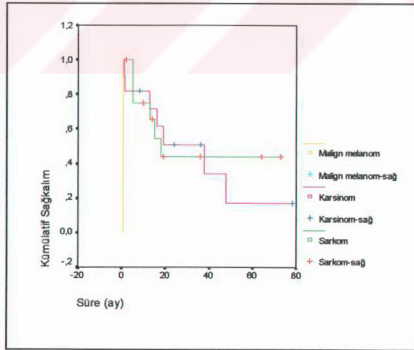


Şekil 3. Metastazektomi ve Kontrol Gruplarında Histopatoloji Sağkalım İlişkisi

4.1.1. Pulmoner metastazektomi grubunda sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin incelenmesi:

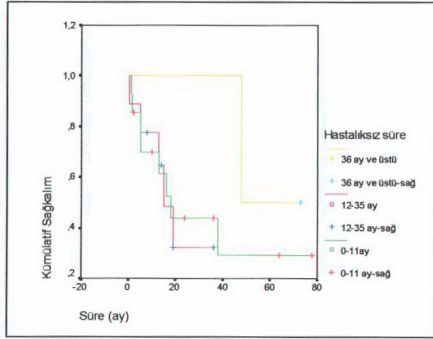
Hastanın yaşı, cinsiyeti ve primer tümörün lokalizasyonunun sağkalım üzerine bir etkisi tespit edilmedi.

Hücre tipi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($P=0.79$). Median sağkalım sarkomda 18 ay, karsinomda 38 ay olarak hesaplandı (Şekil 4).



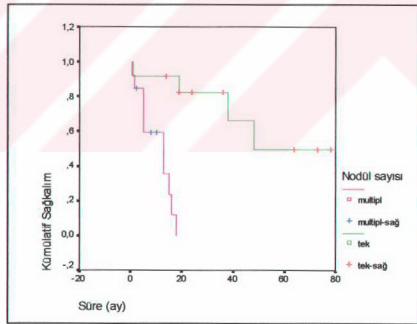
Şekil 4. Hücre Tipi Sağkalım İlişkisi

Hastalısız sürenin sağkalım üzerine etkisi bulunamadı ($P=0.53$). Median sağkalım; hastalısız süre 0-11 ay olanlarda 18 ay, 12-35 ay olanlarda 15ay, 36 ay ve üzeri olanlarda 48 ay hesaplandı (Şekil 5).



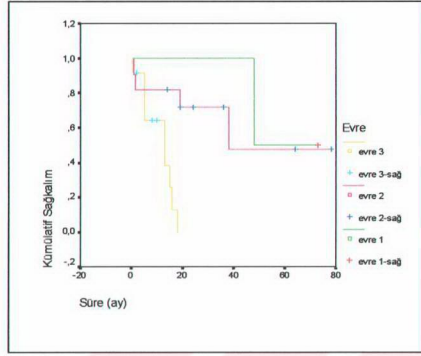
Şekil 5. Hastaliksız Süre Sağkalım İlişkisi

Tek metastatik nodülü olan hastalarda multipl olanlara göre sağkalım anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($P=0.0001$). Median sağkalım; tek nodül olan hastalarda 48 ay, multipl nodül olanlarda 13 ay olarak hesaplandı (Şekil 6).



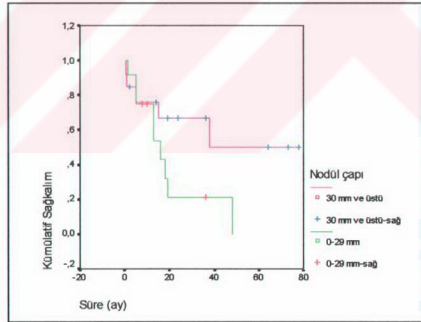
Şekil 6. Nodül Sayısı ve Sağkalım İlişkisi

Pulmoner metastazektomi yapılan hastalarda evrelere göre ortalama sağkalım incelendiğinde evre III' de anlamlı derecede daha kısa olduğu görüldü ($P=0.003$). Median sağkalım süreleri evre I hastalarda 48 ay, evre II hastalarda 38 ay, evre III hastalarda 13 ay olarak tespit edildi (Şekil 7).



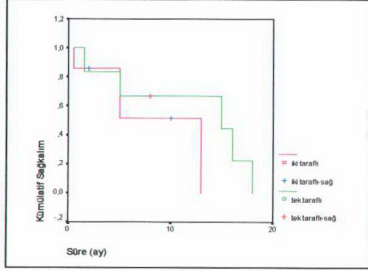
Şekil 7. Evre Sağkalım İlişkisi

Nodül çapının sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($P=0.07$). Ancak 30 mm' den küçük nodülü olanlarda median sağkalım 16 ay, 30 mm ve üzerinde nodülü olanlarda 38 ay tespit edildi (Şekil 8).



Şekil 8. Nodül Çapı Sağkalım İlişkisi

Nodülün lokalizasyonu değerlendirilmesinde sağ ve sol hemitoraksta olmasının sağkalıma etkisi bulunamadı. Multipl nodülü olan hastalarda nodül dağılımı ve sağ kalım ilişkisinde; tek veya iki taraflı dağılımın sağkalıma etkisi görülmedi ($P=0.16$). Median sağkalım tek taraflı multipl nodülü olan hastalarda 15 ay iken iki taraflı olanlarda 13 ay bulundu (Şekil 9).



Şekil 9. Nodül Dağılımı Sağkalım İlişkisi

Rezeksiyon sayısı ile sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Ortalama sağkalım bir kez ameliyat olanlarda 18.6 ay, birden fazla ameliyat olanlarda 50 ay olarak saptandı.

Komplet ve inkomplet rezeksiyonun, ameliyat türünün (Kama rezeksiyon/lobektomi) ve adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Akciğerin metastatik tümörleri, sistemik metastazın bir parçası olmakla birlikte sahip olduğu özellikleri ile ayrı olarak incelenmesi gereken bir konudur. Pulmoner metastaz nedeniyle ilk rezeksiyon 1882'de Weinlechner tarafından yapıldı. Alexander ve Haight¹⁰ 1947'de 24 hastalık bir seri yayınladı. Zaman içinde tecrübelerin artması ile birlikte pulmoner metastazektomi 20. yüzyılın sonlarına doğru özellikle seçilmiş hastalarda standart tedavi şekli olmuştur. Akciğer metastazlarının rezeksiyonunda iki ana amaç vardır. Birincisi kür sağlamak, ikincisi hastalısız yaşam süresinin uzatılmasıdır.

Pulmoner metastazların cerrahi eksizyonu ile diğer tedavi şekillerini karşılaştıran randomize prospektif çalışma bulunmamaktadır³⁰. Ancak tek tip histolojiye sahip tümörlerle yapılan kontrollü çalışmalarda pulmoner metastazektominin diğer tedavi yöntemlerine üstünlüğü gösterilmiştir^{74,95,96}. Literatürde rapor edilen çalışmaların büyük çoğunluğunun ortak özelliği hasta sayısının azlığı ve sınırlı takip süresidir. Geniş serilerde bile yaş, cinsiyet, primer tümörün tipi, metastatik hastalığın büyüklüğü, uygulanan cerrahi teknikler ve olası ek medikal tedavi gibi parametreler bakımından oldukça heterojen olan hastaları uygun bir şekilde sınıflandırarak değerlendirmek zordur. Bütün bu faktörler göz önüne alınarak 1997'de UAMK teşkilatı³ çok merkezli bir çalışma yaparak çok değişkenli analiz yöntemleri ile prognostik faktörleri tanımlamaya çalışmışlardır. Pulmoner metastazlı 5206 hastada yapılan sağkalım ve prognostik faktörlerin incelenmesi sonucunda rezektabilite, hastalısız dönem ve nodül sayısının anlamlı oldukları sonucuna varılmış ve bu faktörlere göre bir evreleme sistemi geliştirilmiştir.

Çalışmada, farklı primer tümörlerin akciğer metastazı nedeniyle ameliyat edilen 25 hasta, çeşitli sosyal nedenler ve cerrahi tedaviyi kabul etmeyen 10 hasta ile ilgili sonuçlar değerlendirildi.

UAMK serisinde³ 5206 hastanın %43' ü epitelyal kökenli karsinom, %42' si sarkom, %7'si germ hücreli tümör, %6' sı malign melanom, %2' si diğer tip tümörlerdir. Bizim hastalarımıza baktığımızda benzer şekilde karsinom (%48.5) ve sarkom (%48.5) en sık görülen iki tip tümördü. Serimizde, germ hücreli tümör yoktu.

Pulmoner metastazlı hastaların çoğu semptomsuzdur. Bu nedenle primer tümörü tedavi edilmiş hastalarda metastazı saptamak için akciğer grafisi ve BTT tetkikleri rutin

uygulanmalıdır. Ancak bu yöntemlerle saptanamayan metastazlar da mevcuttur. BTT ile saptanan metastaz sayısı cerrahi sırasında tespit edilen malign nodül sayısından yaklaşık %50 daha düşük bulunmuştur^{17,97}. Serimizde benzer şekilde ameliyat öncesi çekilen BTT' lerde nodül sayısı %54 oranında doğru saptanmıştır. Bu nedenle torakotomi esnasında tüm akciğerlerin dikkatli bir şekilde ve sistematik olarak palpasyonu yapılmalı, radyolojik olarak gözlenmeyen metastazlar aranmalıdır.

Akciğer metastazlarının tam rezeksiyonuyla ortalama %20-50 5 yıllık sağkalım mümkün olabilir^{98,99}. Bu nedenle, primer tümörü rezeke edilen ve/veya kontrol altında olan, başka herhangi bir organda metastaz bulunmayan, yeterli solunum rezervine sahip olgularda, akciğerdeki metastazların komplet rezeksiyonu ile uzun sağkalım süresi ve hatta şifa sağlanabilir. Çalışmamızda ortalama takip süresi 20.5 aydır. Bir yıllık sağkalım pulmoner metastazektomi uygulanan hastalarda %75.4 bulunmuştur. Okur ve ark.¹⁰⁰ %88.2, Dilege ve ark.¹⁰¹ %50-65, Hendriks ve ark.¹⁰² %74 1 yıllık sağkalım bildirmişlerdir. Çalışmamızda cerrahi ve kontrol grupları arasında sarkomlu ve karsinomlu hastalarda 1 yıllık sağkalım ve median sağkalım, cerrahi grubunda daha yüksek bulunmasına karşılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Serideki hasta sayısının az ve grupların heterojen olmasının sonuçları etkilediği düşünülebilir.

Metastazektomide, cerrahi yaklaşım standart posterolateral torakotomi, median sternotomi veya transvers sternotomi (clamshell) ile gerçekleştirilebilir. Kodama³⁸ 1991' de, Mc Cormack ve ark.⁹⁷ 1993'de metastatik hastalara torakoskopi ile kolayca tanı konulduğunu bildirmişlerdir. Ancak yapılan başka çalışmalarda, torakotomi veya median sternotomi uygulanarak açık cerrahi ile kolayca ulaşılan nodüllerin VATS ile tespit edilemediği görülmüştür¹⁰³. Çalışmamızda %74 standart posterolateral torakotomi, %26 median sternotomi ile rezeksiyon gerçekleştirilmiştir.

Metastazektomi için farklı rezeksiyon tipleri kullanılmaktadır. Birden fazla metastaz olması ve nüks ihtimaline karşılık mümkün olduğunca parankim koruyucu rezeksiyon yapılmaya çalışılmalıdır. Bu nedenle literatürde bildirilen lobektomi veya pnömonektomi oranları düşüktür. UAMK' nin 5206 hastalık serisinde³ lobektomi %21, pnömonektomi %3 bildirilmiştir. Koong ve ark.⁴⁰ bu çalışmanın kayıtlarını retrospektif olarak gözden geçirmişler ve pnömonektomi uygulanan hastalarda 30 günlük mortalitenin % 3.6 olduğunu görmüşlerdir. Komplet rezeksiyonda 5 yıllık sağkalım % 20 ve inkomplet rezeksiyonda belirlenmiş 5 yıllık sağkalım bildirilmemiştir. Otörler bu bulgular eşliğinde majör prognostik faktörleri; tek metastaz, mediastinal

lenfadenopati olmaması, komplet rezeksiyon yapılabilmesi olarak bildirmişler ve uzun dönem sağkalım için rahatlıkla pnömonektomi yapılabileceğine karar vermişlerdir.

Spaggiari ve ark.¹⁰⁴ tarafından yapılan çalışmada; 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 majör rezeksiyonlarda yüksek mortalite olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Marincola ve ark.¹⁰⁵ serilerinde %17 lobektomi, %2 pnömonektomi uygulamıştır. Benzer şekilde çalışmamızda geniş rezeksiyonlardan kaçınılarak %16 lobektomi gerçekleştirilmiş, pnömonektomi uygulanmamıştır.

Pulmoner metastazektomi uygun hastalarda güvenle yapılabilmektedir. Literatürde cerrahi mortalite %1-2.6 arasında değişmektedir^{3,106}. Serimizde mortalite %3.2 bulunmuştur.

Pulmoner metastazektomi uygulanan hastalarda prognostik faktörlerin araştırılması amacıyla birçok çalışma olmakla birlikte tartışmalıdır. Rezektabilite, daha uzun hastaliksız süre ve daha az nodül sayısı çoğu araştırmacının kabul ettiği prognostik faktörlerdir⁹³.

Sağkalım süresi bazı tümör hücre tipine bağlı olarak değişmektedir. En uzun sağkalım germ hücreli tümörlerde (5 yıllık %68, 10 yıllık %63), en az sağkalım malign melanomlu hastalarda (5 yıllık sağkalım %14) tespit edilmiştir^{3,83}. En sık görülen patolojik tiplerden sarkomlu ve karsinomlu hastaların sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır^{3,102,107-110}. UAMK' nin çalışmasında karsinomlu hastalarda 5 yıllık sağkalım %37 ve median sağkalım 40 ay tespit edilirken sarkomlu hastalarda %31 ve 29 ay bulunmuştur³. Rodriguez ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık sağkalım karsinomlu hastalarda %48, sarkomlu hastalarda %37 bildirilmiştir¹⁰⁸. Hendriks ve arkadaşlarının serilerinde 5 yıllık sağkalım karsinomlu hastalarda %36 (median 39 ay), sarkomlu hastalarda %20 (median 17 ay) bulunmuştur¹⁰². Çalışmamızda median sağkalım pulmoner metastazektomi uygulanan karsinomlu hastalarda 38 ay, sarkomlu hastalarda 18 ay hesaplandı. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çoğu yazarlara göre^{3,25,30,54,58,89,91,92,106,107,111} hastaliksız süre prognostik faktör olarak kabul edilmekle birlikte, bir değeri olmadığını bildiren yayınlar

da^{83,102,105,108,109,112} mevcuttur. Prognozu etkileyen hastaliksız sürenin eşik değeri hakkında değişik fikirler bulunmaktadır. UAMK' nin çalışmasında³ olduğu gibi çalışmamızda hastaliksız süre 0-11 ay (grup I), 12-35 ay (grup II), 36 ay ve üstü (grup III) olarak sınıflandırıldı. Median sağkalım I. grupta 18 ay, II. grupta 15 ay, III. grupta 48 ay hesaplandı. Ancak hastaliksız sürenin sağkalım üzerine etkisi belirlenemedi.

Genellikle ameliyatta çıkarılan nodül sayısının prognoza etkisi olduğu kabul edilmektedir. Rezeke edilen nodül sayısı ile orantılı şekilde sağkalım olasılığı artmakla birlikte prognoza etki eden nodül sayısı hakkında kesin bir sınır değer yoktur. Ancak birçok yazar tek lezyonu olan hastalarda sağkalımın yüksek olduğunu bildirmişlerdir^{3,51,72,74,77,90,106,110}. Çalışmamızda median sağkalım tek metastatik nodülü olan hastalarda 48 ay, multipl olanlarda 13 ay olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Pulmoner metastazektomide kabul gören diğer bir prognostik faktör rezektabilitedir. Komplet rezeksiyon, rezeksiyon sonrası sağkalımla doğrudan ilişkilidir. Komplet rezeksiyon uygulanan hastalar inkomplet rezeksiyon uygulananlarla karşılaştırıldığında sağkalımın daha uzun olduğu bildirilmiştir^{3,50,98,106,109,112-114}. UAMK' nin serisinde 5 yıllık sağkalım komplet rezeksiyon uygulanan hastalarda %36 (median 35 ay), inkomplet rezeksiyon uygulananlarda %13 (median 15 ay) bildirilmiştir. Çalışmamızda komplet rezeksiyon yapılan hastalarda median sağkalım 18 ay tespit edildi. İnkomplet rezeksiyon uygulanan hastalar halen takip altındadır.

UAMK' nin prognostik faktörler temelinde oluşturduğu evreleme sistemine göre evre arttıkça prognozun kötü olduğu bildirilmiştir³. Rezeksiyon uygulanan hastalarda median sağkalım evre I' de 61 ay, evre II' de 34 ay, evre III' de 24 ay, evre IV' de 14 ay bulunmuştur. Bizim çalışmamızda median sağkalım evre I' de 48 ay, evre II' de 38 ay, evre III' de 13 ay hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ameliyat edilen grupta başvuru sırasında evre 4 hastamız olmadığından serimizde bu grup değerlendirilemedi. Bu evreleme sistemi henüz tüm merkezlerce kullanılmamaktadır ancak zamanla çalışmalar arttıkça yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

Ameliyatta çıkarılan nodül çapının sağkalıma etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar^{38,58,69,110} olmakla birlikte birkaç çalışmada etkisi olduğu bildirilmiştir. Ancak bu konuda kabul görmüş bir fikir birliği bulunmamaktadır. Nodül çapı 3 cm' den fazla olanlarda sağkalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir^{57,92,109,110}. Bir çalışmada¹⁰⁵ 1.5 cm' den büyük olanlarda, başka bir çalışmada⁹⁸ 4 cm' den büyük olanlarda sağkalım daha

kısa bulunmuştur. Bu çalışmaların aksine bizim serimizde 3 cm üstünde olanlarda sağkalım daha uzundu. Ancak anlamlı değildi. Bu sonuçla, 3 cm' den büyük çapa sahip olan hastaların çoğunun evre I, II' de olmasının rolü olduğu düşünülmüştür.

Literatürde nodüllerin tek veya iki taraflı dağılımının sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir^{55,98,106,108,110,114}. Benzer şekilde çalışmamızda tek taraflı multipl nodülü olan hastaların median sağkalımı, iki taraflı olanlarla kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı.

Pulmoner metastazektomi sonrası sarkom ve melanomlarda daha fazla olmak üzere reküren metastaz gelişebilir. UAMK' nin yaptığı çalışmada komplet rezeksiyon yapılan hastaların %53' ünde reküren metastaz geliştiği bildirilmiştir³. Yumuşak doku sarkomlu hastalarda 2 veya daha fazla rezeksiyon uygulanan bir çalışmada¹¹⁵ ortalama sağkalım 14.5 ay, 5 yıllık sağkalım % 22 olarak rapor edilmiştir. Metastazların rezektabl, TİS' nin uzun, nodül sayısının 3' den az ve hastalısız sürenin 6 aydan fazla olmasının uzun sağkalımda etkili olduğu bildirilmiştir. Casson ve ark.¹¹⁶ yumuşak doku sarkomu akciğer metastazı olan ve reküren pulmoner metastaz gelişen 39 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, tek metastazı olan hastalarda rezeksiyon sonrası en uzun sağkalım olduğunu tespit etmişlerdir. Pogrebniak ve ark.⁷² 2 veya daha fazla metastazektomi uygulanmış 43 hastayı değerlendirmişlerdir. Komplet rezeksiyon yapılmış 31 hastada ortalama 25 ay, komplet rezeksiyon yapılamayan hastalarda 10 ay sağkalım bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların %20' sinde rekürens geliştiği görüldü. Ortalama sağkalım bir kez ameliyat olanlarda 18.6 ay, birden fazla ameliyat olanlarda 50 ay olarak saptandı. Tekrarlayan metastazektominin sağkalıma etkisi istatistiksel anlamlı bulunmadı. Bunun sebebi birden fazla ameliyat edilen hasta sayısının (3 hasta) istatistiksel analiz için yetersiz olmasıdır.

Primer tümörün rezeksiyonu sonrasında gelişen pulmoner metastazlarda kemoterapinin faydası tartışmalıdır. Yirmi beş yıl öncesinde etkili kemoterapi rejimleri gelişmeden önce hızlı ilerleyen fatal hastalığı kontrol etmek için cerrahi ilk seçenek olarak kullanılırdı. Meme kanseri ve germ hücreli tümörler kemoterapiye duyarlı tümörler iken kolorektal kanserler, bazı jinekolojik kanserler, çeşitli tipte baş boyun kanserleri, renal hücreli kanser, malign melanom, osteosarkom ve yumuşak doku sarkomları kemoterapiye dirençli tümörlerdir¹¹¹. Günümüzde kemoterapiye duyarlı tümörler için kemoterapi ilk tedavi seçeneği olmuştur¹¹⁷. Ancak kemoterapiye duyarlı tümörlerde de cerrahi tedavinin etkili olduğu düşünülmektedir. Staren ve ark.⁹⁵ meme

kanseri ve akciğer metastazı olan hastalarda yaptıkları çalışmada cerrahi rezeksiyon uygulanan ve sistemik kemoterapi ile birlikte hormonal tedavi uygulanan hastaları karşılaştırmışlardır. Özellikle tek metastaza sahip hastalarda cerrahi rezeksiyonun, medikal tedavi görenlere göre daha uzun sağkalıma neden olduğunu bildirmişlerdir.

Kemoterapiye dirençli tümörler için cerrahi en iyi tedavi yöntemidir. Cerrahi tedavi ve adjuvan kemoterapi ile tedavi edilen osteosarkomlu hastalarda yalnızca cerrahi tedavi uygulanan hastalarla karşılaştırmada dramatik olarak pulmoner metastaz insidansının azaldığı bildirilmiştir^{22,23}. Pulmoner metastazektomi ve adjuvan kemoterapi için randomize bir çalışma yoktur. Ancak yumuşak doku sarkomlu hastalar için karşılaştırılmalı çalışmalarda sağkalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir^{50,118}. Çalışmamızda adjuvan kemoterapi alan hastaların sadece cerrahi uygulananlara göre sağkalımın farklı olmadığı görüldü. Serimizdeki hastaların hemen tamamının kemoterapiye dirençli tümörler olmasından dolayı adjuvan kemoterapinin sonucu etkilemediği düşünülmüştür.

Metastazektomi için farklı rezeksiyon tipleri kullanılmaktadır. Kama rezeksiyon, koter ve lazer en çok tercih edilen yöntemlerdir^{38,119}. Amaç mümkün olduğunca parankimi korumaktır. Bazı olgularda lobektomi veya nadiren pnömonektomi gerekebilir. Mineo ve ark. farklı rezeksiyon tiplerinin sağkalımı etkilemediğini bildirmişlerdir¹²⁰. Serimizde benzer şekilde rezeksiyon tipinin sağkalımı etkilemediği görülmüştür.

Bu çalışma pulmoner metastazektomi sonuçlarımızı görmeye faydalı olmakla birlikte kliniğimize başvuran ameliyat endikasyonlarına sahip hasta sayısının azlığı ve serinin heterojen yapısı bazı değerlendirmeleri nispeten güçleştirmiştir.

Sonuç olarak, primer tümörü rezeke edilmiş ve kontrol altında olan, başka bir yerde metastazı saptanmamış, solunum fonksiyonları yeterli, akciğer metastazlı olgularda, güvenle uygulanan metastazektomi ile hastaların sağkalımları önemli oranda artmaktadır. BTT akciğer metastazlarının saptanmasında hassas bir yöntem olmakla birlikte, duyarlılığı sınırlıdır. Bu nedenle torakotomi sırasında tüm akciğerler dikkatli bir şekilde palpe edilerek radyolojik olarak görünmeyen metastazlar aranmalıdır. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde evre arttıkça sağkalım kısalmaktadır. Bu nedenle sağkalımı tahmin etmede evreleme sisteminin yaygınlaşması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Akciğer, malign tümörlerin en sık metastaz yaptığı organlardan biridir.
2. BTT, pulmoner metastaz takip ve tespitinde önemli bir tetkiktir. Ancak yanlış pozitif ve yanlış negatif değerlendirmeler olabilir.
3. Metastazektomide komplet rezeksiyon sağlamak amacıyla tüm akciğerin dikkatli palpasyonu ile preoperatif radyografik incelemede görülmeyen metastazlar aranmalıdır.
4. Metastazektomide en iyi prognoz tek nodüllü hastalarda sağlanır.
5. Hastalısız sürenin uzun olması metastazektomi uygulanan hastalarda prognozu olumlu yönde etkileyen faktördür.
6. Pulmoner metastazektomi uygulanan evre I hastalarda sağkalım anlamlı derecede yüksektir.
7. Hastanın yaşı, cinsiyeti primer tümör tipi ve lokalizasyonun sağkalıma etkisi görülmedi.
8. Pulmoner metastazların tek ve rezektabl, hastalısız sürenin uzun olması metastazektomili hastalarda olumlu prognoz belirtisi olarak değerlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Putnam JB. Pulmonary Metastases. In: Franco KL, Putnam JB; editors. *Advanced Therapy In Thoracic Surgery*. Ontario: BC Decker Company; 1998: 117-126.
2. Putnam JB. Secondary tumors of the lung. In: Shields TW, Locicero J, Ponn RB editors. *General Thoracic Surgery*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 1555-1576.
3. 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.
4. Willis RA. The spread of tumors in the human body. In: *Pathology Metastases*. Boston: GK Hall, 1978: 167.
5. Weinlechner JW. Zur Kasuistik der Tumoren an der Brustwand and deren Behandlung. *Wein Med Wochenschr* 1882; 32: 589.
6. Kronlein RU. Ueber Lungenchirurgie. *Berlin Klin Wschr* 1884; 9: 129.
7. Divis G. Ein Beitrag zur operativen Behandlung der Lungengeschwultse. *Acta Chir Scand* 1927; 63: 329.
8. Torek F. Removal of metastatic carcinoma of the lung and mediastinum: suggestions as to technic. *Arch Surg* 1930; 27: 1416.
9. Barney JD, Churchill EJ. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol* 1939; 42: 269.
10. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcoma and carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 83: 129-146.
11. Mannix. Resection of multiple pulmonary metastasis fourteen years after amputation for osteochondroma of tibia: apparent freedom for recurrence three years later. *J Thorac Surg* 1953; 26: 544-549.
12. Martini N, Huvos AG, Mike V, Marcove RC, Beattie EJ Jr. Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma. *Ann Thorac Surg*. 1971; 12(3): 271-280.
13. 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. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 123-136.
14. Fisher ER, Fisher B. Circulating cancer cells and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1976; 1: 87.
 15. Schirrmacher V. Experimental approaches, theoretical concepts, and impact for treatment strategies. *Adv Cancer Res* 1985; 43: 1-73.
 16. Chang AE, Schaner EG, Conkle DM, Flye MW, Doppman JL, Rosenberg SA. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. *Cancer* 1979; 43(3): 913-916.
 17. Pass HI, Dwyer A, Makuch R, Roth JA. Detection of pulmonary metastases in patients with osteosarcoma and soft-tissue sarcomas: the superiority of CT scans compared with conventional linear tomograms using dynamic analysis. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1261-1265.
 18. Crow J, Slavin G, Kreel L. Pulmonary metastasis: A pathologic and radiologic study. *Cancer* 1981; 47: 2595-2602.
 19. Gross BH, Glazer GM, Brookstein FL. Multiple pulmonary nodules detected by CT, diagnostic implications. *J Comput Assist Tomogr.* 1985; 9(5): 880-885.
 20. Cahan WG, Shaw JP, Castro EL. Benign solitary lung lesion in patient with cancer. *Ann Surg.* 1977 187: 241-244.
 21. Chaudri MR. Cavitary pulmonary metastases. *Thorax* 1970; 25: 375-381.
 22. 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: 600-605.
 23. Pastorino U, Gasparini M, Tavecchio L, Azzarelli A, Mapelli S, Zucchi V, Morandi F, Bellani FF, Valente M, Ravasi G. The contribution of salvage surgery to the management of childhood osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1357-1362.
 24. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G. Survival, prognosis and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer* 1992; 69: 698-708.

25. Lanza LA, Natarajan G, Roth JA, Putnam JB. Long term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 244-248.
26. Burgers JM, Van Glabbeke M, Busson A, Cohen P, Mazabraud AR, Abbatucci JS, Kalifa C, Tubiana M, Lemerle JS, Voute PA. Osteosarcoma of the limbs. Report of the EORTC-SIOP 03 trial 20781 investigating the value of adjuvant treatment with chemotherapy and/or prophylactic lung irradiation. *Cancer* 1988; 61: 1024-1031.
27. Mc Afee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: Result of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 780-786.
28. Sauter ER, Bolton JS, Willis GW, Farr GH, Sardi A. Improved survival after pulmonary resection of metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1990; 43: 135-138.
29. Spaggiari L, Grunenwald D, Regnard JF. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 1049.
30. Todd TR. The surgical treatment of pulmonary metastases. *Chest* 1997; 112: 287-290.
31. Johnston MR. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 516-522.
32. Roth JA, Pass HI, Wesley MN, White D, Putnam JB. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 134-138.
33. Udelsman R, Roth JA, Less D, Jelenich SE, Pass HI. Endobronchial metastasis from soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 1986; 32: 145-149.
34. Pastorino U, Grunenwald D. Pulmonary Metastases. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, Urschel HC (eds). *Thoracic Surgery*. Newyork: Churchill Livigstone An Imprint of Elsevier Science 2002; 962-973
35. Landreneau RJ, Herlan DB, Johnson JA, Boley TM, Nawarawong W, Ferson PF. Thorascopic neodymium:yttrium-aluminum garnet laser-assisted pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1176-1178.

36. Eichfeld U, Tannapfel A, Steinert M, Friedrich T. Evaluation of ultracision in lung metastatic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70: 1181-1184.
37. Bains MS. Thoracic surgery via clamshell or median stemotomy incision. In Franco KL, Putnam JB Jr (eds): *Advanced Therapy in Thoracic Surgery.* Hamilton, EC: Decker, 1998; 54.
38. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Tatsuta M, Iwanaga T. Surgical management of lung metastases. Usefulness of resection with the neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser with median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 901-908.
39. Landreneau RJ, De Giacomo T, Mack MJ, Hazelrigg SR, Ferson PF, Keenan RJ, Luketich JD, Yim AP, Coloni GF. Therapeutic video-assisted thoracoscopic surgical resection of colorectal pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 671-676.
40. Koong HN, Pastorino U, Ginsber RJ: Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? Program Book. Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons, San Antonio, TX. 1999; 210.
41. Wilkins EW, Burke JF, Head JM. The surgical management of metastatic neoplasms in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42: 298-309.
42. Huth JF, Eilber FR. Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity. *Arch Surg* 1989; 124: 122-126.
43. Al-Jilaihauri AN, Bullemore J, Mott M, Wisheart JD. Combined chemotherapy and surgery for pulmonary metastases from osteogenic sarcoma: Results of 10 years experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2: 37-42.
44. Friedman MA, Carter SK. The therapy of osteogenic sarcoma : Current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972; 4: 482-510.
45. Marcove R, Mike V, Hajek JV, Levin AG, Hutter RV. Osteogenic sarcoma under the age of 21: a review of 145 operative cases. *J Bone Joint Surg* 1970; 52: 411-423.
46. Rosenburg SA, Chabner BA, Young RC, Seipp CA, Levine AS, Costa J, Hanson TA, Head GC, Simon RM. Treatment of osteogenic sarcoma. Effect of adjuvant high-dose methotrexate after amputation. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 739-751.

47. Snyder CL, Saltzman DA, Ferrell KL, Thompson RC, Leonard AS. A new approach to the resection of pulmonary osteosarcoma metastases. Results of aggressive metastasectomy. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 270: 247-253.
48. Belli L, Scholl S, Livartowski A, Ashby M, Palangie T, Levasseur P, Pouillart P. Resection of pulmonary metastases in osteosarcoma. A retrospective analysis of 44 patients. *Cancer* 1989; 65: 2546-2550.
49. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, White DE, Seipp CA, Wesley R, Rosenberg SA. Patterns of recurrence in patients with high grade soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3: 353-366.
50. 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.
51. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtrey M, Roth JA. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992; 69: 662-668.
52. Gilbert JM, Evans JM, Kark AE. Sites of recurrent tumor after "curative" colorectal surgery: implications for adjuvant therapy. *Br J Surg* 1984; 71: 203-205.
53. Murray KD. Excision of pulmonary metastasis of colorectal cancer. *Semin Surg Oncol* 199; 7: 157-161.
54. Brister SJ, Varennes B, Gordon PH, Sheiner NM, PYM J. Contemporary operative management of pulmonary metastases of colorectal origin. *Dis Colon Rectum* 1988; 37: 786-792.
55. Roberts DG, Lepore V, Cardillo G, Dernevik L, Berggren H, Belboul A, al-Khaja N, Larsson S. Long-term follow-up of operative treatment for pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 292-296.
56. Scheele J, Hofmann AA, Stangl R, Gall FP. Pulmonary resection for metastatic colon and upper rectum cancer. Is it useful? *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 745-752.
57. 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: 1418-1421.

58. Mansel JK, Zinsmeister AR, Pairolero PC, Jett JR. Pulmonary resection of metastatic colorectal adenocarcinoma. A ten year experience. *Chest* 1986; 89: 109-112.
59. Murata S, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Sugihara K. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 1086-1093.
60. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases. 10 year results. *Arch Surg* 1992; 127: 1403-1406.
61. Morrow CE, Vassilopoulos PP, Grage TB. Surgical resection for metastatic neoplasms of the lung: Experience at the University of Minnesota Hospitals. *Cancer* 1980; 45: 2981-2985.
62. Lien HH, Lindsköld L, Fossa SD, Aass N. Computed tomography and conventional radiography in intrathoracic metastases from non-seminomatous testicular tumor. *Acta Radiol* 1988; 29: 547-549.
63. Tesoro-Tess JD, Pizzocaro G, Zanoni F, Balzarini L, Ceglia E, Petrillo R, Musumeci R. Reliability of diagnostic imaging after orchiectomy alone in follow up of clinical stage I testicular carcinoma: excessive cost with potential risk. *Lymphology* 1987; 20: 161-165.
64. Williams MP, Husband JE, Heron CW. Intrathoracic manifestations of metastatic testicular seminoma: a comparison of chest radiographic and CT findings. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 473-475.
65. Liu D, Abolhoda A, Burt ME, Martini N, Bains M, Downey RJ, Rusch VW, Bosl GJ, Ginsberg RJ. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1709-1714.
66. Kumar J, Hancheran A, Ratnam SS. Pulmonary metastases in gestational trophoblastic disease: a review of 97 cases. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 70-74.
67. Barter JF, Soong SJ, Hatch KD, Orr JW, Shingleton HM. Diagnosis and treatment of pulmonary metastases from cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 347-351.

68. Fuller AF Jr, Scannell JG, Wilkins EW Jr. Pulmonary resection for metastases from gynecologic cancers : Massachusetts General Hospital experience, 1943-1982. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 174-180.
69. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 202-205.
70. Katsimbri PP, Bamias AT, Froudarakis ME, Peponis IA, Constantopoulos SH, Pavlidis NA. Endobronchial metastases secondary to solid tumors: report of eight cases and review of the literature. *Lung Cancer*. 2000; 28: 163-170.
71. Dernevik L, Berggren, Larsson S, Roberts D. Surgical removal of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1985; 19: 133-137.
72. Pogrebniak HW, Haas G, Linehan M, Rosenberg SA, Pass HI. Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastases. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 33-38.
73. Kavoussi LR, Levine SR, Kadmon D, Fair WR. Regression of metastatic renal cell carcinoma: a case report and literature review. *J Urol* 1986;135: 1005-1007.
74. Harpole DH, Jhonson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 743-750.
75. Ollila DW, Morton DL. Surgical resection as the treatment of choice for melanoma metastatic to the lung. *Chest Surg Clin North Am* 1998; 8: 183-196.
76. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; 18: 193-201.
77. Pogrebniak HW, Stovroff M, Roth JA, Pass HI. Resection of pulmonary metastases from malignant melanoma: results of a 16 year experience. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 20-23.
78. Gorenstein LA, Putnam JB, Natarajan G, Balch CA, Roth JA. Improved survival after resection of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 204-210.
79. Wilimas JA, Douglass EC, Magill HL, Fitch S, Hustu HO. Significance of pulmonary computed tomography at diagnosis in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1144-1146.

80. Di Lorenzo M, Collin PP. Pulmonary metastases in children: results of surgical treatment. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 762-765.
81. Lanza LA, Miser JS, Pass HI, Roth JA. The role of resection in the treatment of pulmonary metastases from Ewing's sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 181-187.
82. La Quaglia MP. Osteosarcoma. Specific tumor management and results. *Chest Surg Clin North Am* 1988; 8: 77-95.
83. Kandioler D, Krömer E, Tüchler H, End A, Müller MR, Wolner E, Eckersberger F. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 909-912.
84. Temeck BK, Wexler LH, Steinberg SM, McClure LL, Horowitz MA, PassHI. Reoperative pulmonary metastectomy for sarcomatous pediatric histologies. *Ann Thorac Surg* 1999; 66: 908-913.
85. Herrera GA, Alexander CB, Jones JM. Ultrastructural characterization of pulmonary neoplasms. II. The role of electron microscopy in characterization of uncommon epithelial pulmonary neoplasms, metastatic neoplasms to and from lung and other tumors, including mesenchymal neoplasms. *Surv Synth Patol Res* 1985; 4: 163-184.
86. Ghoneim AH, Brisson ML, Fuks A, Mobasher AA, Kreisman H. Monoclonal anti-CEA antibodies in the discrimination between primary pulmonary adenocarcinoma and colon carcinoma metastatic to the lung. *Mod Pathol* 1990; 3: 613-618.
87. Nomori H, Hirohashi S, Noguchi M, Matsuno Y, Shimosato Y. Tumor cell heterogeneity and subpopulations with metastatic ability in differentiated adenocarcinoma of the lung. Histologic and cytofluorometric DNA analyses. *Chest* 1991; 99: 934-940.
88. Salvati F, Teodori L, Gagliardi L, Signora M, Aquilini M, Storniello G. DNA flow cytometric studies of 66 human lung tumors analyzed before treatment. Prognostic implications. *Chest* 1989; 96: 1092-1098.
89. Schlappack OK, Baur M, Steger G, Dittrich C, Moser K. The clinical course of lung metastases from breast cancer. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 790-795.

90. Pastorino U, Valente M, Gasparini M, Azzarelli A, Santoro A, Tavecchio, Alloisio, Ongari M, Ravasi G. Lung resection as salvage treatment for metastatic osteosarcoma. *Tumori* 1988; 74: 201-206.
91. Roth JA, Putnam JB, Wesley MN, Rosenberg SA. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue, sarcoma patients. *Cancer* 1985; 55: 1361-1366.
92. Jett JR, Hollinger CG, Zinsmeister AR, Pairolero PC. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Chest* 1983; 84: 442-445.
93. Putnam JB. Secondary tumors of the lung. In: Shields TW, Locicero J, Ponn RB, Rusch VW editors. *General Thoracic Surgery*. Sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 1831-1862.
94. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observation on growth rates of human tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1956; 76: 988-1000.
95. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber P. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1282-1284.
96. Finley RK III, Verazin GT, Driscoll DL, Blumenson LE, Takita H, Bakamjian V, Sako K, Hicks W, Petrelli NJ, Shedd DP. Result of surgical resection of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1992; 164: 594-598.
97. Mc Cormack PM, Ginsberg KB, Bains MS, Burt ME, Martini N, Rusch V, Ginsberg RJ. Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 863-866.
98. Abecasis N, Cortez F, Bettencourt A, Costa CS, Orvalho F, Almedia JMM. Surgical treatment of lung metastases: prognostic factors for long-term survival. *J Surg Oncol*. 1999; 72: 193-198.
99. Venn GE, Sarin S, Goldsraw P. Survival following pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989; 3: 105-109.
100. Okur E, Cankurtaran M, Baygunsur V, Kır A, Halezeroğlu S, Atasalihi A. Metastatik akciğer tümörlerinde cerrahi tedavi. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 132-137.
101. Dilege Ş, Bayrak Y, Toker A, Tanju S, Kalaycı G. Metastatik akciğer tümörlerinde cerrahi tedavi sonuçlarımız. *Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı* 2002.

102. Hendriks JM, Romijn S, Putte VP, Vermorken JB, Marck EV, Schil PE. Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg.* 2001; 101: 267-272.
103. Mc Cormack PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, Rusch VW, Zakowski M, Ginsberg RJ. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 213-217.
104. Spaggiari L, Grunenwald DH, Girard P, Solli P, Le Chevalier T. Pneumonectomy for lung metastases: indications, risks, and outcome. *Ann Thorac Surg* 1998; 63: 1930-1933.
105. 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.
106. Takita H, Edgerton F, Karakousis C, Douglass HO, Vincent R, Beckley S. Surgical Management of metastases to the lung. *Surg Gynecol Obstet.* 1981; 152:191-194.
107. Kolodziejcki L, Goralezyk J, Dyezec S, Duda K, Nabialek T. The role of surgery in lung metastases. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 410-417.
108. Rodriguez JF, Lagar JA, Vidal MJ, Aranda IB, Kindelan AA, Pujol JP, Aguilar EA. Surgical treatment of pulmonary metastases: experience with 40 patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 49-54.
109. Robert JH, Ambrogi V, Mermillod B, Dahabreh D, Goldstraw P. Factors influencing long-term survival after metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 777-784.
110. Mountain C, McMurtrey MJ, Hermes KA. Surgery for pulmonary metastasis: A 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 323-330.
111. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995; 107: 322-332.
112. Girard P, Baldeyrou P, Le Chevalier T, Le Cesne A, Brigandi A, Grunenwald D. Surgery for pulmonary metastases. Who are the 10-year survivors? *Cancer* 1994; 74: 2791-2797.

113. Putnam JB, Roth JA, Wesley Mn, Johnston MR, Rosenberg SA. Survival following aggressive resection of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma: analysis of prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 516-523.
114. Putnam JB, Roth JA, Wesley Mn, Johnston MR, Rosenberg SA. Analysis of prognostic factors in patients undergoing resection of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 260-268.
115. 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: 1248-1252.
116. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtrey M, Roth JA. Efficacy of pulmonary metastasectomy for recurrent soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 1991; 44: 1-4.
117. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, Geller NL, Lin SY, Bajorin D, Motzer RJ, Scher HI, Herr HW, Morse MJ. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1683-1694.
118. Lanza LA, Putnam JB, Benjamin RS, Roth JA. Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 219-224.
119. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Nofroni I. The value of the Nd:YAG laser for the surgery of lung metastases in a randomized trial. *Chest* 1998; 113: 1402-1407.
120. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Nofroni I. Pulmonary metastasectomy: might the type of resection affect survival? *J Surg Oncol* 2001; 76: 47-52.