

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SEKONDER AKCİĞER NEOPLAZMLARINDA
METASTAZEKTOMİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Fatoş KOZANLI

TRABZON-2016

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SEKONDER AKCİĞER NEOPLAZMLARINDA
METASTAZEKTOMİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Fatoş KOZANLI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bekir Sami KARAPOLAT

TRABZON-2016

ÖNSÖZ

Göğüs cerrahisi ihtisasım süresince bilgi, deneyim ve fikirlerinden faydalandığım, ana bilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Celal TEKİNBAŞ'a, En büyük desteğim ve ihtisasımı tamamlamamda önemli pay sahibi olan sayın Doç. Dr. Atila TÜRKYILMAZ'a, tez danışmanım ve kıymetli öğretim üyemiz sayın Doç. Dr. Bekir Sami KARAPOLAT'a, asistanlık hayatım boyunca daima yanımda olan sayın Melek YUSUFOĞLU, Melek ÜÇÜNCÜOĞLU ve Aylın YÜKSEL şahsında tüm hemşire, teknisyen ve tıbbi sekreter arkadaşlarıma,

Evimizin gülü Fatma DEĞİRMENCİ'ye,

Asistan bir annenin çocuğu olmanın dışında babalarından ayrı geçen yıllara da tahammül etme fedakarlığını gösteren sevgili çocuklarım Batuhan, Alperen, Aybüke'ye ve sevgili eşim Yakup KOZANLI'ya sonsuz teşekkürler.....

ÖZET

Sekonder Pulmoner Neoplazmlarında Metastazektominin Sağkalım Üzerine Etkisi

Akciğerin metastatik tümörleri, primer malign tümörlerin sistemik metastazlarının bir parçası olmakla birlikte, sahip olduğu özellikler bakımından ayrı olarak incelenmesi gereken bir konudur. Bu konudaki tedavi seçenekleri kemoterapi, radyoterapi, kemoterapi ve radyoterpi kombinasyonları, hormon tedavisi ve cerrahi olarak metastazın çıkarılmasıdır. Pulmoner metastazektomilerin sağkalıma olumlu katkıları olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda sekonder pulmoner neoplazmlarda metastazektominin yeri ve sağkalıma katkısı araştırıldı.

Çalışmamıza 2010 ile 2015 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde sekonder pulmoner neoplazm nedeni ile opere edilmiş 29 olgu dahil edildi. Olgular yaş, cinsiyet, primer tümörün histopatolojik tipi, sekonder tümörün evresi ve preoperatif radyolojik bulguları, hastalısız yaşam süreleri, cerrahi insizyon şekilleri ve rezeksiyonun türü, komplet-inkomplet rezeksiyon sayıları, pre ve postoperatif nodül sayıları , kardiopulmoner değerlendirmeler , sağkalım süreleri açısından değerlendirilmiştir.

Olguların 20'si (%69) erkek, 9'u kadın (%31) idi. En küçük yaş 18, en büyük yaş 75 idi. Yaş ortalaması 56 olarak hesaplandı.

Tüm olgular toplamda 38 cerrahi girişim uygulandı. En sık uygulanan cerrahi girişim 24 olguda posterolateral torakotomi idi. İkinci sıklıkla uyguladığımız cerrahi girişim ise 14 olguda Video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) idi.

Çalışmamızda pulmoner metastazektomi uygulanan olguların 1 yıllık sağkalım %96; 3 yıllık sağkalım %72 ve 5 yıllık sağkalım % 58 olarak hesaplandı.

Evre I de ölüm olayı gözlenmedi ve olguların tümü takipte olup 5 yıllık sağkalım oranı %100 olarak hesaplandı. Evre II'de 12 hastadan 3 ü takiplerinde kaybedildiler ve ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %75 , evre III'te olgulardan 7' si ilerleyen takiplerinde kaybedildiler ve 5 yıllık sağkalım %50 olarak hesaplandı.

Primer tümörün histopatolojik tipine göre en sık (%79,3) karsinom, ikinci sıklıkta sarkom (%17,2) tesbit edildi.

Sarkomlarda pulmoner metastazektominin 5 yıllık sağkalım %40, karsinomlarda %73.5 olarak hesaplandı. Karsinomların sarkomlara oranla pulmoner metastazektomiden daha fazla yarar gördüğü tesbit edildi.

Sonuç olarak, primer malignitesi kontrol altında olan, ekstra pulmoner bir başka odakta metastazı olmayan sekonder pulmoner neoplazmlı olgularda, metastazektomi ile sağkalıma önemli ölçüde katkı sağlanmaktadır.

Bu çalışmada sekonder tümörün evresinin ve primer tümörün histopatolojik tipinin sağkalımı belirleyen esas faktörler olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Sekonder pulmoner neoplazm, metastazektomi, sağkalım



SUMMARY

The Effect of Metastasectomy on Survival in Secondary Pulmonary Neoplasms

Although metastatic tumors of lung are involved in systemic metastases of primary malignant tumors; they must be individually evaluated due to their specific properties. Treatment options in this condition are chemotherapy, radiotherapy, chemotherapy+radiotherapy combinations, hormone treatment and surgical excision of metastases. It is well known that pulmonary metastasectomies have beneficial effects on survival. In our study, place of metastasectomy in pulmonary neoplasms and its effect on survival were evaluated.

A total of 29 case who underwent operation due to secondary pulmonary neoplasm in Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery between 2010 and 2015 was enrolled in the study. Cases were evaluated in terms of age, gender, histopathological type of primary tumor, stage of secondary tumor and its preoperative radiological signs, length of life without illness, types of surgical incisions and type of resection, number of complete-incomplete resections, number of pre/postoperative nodules, cardiopulmonary evaluations and length of survival.

20 (69%) and 9 (31%) of cases were male and female; respectively. Youngest case was 18 years old whereas oldest case was 75 years old. Mean age of cases was 56.

A total of 38 surgical intervention was performed on all cases. Most common surgical intervention was posterolateral thoracotomy in 24 cases. Second most common surgical procedure was video-assisted thorax surgery (VATS) in 14 cases.

1-year, 3-year and 5-year survival of cases undergone pulmonary metastasectomy were 96%, 72% and 58%; respectively.

There was no mortality in Stage I and 5-year survival rate was 100% in this group. 3 of 12 Stage II patients died during follow-ups and 5-year survival rate was 75% in this group. 7 of Stage III patients died during follow-ups and 5-year survival rate was 50% in this group. In terms of histopathologic type of primary tumor, carcinoma (79,3%) and sarcoma (17,2%) were most common tumors.

5-year survival rates with metastasectomy were 40% and 73.5% in sarcomas and carcinomas; respectively. It was observed that pulmonary metastasectomy was more beneficial in carcinomas than sarcomas.

In conclusion, metastasectomy significantly improves survival in secondary pulmonary neoplasm cases whose primary malignancy is under control without metastases in any other extrapulmonary area.

In this study, it was observed that actual factors determining survival are stage of secondary tumor and histopathological type of primary tumor.

Key Words: Secondary pulmonary neoplasm, metastasectomy, survival



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLİGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Patogenez	3
2.3. Semptomlar	4
2.4. Sekonder Akciğer Neoplazlarında Tanı	5
2.5. Prognostik Belirleyiciler	7
2.6. Osteojenik Sarkom	7
2.7. Yumuşak Doku Sarkomları.....	9
2.8. Kolorektal Kanserler	12
2.9. Meme Kanserleri	13
2.10. Testis Tümörleri	14
2.11. Böbrek Hücreli Karsinom	15
2.12. Malign Melanom.....	15
2.13. Yassı Hücreli Karsinom	16
2.14. Jinekolojik Maligniteler	17
2.15. Çocukluk Çağı Tümörleri	17
2.15.1. Wilms Tümörü.....	18
2.15.2. Ewing Sarkomu	18
2.15.3. Osteojenik Sarkom	18
2.16. Hastalıksız Yaşam Süresi (Hys).....	18
2.17. Yaş ve Cins	19

2.18. Primer Tümörün Yerleşim Yeri ve Evresi	19
2.19. Preopertaif Rezeke Edilen Nodül Sayılı	19
2.20. Tümötün İkiye Katlanma Zamanı	19
2.21. Rezektbilite	19
2.22. Tekrarlayan Akciğer Metastazları	20
2.23. Metastaz- Primer Bronş Karsinomu Ayırıcı Tanısı	20
2.24. Sekonder Akciğer Neoplazmlarında Tedavi	21
2.24.1. Kemoterapi	21
2.24.2. Radyoterapi.....	22
2.24.3. Cerrahi	22
2.25. Cerrahi Teknik ve İnsizyonlar.....	23
2.25.1. Torakotomi	24
2.25.2. Median Sternotomi ve Transvers Sternotomi.....	24
2.25.3. Video Yrdımlı Torakoskopik Cerrahi (Vats).....	25
2.26. Pulmoner Metastazektomide Rezeksiyon Teknikleri.....	26
2.27. Pulmoner Metastazektomide Rezeksiyon Sonuçları.....	27
2.27.1. Lenf Nodu Tutulumu	27
3. MATERYAL VE METOD.....	30
4. BULGULAR.....	33
4.1. Sağkalım.....	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR LİSTESİ

- BT : Bilgisayarlı Tomografi
CEA : Karsinoembriyonik Antijen
EKG : Elektrokardiyografi
HYS : Hastaliksız Yaşam Süresi
KT : Kemoterapi
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAAG : Arka-Ön Akciğer Grafisi
PET : Pozitron Emisyon Tomografisi
PLT : Posterolateral Torakotomi
RT : Radyoterapi
SFT : Solunum Fonksiyon Testi
TDT : Tümör Doubling Time
UAMK : Uluslararası Akciğer Metastaz Kayıtları
USG : Ultrason Görüntüleme
VATS : Video Yardımlı Toraks Cerrahisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sekil No</u>
Şekil 1. Evreler	38
Şekil 2. Tüm Hastalarda Sağkalım Eğrisi.....	41
Şekil 3. Evrelere Göre Sağkalım Eğrisi.....	42
Şekil 4. Cinsiyete Göre Sağkalım Eğrisi	43



TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Farklı Cerrahi İnsizyonların Avantajları ve Dezavantajları	26
Tablo 2. Pulmoner Metastaz Cerrahisinde Prognostik Faktörler	28
Tablo 3. Sağkalımı Belirleyen En Önemli Prognostik Faktörler	29
Tablo 4. Pulmoner Metastazektomilerde Evreleme ve Ortalama Sağkalım Süreleri... 29	29
Tablo 5. Primer Tümörün Histopatolojik Tipi	33
Tablo 6. Metastazektomi Uygulanan Hastalarda Cerrahi İnsizyon Şekli Dağılımı	34
Tablo 7. Primer Tümör ve Hastanın Özellikleri	35
Tablo 8. Sekonder Pulmoner Malignitelerin Bulguları ve Metastazektomi İçin Uygulan Cerrahi İnsizyon ve Cerrahi Şekilleri.....	36
Tablo 9. Hastalısız Yaşam Süresi, Evre, Ek Tedavi Alıp Almamaları Metastazektominin Sağkalıma Katkısı ve Survileri.....	37
Tablo 10. Sağkalım Analizleri	39
Tablo 11. Survey Tablosu	40
Tablo 12. Primer Tümörün Histopatolojik Tipine Göre Yıllık Survey	43
Tablo 13. Primer Tümörün Özelliklerinde Göre Metastazektominin Surveye Katkısı .	45

1. GİRİŞ

Akciğerin metastatik tümörleri, primer malign tümörlerin sistemik metastazlarının bir parçası olmakla birlikte, sahip olduğu özellikler bakımından ayrı olarak incelenmesi gereken bir konudur. Primer tümörün lokal olarak kontrolü cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ile sağlanabilse de sistemik metastazlar için tedavi şekli hala tartışmalıdır. Metastatik akciğer kanserleri için cerrahi rezeksiyon, belli strateji ve kriterler uygulandığında, etkin bir tedavi yöntemidir (1-6). Gerekli kriterler; primer tümörün kontrol altında olması, ekstratorasik metastaz olmaması, lezyonların komplet rezeksiyona uygun olması ve cerrahi sonrası kardiopulmoner rezervin uygun olmasıdır (7-8). Hastalığın prognozunda, yaş, cinsiyet, cerrahi girişim ve rezeksiyon şekli etkili olmayıp, tümör histolojisi, hastaliksız yaşam süresi, metastaz sayısı, mediastinal lenf nodu tutlumu ve ek tedavi önemli prognostik göstergelerdir. Pulmoner metastazların cerrahi rezeksiyonu, güvenli ve efektif tedavi şeklidir (9).

Kardiyak dolaşımın tümünün akciğerlerden geçmesi nedeni ile akciğerlere malign tümörlerin hematojen metastaz riski yüksektir. Akciğerler yaygın küçük kapiller yatağa sahip bir 'son organ' olması nedeni ile metastatik hastalığın gelişmesinde ideal bir hedef organdır. Primer akciğer kanserleri dışında akciğer parankimini tutan diğer tümörler sıklık sırasına göre; meme kanseri, gastrointestinal tümörler, renal kanserler, melanom, sarkomlar, lenfoma ve lösemiler, germ hücreli tümörler ve seyrek olarak over kanserleridir (10).

Akciğer metastazlarının rezeksiyonunda iki ana amaç;

- 1) Hastalığın kürü,
- 2) Hastaliksız yaşam süresinin uzatılmasıdır.

Primer tümörün lokal kontrolü cerrahi olarak ya da radyoterapi ile sağlanabilse de, sistemik metastazlar için en uygun tedavi şekli hala tartışmalıdır. Sıklıkla metastazlar, sistemik tedavi modeli olan kemoterapi ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Radyasyon tedavisi ise özellikle şiddetli ağrıya neden olan kemik metastazlarının palyasyonunda olduğu gibi metastatik hastalığın lokal şekillerinin tedavisi ya da palyasyonunda karşımıza çıkar. Sadece akciğere sınırlı metastazı olan hastalar multiorgan metastazı olan hastalara göre lokal yada lokal-sistemik tedavi seçenekleri için daha uygun biyolojiye sahiptirler. Metastatik akciğer hastalığından ölen hastalar

üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında; hastaların %20'sinde akciğerlerin tek başına metastaz alanı olduğu gösterilmiştir (2). Bu ise pulmoner metastazların cerrahi rezeksiyonunun yaşam süresini uzatabileceğini akla getirir. Bu nedenle akciğer metastazları tedavi edilemez hastalık olarak görülmemelidir (7,8). Tüm metastazları için komplet rezeksiyon uygulanabilen hastalar anrezektabl hastalara göre daha uzun sağkalıma sahiptir. Rezektabl pulmoner metastazlı hastaların yaklaşık %20 ile %40'ında beş yıldan daha uzun sağkalımların elde edildiği gösterilmiştir (3).

İlk kez planlı pulmoner metastaz rezeksiyonları 1927 ve 1930 yıllarında gerçekleştirilmiştir. İlk multipl pulmoner metastaz rezeksiyonu ise 1953'de yapılmıştır.

Akciğer metastazektomilerinde Uluslararası Akciğer Metastazları Kayıtları (UAMK) merkezinin yaptığı bir çalışmada rezektabilite, hastalısız süre ve nodül sayısının en önemli prognostik belirleyiciler olduğuna dikkat çekilmiştir (1).

Sekonder akciğer neoplazmlarında metastazektomiden en çok fayda görebilecek hastaların belirlenmesi temel sorundur.

Metastazektomi, küratif tedavinin yanı sıra, tanı konulması gereken, kemoterapi sonrası rezidüel nodüllerin çıkarılması ve tümör yükünün azaltılması gereken durumlarda da uygulanabilir.

Çalışmamız, retrospektif olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde opere edilen sekonder akciğer neoplazmlarını inceleyerek, primer tümör kontrol altında iken metastazektominin sağkalıma katkısı olup olmadığını araştırmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

1883 yılında Krönlein, akciğere metastaz yapmış bir sarkomu başarı ile rezeke etmiş ve bir yıl sonra bunu yayınlarak bu alanda bir ilki gerçekleştirmiştir (11). Metastatik akciğer kanserlerinde planlanmış ilk rezeksiyonlar 1927 yılında Divis ve 1930 yılında Torek tarafından yapılmıştır. Barney ve arkadaşları 1939 yılında ilk uzun dönem sağkalım elde edilmiş hastalarından birini sunmuşlardır (12, 13)

1979 yılında Martini ve arkadaşları, akciğere metastaz yapmış osteojenik sarkomun tedavisinde multipl rezeksiyonların ve multipl ardışık operasyonların değerini bildiren çalışmalarını yayınlamışlardır (14). Bu çalışma ile aynı zamanda metastatik akciğer kanserlerinde cerrahi endikasyonların sınırları çizilmeye başlanmıştır. Son 30 yılda pulmoner fizyoloji ile tümör biyolojisi alanında yapılan çalışmalar ve edinilen bilgiler, metastatik akciğer kanserlerinde cerrahi rolün daha çok benimsenmesine yol açmıştır. Olguların %20-40 arasında 5,4 yıllık sağkalım oranları ile günümüzde cerrahi tedavi bu tümörlerin tedavisinde mutlaka göz önünde bulundurulması gereken önemli bir seçenek haline gelmiştir.

2.2. Patogenez

Primer malignitenin akciğere metastatik yayılımının patogenezi henüz her yönüyle anlaşılabilmiş değildir. Primer malignitelerin hematojen, lenfojen, direk invazyon ya da arojen yollar ile metastaz yapabildiği tanımlanmıştır (15). Metastazların yayılım şekli, yeri, büyüklüğü gibi birçok özellik, alta yatan tümör biyolojisi ve kişinin direnci ile ilişkilidir. Hematojen yol ile sıklıkla akciğer, karaciğer, beyin ve kemik metastazları görülür. Dolaşım sırasında akciğere gelen tümör hücreleri daha çok alt loblarda kapiller endotele tutunma eğilimi gösterir (2, 15). Lenfojen yol ile akciğerin değişik yerlerine, lobar, hiler, mediastinal lenf nodlarına yayılım gerçekleşebilir ya da yine lenfatiklerle bütün bir akciğeri içine alacak şekilde diffüz olarak yayılım söz konusu olabilir (2).

Metastaz; büyüme, anjiogenez, invazyon, transport, embolizasyon, dolaşımda canlılığın sürdürülmesi, çökme, ekstrasvazyon, adhezyon, proliferasyon ve metastazın metastazı şeklinde gelişim süreci içerir.

Büyüme ve Anjiogenez: Anjogenezi uyaran ve baskılayan moleküller arasındaki dengenin tümör lehine gelişmesi ile tümör damarlanması oluşur ve bunun sonucunda tümör daha fazla büyüebilir.

İnvazyon: Tümör hücresinden salgılanan proteolitik enzimler, bazal membran harabiyetine neden olur. Bu sayede tümör hücrelerinden ayrılan partiküller metastaz sürecini başlatır (14).

Transport: sarkomlar için hematogen ve karsinomlar için lenfojen tipik yayılım şeklidir. Hematojen yolla akciğer, karaciğer, beyin ve kemik metastazları oluşurken, lenfojen yolla lenf nodu tutulumları gerçekleşir (15).

Embolizasyon ve Canlılığın Sürdürülmesi: Tümör hücreleri agregatlar oluşturarak dolaşıma katılırlar. Ancak dolaşımdaki tümör hücrelerinin %0,1 'inden daha azı metastaz oluşturur (16).

Çökme, Ekstrasvazyon ve Proliferasyon: Tümör hücreleri dolaşıma katıldıktan sonra bir kapiller ağda çökebilirler. Akciğer kapiller ağ yönünden zengin bir organ olduğundan burada çökerek canlılıklarını sürdürebilirler ve bazal membran hasarı oluşturarak ekstrasvaze olurlar. Tümörden salgılanan faktörler ile proliferasyon gelişir (14).

Metastazın Metastazı: Otopsi sonuçları ve deneysel veriler ışığında, nadir de olsa metastazdan metastaz gelişebildiği gözlenmiştir (15, 16).

2.3. Semptomlar

Pulmoner metastazlara bağlı semptom oluşumu nadirdir. Primer malignitesi olduğu bilinen bir hastanın kontrol akciğer grafilerinde soliter pulmoner nodül ya da multipl nodüllerin görülmesi metastatik akciğer hastalığını akla getirir. Hastaların %5'inden daha azında nefes darlığı, ağrı, öksürük ya da hemoptizi semptom olarak ortaya çıkar (1). Nefes darlığı tümörün bronşa dış basısı veya endobronşial tümör

nedeni ile oluşmaktadır. Endobronşial metastazlar oldukça nadirdir. Bazı periferik yerleşimli sarkomatöz metastazlarda pnömotoraks görülebilir (2).

2.4 Sekonder Akciğer Neoplazmlarında Tanı

Metastatik nodüller sıklıkla primer kanserin takibinde çekilen akciğer grafileri ile tesbit edilir (18). Akciğerdeki lezyonların radyolojik bulguları kesin tanıyı koymaya yetmese de başka bir organda primer malignite öyküsü olan bir hastada soliter, çok sayıda, küçük, düzgün sınırlı periferik yerleşimli nodüller ilk olarak metastatik hastalığı düşündürmelidir (2).

Primer malignite için cerrahi yapmadan önce ve hastanın takipleri sırasında çekilecek akciğer grafileri önemlidir. Bu grafiler parankimal nodülleri mukayese açısından primer malignitesine yönelik cerrahi öncesi ve sonrası parankimal değişiklikleri mukayese etmeye olanak sağlar. PA akciğer grafileri, pulmoner metastazların takibinde tek başına bile önemli yere sahiptir. PA akciğer grafisi ile tesbit edilen lezyonun metastaz açısından ayrıntılı değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ek faydalar sağlamaktadır. Bununla birlikte PA akciğer grafisi ile tesbit edilemeyen, rutin kontroller sırasında çekirilen toraks BT ile tesbit edilmiş metastazlar da mevcuttur.

Sekonder akciğer neoplazmını primer akciğer neoplazmından ayıran özel bir radyolojik patogonomik bulgu yoktur. Metastatik lezyonlar genellikle düzgün kontürlü ve yuvarlak şekilli lezyonlar olarak görülürler. En sık yerleşim yerleri akciğer parankiminin dış üçte birlik kısmı ve subplevral alanlardır. Multipl nodüllerin varlığı metastaz şüphesini artırır (1).

Primer akciğer malignitelerinde radyolojik bulgular genellikle düzensiz kenarlı, etrafında retiküler dansitelerin eşlik ettiği görünüm şeklindedir (17).

Kalsifikasyon genellikle benign hastalıkların radyolojik görünümü olmakla birlikte karsinom, sarkom ve dev hücreli tümörlerin akciğer metastazlarında görülebilir.

Kavitasyon bulgusu tüberküloz, abse, aspergiloma gibi benign patolojilerde görülen radyolojik bulgulardır. Sekonder akciğer neoplazmlarının radyolojik bulguları olarak da kavitasyon bulgusu tesbit edilebilir. Benign patolojilerden farklı olarak malign kaviteyonlarda kavite cidarı daha kalındır (18,19).

Bilinen malignitesi olan hastalarda, yeni tesbit edilmiş bir parankimal nodül çoğunlukla metastaz anlamındadır. Bu olasılık çapla orantılıdır. Çapı 1 cm' den küçük nodüller %67 ve 3 cm' den küçük nodüller %91 olasılıkla metastaz olarak değerlendirilir (20). Çapı 3 cm' den büyük olan nodüller için primer akciğer malignitesi olasılığı daha yüksektir.

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) metastazları tesbit etmekte BT 'ye üstünlüğü yoktur. Ancak, mediasten, nöral kanal ve vasküler invazyonları belirleme konusunda faydası olmaktadır.

Son yıllarda kullanım sıklığı artan tüm vücut 18 –florodeoksi glukoz pozitron emisyon tomografisi (PET/ CT) benign ve malign lezyonların ayırımı lezyonların metabolik aktivitesini değerlendirerek yapabilir. PET/ CT 'nin benign ve malign ayırımı yapılmasında sensitivitesi %92 ve spesivitesi % 98'dir. PET /CT' de tesbit edilen pulmoner nodüllerin karakteristiği primer patoloji ile birlikte değerlendirilmelidir. Pastorino ve ark.'larının 2003 yılındaki akciğer metastazektomi planladıkları 89 hastalık seride, PET incelemesi ile 11 hastada ekstratorasik metastaz varlığı, 2 hastada primer odakta nüks, 2 hastada mediastinal metastatik lenf nodu, 4 hastada da nodüllerin selim karakterde olduğu gösterilerek 19 hastada (%22) metastazektomiden vazgeçildiği bildirilmiştir (21). Aynı çalışmada PET'de mediastinal lenf nodu tutulumu olan 7 hastanın 2'inde yalancı pozitif sonuç verdiği ancak bunun yanında metastatik nodül çapının 10 mm'yi geçtiği zaman PET'in duyarlılığının %90'nın üzerine çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca tümörün histopatolojik tipine göre PET'in duyarlılığına bakıldığında kolorektal kanserlerde %92, ürolojik kanserlerde %86, sarkomlarda %75 ve meme kanserlerinde %50 olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ile, PET'in duyarlılığının yüksek olduğu tümör tiplerinde metastazektomi öncesi değerlendirmede kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır. Öte yandan PET/ CT akciğer dışı tutulumları gösterebilmesi açısından da önemli bir yere sahiptir. Akciğer metastazlarındaki rezeksiyon kriterlerinden birinin de primer tümör kontrol altında iken sadece akciğer metastazının olması gerektiği unutulmamalıdır. PET CT'nin 7 mm'den daha küçük nodüllerde yeterli değerlendirme sağlayamaması nedeni ile metastaz olduğu düşünülen nodüllerde boyuta göre değerlendirme yapılacaksa en son yapılacak tetkik PET/ CT olmalıdır (22, 23).

Asıl problem radyolojik olarak tespit edilemeyen ve ameliyat sırasında palpasyon ile bulabildiğimiz nodüllerdir. Cerfolio ve ark'larının 2011 yılında

yayınladıkları çalışmada, metastazektomi uygulanan 152 hastanın 51'inde (%34) ameliyat sırasında, preoperatif çok kesitli Toraks BT ve PET-BT'de görülmeyen 57 nodül saptanmıştır (18). Bu nodüllerin 32'sinin (%56) malign olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, kolorektal kanser, böbrek hücreli kanser ve sarkom metastazı olan hastalarda en sık BT'de görülmeyen nodüllerin ameliyatta tespit edildiği bildirilmiştir. 2013 yılında yayınlanan 108 metastazektomi operasyonunun incelendiği bir başka çalışmada, sarkomatöz metastazı olan hastalarda Toraks BT'de tespit edilen ortalama metastaz sayısı 2,26 iken torakotomide bu sayı 3,35 olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,005$) ayrıca rezeke edilen nodüllerin ortalama 2,44'ü metastaz olarak raporlanmıştır. Metastatik hastalıkta torakomide, beklenenden daha çok metastaz tespit edilebildiği göz önünde tutulmalı ancak çok seçilmiş hastalarda torakoskopik yaklaşım önerilmelidir.

2.5. Prognostik Belirleyiciler

Metastatik akciğer kanserlerinde hangi hastaların metastazektomiden fayda göreceği ile ilgili olarak; hasta ve metastaz arasındaki klinik, biyolojik ve moleküler ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayan ve prognoz ile ilişkili olduğu düşünülen değişik faktörler her bir tümör tipi için ayrı ayrı incelenmiştir.

2.6. Osteojenik Sarkom

İskelet sisteminin en sık görülen (%30) primer malign tümördür (24). Çoğunlukla (%80) diz çevresinde görülür. Osteosarkomlar oldukça erken metastaz yapma özelliğine sahip tümörlerdir. Primer osteojenik sarkom tanısı alan olgularda eşzamanlı olarak %7 ya da tedavi sonrası takiplerinde %30-80 oranında izole akciğer metastazı saptanmaktadır. Osteojenik metastatik hastalık genellikle akciğerlerde izole olması, çok kesitli tomografilerle milimetrik nodüllerin gösterilebilmesi ve etkin sistemik tedavinin olmaması nedeniyle akciğer metastazektomisi çalışmalarının prototipi olarak kabul edilmektedir (25). Bu tümörlerde metastazektominin sağkalıma olumlu yönde etkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir. Beatti ve arkadaşları metastazektomi uyguladıkları çocukluk çağındaki 22 osteojenik sarkom olgusunun

6'sının 10.yılıda, 5'nin 15.yılıda hala sağ olduklarını bildirmişlerdir (26). Metastazektomi sonrası sağkalım sürelerini etkileyen faktörler:

Pozitif Prognostik Faktörler

- Nodül sayısının 3'ten az olması
- Uzun hastalısız yaşam süresi
- Metastatik nodüllerin tamamen rezeke edilebilmesi

Negatif Prognostik Faktörler

- İnkomplet rezeksiyon
- Kontrol altına alınamayan primer tümör
- Tedavi sırasında metastazların progresyonu

Briccoli ve arkadaşlarının osteosarkom nedeniyle metastazektomi uyguladıkları 323 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında, eşzamanlı metastatik lezyon tespit edilen hastaların metastazektomi sonrası 5 yıllık hastalısız sağkalım oranı %9 iken takiplerde gelişen metastatik hastalıkta metastazektomi sonrası 5 yıllık hastalısız sağkalım oranı %36 olarak saptanmıştır ($p<0.0001$). Aynı yazarın 2005 yılındaki başka bir çalışmada, seçilmiş hastalardaki re-metastazektomi girişimlerinin güvenli bir işlem olduğu ve sağkalıma olumlu katkı sağladığı bildirilmiştir (27).

Osteosarkom nedeniyle metastazektomi planlanan hastalarda metastaz gelişim zamanının sağkalıma etkisini araştıran Huang ve ark.'larının 2009 yılındaki çalışmada, hastalar metastazektomi zamanına göre 4 gruba ayrılmıştır (26): Grup 1; eşzamanlı akciğer metastazı saptanan hastalar, Grup 2; preoperatif kemoterapi sırasında metastaz gelişen hastalar, Grup 3; postoperatif kemoterapi sırasında metastaz saptanan hastalar, Grup 4; primer osteosarkom tedavisinin tamamlanmasından sonra metastaz saptanan hastalar. İki yıllık sağkalım Grup 1 'de %18, Grup 2'de %0.1, Grup 3'de %32 ve Grup 4'te %70 olarak saptanmıştır. Tüm gruplar incelendiğinde metastaz gelişim zamanından bağımsız olarak metastazektomi yapılan hastaların yapılmayanlardan daha iyi sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir ($p<0.005$).

Kemoterapide kullanılan ajanların gelişimine paralel olarak osteosarkom metastazlarının tedavide cevabında artış görülmektedir. Osteosarkom Çalışma Grubuna ait bir çalışmada (COSS) kemoterapi sonrası rezeke edilen ve %98 oranında nekroz saptanan metastatik nodüllü olgularda 5 yıllık sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur (26). Bir başka çalışmada ise primer tümörün kemoterapiye yanıtı %98 ve

üzerinde olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %53.9, olmayanlarda ise %26,1 olarak bildirilmiştir (28). MD Anderson Kanseri Merkezi'nde yapılan bir çalışmada kemoterapiye tam cevap alınan ve biyopsi ile metastatik total tümör nekrozu kanıtlanan olgularda lokal nüks ile yeni metastazların geliştiği görülmüştür. Bu nedenle tümör nekrozu kanıtlanan olgularda da halen cerrahi tedavi önerilmektedir.

Sarkom metastazı olan hastalarda, klasik metastazektomi dışında çok daha agresif cerrahi yaklaşım öneren yazarlar vardır (29). Roth ve ark.'larının çalışmasında kontralateral akciğerde radyolojik olarak metastatik nodül tespit edilmeyen hastaların %38'inde karşı tarafta metastatik nodül tespit edildiği bildirilmiştir (30). Kayton ve ark.'ları tek taraflı patolojik olarak kanıtlanmış senkron veya hastaliksız yaşam süresi 2 yıldan kısa olan rezeksiyon edilebilen osteosarkom metastazlı hastalarda karşı akciğerde radyolojik metastaz saptanmasa dahi eksplorasyon önermektedir (31). Bu bulgular çeşitli şekillerde yorumlanabilir. Genel yaklaşım olarak tek taraflı metastazlarda karşı akciğere eksploratif torakotomi önerilmemekte ve takipte olası metastazların radyolojik olarak görünür hale gelmesi beklenmektedir. Bu yaklaşıma torakoskopik cerrahi açısından düşünüldüğünde farklı yorumlar yapılabilir. Eğer radyolojik olarak nodüller torakoskopi ile çıkartılabilirse minimal invaziv cerrahinin önerilebileceği, ancak radyolojik olarak saptanamayan olası nodüllerin ise görünür hale gelmesinin beklenebileceği tartışılmaktadır. Fakat henüz bu tezi destekleyebilecek anlamlı sayıda hastaların incelendiği çalışmalar bulunmamaktadır.

2.7. Yumuşak Doku Sarkomları

Yumuşak doku tümörleri sıklıkla benzer bulgularla karşımıza çıkmaları, aynı lokalizasyonda yerleşme eğilimi göstermeleri, benzer klinik özellikleri, görüntüleme teknikleri ve hatta histolojik incelemeleri ile birbirinden ayrılmalarının zor olması nedeniyle birlikte incelenmektedir. Vücudun hemen hemen her yerinde oluşabilirlerse de, %40 oranında alt ekstremiteler, %20 üst ekstremiteler, %10 baş-boyun bölgesinde ve %30 gövde-retroperitonda meydana gelir (32). Yumuşak doku sarkomları mezenşimal konnektif dokudan kaynaklanan nonossifiye malign tümörleri içerir. Histopatolojik tipleri fibrosarkom, liposarkom, malign fibröz histiositom, rabdomiyosarkom, sinovial sarkom ve leiomyosarkom şeklindedir. Osteojenik

sarkomda olduğu gibi lokal rekürrens sıktır ve metastazlar sıklıkla akciğerleredir (33). Casson ve arkadaşları 1992 yılında yumuşak doku sarkomları için pulmoner metastazektomiden sonra beş yıllık %25 sağkalım oranı bildirmiş ve en önemli prognostik belirleyicinin nodül sayısı olduğunu belirtmişlerdir (34). Yazarlar ayrıca 4'ten az nodül sayısı ve malign fibröz histiositoma subtipinin iyi prognoz ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.

Van Geel ve Pastorino yumuşak doku ve kemik sarkomalarının akciğer metastazı olduğunda cerrahi tedavilerindeki ortak prognostik faktörleri şu başlıklar altında toplamışlardır (35):

- 1. Tanı Esnasındaki Yaş:** Kırk yaşın altında metastazektomi sonrası sağkalım daha anlamlıdır.
- 2. Primer Tümörün Lokalizasyonu:** Sadece birkaç çalışmada mezenşimal kökenli tümörlerde lokalizasyonun prognostik faktör olduğu iddia edilse de, Van Geel ve Pastorino' ya göre lokalizasyon anlamlı faktörler değildir.
- 3. Histoloji:** Yumuşak doku sarkomlarından kondrosarkom ve embriyonel sarkom gibi tiplerin metastazektomiden daha fazla yarar gördükleri bildirilmiştir.
- 4. Evre:** İleri evrelerde prognoz kötüdür.
- 5. Hastalısız Yaşam Süresi (HYS):** Primer hastalığın tedavisi ile metastazların saptanması arasındaki sürenin en önemli prognostik faktörlerden biri olduğuna inanılmaktadır. Ancak primer tümör tanısı alındığında saptanan veya primer tümörden kısa süre sonra oluşan metastazlarda cerrahi tedavinin yeri yok demek değildir.
- 6. Tek veya Bilateral Metastazlar:** İzole pulmoner metastazların tek veya aynı anda her iki akciğerde bulunmasının prognoz yönünden hiçbir farkının olmadığı öne sürülmektedir. Bilateral senkron metastazlarda aşamalı yani bir tarafa torakotomi takiben 2-3 hafta sonra karşı tarafa torakotomi uygulanabildiği gibi median sternotomi ile eş zamanlı olarak müdahale edilebilir. Lezyonların tek ya da bilateral yerleşimli olmasından çok metastazik nodüllerin sayısı önemlidir.

- 7. Cerrahi Yaklaşım Şekli:** Literatürde tek taraflı torakotomi veya bilateral eksplorasyon arasında anlamlı bir fark olmadığına dair ortak bir kanı vardır. ancak bilateral eksplorasyonla kontrateral metastazların tespit edilebilmesinin prognostik önemi olduğu saptanmıştır.
- 8. Rezeksiyon Tipi ve Genişliği:** Metastazların rezeksiyonunda rezeke edilen sınırların histolojik olarak negatif olması herkes tarafından kabul edilmiş olan bir zorunluluktur. Eğer rezeksiyon sınırları temiz değilse hastaların prognozlarının hiç metastazektomi uygulanmamış olan hastalarla aynı oranda olduğu ve bu hastaların hemen hemen tümünün 2 yıl içerisinde öldüğü bildirilmiştir (36) . İzole akciğer metastazlarının %80'i periferik yerleşimli olduğundan VATS ile wedge rezeksiyon gibi minör cerrahi prosedürler yeterlidir. Lobektomi veya pnömonektomi ise ancak santral yerleşimli metastazlar olduğu zaman gündeme gelir.
- 9. Metastaz Sayıları:** Toraks BT 'de ortaya konan metastatik lezyonların sayısının prognozda tek başına etkili olmadıkları bildirilmiştir. Bununla birlikte 16 ve daha fazla nodül olursa rezeksiyon yapılamaz anlamına geldiğinden burada nodüllerin sayısının prognostik olarak önemli olduğu anlaşılır. Akciğerde 3 veya 6 metastatik lezyonun bulunmasının rezeksiyon sınırları negatifse prognoz yönünden farkları yoktur.
- 10. Tumor Doubling Time (TDT):** TDT hakkında iki çalışma mevcuttur (37). Yumuşak doku sarkomaları için ortalama TDT 35 gün olarak kabul edilmektedir. Yirmi günden kısa TDT'ı olan sarkom tiplerinin pulmoner metastazı olduğunda prognoz daha kötü seyretmektedir.
- 11. Tekrarlayan Pulmoner Metastazlar:** Hastaların %40-70'inde pulmoner metastazektomi yapıldıktan sonra rekürrensler meydana gelmektedir. Metastazektomi ile akciğer metastazlarının tekrar görülmesi arasında geçen hastalısız süre ortalama 4-6 yıldır. Yapılan çalışmalarda tekrar edilen metastazektomilerde yüksek sağkalım oranı bildirilmiştir. Bir çalışmada ikinci defa torakotomi yapılan hastalar ile metastatik nodülü olup da cerrahi uygulanmayan hastalar karşılaştırıldığında önemli sağkalım farkı olduğu bulunmuştur (7). Ancak 4'ten fazla torakotominin hastaya faydası yoktur.

12. Metastazektomi ve Kemoterapi Kombinasyonu: Bu tedavi bazı merkezlerde standart tedavi olarak kullanılmasına karşın KT'nin preoperatif veya postoperatif uygulamasında sağkalımı arttırdığı konusu netlik kazanmamıştır. Pastorino'nun yaptığı bir çalışmada KT'nin cerrahiye eklendiği durumlarda 3 yıllık sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir (38). Ama bir başka çalışmada pulmoner metastazı olan yumuşak doku sarkomlu 26 hasta ele alındığı ve preoperatif KT'yi takiben metastazektomi uygulanan grupla sadece metastazektomi uygulanan grup karşılaştırıldığında sağkalım farklılığı olmadığı saptanmıştır (39).

Briccoli ve arkadaşları yüksek derece osteosarkomlu 155 hastaya pulmoner metastazektomi uygulamışlardır (40). Bu hastaların primer lezyonlarının tedavisinin tamamlandığı zaman ile pulmoner metastatik nodüllerin ortaya çıkışı arasındaki hastalısız dönem 0-60 ay arasında tespit edilmiştir. Bütün bu hastalarda çıkarılan metastatik nodüllerin sayısı 1-24 arasında değişiklik göstermektedir. Hiçbirinde cerrahiye bağlı morbidite veya mortalite gelişmemiştir. Hastaların 44'ünde tekrar metastazektomi yapılmasına gerek duyulmuş ve sağkalımları 32-189 ay arasında olmuştur. İlk pulmoner metastazektomi takiben 20 hastada 4.ay ile 70. ay arasında akciğer nüksleri saptanmıştır. Bu 20 hastaya 2 ile 4 arasında tekrarlayan torakotomileri içeren toplam 49 operasyon uygulandığında ortalama 80 ay sağkalım süresi elde edilmiştir. Sonuç olarak osteosarkomlu hastaların pulmoner metastazlarının tedavisinde cerrahinin uzamış sağkalımla yakın ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

2.8. Kolorektal Kanserler

Kolorektal kanserler insanlarda üçüncü sıklıkla görülen kanserlerdir (41). Başlıca karaciğer, akciğer ve peritona metastaz yaparlar. Blalock ve arkadaşlarının 1944 yılında bildirdikleri kolorektal metastazlar için ilk akciğer rezeksiyonundan beri akciğer metastazları terminal bir fenomen olarak düşünülmüş, hastalar genel olarak sistemik kemoterapiyle tedavi edilmeye çalışılmış ve sadece seçilmiş vakalarda rezeksiyon uygulanmıştır (42). Pulmoner metastazlar için uygulanan rezeksiyondan sonra %21' den %50' varan 5 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir. Pulmoner metastazektomi sonrası yaş, cins, lokalizasyon, derece ve evre primer kolorektal kanserlerde iyi veya kötü

prognoz kriteri değildir. Bu seride prognozu iyileştiren faktörler olarak soliter metastaz ve preoperatif CEA'nin 4 ng/ml'nin altında olması bulunmuştur. Nukleus CDX-2 transkripsiyonu kolorektal tümör hücrelerinde bulunmaktadır (43). Robinson ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınladıkları akciğer+karaciğer metastazlı seride rezeksiyon için ideal şartlar 50 yaşın altında olma, soliter akciğer metastazı olması ve kolorektal karsinom ile pulmoner metastazlar arasında 4 yıllık interval olması şeklinde saptanmıştır (44). Murata ve arkadaşları 1998 yılında hem akciğer hem de karaciğer metastazı bulunan 48 hasta üzerinde yaptıkları çalışma ile her iki organ metastazı için rezeksiyon uygulanan grupta sağkalımın rezeksiyon uygulanmayan gruba göre daha iyi olduğunu ve farklı zamanlarda rezeksiyon uygulanan hastaların senkron rezeksiyon uygulanan hastalara göre daha uzun yaşadıklarını belirtmişlerdir (45). Ike ve arkadaşlarına ait bir çalışmada ise tek değişkenli analizle sağkalımı etkileyen faktörler; primer tümör histolojisi, metastatik nodüllerin sayısı, ve HYS olarak saptanmıştır (46). Beş yıllık sağkalım iyi diferansiye adenokarsinomlarda %89.1, tek metastatik nodülü olan hastalarda %79.6 ve HYS'nin 2 yılı geçtiği vakalarda %82.1 olarak bulunmuştur. Cinsiyet, primer tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, lenf nodu metastazları, CEA titresi veya akciğer rezeksiyonunun şekli sağkalıma etkili gözükmemiştir. Genel kanı metastatik lezyonların wedge rezeksiyonla çıkarılıp mümkün olduğunca fazla akciğer dokusunun korunması olsa da, Ike ve arkadaşları soliter metastazların tümüne lobektomi uygulamış ve boyutu 3 cm'den fazla olan kitlelere ek olarak sistemik lenf nodu diseksiyonunu prosedüre eklemişlerdir. Yazarlar bu agresif yaklaşımın serilerindeki yüksek sağkalım değerlerini yarattığını belirtmişlerdir (47). Landreneau ve arkadaşlarının 80 hastalık serisinde metastatik lezyonun soliter olması, HYS'nin üç yıldan fazla olması ve preoperatif CEA düzeylerinin sağkalıma etki ettiği saptanmıştır (48).

2.9. Meme Kanseri

Meme kanserleri kadınlarda görülen en sık kanserlerdir. Kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserin ardından ikinci sıklıkta yer alır (49). Meme kanserinde metastazlar genellikle bir çok bölgeye olduğundan bu gruptaki hastalarda prognoz kötüdür. Meme kanserinde en sık metastaz olan bölgeler kemik (%51), akciğerler

(%17), beyin (%16) ve karaciğer (%6) dir. Akciğerler, havayolları, plevra, mediastinal ve internal mammarian lenf nodları en sık metastaz saptanan intratoraksik alanlardır. Otopsi çalışmaları meme kanserli hastaların %57-77'sinde akciğer metastazı olduğunu göstermiştir (50). Meme kanserine bağlı akciğerin metastatik nodülleri tipik olarak multipl, bilateral ve periferik lokalizasyonludur. Otopsi çalışmaları yine hastaların %36'sında trakeobronşial ağaçta bulunan metastazları göstermiştir (51). Bu metastazlar genellikle radyolojik olarak saptanamayıp nadiren bronş obstrüksiyonu ve buna bağlı atelettazi ile ortaya çıkabilirler. Diğer klinik şekiller %83 lenfanjitis karsinomatoza, %50 paryetal plevra ve % 75 visseral plevra metastazları (plevral efüzyon genelde unilateral ve primer tümörle aynı tarafta) ve %25 oranında ise aksiller, mediastinal, hiler ve internal mammarian lenf nodu metastazlarıdır. İlginç olarak hastaların %16' sında aksiller lenf nodu tutulumu olmadan internal mammarian lenf nodlarında metastaz vardır ve bu kötü prognoz göstergesidir. Palyatif kemoterapi, radyoterapi ya da her ikisi ile tedavi edilen pulmoner metastazın bulunduğu meme kanserli hastalarda ortalama sağkalım 12 ay olarak bildirilmiştir (52). Lanza ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları bir çalışmada pulmoner metastazları için rezeksiyon uygulanan meme kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım %50 olarak belirtilmiştir (53). Staren ve arkadaşlarının bir çalışmasında; pulmoner metastazları için rezeksiyon uygulanan hastalar, sistemik kemoterapi ve hormon terapisi uygulanan hasta grubuyla karşılaştırılmıştır (54). Metastazları için komplet rezeksiyon uygulanan hastaların ortalama sağkalımlarının (58 ay) medikal tedavi alan gruptaki hastalara göre (34 ay) daha iyi oldukları bulunmuştur.

2.10. Testis Tümörleri

Yaygın nonseminomatöz germ hücreli tümörler kemoterapiye duyarlı olup kemoterapi sonrası rezidüel metastatik hastalık için sitoredüktif cerrahi uygulanabilir (55). Böylece rezeke edilen piyesde canlı tümör dokusu oranı belirlenerek kemoterapiye cevap ve prognoz değerlendirilir. Canlı tümör dokusunun bulunması kötü prognostik belirleyicidir (56). Testiküler germ hücreli tümörlerde beş yıllık sağkalım %68 olarak bildirilmiştir. Negatif prognostik belirleyiciler; ekstratorasik metastaz, rezeke edilen

materyalde canlı tümör dokusunun olması ve yüksek tümör markerleri olarak belirlenmiştir (56).

2.11. Böbrek Hücreli Karsinom

Otopsi çalışmalarında böbrek hücreli karsinomun en sık metastaz yaptığı organların başında akciğerlerin geldiği gösterilmiştir (57).

Barney, böbrek hücreli karsinom metastazı nedeniyle lobektomi uyguladıkları hastayı 1998 yılında ilk metastazektomi olgusu olarak bildirmiştir (58). İlerleyen yıllarda, metastatik böbrek hücreli karsinomda sistemik tedavilerin yetersiz kaldığı ve izole akciğer metastazlarında metastazektominin sağkalıma olumlu katkı sağladığını bildiren çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. Pfannschmidt ve ark.'larının 191 olguyu içeren çalışmasında, tam rezeksiyonda 5 yıllık sağkalım %41,5 iken inkomplet rezeksiyonda bu oran %22.1 olarak tespit edilmiştir (59). Bu olgularda, lenf nodu tutulumu olmayanlarda istatistiksel olarak 3 yıllık sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır (%55,4'e karşın %31,4; p=0.0038) (56). Aynı çalışmada komplet rezeksiyon uygulanmış lenf nodu tutulumu olan hastalarda mediastinal yada hiler tutulum açısından sağkalımlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Renal hücreli karsinomun akciğer metastazlarında komplet rezeksiyon uygulanabilen hastalarda (%65) 5 yıllık sağkalım %45, inkomplet rezeksiyonlarda sağkalım ise, %8 olarak bulunmuştur. Metastazektomi sonrası sağkalımı etkileyen faktörler metastatik nodül sayısı, lenf nodu tutulumu, HYS ve komplet rezeksiyon yapılabilmesi olarak bildirilmiştir (60, 61).

2.12. Malign Melanoma

Melanoma tüm kanser nedeniyle ölümlerin %1 -2'sini oluşturmaktadır. Melanomalarda akciğerler en sık solid organ metastaz bölgesidir. Hastaların %25 'inde akciğer metastazı görülür ancak bunların sadece %5'i izole akciğer metastazı şeklindedir. Melanomada biyolojik davranış önceden tahmin edilemez. Radikal rezeksiyon, rezeke edilen metastaz sayısı ve HYS gibi prognostik değeri olan faktörleri vurgulayan iki geniş seri olmasına rağmen metastazektomi için preoperatif hasta seçimi

hala tartışılmalıdır (62, 63). Ollila ve Morton'un 1998 yılında belirttiği gibi izole pulmoner metastazlarda komplet rezeksiyon ile iyi sağkalım süreleri elde edilebilmektedir (64). Beş yıllık sağkalım oranları %4.5 ile %25 arasında değişmektedir. Beş yüz otuz bir hastayı içeren bir seride çok değişkenli analiz, rekürrens tipinin görüldüğü yaş, primer tümör lokalizasyonu, primer tümörde ülserasyon varlığı, HYS ve rekürrens tipinin sağkalıma etki ettiği gösterilmiştir (65). Toplam beş yıllık sağkalımın %18 ve on yıllık sağkalımın %14 olduğu 247 hastalık bir seride ise komplet rezeksiyon, HYS (>36 ay iyi prognoz), metastatik lezyonların sayısı (>=4 nodül çok kötü prognoz) prognoza etkili olarak bulunmuş; yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım ve akciğer rezeksiyonunun şekilleri, ekstrapulmoner metastazlara yönelik rezeksiyon, metastazektomiden önceki veya sonraki kemoterapi, metastazektomilerin sayısı ve hilar/mediastinal lenf nodu tutulumlarının olması ise sağkalıma etkisiz faktörler olarak bulunmuştur (66). Preoperatif iyi prognostik faktörlerin varlığına rağmen bile germ hücreli tümörler, karsinomlar ve sarkomlara bağlı akciğer metastazları ile karşılaştırıldığında melanomalarda genel olarak sağkalım sonuçları metastazektomiler sonrası kötüdür.

2.13. Yassı Hücreli Karsinoma

Primeri akciğerler dışında olan yassı hücreli karsinomalı hastalarda sıklıkla akciğer metastazı görülür. Baş-boyundan kaynaklanan metastatik yassı hücreli karsinoma hastalarının %75'inde pulmoner metastaz izlenir (67). İyi prognoz kriterleri olarak komplet rezeksiyon, primer tümörün kontrol altında olması, tek nodül olması ve HYS'nin 2 yıldan daha uzun olması karşımıza çıkmaktadır.

Klinik olarak evre 1 ya da evre 2 primer akciğer karsinomasının yassı hücreli karsinomaların özellikle primeri yassı hücreli ya da adenokarsinoma olan tümörün soliter metastazından ayırt edilebilmesi çok zordur. Günümüzde geçerli olan yaklaşım bütün bu lezyonların primer bronş karsinomu olarak kabul edilmesi gerektiği şeklindedir. Burada anatomik rezeksiyon ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu metastazektomiyi tamamlama açısından seçilmesi gereken prosedür olmalıdır (68).

Finley ve arkadaşlarının çalışmasına göre; baş- boyun SCC'da akciğer metastazlarında iyi prognostik faktörler;

- Primer tümörün kontrol altında olması
- Primer tümörün erken evrede tedavi edilmiş olması
- Preoperatif tek nodül olması
- Tam rezeksiyon
- HYS'nin 2 yıldan uzun olması şeklinde belirtilmiştir (69).

Onkolojik cerrahinin temel prensiplerine uyularak yapılan komplet rezeksiyonlar uzun dönem sağkalım ile ilişkilidir. Yassı hücreli karsinomlarda izole akciğer akciğer metastazlarında yapılan metastazektomiler sonrası ortalama %29-43 oranında 5 yıllık sağkalım bildirilmiştir (3).

2.14. Jinekolojik Maligniteler

Endometrium, serviks ve over kaynaklı malignitelerde akciğer metastazı görülme olasılığı %4-6 arasındadır. İyi prognostik faktörler tümör çapının 4 cm'den küçük olması ve HYS'nin 36 aydan fazla olmasıdır. Jinekolojik malignitelerde metastazektominin sağkalıma olumlu katkıları olduğu bildirilmiştir (70). Özellikle uterus karsinomunun metastazektomi sonuçları oldukça yüzgüldürücüdür. Endometrium adenokarsinomlarında %76, koryokarsinomlarda %86, skuamoz hücreli karsinomlarda %47, servikal adenokarsinomlarda %33-40 oranında metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım süreleri elde edilmiştir (71).

2.15. Çocukluk Çağı Tümörleri

Hepatoma, hepatoblastom, Ewing sarkomu, retinoblastom, rabdomyosarkom ve nöroblastom gibi çocukluk çağı tümörlerinin akciğer metastazları sıklıkla diğer organ metastazları ile birlikte. Çoklu organ metastazları nedeni ile tedavi genellikle kemoterapidir (72,73). Kemoterapinin ardından tümör canlılığının değerlendirilmesi veya sağkalıma katkı sağlamak açısından metastazektomi yapılabilir.

2.15.1. Wilms Tümörü

Nefroblastom diye de adlandırılan Wilms tümörü böbreklerde rastlanan çok kötü huylu solid bir tümördür. Wilms tümörlerinin çabuk büyürler ve erken dönemde metastaz yaparlar (74). Bu hastaların yaklaşık % 10 kadarında henüz ilk tanı sırasında metastazlar bulunmaktadır. Metastazlar, özellikle böbrek çevresindeki lenf düğümleri içinde, akciğerlerde ve karaciğerde görülmektedir. Akciğer metastazları rezeke edilebilir olsalar da güncel tedavi planı; metastazektomi, total akciğer ışınlanması ve kemoterapidir olmalıdır (75).

2.15.2. Ewing Sarkomu

Pediyatrik onkolojide nadir görülen ve malign kemik tümörleri arasında ikinci sırada bulunan bir tip tümördür. Sıklıkla akciğerlere metastaz yapmaktadır. Rezektabl olan tüm metastazların cerrahi olarak çıkarılması önerilir (76). Rezektabl metastazları olan olgularda ortalama sağkalım 28 ay iken rezeke edilemeyen metastazlı olgularda ortalama sağkalım 12 aydır (77).

2.15.3. Osteojenik Sarkom

Osteojenik sarkom sık akciğer metastazları yapmaktadır. Metastazektomi sağkalım süresine anlamlı katkı sağlar. Uzun sağkalım için primer tümör ve metastazlarının komplet rezeksiyonu, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu uygun tedavi protokolüdür (78, 79).

2.16. Hastalısız Yaşam Süresi (HYS)

Primer tümörün cerrahi ya da radyoterapi ile kontrol altına alınmasından sonra, akciğer ya da başka bir organ metastazının ortaya çıkmasına kadar geçen zamanı tanımlamak için kullanılan bir terminolojidir. Bu sürenin kısa olması, prognozun kötü olacağını gösterir (1, 42).

2.17. Yaş ve Cins

Yaş ve cins çoğunlukla rezeksiyon sonrası sağkalımı etkilemez ve prognostik belirleyici olarak kabul edilmez.

2.18. Primer Tümörün Yerleşim Yeri ve Evresi

Rezeksiyon sonrası sağkalım çoğunlukla primer tümörün yerleşim yerinden etkilenmez. Primer tümörün evresi tümörün agresifliği hakkında bilgi vermekle birlikte pulmoner metastazlı hastalarda sağkalıma etkisi azdır.

2.19. Preoperatif ve Rezeke Edilen Nodül Sayıları

Çoğunlukla çıkarılan metastaz sayısı radyolojik yöntemlerle tesbit edilenden daha fazladır. Pulmoner metastazların tek ya da çift taraflı olması doğrudan sağkalımı etkilememektedir. Ancak bunun yerine nodül sayısı daha önemli prognostik bir gösterge olarak kabul edilmektedir (80, 81).

2.20. Tümörün İkiye Katlanma Zamanı

Tümör ebatlarının iki katına ulaşması için gereken süredir. Aynı histolojik tipteki tümörler aynı hızda büyüebilir. Tümörün ikiye katlanma zamanı, metastazektomi sonrası sağkalım süresini belirlediği gibi tümörün biyolojik doğası hakkında da bilgi vermektedir (82).

2.21. Rezektabilite

Pulmoner metastazektomide komplet rezeksiyon rezeksiyon sonrası sağkalım ile doğrudan ilişkilidir. Pulmoner metastazları tam çıkarılmamış hastalardaki cerrahi sonrası sağkalım tümörün tam çıkarıldığı hastalardaki sağkalımdan belirgin olarak kısadır (83).

2.22. Tekrarlayan Akciğer Metastazları

Akciğer metastazektomileri sonrası takiplerde akciğerde izole nüksler görülüyorsa, rezektabl nükslerde tekrar metastazektomi yapılabilir.

Epitelial tümörlerle ilgili yapılan bir çalışmada tüm akciğer metastazlarının çıkarıldığı ilk akciğer rezeksiyonundan sonra hastaların %68 'inde hastalığın nüks ettiği görülmüştür (68). Metastatik yumuşak doku sarkomları için yapılan küratif cerrahi sonrası hastaların %40- 80 'inde akciğer metastazları nüks etmiştir. Bu hastalar için tekrar akciğer metastazektomisi yapılması önerilir (30).

Ancak tekrarlayan rezeksiyon sayısı arttıkça sağkalım oranı düşer. Her metastazektomi sonrasında fayda elde edebilme olasılığı bir önceki operasyona oranla azalır. Ölümler rekürren olarak tam çıkarılamayan metastazlar nedeni ile olmaktadır (69).

Tekrarlayan akciğer rezeksiyonlarında iyi prognostik faktörler

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

2.23. Metastaz – Primer Bronş Karsinomu Ayırımı

Sarkom ya da diğer akciğer dışı neoplazmlarının akciğer metastazlarında tanı kolaylıkla konulabilmesine karşın, meme ya da kolon karsinomunun akciğer metastazları ile skuamoz hücreli baş boyun primer tümör metastazlarını primer akciğer kanserlerinde ayırmak zordur. İki ya da daha fazla akciğer nodülü tesbit edilmesi durumunda bunların metastaz olma olasılığı yüksek olsa da, daha önce primer akciğer neoplazmı tedavisi görmüş ve soliter akciğer nodülü bulunanlarda primer bronş karsinomu olasılığı daima göz önünde bulundurulmalıdır. Histolojisi sarkom olmayan ya da bilateral tutulum göstermeyen tümörleri primer tümör olarak kabul etmek ve buna göre olguyu yönetmek uygun bir yaklaşım şekli olacaktır. Bu olgularda geniş wedge rezeksiyon yapılmalı ya da medikal olarak uygun olan olgularda lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır (84-86).

2.24. Sekoner Akciğer Neoplazmlarında Tedavi

Metastatik akciğer kanserli hastaların büyük çoğunluğunda multipl organ metastazı ya da plevral metastazlar bulunmaktadır. Bu gruptaki hastalarda tedavi yaklaşımı sistemik olarak hastalığın kontrolü ya da semptomların palyasyonuna yöneliktir.

Sekonder akciğer neoplazmlarında radyoterapi ya da kemoterapi sıklıkla kullanılmasına rağmen kür olasılığı düşüktür. Primer tümör kontrolü sağlanmış ve akciğer ile sınırlı metastaza sahip hastalarda görülebilen ya da palpe edilebilen tüm metastatik lezyonların komplet rezeksiyonu primer tümörün histolojisi ne olursa olsun genellikle uzun dönem sağkalım ile ilişkilidir (24).

2.24.1. Kemoterapi

Primer tümörün tedavisinden sonra gelişen pulmoner metastazlarda kemoterapinin değeri tartışmalıdır. Primer osteojenik sarkoma için cerrahi rezeksiyon ve adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda pulmoner metastaz gelişme insidansının sadece cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalara göre daha düşük olduğu 1991 yılında Pastorino, Gorrin ve 1992 yılında Skinner ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmalarda gösterilmiştir (25, 26). Preoperatif kemoterapi ve sonrasında cerrahiden oluşan multimodal tedavi yaklaşımı ile ilgili olarak 1997 yılında Bacci ve arkadaşları pulmoner metastaz ile birlikte prezente olan 23 ekstremite osteojenik sarkomlu hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır (27). Üç hastada kemoterapiden sonra komplet cevap sağlanmış, 4 hastada ise metastazlar anrezektabl olarak kalmıştır. Bu hastalarda sadece primer tümör için rezeksiyon uygulanmış, geriye kalan 16 hastada ise kemoterapi verildikten sonra primer ve metastatik tümör için eş zamanlı rezeksiyon uygulanmıştır. Toplamda 15 hastada komplet rezeksiyon sağlanabilmiştir. Sonuç olarak; 18 hastada (%78) ortalama 30 aylık sağkalım ve 10 hastada (%55) küratif tedavi sağlanabilmiştir. Sağkalım primer ve metastatik tümörlerde kemoterapi etkisi olan nekrozis ile kuvvetli kolerasyon gösterir. Kemoterapiden sonra uygulanan rezeksiyonun komplet olup olmaması sağkalımı anlamlı derecede etkilemektedir (27).

2.24.2. Radyoterapi

Günümüzde radyoterapi yaygın plevral tutulum ve kemik metastazı gibi ilerlemiş metastazlara bağlı semptomların palyasyonunda kullanılmaktadır. Radyoterapi nadir olarak pulmoner metastazların tedavisi için kullanılır. Osteojenik sarkomalarda profilaktik akciğer ışınlanması uygulaması yapılmış ancak adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarla benzer şekilde pulmoner rekürrens izlenmiştir (2).

2.24.3. Cerrahi

Günümüzde pulmoner metastazlarda yapılacak cerrahi rezeksiyon uygun olarak seçilen hasta gruplarında standart bir terapötik prosedür olarak kabul edilmekte ve birçok göğüs cerrahisi kliniğinde rutin olarak uygulanmaktadır.

Metastazektominin terapötik değeri ve seçilmiş olgularda potansiyel olarak küratifiği çok uzun zaman içerisinde ve yavaş yavaş kabul görmüştür. Sistemik olarak metastazektomi multipl ya da bilateral lezyonlarda uzun dönem sağkalım beklentileri ile sadece çok az merkezde yapılmaktadır ve adjuvan kemoterapi cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırması gerekçesiyle günümüzde hala gündemdedir (6).

Pulmoner metastazların rezeksiyonu için gerekli kriterler ilk olarak 1958 yılında Ehrenhaft ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (28). Kriterler belirlenirken hastaların uygulanacak rezeksiyondan en iyi şekilde fayda görmeleri amaçlanmıştır (1, 28-30).

Buna göre pulmoner metastazların rezeksiyonu için gerekli kriterler şunlardır:

- Primer tümörün kontrol altında olması
- Ekstratorasik metastazların olmaması
- Pulmoner nodüllerin metastaz ile uyumlu olması
- Planlanan cerrahi ile metastazla uyumlu bütün lezyonların çıkarılabilmesi için lezyonların potansiyel olarak rezektabl olması
- Postoperatif dönemde yeterli uygun pulmoner rezerv kalabilmesi

Ayrıca pulmoner metastazların rezeksiyon için farklı endikasyonlar da bulunmaktadır. Bu endikasyonlar:

- Tanı gereksinimi

- Kemoterapi sonrası rezidüel nodüllerin çıkarılması
- Tümör markerleri ya da immünohistokimyasal çalışma için gerekli dokunun sağlanması
- Tümör yükünün azaltılmasıdır.

Pulmoner metastazektomi planlanan hastaların değerlendirilmesinde :

- Rutin kan tetkikleri
 - Elektrokardiografi
 - Solunum fonksiyon testleri
 - Göğüs grafileri
 - Bilgisayarlı toraks tomografileri
 - Bilgisayarlı batin tomografileri
 - Kemik sintigrafileri
 - Beyin manyetik rezonans görüntülemeleri
 - PET/CT
- } PET/CT tek başına

2.25. Cerrahi Teknik ve İnsizyonlar

Pulmoner metastazektomilerde ana prensipler metastazların tam rezeksiyonu ve normal akciğer parankiminin maksimum korunmasıdır. Metastazın tam rezeksiyonu sağkalımın önemli bir belirleyicisidir. Periferik nodüller için wedge rezeksiyon ve daha derindeki nodüller için segmentektomi yapılması postoperatif dönemde daha fazla kardiopulmoner rezerv bırakarak yaşam kalitesine katkıda bulunur.

Rezeksiyon için uygulanan cerrahi girişim yolları VATS, monolateral torakotomi, bilateral senkron ya da ardışık evreli torakotomi, median sternotomi ya da Chamshell insizyon olarak tanımlanabilir. Bütün metastazlar rezeke edilebildiği sürece seçilen girişim yolunun sağkalım üzerine etkisi yoktur (30).

Pulmoner metastazektominin mortalite oranı, primer akciğer neoplazmları için yapılan rezeksiyondan farklı değildir ve %0,6 'dır (1).

Santral yerleşimli lezyonlar hava yolunun tutulduğu olgular ve endobronşial yayılım yapmaya elverişli olan meme, kolon ve renal hücreli kanser olgularında bronkoskopi endikasyonu bulunmaktadır (87).

2.25.1. Torakotomi

Posterolteral torakotomi (PLT) primer akciğer kanserlerinin cerrahi tedavisinde uygulanacak akciğer rezeksiyonu için kullanılan standart cerrahi metoddur.

Eskiden bilateral lezyonlarda ardışık torakotomiler tercih edilirdi (88). Günümüzde daha küçük insizyonlar ve kas koruyucu torakotomiler tercih edilmeye başlandı. Klasik torakotomi ile mukayese edildiğinde bu yöntemlerin toraks duvarındaki kas ve sinir yapılarında daha az fonksiyon kaybına ve daha az postoperatif ağrıya neden olduğu tesbit edilmiştir (89). Ayrıca plevral yapışıklıklara daha az neden olduğundan reoperasyonlarda daha az sorun yaşanmaktadır.

2.25.2. Median Sternotomi ve Transvers Sternotomi

Median sternotomide sternum açıldıktan sonra akciğerlerin tam serbestleşmesi için her iki taraftaki pulmoner ligamanlar kesilir. Ardışık olarak akciğerler söndürülerek palpe edilir ve tesbit edilen metastazlar rezekedilir. Kalbin anatomik pozisyonundan dolayı sol alt loba ulaşılması bu insizyon şekli ile, diğer akciğer bölgelerinden daha zordur. Sol hilusa uzanan, medial veya arka sol alt lob segmentlerine yerleşmiş metastazlarda iki aşamalı torakotomiler tercih edilmelidir. Bu yerleşim yerine sahip metastazlarda, median sternotomi ile müdahale edildiğinde rezeksiyon inkomplet olabileceği gibi morbidite ve gereksiz geniş rezeksiyonlar da yapılabilmektedir (90, 91). Pulmoner metastazektomilerde median sternotomi için kontrendikasyonlar:

- Obesite
- Kronik obstruktif akciğer hastalıkları
- Diafragma elevasyonu
- Kardiomegalidir.

“Clamshell” kesisi, median sternotomi insizyonunun bir varyasyonudur. Kalp cerrahisinin erken dönemlerinde kullanılmış olup günümüzde özellikle akciğer nakli için tercih edilir bir cerrahi kesi halini almıştır. Bu insizyon oldukça geniş, ağırlı ve iyileşmenin geç olduğu bir kesidir. Her iki hemitoraks, hilus ve mediasten mükemmel değerlendirilir (92).

2.25.3.Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)

Video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) daha az invaziv bir cerrahi kesi şeklindedir. Özellikle lezyonların akciğerlerin üçte birlik periferik kısmında yerleşim göstermesi durumunda tercih edilmelidir. Hem tanısal hem de tedavi edici metastazektomi için VATS uygulanabilir. Torakoskopik cerrahinin avantajları; daha konforlu bir postoperatif dönem, daha kısa hastanede yatış süresi ve azalmış uzun dönem morbiditesidir. Dezavantajı ise direk palpasyona olanak sağlayamaması nedeni ile inkomplet rezeksiyon riskinin bulunmasıdır.

Pulmoner metastazların çoğu, akciğerin üçte birlik periferik kısmında yer alır ve bu lezyonlara torakoskopik yaklaşımla ulaşılabilir (93). Açık cerrahiye geçme kararı akciğer parankiminin derinine yerleşen lezyonlarda veya kuşkulanan lezyonlar zamanında bulunamazsa verilmelidir. Port yerlerine tümör ekiminden kaçınmak için materyalin steril bir örnek torbası ile çıkarılması gerekir.

Metastazektomiyi VATS ile yapan merkezler hakkındaki eleştirilerin çoğu tüm metastatik nodüllerin tesbit edilebilmesi için söndürülen akciğerin elle palpasyonun zorunlu olduğuna dair inanıştan kaynaklanır (94). Bu tekniği VATS ile uygulamak mümkün değildir. Retrospektif ve prospektif çalışmaların ortaya koyduğuna göre VATS pulmoner metastazektomi için uygun bir teknik değildir .Çünkü bütün metastatik nodüllerin tesbit edilmesi tüm akciğerin elle palpasyonu yapılmadan mümkün olmamaktadır (95,96).

Tek metastazı olan bazı kanser türlerinde VATS uygun bir yaklaşım şekli olabilir.

Bununla birlikte VATS benign lezyon, metastaz ve yeni ortaya çıkmış bir primer akciğer karsinomunun ayırıcı tanısında oldukça uygun bir tanısal yaklaşım şeklindedir. VATS ile pulmoner metastazektomi yapılmış olgular olası rekürrensler nedeni ile düzenli olarak takip edilmelidirler (10).

Sarkomu olan hastalarda operasyon esnasında daha önceden tek taraflı olduğu bilinen metastazların genellikle bilateral ve multipl oldukları tesbit edilmektedir. Bu bilgiyi destekleyen bir çalışmada tek taraflı sarkom metastazı olan olguların %38-60'ında bilateral metastaz saptanmaktadır (29).

Farklı cerrahi insizyonların avantajları ve dezavantajları Tablo 1’de özetlenmektedir.

Tablo 1. Farklı Cerrahi İnsizyonların Avantajları ve Dezavantajları

İnsizyon	Avantajlar	Dezavantajlar
Posterolateral torakotomi	<ul style="list-style-type: none">• Standart yaklaşım• Hemitoraksın mükemmel görünümü	<ul style="list-style-type: none">• Postoperatif ağrı• Sadece bir hemitoraksın değerlendirilebilmesi• Bilateral metastazlarda ikinci bir ameliyata gereksinim olması
Median sternotomi	<ul style="list-style-type: none">• Tek insizyonla bilateral toraksa ulaşma olanağı• Daha az postoperatif ağrı	<ul style="list-style-type: none">• Posterior lokalizasyonlu lezyonlarda rezeksiyon güçlüğü• Obesite, konjestif kalp yetmezliği ve KOAH’lılardaki toraks ön - arka çapının artması nedeni ile sol alt lob lezyonlarına ulaşma güçlüğü
Transvers sternotomi ya da ‘clamshell’ sternotomi	<ul style="list-style-type: none">• Tek insizyonla bilateral toraksa ulaşma olanağı• Bilateral toraksın mükemmel görünümü• Her iki hilus ile sol alt loba ulaşma olanağı	<ul style="list-style-type: none">• Uzun ve geniş insizyon• Postoperatif ağrı
Videotorakoskopik cerrahi	<ul style="list-style-type: none">• Minimal invaziv girişim• Mükemmel görünüm• Azalmış postoperatif morbidite	<ul style="list-style-type: none">• Parankimdeki tüm metastazların tesbit edilememesi• Göğüs duvarına tümör ekim olasılığı• Yüksek maliyet

2.26. Pulmoner Metastazektomide Rezeksiyon Teknikleri

Pulmoner metastazektomide amaç mümkün olduğu kadar sağlam parankim dokusu korunarak metastatik tüm nodüllerin çıkarılmasıdır. Cerrahi sınırlar tümör negatif olmalıdır. Cerrahi sırasında elle palpasyon yapılmalıdır. Hiler ve mediastinal lenf nodları gözden geçirilmeli ve şüphe varsa lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir (2,10).

Yapılacak rezeksiyonun şekli ve genişliği metastatik nodüllerin lokalizasyonu ve büyüklüğüne göre belirlenir. Periferik yerleşimli küçük nodüllerin rezeksiyonunda kama rezeksiyon ya da segmentektomi genellikle yeterli olur. Nodül çevresinde en az 1 cm’lik sağlam parankim dokusu bırakılmalıdır. Santral yerleşimli multipl metastazlarda veya primer akciğer tümörü olmasından şüphe edilen büyük lezyonlarda segmentektomi, lobektomi veya pnömonektomi ile komplet rezeksiyon sağlanabilir.

Pnöminektominin metastazektomi için olağan bir seçenek olamamasına karşın pnöminektomi yapılan pulmoner metastazlı olgularda uzun süreli sağkalımlar bildirilmiştir (2, 97). Pnöminektomi seçilmiş olgularda zorunluluk halinde postoperatif kalan akciğer kapasitesi yeterli ise yapılmalıdır.

Metastatik nodüller komşu dokulara invaze ise komşu dokularla birlikte ‘*en blok*’ eksiyon ile çıkarılarak komplet rezeksiyon sağlanabilir (98).

2.27. Pulmoner Metastazektomi ve Rezeksiyon Sonuçları

Primer tümörlerin farklı histolojik tipleri nedeni ile pulmoner metastazlar için yapılan rezeksiyon sonuçlarını değerlendirmek güçtür. Sonuçların analizi tek bir primer tümör histolojisine benzer gruptaki histolojilere dayanılarak yapılmalıdır (2, 10). Yapılacak çalışmadaki hasta sayısı yeterli olmalıdır. Prognostik faktörler arasında yaş, cinsiyet, histopatoloji, primer tümörün evresi ve lokalizasyonu, hastalıksız yaşam süresi, preoperatif tesbit edilen nodül sayısı ve tek ya da bilateral metastaz varlığı sayılabilir.

2.27.1. Lenf Nodu Tutulumu

Mediastinal ya da hiler lenf nodu tutulumu bazen pulmoner metastazlara eşlik edebilir. Hangi pulmoner metastazların ne sıklıkla hangi noda metastaz yaptıkları tam olarak anlaşılamamıştır (99, 100).

Karsinomu olan olgularda, sarkomu olan olgulardan daha çok lenf nodu metastazı görölmektedir (101).

Çeşitli retrospektif çalışmalar pulmoner metastazektomi sırasında yapılan bölgesel lenf nodu diseksiyonunun önemi araştırılmıştır (44-46). Tümör nüksü lenf nodu metastazı olan olgularda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Lenf nodu metastazının sağkalım süresini de olumsuz yönde etkilediğini belirten çalışmalar vardır (98). Ayrıca kolorektal ve renal hücreli karsinom metastazlarında lenf nodu tutulumunun olması kötü sağkalım belirtecidir.

Primer akciğer kanserlerinde uygulanan standart rezeksiyonlarda tam lenf nodu örnekleme gereklisi olsa da bu pulmoner metastazektomilerde her hasta için geçerli değildir. Bazı yazarlar pulmoner metastazektomi sırasında evrelemeyi daha iyi yapmak

ve tedaviye yol göstermesi açısından, tam mediastinal lenf nodu diseksiyonunu önermektedir (101). Bu odaklar lenfatik drenaj yolunu gösterebilmesi açısından önemlidir. Kolon kanseri metastazlarının cerrahisi sırasında lenf nodu diseksiyonu önerilir (47).

Tablo 2. Pulmoner Metastaz Cerrahisinde Prognostik Faktörler

Ameliyat öncesi değerlendirilebilen prognostik faktörler	Ameliyat sonrası değerlendirilebilen prognostik faktörler
• Yaş	• Rezektabilité
• Cinsiyet	• Rezeksiyon tekniği
• Primer tümörün histopatolojisi	• Lenf nodu tutulumu
• Genetik yatkınlık	• Metastazların lokalizasyonu
• Primer tümörün evresi	• Rerezeksiyon
• Primer tümörün lokalizasyonu	• Metastazektomi sonrası hastalıksız geçen süre
• Hastalıksız yaşam süresi	
• Radyolojik olarak tesbit edilen nodül sayısı	
• Tek ya da bilateral metastaz olması	
• Tümör ikiye katlanma zamanı	
• Senkron ya da metakron metastaz olması	

Özellikle mezenkimal kökenli tümörlerde primer tümörün lokalizasyonu oldukça önemlidir. Kondrosarkom ve embriyonel sarkomda metastazektomi ile daha iyi prognoz sağlanmaktadır. İleri evre primer tümörlü pulmoner metastazektomilerinde prognoz daha kötüdür (1, 102).

Hastalıksız yaşam süresi en önemli prognostik faktörlerden biridir (1,88). Bu, primer tümör saptandığı anda saptanan pulmoner metastazlarında cerrahi endikasyon olmadığı anlamına gelmez.

Bilateral metastaz varlığında her iki tarafın da metastazektomi kriterlerine uygun olması gerekir (1, 100, 102).

Rezeksiyon sınırları tümör negatif olmayan olgularda metastazektomi yapılmamış olgulardan hiçbir sağkalım farkı olmaz. Bu tür yetersiz rezeksiyonlar sonrası hastalar genellikle ortalama 2 yıl içinde kaybedilirler (103).

Radyolojik olarak tesbit edilen nodül sayısının tek başına prognoza bir etkisi yoktur. Rezeksiyon sınırları tümör negatif olan nodül sayıları arasındaki farkın da prognostik anlamı yoktur. Ancak metastatik nodül sayısı arttıkça komplet rezektabilite olasılığı azalmakta, mikrometastaz olasılığı ise artmaktadır (104).

Tümör ikiye katlanma zamanı kısa olan tümörlerde prognoz daha kötüdür. Hastaların %40-70'inde pulmoner metastazektomi sonrası nüksler meydana gelmektedir. Metastazektomi sonrası yeniden pulmoner metastaz oluşması için geçen süre ortalama 4-6 yıldır. Tekrarlayan pulmoner metastazektomiler ile yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir (2).

Uzun sağkalımı belirleyen faktörler Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Sağkalımı Belirleyen En Önemli Prognostik Faktörler

Metastazektomide iyi prognostik faktörler
*Soliter metastaz olması
*Rezektabl metastaz olması
*Germ hücreli tümör metastazı olması
*Hastaliksız sürenin 36 aydan uzun olması

Uluslararası Akciğer Metastaz Kayıtları (UAMK) pulmoner metastaz olgularını risk faktörleri de belirleyerek 4 evreye ayırmışlardır. Evrelere göre ortalama sağkalımlar da hesaplanmış ve Tablo 4'de verilmiştir.

Risk faktörleri;

1. Hastaliksız yaşam süresinin 36 aydan kısa olması
2. Metstatik 3'ten fazla nodül

Tablo 4. Pulmoner Metastazektomilerde Evreleme ve Ortalama Sağkalım Süreleri

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

3. MATERYAL VE METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2010-2015 yılları arasında sekonder akciğer neoplazmi tanısı alan ve metastazektomi uygulanıp takip edilen 29 hasta (20'si erkek 9'u kadın) retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalara ait bilgiler; hasta dosyaları, poliklinik kayıtları, ameliyathane kayıtları, hastanenin bilgi işlem sistemi kayıtlarından temin edildi. Bu kayıtlardaki bilgilerinde eksiklik olan hastalara telefonla ulaşıldı.

Araştırmada;

1. Hastaların yaş ve cinsiyeti
2. Primer tümörün histopatolojik tipi, lokalizasyonu uygulanan tedavi şekli
3. Hastaliksız yaşam süresi
4. Radyolojik olarak tesbit edilen pulmoner nodüllerin boyut, sayı ve lokalizasyonları
5. Ameliyat sırasında tesbit edilen nodüllerin boyut, sayı ve lokalizasyonları
6. Ameliyat teknikleri ve rezeksiyon şekli
7. Ameliyat sayısı, komplet ve inkomplet rezeksiyonlar
8. Adjuvan ve neoadjuvan tedavi uygulamaları
9. Cerrahi morbidite ve mortalite
10. Sağkalım ve takip süreleri değerlendirilmiştir.

Metastazektomi yapılan hastaların tümünün primer neoplazmları daha önce cerrahi olarak çıkarılmış ve kontrol altındaydı. Hastalar preoperatif olarak fizik muayene, akciğer grafileri, rutin biyokimya tetkikleri ve elektrokardiografi ile değerlendirildi. Tüm hastalara solunum fonksiyon testleri yapılarak olası anatomik rezeksiyonlar için gerekli solunum rezervine sahip olup olmadıkları tesbit edildi.

Medikal olarak cerrahiye uygun olan hastalar opere edildi. Bu olguların tomografileri preoperatif olarak incelenerek metastazların sayı ve lokalizasyonları belirlendi.

Metastazektomi planlanan hastaların seçimindeki kriterler:

1. Primer tümörün kontrol altında olması
2. Radyolojik olarak tesbit edilen nodüllerin rezektabl olması

3. Preoperatif solunum rezervinin yeterli olması
4. Pulmoner nodüllerin metastazla uyumlu olması
5. Ekstrapulmoner metastaz olmaması olarak belirlendi.

Hastaların çoğuna tüm vücut PET/CT ve tamamına beyin metastazları olup olmadığını tespit edilmesi açısından beyin MR çekildi. Cerrahi teknik ve insizyon şekline; nodüllerin lokalizasyonu, büyüklüğü ve sayılarına göre karar verildi.

29 hastaya 38 cerrahi girişim uygulandı. En sık uygulanan cerrahi girişim 24 olguda (% 63) posterolateral torakotomi idi. İkinci sıklıkla uyguladığımız cerrahi girişim ise 14 (%37) olguda VATS idi.

Cerrahi girişim olarak 13 olguda (% 34) sağ torakotomi, 11 olguda (% 29) sol torakotomi, 9 olguda sağ VATS (% 24), 5 olguda (% 13) sol VATS uygulandı. Median sternotomi ve clemseil insizyonu hiçbir vakamızda kullanılmadı.

Posterolateral torakotomi (PLT) insizyonu ile 8 olguda lobektomi, 13 olguda wedge wedge rezeksiyon, 13 olguda VATS ile wedge rezeksiyon uygulandı. Torakotomi 4 hastada 1'er kez tekrarlandı. Pnöminektomi yapılan hastamız olmadı.

Radyolojik olarak tesbit edilen nodüllerin dışında da parankimal nodül olabileceği göz önüne alınarak preoperatif palpasyon yapıldı ve başka nodüller araştırıldı. Bir olguda preoperatif BT ile tesbit edilen nodül sayısı 3 iken, çıkarılan 3 nodülden 2 tanesi postoperatif tümör pozitif olarak raporlandı. Bir olguda (% 3,4) nüksün göğüs duvarı invazyonu ile birlikte olması nedeni ile remetastazektomisi göğüs duvarı rezeksiyonu ile birlikte 'en blok 'rezeksiyon şeklinde yapıldı. Sarkom metastazı olan 1 olguda (% 3,4) nüks nedeni ile 4 kez metastazektomi yapıldı. Bunun dışında 3 olguda (% 10,3) nüks nedeni ile olmak üzere toplam 4 (%13,7) olguda remetastazektomi yapıldı. Sadece 1 olgu (% 3,4) hemoraji nedeni ile postoperatif 6. saatte revizyona alınarak hemoraji kontrolü yapıldı.

Cerrahiye bağlı mortalitemiz olmadı. Tüm olgularda cerrahi sınır tümör negatifti. Pulmoner metastazektomide amaç mümkün olduğunca sağlam parankim dokusu korunarak komplet rezeksiyon yapmaktı. Ancak santral yerleşim olması nedeni ile 5 olguya lobektomi ve bir olguya da alt lobda multipl metastazlar olması nedeni ile alt lobektomi uygulandı. Ayrıca primer patolojileri kontrol altına alınmış prostat adenokarsinomlu 2 olguda akciğerlerinde tesbit edilen lezyona yapılan transtorasik ince iğne aspirasyon biopsi sonucu adenokarsinom olarak raporlandı ancak primer- metastaz

ayırımı yapılamadı. Olguların her ikisine de primer akciğer karsinomu olabileceği şüphesi ile lobektomi yapıldı. Bu olguların uzun dönem patoloji sonuçları prostat adenokarsinomu metastazı olarak raporlandı.

Sağkalım Analizleri ve İstatistikler

Verilerin istatistiksel analizinde, örneksel verilerde ortalama ve standart sapma niteliksel verilerde ise sayı ve yüzde kullanıldı. Vakaların dosya bilgilerinden elde edilen tarihler aracılığıyla Kaplan Maier sağ kalım analizi testi yapıldı. Değişik faktörlere göre sağ kalımları karşılaştırmak için log-rank test kullanıldı.



4. BULGULAR

2010- 2015 yılları arasında kliniğimizde sekonder pulmoner neoplazmı nedeni ile opere edilen 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 20'si erkek (%69), 9 'u kadındı (%31). En küçük yaş 18 en büyük yaş 75 idi. Yaş ortalaması 56 olarak hesaplandı. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımları şekil 1'de gösterilmiştir.

Histopatolojik dağılım olarak 23 karsinom (%79,4), 5 sarkom (% 17,2), 1 (% 3,4) germ hücreli tümör tanısı almış hasta tesbit edildi. Hastaliksız yaşam süresi, karsinomlarda ortalama 28 ay, sarkomlarda ortalama 39,6 ay, germ hücreli tümörü olan tek hastada 3 ay idi.

Hastaların tamamına yakını asemptomatik olup sadece iki hastada nefes darlığı, bir hastada öksürük mevcuttu.

Primer tümörün histopatolojik tipleri arasında en sık adenokarsinom ve ikinci sıklıkla da yassı hücreli karsinomlar görüldü. Dağılım ayrıntıları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Primer Tümörün Histopatolojik Tipi

Histopatolojik tip	Sayı (n)	Yüzde (%)
Adenokarsinom	14	48,4
Skvamoz hücreli karsinom	5	17,2
Ürotelial hücreli karsinom	3	10,4
Böbrek hücreli karsinom	1	3,4
Osteosarkom	1	3,4
Leimyosarkom	1	3,4
Germ hücreli tümör	1	3,4
Diğer yumuşak doku sarkomları	3	10,4
Toplam	29	100

Metastazektomi için gerekli kriterleri sağlayan hastalara sağ ve sol posterolateral torakotomi, sağ ve sol VATS cerrahi insizyonları uygulandı. Cerrahi insizyon teknikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Metastazektomi Uygulanan Hastalarda Cerrahi İnsizyon Şekli Dağılımı

	Sağ PLT	Sol PLT	Sağ VATS	Sol VATS
İlk metastazektomi	11 (%28,9)	9 (%23,6)	9 (%23,6)	5 (%13,2)
Remetastazektomi	2 (%5,3)	2 (%5,3)	0	0
Toplam	13 (34,2)	11 (%28,9)	9 (%23,6)	5 (%13,2)

29 hastaya 38 cerrahi girişim uygulandı. En sık uygulanan cerrahi girişim 24 (%63)olguda posterolateral torakotomi idi. İkinci sıklıkla uyguladığımız cerrahi girişim ise 14 (% 37) olguda VATS idi.

PLT insizyonu ile 8 olguda lobektomi, 1 olguda (%3,4) nüksün göğüs duvarı invazyonu ile birlikte olması nedeni ile remetastazektomisi göğüs duvarı rezeksiyonu ile birlikte ‘en blok ‘rezeksiyon şeklinde yapıldı. 13 olguda VATS ile wedge rezeksiyon, 13 olguda torakotomi ile wedge rezeksiyon uygulandı. Torakotomi 4 hastada 1 kez tekrarlandı. Sarkom metastazı olan 1 olguda (% 3,4) nüks nedeni ile toplam 4 kez metastazektomi yapıldı. Bunun dışında 3 olguda (% 10,3) daha nüks nedeni ile remetastazektomi yapılarak toplam 4 olguda (%13,7) remetastazektomi yapıldı.

Tümörün santral yerleşimli olarak tespit edildiği 6 hastada endobronşiyal tutulum değerlendirilmesi açısından rijit bronkoskopi yapıldı. Bu hastaların hiçbirinde endobronşiyal tutulum tesbit edilmedi.

Ortalama postoperatif yatış süresi 5,5 gün idi. Bir hastada (%3,4) postoperatif kanama gelişti ve postoperatif 6. saatte revizyona alınarak kanama kontrolü yapıldı. Postoperatif 3 hastada (%10,3) uzamış hava kaçağı gelişti ve bunlardan bir tanesi postoperatif 19. gününde Heimlich valve ile taburcu edildi. Bu olgunun bir hafta sonraki kontrolünde hava kaçağı kesilen göğüs tüpü çekildi. Bir hastada ileus (%3,4) ve 1 hastada atrial fibrilasyon (%3,4) görüldü. Bu olguların 2 ‘si de medikal tedavi ile erken dönemde düzeldiler.

Metastazektomi kriterlerini sağlayan olgular; yaş, cinsiyet, primer tümörün histopatolojik tipi, lokalizasyon ve tedavilerine göre değerlendirildi.

Tablo 7. Primer Tümör ve Hastanın Özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Primer Tümör Histopatolojik Tip	Lokalizasyon	Tedavi
1	65	K	Adenokarsinom	Sağ Meme	Cerrahi+ KT+ RT
2	50	E	Leimyosarkom	Sağ Uyluk	Cerrahi
3	18	E	Nonseminomatöz Germ Hücreli Tümör Testis	Testis	Cerrahi
4	75	E	Skvamoz Cell Ca	Larinks	Cerrahi+ KT+ RT
5	63	E	Skvamoz Cell Ca	Cilt	Cerrahi
6	64	E	Skvamoz Cell Ca	Larinks	Cerrahi+KT+RT
7	50	K	Malign Mezenkimal Tümör	Sağ Gluteal Bölge	Cerrahi
8	57	E	Adenokarsinom	Kolon	Cerrahi
9	61	K	Adenokarsinom	Kolon	Cerrahi+KT
10	55	K	Adenokarsinom	Endometrium	Cerrahi
11	66	E	Adenokarsinom	Prostat	Cerrahi
12	37	K	Adenokarsinom	Over	Cerrahi+KT
13	48	E	Bazal Cell Ca	Perianal Bölge	Cerrahi
14	55	E	Adenokarsinom	Kolon	Cerrahi
15	57	K	Adenokarsinom	Sol Meme	Cerrahi+KT
16	44	E	Fusiform Hücreli Sarkom	Sol Uyluk	Cerrahi
17	50	E	Adenokarsinom	Prostat	Cerrahi
18	38	K	Kondroblastik Osteosarkom	Sol Omuz	Cerrahi
19	61	E	Skvamoz Cell Ca	Larinks	Cerrahi+KT+RT
20	73	E	Adenokarsinom	Prostat	Cerrahi
21	70	E	Adenokarsinom	Mesane	Cerrahi
22	68	K	Adenokarsinom	Kolon	Cerrahi
23	72	E	Adenokarsinom	Kolon	Cerrahi
24	61	E	Papiller Ürotelial Karsinom	Mesane	Cerrahi
25	55	E	Adenokarsinom	Kolon	Cerrahi
26	56	K	Malign Fibröz Histiyositom	Sol Ayak Bileği	Cerrahi
27	56	E	Şeffaf Hücreli Renal Karsinom	Sol Böbrek	Cerrahi+KT
28	51	E	Papiller Ürotelyal Karsinom	Mesane	Cerrahi
29	57	E	Papiller Ürotelyal Karsinom	Mesane	Cerrahi

Cerrahi insizyonun şekli ve yapılacak cerrahinin ne olacağına; nodülün lokalizasyonu, şekli, sayısı ve boyutuna göre karar verildi. Preoperatif ve peroperatif olarak tesbit edilen tüm nodüller eksize edildi. Postoperatif dönemde hastalar medikal

onkoloji birimlerine yönlendirilerek takip edildiler. Olgular rutin olarak postoperatif 1.,3.,6. ve 9. Aylarında ve bundan sonra da yıllık takibe alındılar.

Tablo 8’de sekonder pulmoner malignitelerin bulguları ve metastazektomi için uygulanan cerrahi insizyon ve cerrahi şekilleri özetlenmiştir.

Tablo 8. Sekonder Pulmoner Malignitelerin Bulguları ve Metastazektomi İçin Uygulanan Cerrahi İnsizyon ve Cerrahi Şekilleri

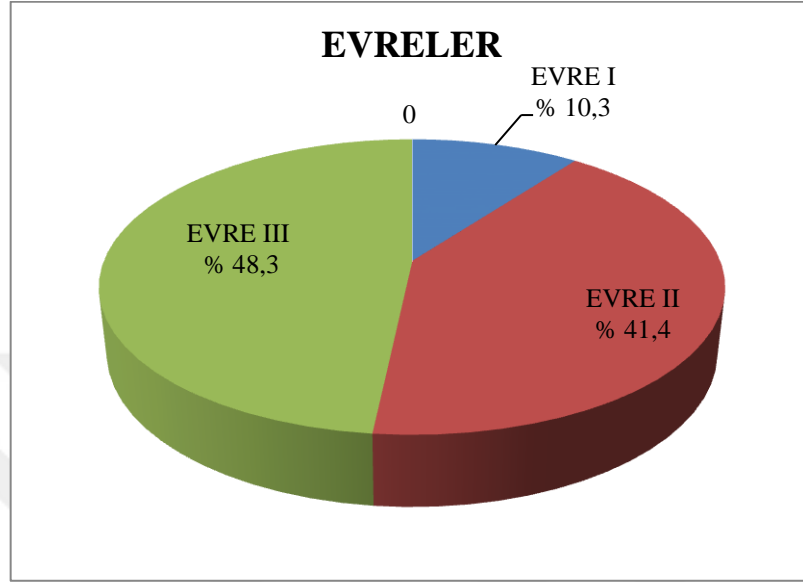
Hasta	BT ile tespit edilen nodül sayısı (Sağ/sol)	Cerrahi kesi	Cerrahi İşlem	Peroperatif tespit edilen nodül sayısı (Sağ/sol)
1	0/1	Sol PLT	Sol üst lobektomi	0/1 adet nodül 3 adet metastatik lenf nodu
2	3/2	Ardışık bilateral PLT	Ardışık bilateral wedge	5/3
3	1/2	Ardışık bilateral VATS	Wedge rezeksiyon	1/2
4	4/0	Sağ PLT	Sağ üst lobektomi	5/0
5	2/0	Sağ VATS	Wedge rezeksiyon	3/0
6	3/0	Sağ PLT	Wedge rezeksiyon	3/0
7	1/2	Ardışık bilateral VATS	Wedge rezeksiyon	1/2
8	1/0	Sağ VATS	Wedge rezeksiyon	1/0
9	1/0	Sağ PLT	Wedge rezeksiyon	1/0
10	0/1	Sol PLT	Wedge rezeksiyon	0/1
11	1/0	Sağ PLT	Alt lobektomi	1/0
12	1/1	Ardışık bilateral VATS	Wedge rezeksiyon	1/1
13	1/1	Sağ PLT/Sol vats	Wedge rezeksiyon	1/1
14	0/1	Sol PLT	Sol üst lobektomi	0/1
15	0/1	Sol PLT	Sol alt lobektomi	0/1
16	1/0	Sağ PLT	Wedge rezeksiyon	1/0
17	4/0	Sağ VATS	Wedge rezeksiyon	4/0
18	0/1	Sol PLT	Wedge	0/1
19	2/0	Sağ PLT	Sağ üst lobektomi	2/0
20	1/0	Sağ VATS	Wedge rezeksiyon	1/0
21	1/0	Sağ PLT	Sağ üst lobektomi	1/0
22	1/0	Sağ PLT	Wedge rezeksiyon	1/0
23	2/0	Sağ VATS	Wedge rezeksiyon	2/0
24	0/2	Sol PLT	Wedge rezeksiyon	0/3
25	0/1	Sol PLT	Sol üst lobektomi	0/1
26	1/1	Ardışık bilateral PLT	Bilateral wedge rezeksiyon	2/1
27	0/1	Sol VATS	Wedge rezeksiyon	0/1
28	0/1	Sol PLT	Wedge rezeksiyon	0/2
29	1/0	Sağ VATS	Wedge rezeksiyon	1/0

Olgular; hastaliksız yaşam süreleri, evre, ek tedaviler, metastazektominin sağkalıma katkısı ve survilerine göre analiz edilmiş ve sonuçlar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaliksız Yaşam Süresi, Evre, Ek Tedavi Alıp Almamaları Metastazektominin Sağkalıma Katkısı ve Survileri

Hasta	Hys	Evre	Ek tedavi	Sağkalıma katkısı	Survey
1	18 ay	Evre III	KT	24 ay takipte	48 ay takipte
2	20 ay	Evre III	-	10 ay eks	34 ay eks
3	3 ay	Evre III	KT	Katkı sağlanamadı	17 ay eks
4	22 ay	Evre III	KT	2 ay Takipte	26 ay takipte
5	30 ay	Evre I	KT	Takipte	30 ay takipte
6	2 ay	Evre III	KT	13 ay Takipte	35 ay takipte
7	11 ay	EVRE III	KT	Takipte	8 ay takipte
8	15 ay	Evre II	KT	Katkı sağlanamadı	16 ay eks
9	11 ay	Evre II	KT	Takipte	24 ay takipte
10	20 ay	Evre II	KT	Takipte	20 ay
11	31 ay	Evre III	KT	3 ay eks	27 ay eks
12	48 ay	Evre II	KT	Takipte	14 ay
13	70 ay	Evre II	-	3 ay takipte	37 ay
14	24 ay	Evre II	KT	7 ay eks	41 ay eks
15	3 ay	Evre II	KT+RT	5 ay takipte	39 ay takipte
16	70 ay	Evre II	KT	5 ay eks	39 ay eks
17	1 ay	Evre III	KT	20 ay takipte	44 ay takipte
18	1 ay	Evre III	-	7 ay eks	31 ay eks
19	80 ay	Evre I	KT	16 ay takipte	80 ay
20	4 ay	Evre II	-	Katkı sağlanmadı	13 ay eks
21	12 ay	Evre II		23 ay takipte	57 ay
22	18 ay	Evre II	KT	Takipte	27 ay takipte
23	15 ay	Evre II	KT	Takipte	12 ay takipte
24	78 ay	Evre III	KT	1 ay eks	25 ay eks
25	24 ay	Evre II	KT	Katkı sağlanmadı	19 ay eks
26	96 ay	Evre III	KT	60 ay takipte	85 ay takipte
27	108 ay	Evre I	-	Takipte	6 ay takipte
28	1 ay	Evre II	-	Takipte	3 ay takipte
29	9 ay	Evre I	-	Takipte	1 ay takipte

Olgularımız UAMK evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde; evre I 'de 3 olgu (10,3), evre II'de 12 olgu (41,4), evre III'de 14 olgu (48,3) olduğu görülmüş ve Şekil 1'de evrelere göre olgu sayı ve yüzdesi gösterilmiştir.



Şekil 1. Evreler

Preoperatif olarak tüm hastalarda radyolojik olarak metastazla uyumlu 62 nodül (ortalama nodül sayısı 2,1) tesbit edilmiştir. Ameliyat sonrasında tesbit edilen nodül sayısı 68 (ortalama nodül sayısı 2,3) olarak bulunmuştur.

Cerrahi sırasında 24 (%82,7) olguda radyolojik olarak tesbit edilen ile aynı sayıda, 4 (%13,8) olguda daha fazla ve 1 olguda (%3,4) daha az sayıda nodül tesbit edildi.

Nodül dağılımı 22 olguda (% 75,8) tek taraflı, 7 olguda (% 24,2) iki taraflıydı. Primeri karsinom olan 15 olguda (%51,7) ve sarkom olan 2 olguda (%6,9) multipl metastaz mevcuttu.

Postoperatif patolojik inceleme ile tüm olguların metastaz materyallerinde cerrahi sınırları tümör negatif idi.

Ameliyat sırasında makroskopik tutulumu olan 8 olguya mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Bunlardan 1 olgunun (% 3,4) patoloji sonucunda 3 adet hiler lenf nodunda (n1) saptanmıştır.

Olgulardan 7'sine (%24) ameliyat öncesi neoadjuvan tedavi ve 21 olguya ise (%72,4) postoperatif adjuvan KT verilmiştir.

4.1. Sağkalım

Olgularımız yaş, cins, primer tümörlerine ilk tanı aldıkları tarih, hastalıksız yaşam süreleri, evreleri, son kontrol ve ölenler için ölüm tarihlerini de içeren detaylı sağkalım analizleri ile değerlendirilmiş sonuçlar olup Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Sağkalım Analizleri

Hasta No	Yaş	Cins	İlk Tanı	Hastalıksız Yaşam Süresi	Evre	Son Kontrol Tarihi	Eks
1	65	K	27.05.2011	18 AY	III	03.09.2015	0 *
2	50	E	16.08.2011	20 AY	III	03.02.2014	24.02.2014
3	18	E	16.03.2011	3 AY	III	01.12.2011	21.11.2012
4	75	E	07.01.2012	20 AY	III	02.02.2015	0*
5	63	E	25.11.2010	30 AY	I	19.11.2015	0*
6	64	E	08.10.2012	2 AY	III	03.09.2015	0*
7	50	K	05.09.2014	11 AY	III	02.09.2015	0*
8	57	E	06.09.2012	15 AY	II	10.01.2012	24.04.2012
9	61	K	28.01.2013	11 AY	II	02.11.2015	0*
10	55	K	07.08.2012	20 AY	II	10.03.2015	0*
11	66	E	11.12.2007	31 AY	III	10.05.2012	07.11.2012
12	37	K	10.09.2010	48 AY	II	27.07.2015	0*
13	48	E	22.03.2007	70 AY	II	25.07.2015	0*
14	55	E	23.03.2011	12 AY	III	01.10.2013	07.10.2013
15	57	K	25.06.2012	3 AY	II	27.09.2015	0*
16	44	K	10.07.2007	70 AY	II	10.01.2015	10/092015
17	50	E	28.12.2011	3 AY	III	09.07.2015	0*
18	38	K	24.06.2010	1 AY	III	07.08.2010	07.02.2013
19	61	E	12.12.2003	80 AY	I	03.09.2014	0*
20	73	E	24.09.2011	4 AY	II	20.03.2013	25.03.2013
21	70	E	19.03.2010	12 AY	II	20.11.2015	0*
22	68	K	15.03.2012	18 AY	II	28.08.2015	00.01.1900
23	72	E	23.08.2013	15 AY	II	26.09.2015	0*
24	61	E	14.04.2008	78 AY	III	29.07.2011	03.08.2011
25	55	E	20.03.2011	12 AY	III	01.08.2013	01.10.2013
26	56	K	15.12.2000	96 AY	III	19.11.2015	0*
27	56	E	04.05.2006	108 AY	III	18.11.2015	0*
28	51	E	07.07.2014	1 AY	II	30.10.2015	0*
29	57	E	09.02.2015	9 AY	I	21.11.2015	0*

(* : Takip edilen olgular)

Metastazektomi yapılan hastalar 7,8 - 181 ay arasında takip edildi. Ortalama takip süresi 45 +- 16,3 ay olarak hesaplandı.

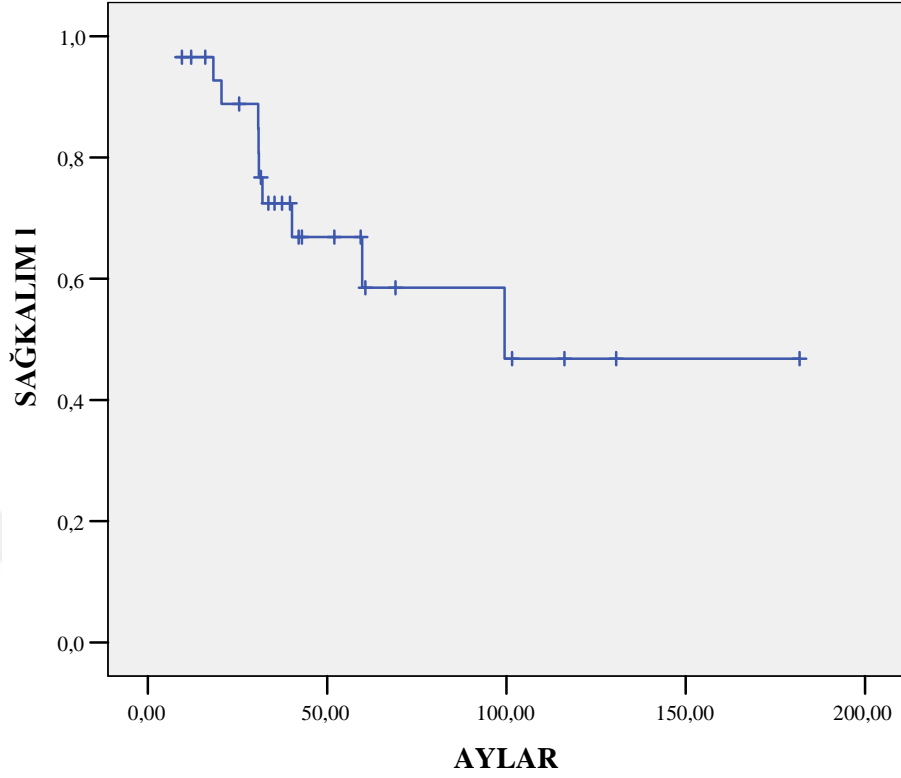
Tablo 11. Survey Tablosu

	Süre	Durum	Sağkalım Süresinin Kümülatif Oranı		Ölüm Oranı	Sağ Kalan Oranı
			Tahmin	Hata Payı		
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17			,669	,098	8	12
18	42,033	sag	.	.	8	11
19	42,967	sag	.	.	8	10
20	52,000	sag	.	.	8	9
21	59,367	sag	.	.	8	8
22	59,767	ext	,585	,116	9	7
23	60,667	sag	.	.	9	6
24	69,067	sag	.	.	9	5
25	99,467	ext	,468	,140	10	4
26	101,567	sag	.	.	10	3
27	116,167	sag	.	.	10	2
28	130,600	sag	.	.	10	1
29	181,733	sag	.	.	10	0

Metastazektomi uygulanan 19 olgu (% 65,5) halen takiptedir ancak 10 olgu (%34,5) kaybedilmiştir.

Şekil 2’de sağkalım eğrisi gösterilmiştir.

TÜM HASTALARDA SAĞKALIM EĞRİSİ



Şekil 2. Tüm Hastalarda Sağkalım Eğrisi

Pulmoner metastazektomi yapılan tüm olgularda 1 yıllık sağkalım %96, 3 yıllık sağkalım %72 ve 5 yıllık sağkalım %58 olarak hesaplandı.

Akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda sağkalıma katkı ortalama 7 ay olarak tespit edildi

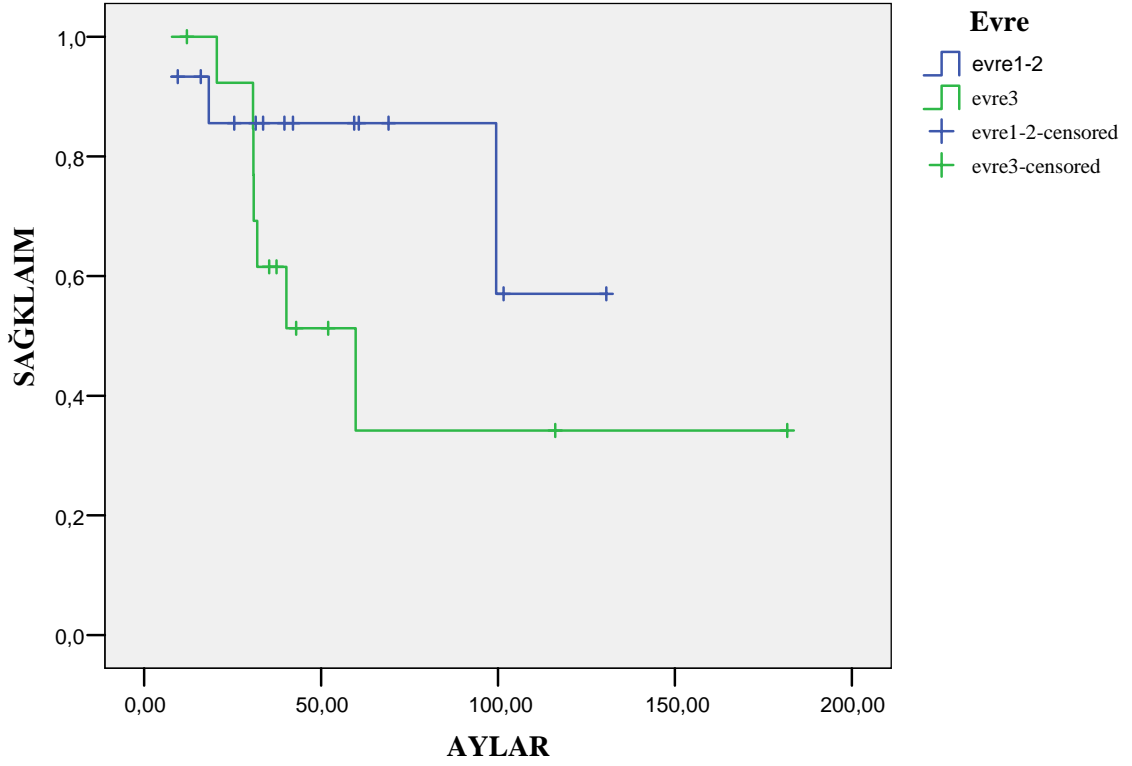
Evrelere göre sağkalım incelendiğinde Evre I'de tüm hastalar halen takipte olup kaybedilen hasta yoktu ve 5 yıllık sağkalım oranı % 100 olarak hesaplandı.

Evre II' de 1 yıllık sağkalım oranı %91,7, 3 yıllık sağkalım oranı %82,5, 5 yıllık sağkalım oranı %%82,5; Evre III' de 1 yıllık sağkalım oranı %92, 3 yıllık sağkalım oranı %61,5, 5 yıllık sağkalım oranı %34,2 olarak hesaplandı.

Evre II'de 12 olgudan 3 tanesi ve evre III'te 7 tanesi ilerleyen takiplerinde kaybedildiler .

Şekil 3'de evrelere göre sağkalım eğrisi göstermiştir.

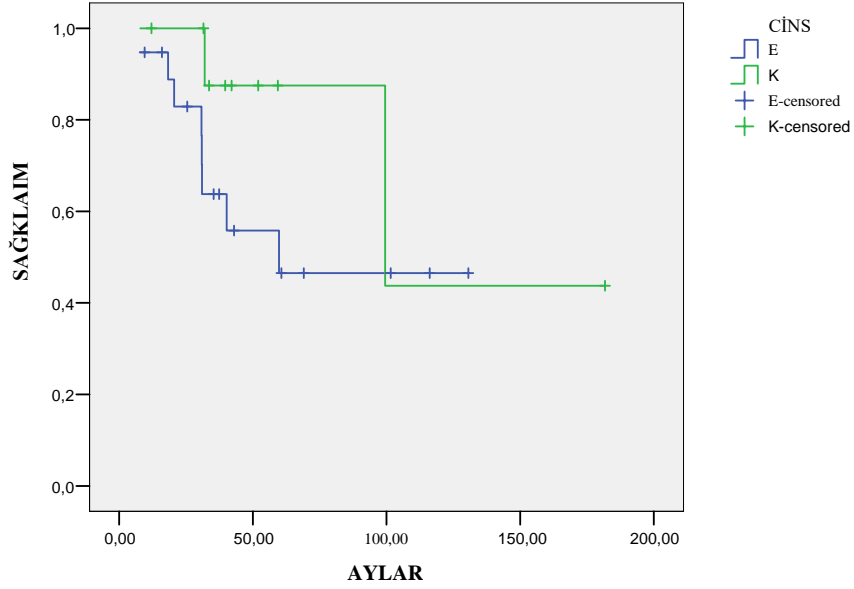
EVRELERE GÖRE SAĞKALIM EĞRİSİ



Şekil 3. Evrelere Göre Sağkalım Eğrisi

Cinsiyete göre sağkalım oranları erkek cinsiyet için 1 yıllık sağkalım %97; 3 yıllık sağkalım %63,8; 5 yıllık sağkalım %46,5, kadın cinsiyet için 1 yıllık sağkalım %100; 3 yıllık sağkalım %87,5; 5 yıllık sağkalım %45 olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi (0,227) Şekil 4’de cinsiyetlere göre sağkalım eğrisi gösterilmiştir.

CİNSİYETE GÖRE SAĞKALIM EĞRİSİ



Şekil 4. Cinsiyete Göre Sağkalım Eğrisi

Primer tümörün histopatolojik dağılımına göre UAMK'nın hesaplamaları ile karşılaştırıldığında sağkalıma katkı; karsinomlarda ortalama 5 ay, sarkomlarda ortalama 16,4 ay olarak hesaplanmıştır. Tek vaka olan germ hücreli tümörde ise sağkalıma katkı sağlanamamıştır.

Tablo 12. Primer Tümörün Histopatolojik Tipine Göre Yıllık Survey

Primer tümör histopatolojik tip	Sarkom	Karsinom	Germ hücreli tümör
5 yıllık survey	%40	%73,5	%0

Çalışmamızda 2 olgunun primer patolojisi meme adenokarsinomu olup (%6,9), 3 hasta prostat adenokarsinom (%10,4), 5 hasta sarkom (%17,3), 1 hasta Renal hücreli karsinom (%3,4), 1 hasta over adenokarsinom(%3,4), 6 hasta kolon adenokarsinom(%20,7), 1 hasta endometrium adenokarsinom(%3,4), 4 hasta mesane adenokarsinom(%13,6), 1 hasta germ hücreli tümör(%3,4), 3 hasta larinks skuamoz hücreli karsinom(%10,4), 2 hasta cilt skuamoz hücreli karsinom(%6,9) olarak tesbit edilmiştir. En yüksek oranda kolon adenokarsinomu, ardından sarkomlar ve üçüncü sıklıkta mesane

karsinomları gelmektedir. Ürolojik karsinomlar topluca ele alındığında %27,6 lık oranla en yüksek paya sahip oldukları görülmektedir.

Metastazektominin sağkalıma katkısı tek tek primer tümörün histopatolojisi ve köken aldığı primer organa göre değerlendirildiğinde; toplam 2 hasta olan meme adenokarsinomlarında 3 yıllık sağkalımın %100 olduğu ve bu olguların takip edildikleri görülmektedir. Bu olgulara yapılan metastazektominin sağkalıma katkısı ortalama 14,5 ay ve ortalama takip süreleri 44 ay olarak hesaplanmıştır.

Toplam 3 hasta olan prostat adenokarsinomunda 3 yıllık sağkalım %33 olup sağkalıma katkı ortalama 8 ay olarak hesaplanmıştır. Bu gruptaki hastalar ortalama 28 ay takip edilmiştir.

Sarkom grubuna giren 5 hastada 5 yıllık sağkalım %40 olup metastazektominin sağkalıma katkısı 16,4 ay olarak hesaplanmıştır. Sarkom tanısı olan hastalar ortalama 12 ay takip edilmişlerdir.

Renal hücreli karsinom grubundaki tek hastanın metastazektomisi 6 ay önce yapılmış olup olgu 6 aydan beri takiptedir. UAMK'nın evreleme istemine göre sağkalıma katkı için gerekli süre henüz tamamlanmadığından hesaplama yapılmamıştır.

Endometrium adenokarsinomu grubundaki tek hastada metastazektomi 20 ay önce yapılmış olup renal hücreli karsinomda olduğu gibi UMK'nın evreleme sistemine göre sağkalım katkı için gerekli süre henüz tamamlanmadığından hesaplanama yapılmamıştır.

Mesane adenokarsinom tanısı olan 4 hastada 5 yıllık sağkalım %75 olup sağkalıma katkı 6 ay olarak hesaplanmıştır. Bu gruptaki hastalar ortalama 80 ay takip edilmişlerdir.

Kolon adenokarsinomu tanısı olan 6 hastada 5 yıllık sağkalım %33 olup ortalama sağkalıma katkı 1,5 ay olarak hesaplanmıştır. Bu gruptaki hastalar ortalama 77 ay takip edilmişlerdir.

Germ hücreli tümör tanısı olan tek hasta metastazektomiden 17 ay sonra keybedilmiş olup sağkalıma katkı sağlanamamıştır.

Larinks skuamoz hücreli karsinom tanısı alan 3 hastada 5 yıllık sağkalım %100 olup sağkalıma katkı 10,3 ay olarak hesaplanmıştır.

Cilt skuamoz hücreli karsinom tanısı alan 1 hastada 3 yıllık sağkalım %100 olup sağkalıma katkı 3 ay olarak hesaplanmıştır.

Tablo 13. Primer Tümörün Özelliklerinde Göre Metastazektominin Surveye Katkısı

Primer tümörün histopatolojik tipi	Lokalizasyonu	Hasta sayısı ve yüzde	5 yıllık Sağkalım oranı	Sağkalıma katkısı	Ortalama takip süresi
Adenokarsinom	Meme	2 (%6,9)	%100	14,5 ay	44 ay
Adenokarsinom	Prostat	3 (%10,4)	%33	8 ay	28 ay
Sarkom	Kemik, yumuşak doku	5 (%17,3)	%40	18 ay	12 ay
RCC	Böbrek	1 (%3,4)	%100	Hesaplanamadı	6 ay
Adenokarsinom	Endometrium	1 (%3,4)	%100	20 ay	20 ay
Adenokarsinom	Mesane	4 (%13,8)	%75	6 ay	8 ay
SCC	Larinks	3 (10),	%100	10,3 ay	36 ay
Germ hücreli tm	Testis	1 (%3,4)	Katkı -	Katkı -	17 ay
Adenokarsinom	Kolon	6 (%20,7)	%33	1,5 ay	7,7 ay
SCC	Cilt	1 (%3,4)	%100	3 ay	36 ay

5. TARTIŞMA

Primer malign tümörlerin akciğer metastazları sistemik metastazlar içerisinde özel bir yere sahiptir. Primer malign tümör cerrahi ve radyoterapi ile lokal olarak tedavi edilse de sistemik metastazlar için uygulanacak tedavi uygulamaları tartışılmaya devam etmektedir (3).

Metastazlar kontrolsüz tümör büyümesiyle beraber hastalığın progresyonundaki hızlı ilerleyişi işaret etmektedir. İzole akciğer metastazları grubuna giren hastalar birden çok organ metastazı bulunan olgulara oranla lokal ve lokal-sistemik tedavi uygulamaları için daha elverişlidir ve bu olgular tedavi edilemez olarak kabul edilmemelidir.

Akciğer metastazı nedeniyle ilk cerrahi girişim 1882'de Weinlechner tarafından yapılmıştır (11). Bu konudaki ilgili ilk klinik çalışma ise Alexander ve Haight tarafından 1947'de yapılmıştır (12,13). Klinik tecrübeler arttıkça akciğer metastazektomisi tümör cerrahisi içerisinde standart hale gelmiştir. Bu tecrübeler ışığında metastazektomi yapılacak olgular için kriterler belirlenmiş, hastaliksız sağkalımın uzatılması ve kür sağlanması amacıyla göğüs cerrahisinin önemli konuları içerisindeki yerini almıştır.

Histopatolojik olarak farklı birçok tümörün pulmoner metastazlarına yapılan metastazektomi ile diğer tedavi yaklaşımlarının karşılaştırıldığı, randomize, prospektif çalışmalarda metastaz cerrahisinin üstünlüğü ortaya konmuştur (105,106).

Sekonder pulmoner neoplazmlarda amaç hastaliksız yaşam süresini uzatmak, sağkalıma katkı sağlamak ve küratif tedavi elde etmektir.

Bizim çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması, yaş, cinsiyet, primer tümör histolojisi, metastatik hastalığın genişliği, cerrahi teknikler ve ek tedavi yaklaşımları açısından heterojenlik tesbit edilmiş ve geniş serilerde dahi uygun bir sınıflandırma yapmanın güç olacağı kanaati oluşmuştur.

Bu faktörler göz önüne alınarak 1997 'de UAMK çok merkezli bir çalışma ile prognostik faktörleri tanımlamıştır. Sekonder pulmoner neoplazm tanısı olan 5206 olguda yapılan bu çalışmada rezektabilite, hastaliksız dönem ve nodül sayısının anlamlı oldukları sonucuna varılarak bu faktörlere göre evreleme sistemi geliştirilmiştir (4).

Bizim çalışmamızda farklı sekonder akciğer neoplazmı nedeniyle opere edilen 29 hastanın yaş, cins, primer tümör özellikleri, sekonder akciğer tümörü özellikleri,

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

Sekonder akciğer neoplazmlarının primer tümörleri tek tek incelendiğinde; UAMK çalışmasında 5206 hastanın %43'ü epitelyal tümör, %42'si sarkom, %7'si germ hücreli tümör, %6'sı malign melanomdu.

Bizim çalışmamızda 29 olgunun % 79,3' ü karsinom, %17,3 'si sarkom, 3,4'ü germ hücreli tümör idi. Çalışmamız UAMK ile benzer şekilde karsinomların çoğunlukta olduğu bir çalışmadır.

Sekoner pulmoner neoplazm olgularının çoğunluğunun asemptomatik olması nedeni ile primer tümörü kontrol altında olan olguların rutin takiplerinde çekilecek PA akciğer grafisi veya toraks BT ile pulmoner metastaz taraması yapılmalıdır.

Primer malignitesi bilinen olgularda pulmoner nodül tesbit edildiğinde ekstra pulmoner metastaz varlığı mutlaka ekarte edilmelidir.

Biz bu çalışmada tüm batın BT, batın USG, karinal BT veya karnial MR, ya da PET /BT ile sistemik tarama yaptık.

Sekonder pulmoner neoplazmlarda, özellikle toraks BT'de tespit edilen nodül sayısının cerrahi esnasında tespit edilen nodül sayısından %50 düşük olduğu bildirilmiştir (107). Çalışmamızda da preoperatif toraks BT'de tesbit edilen toplam nodül sayısı 62 iken postoperatif tümör pozitif nodül sayısı 68 olup Toraks BT'nin tümör pozitif nodül tesbit etmedeki doğruluk oranı %91 olarak bulunmuştur. Bu durumun nedeninin yeni geliştirilen ince kesit ve aksiyel, koronal ve sagittal düzlemde üç boyutlu görüntüleme imkanına sahip teknolojik cihazların kullanılmaya başlanması olduğu düşünülmüştür.

Geri kalan % 9 luk grup düşünülerek cerrahi sırasında dikkatli palpasyon yapılması tesbit edilen tümörlerin tamamının çıkarılmasına imkan verecektir. Ayrıca bu yaklaşım şekli gereksiz remetastazektomiye de önleyecektir.

Genel olarak pulmoner metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalımın %20- 50 oranında olduğu bildirilmiştir (108). Çalışmamızda tüm metastazektomilerden sonra 5 yıllık sağkalım %58 olarak hesaplandıve bu sonuç literatürde yer alandan daha başarılı idi. Buna neden olarak tüm metastatik nodüllerin %91'inin radyolojik tetkiklerle preoperatif olarak tespit edilmesi ve radyolojik olarak tespit edilememiş olduğu

düşünülen nodüllerin ise peropertaif dikkatli bir digital palpasyonla taranmış olmasına bağladık.

Olgularımızda tespit edilen komorbid faktörler dikkatlice gözden geçirilerek kontrol altına alınmıştır. Ayrıca peropertaif ve postopertaif riskler değerlendirilerek önlenebilir olanlara müdahale edilmiş ve kontrol altına alınmıştır.

Çalışmamızda metastazektomiler sonrası ortalama 1 yıllık sağkalım %96,3 ;

3 yıllık sağkalım %72 olarak hesaplandı. Yaptığımız literatür taramasında Okur ve arkadaşları %88,2 ve Dilege ve arkadaşları %50-65 oranlarında 1 yıllık sağkalım bildirmişlerdir. (1,2,9,48) Bulgularımız literatürle uyumluydu.

Yaptığımız çalışmada karsinomlar için ortalama 3 yıllık sağkalım %73,5 iken sarkomlarda %40 olup tek vakamız olan germ hücreli tümörlerde 5 yıllık sağkalımdan söz etmek mümkün olmamıştır. Germ hücreli tümör tanısı alan olgu metastazektomiden 17 ay sonra kaybedilmiştir. Erken kaybın nedeni; hastanın ileri evre (evre III) olması, tümör yükünün yüksek olması, tümör markerlerinin tümünün pozitif olarak tespit edilmesi ve patolojik spesimende yüksek oranda canlı hücre bulunması olarak tesbit edilmiştir. Yine de örneklem grubunun tek vaka olması nedeni ile sağkalıma katkı analizi açısından uygun grup oluşturamamıştır.

Sarkom olgularında 3 yıllık sağkalım oranımız % 40 olup bu oran literatür verikleri ile uyumludur (111). UAMK teşkilatının yaptığı evreleme sistemine göre beklenen sağkalıma ortalama 16,4 ay katkısı olduğu tesbit edilmiştir.

Karsinom, sarkom ve germ hücreli tümör dışında vaka grubumuz olmayıp diğer histopatolojik tipler çalışmamız dışında kalmıştır.

Metastazektomide posterolateral torakotomi ve median sternotomi en sık kullanılan cerrahi yaklaşım metodlardır. Ayrıca sekonder akciğer tümörlerinde torakoskopi ile kolayca tanı konulduğu bildirilmiştir (100). Yapılan başka bir çalışmada ise torakotomi veya median sternotomi uygulanarak tespit edilen nodüllerin VATS ile belirlenemediği görülmüştür (95). Klinik çalışmamızda literatürle benzer şekilde, 29 olguya yapılan 38 cerrahide %63,1 (n=24) oranında posterolateral torakotomi, %36,9 (n=14) oranında VATS tercih edilmiştir. Median sternotomi bu serideki olgularda tercih edilmemiştir. Median sternotomi yerine tüm nodülleri palpe etme olanağımızın daha yüksek olacağı ardışık bilateral posterolateral torakotomi insizyonu kullanılmıştır.

Median sternotomi özellikle posterior ve sol alt lob lokalizasyonlu lezyonlara ulaşım güçlüğü nedeni ile bu serideki olgularda tercih edilmemiştir.

Torakotomi tercih edilen olgularımızın tamamında cerrahi sırasında ayrıntılı manuel palpasyon yapılmıştır.

VATS yapılan olgularda palpasyon yapmak mümkün ancak oldukça zordu. Bu nedenle sadece periferik yerleşimli lezyonları olanlarda VATS tercih edilmiştir.

BT ile tesbit edilen nodül sayısının literatürde peropertaif tesbit edilen nodül sayısından % 22 düşük olduğu hatırlanarak yapılan metastazektomiler sonrasında kliniğimizde yapılan çalışmada literatürden farklı olarak BT' nin gerçek nodül sayısına yaklaşık oranda nodül tespit ettiğini gördük. Bunun nedeni olarak yeni geliştirilen ince kesit ve aksiyel, koronal ve sagittal düzlemde üç boyutlu görüntüleme imkanına sahip tomografi cihazlarını kullanmamız olduğunu düşünmekteyiz.

Metastazektomide farklı rezeksiyon tipleri uygulanmıştır. Cerrahi yapılırken mümkün olduğunca sağlam parankimi korumak esas alınırken cerrahi sınırların güvenli ve tümör negatif olmasından emin olmak gereklidir. Parankimin korunduğu ancak cerrahi sınırların tümör negatif olmadığı olgularda metastazektominin sağkalıma katkısı olmayacaktır. Bu nedenle santral yerleşimli lezyonlarda cerrahi sınırın tümör negatif olmasının diğer rezeksiyon türleri ile mümkün olmayacağı düşünülen olgularda lobektomi yapılmıştır.

Metastazektomi cerrahisinde literatürde bildirilen lobektomi ve pnömonektomi oranları oldukça düşüktür. UAMK'nın 5206 hastalık serisinde lobektomi %21, pnömonektomi %3 oranında bildirilmektedir (4). Santral yerleşimli ve büyük metastazlara sahip hastalarda pnömonektomi gibi major rezeksiyonların mortalitesinin yüksek olabileceği mutlaka hatırlanmalıdır. Çalışmamızda pnömonektomi gerektirecek olgu olmamıştır. Olgularımızın %21'inde lobektomi (n=8) yapılmış olup geri kalanının tamamında wedge rezeksiyon yeterli olmuştur. Lobektomi bir olguda sağ alt lobda multipl (5 adet) metastaz nedeni ile, 2 olguda transtorasik ince iğne aspirasyon biopsi sonucunun adenokarsinom gelmesi ve primer-metastaz ayrımı yapılamaması nedeni ile ve diğer olgularda da tümörün santral olması nedeni ile yapılmıştır ve bu oranlar literatürle uyumludur (112).

Pulmoner metastazektomi güvenle uygulanabilir bir cerrahidir. Literatürde cerrahi mortalitenin %1-2,6 arasında olduğu bildirilmiştir (4). Çalışmamızda

postopertaif dönemde kaybedilen hastamız olmamıştır. Bunun nedeni olarak tüm hastalarımızın postoperatif dönemde en az 1 günlerini sıkı takip edilerek yoğun bakım ünitemizde geçirmesi ve ayrıca preoperatif olarak metastazektomi adaylarının komorbit faktörlerinin de net olarak belirlenmesi ve kontrol altına alınması olduğunu düşünmekteyiz.

Pulmoner metastazektomi uygulanan olgularda prognostik faktörleri belirlemek üzere birçok klinik çalışma yapılmıştır (1,26,48). Günümüzde kabul edilen prognostik faktörler rezektabilite, daha uzun hastalısız yaşam süresi ve daha az sayıda nodül olmasıdır. Sağkalım süreleri primer tümörün histopatolojik tipine göre farklılık gösterir. Bildirilen sağkalım süresi en uzun germ hücreli tümörde en kısa ise malign melanomlu hastalarda olmaktadır. En sık görülen histopatolojik tip olan karsinomlarla sarkomlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (4).

Çalışmamızda sağkalıma katkı süreleri karsinomlu olgularda 5 ay, sarkomlarda 16,4 ay olarak hesaplanmıştır

Olguların tek tek primer organ ve histopatolojik tiplere göre sağkalıma katkıları hesaplandığında; toplam 2 (%6,9) olgu olan meme adenokarsinomlarında 5 yıllık sağkalımın %100 olduğu ve bu gruptaki tüm hastaların takip edildikleri görülmektedir. Burada sağkalıma katkı ortalama 14,5 ay ve ortalama takip süreleri 44 ay olarak hesaplanmıştır Lanza ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları bir çalışmada pulmoner metastazları için rezeksiyon uygulanan meme kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım %50 olarak belirtilmiştir (73). Staren ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları bir çalışmada; meme kanseri olgularının pulmoner metastazları için rezeksiyon uygulanan hastalar, sistemik kemoterapi ve hormon terapisi uygulanan hasta grubuyla karşılaştırılmıştır. Metastazları için komplet rezeksiyon uygulanan hastaların ortalama sağkalımlarının (58 ay) medikal tedavi alan gruptaki hastalara göre (34 ay) daha iyi oldukları bulunmuştur. Meme adenokarsinomlu olgularımızdaki sağkalım oranlarımız literatürdekinden daha fazladır. Çalışmamızda meme karsinomlu olguların takibinde rutin PA akciğer grafilerinin yanı sıra yapılan diğer görüntüleme yöntemleri toraks duvarında yer alan bir organ olması nedeni ile pulmoner parankimi de görüntülemeye olanak sağladığından meme karsinomu metastazlarının erken evrede tanınma şansını yakaladıkları görülmüştür.

Toplam 3 olgu (%10,4)olan prostat adenokarsinomunda 5 yıllık sağkalım %33 olup, sağkalıma katkısı ortalama 8 ay olarak hesaplanmıştır. Bu gruptaki hastalar ortalama 28 ay takip edilmiştir.

Renal hücreli karsinom grubundaki tek hastanın (%3,4) metastazektomisi 6 ay önce yapılmış olup 6 aydan beri takiptedir. UAMK' nın evreleme sistemine göre sağkalım katkı için gerekli süre henüz tamamlanmadığından metastazektominin sağkalıma katkısı hesaplanamamıştır.

Mesane adenokarsinom tanısı olan 4 (%13,8) olguda 5 yıllık sağkalım %75 olup sağkalıma katkı 6 ay olarak hesaplanmıştır. Bu gruptaki hastalar ortalama 8 ay takip edilmişlerdir. Bulgularımız literatür verileri ile uyumludur (113).

Beş yıllık sağkalım komplet rezeksiyon uygulanabilen hastalarda %45, inkomplet rezeksiyonlarda sağkalım ise, %8 olarak bulunmuştur. Birkaç çalışmanın ortak sonucu olarak metastazektomi sonrası sağkalımı etkileyen faktörler metastatik nodül sayısı, lenf nodu tutulumu, hastalısız süre ve komplet rezeksiyon yapılabilmesi olarak bildirilmiştir (100, 101). Bizim çalışmamızda ise literatüre oranla oldukça yüksek sağkalım oranları çıkmıştır.

Mesane, prostat ve renal hücreli karsinom olgularını tek bir grup altında toplamak ve Üroloji grubu hastaları olarak tanımlamak gerekirse toplam 8 olgu sayısı %27,5 lik oranla en fazla olgunun bu grupta olduğu ve en yüksek oranda 5 yıllık sağkalıma sahip oldukları görülmektedir. Yaptığımız çalışmada Üroloji kliniğimizin, takip ettikleri primer neoplazm olgularında rutin PA akciğer grafilerinde pulmoner nodülleri tesbit edebildiklerini ve ayrıca çekilen batın CT 'lerin üst kesitlerine giren pulmoner parankimde tesadüfen tespit edilen nodülleri dikkate aldıkları görülmüştür.

Sarkom grubuna giren 5 olguda (%17,3) 5 yıllık sağkalım %40 olup metastazektominin sağkalıma katkısı 16,4 ay olarak hesaplanmıştır. Sarkom tanısı olan hastalar ortalama 12 ay takip edilmişlerdir. Casson ve arkadaşları 1992 yılında sarkomlar için pulmoner metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranlarını %25 olarak bildirmiş olup bizim çalışmamızda daha yüksek oranda sağkalım oranı tesbit edilmiştir (114). Çalışmamızda remetastazektomiler en fazla sarkom grubunda yapılmış olup tek seferde en fazla sayıda nodül de bu grupta çıkarılmıştır. Burada rezidü tümör bırakılmamasının sağkalımı olumlu etkilediğini düşünmekteyiz.

Endometrium adenokarsinomu grubundaki tek olguda (%3,4) metastazektomi 20 ay önce yapılmış olup renal hücreli karsinomda olduğu gibi UAMK'nın evreleme sistemine göre gerekli süre henüz tamamlanmadığından metastazektominin sağkalıma katkısı hesaplanamamıştır. Ayrıca tek olgu olması nedeni ile örnekleme için yeterli grup oluşturulamamıştır.

Kolon adenokarsinomu tanısı olan 6 (%20,7) olguda 5 yıllık sağkalım %33 olup ortalama sağkalıma katkı 1,5 ay olarak hesaplanmıştır. Bu gruptaki hastalar 7,7 ay takip edilmişlerdir. Kolorektal tümörlü akciğer metastazlı olgularda metastazektomi ile 5 yıllık sağkalım %20-50 arasında değişmektedir. Yaş, cinsiyet, primer tümörün yerleşim yeri ile evresinin metastaz rezeksiyonundan sonra sağkalıma etkisi yoktur (55-57). Bu gruptaki çalışmamız da literatürle uyumludur. Bu gruptaki olguların birkaçında takipte çekilen batın CT 'lerin üst kesitlerine giren pulmoner parankimal nodüller tesadüfen tesbit edilmiştir.

Germ hücreli tümör tanısı olan tek olgu (%3,4) metastazektomiden 17 ay sonra kaybedilmiş olup sağkalıma katkı sağlanamamıştır.

Larinks skuamoz hücreli karsinom tanısı alan 3 (%10,4) olguda 5 yıllık sağkalım %100 olup sağkalıma katkı 10,3 ay olarak hesaplanmıştır. Bu olgularda metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları literatürde %29- 43 olarak bildirilmiştir (3). Bu gruptaki sonuçlarımız literatürde verilenlerden oldukça iyidir.

Cilt skuamoz hücreli karsinom tanısı alan 1 olguda (%3,4) 1 yıllık sağkalım %100 olup sağkalıma katkı 3 ay olarak hesaplanmıştır. Bu grupta tek hasta olması nedeni ile literatürle mukayese yapılmamıştır.

Dikkati çeken bir diğer konu primer jinekolojik malignansilerin pulmoner metastazları grubunun çalışmamızda oldukça az sayıda yer teşkil etmekte, buna karşı üroloji (prostat, mesane, böbrek) ve genel cerrahi grubu (kolorektal, meme, tiroid) daha fazla olgu sayısı ile yer bulmaktadır. Buna neden olarak bazı kliniklerin pulmoner metastazektomilerin surviye katkı konusundaki tutucu yaklaşımlarının rolü olabilir kanaatindeyiz.

Yapılan çalışmalarda nodül sayısı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak nodül sayısı ve hastalısız yaşam süresinin birlikte ele alınarak hesaplandığı UAMK'nin prognostik faktörler esas alınarak oluşturduğu evreleme sistemine göre evre ilerledikçe prognozun kötüleştiği bildirilmiştir (4). Çalışmamızda 5

yıllık sağkalım oranları evre I'de % 100, evre II'de 91,7 ve evre III'de %50 olarak hesaplanmış olup literatürde verilen oranlardan daha iyidir. Bu özellikle yeni teknolojiye sahip görüntüleme yöntemleri ile tesbit edilen nodüllerin doğruluk oranının yüksek olması ve bizim peroperatif olarak tespit ettiğimiz ilave nodüllerin eksizyonu ile ilişkilidir. Bu evreleme sistemi yaygın olarak kullanım görmemekle beraber yeni klinik çalışmalar doğrultusunda geliştirilebilecek henüz alternatifi olmayan bir sistem olarak düşünülmektedir.

Sarkom ve melanomlarda fazla olmak üzere metastazektomi sonrası nüksler görülebilmektedir. Bu olgularda metastazektomi kriterleri sağlanabiliyorsa remetastazektomiler yapılabilir (1,4). Çalışmamızda %10,6 olguda (n=4) remetastazektomi yapılmış ve sürviye ortalama 4,5 ay katkı sağlanmıştır.

Nodül çaplarının da sağkalımla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar vardır. Henüz bu konu ile ilgili bir fikir birliği yoktur (41). Nodüllerin tek ya da bilateral dağılımının da sağkalımı etkilemediği bildirilmektedir (1).

Yaptığımız çalışmada cinsiyetin prognoza etki etmediği tesbit edilmiştir.

Sekonder akciğer tümörlerinde kemoterapinin yararı tartışmalıdır. Meme tümörleri ve germ hücreli tümörler kemoterapiye duyarlı tümörler iken kolorektal kanserler, bazı jinekolojik maligniteler, baş-boyun tümörleri, renal hücreli kanserler, malign melanom, osteosarkom ve yumuşak doku tümörleri kemoterapiye dirençli tümörlerdir. Kemoterapi uygulamaları yeterince gelişmiş değilken sekonder akciğer tümörlerinde cerrahi ilk seçenek olarak uygulanırdı. (28-30) Günümüzde kemoterapiye duyarlı tümörlerde kemoterapi ilk tedavi seçeneği olmaktadır (115, 116). Buna rağmen kemoterapiye duyarlı tümörlerde de cerrahi tedavinin etkin olduğu düşünülmektedir. Staren ve arkadaşları meme kanserli akciğer metastazı olan olgularda yaptıkları çalışmada cerrahi rezeksiyon uygulanan ve sistemik kemoterapi ile beraber hormonal tedavi uygulanan hastaları karşılaştırmışlardır (48). Özellikle tek nodülü olan hastalarda cerrahi rezeksiyonun sağkalıma katkısının medikal tedaviye göre oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (117).

Kemoterapiye dirençli tümörlerde cerrahi en etkin tedavi yöntemidir. Akciğer metastazektomisi sonrası adjuvan tedavi konusunda randomize bir çalışma yoktur. Ancak çalışmamızda cerrahi sonrası özellikle multiple metastazlı hastalarda adjuvan KT, RT ya da KT+RT uygulanmıştır.

Metastatik nodüllerin tamamı radyolojik olarak tesbit edilemediğinden olgularda intraoperatif olarak akciğerin değerlendirilmesi dikkatle yapılmalı ve ek nodül varlığı araştırılmalıdır.

Bizim çalışmamızda sağkalımı belirleyen esas faktörlerin tümör histopatolojisi ve hastalığın yaygınlık derecesi olduğu düşünülmektedir.



6. SONUÇLAR

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

2. Sekonder pulmoner neoplazmlar çoğunlukla asemptomatiktir ve sıklıkla rutin radyolojik takiplerde saptanır.

3. Akciğer metastazlarının tespitinde en değerli radyolojik tetkikler PAAG ve toraks BT'dir.

4. Pulmoner metastazektomide amaç mümkün olduğunca sağlam parankim parankim dokusunun korunarak cerrahi sınırları tümör negatif olan güvenli rezeksiyon yapmaktır.

5. Pulmoner metastazektomide cerrahi yaklaşım şekilleri, nodüllerin sayı ve lokalizasyonuna göre belirlenmelidir. Bütün nodüllerin çıkarılması esas olduğundan gereğinde iki seanslı girişimler de yapılabilir.

6. Radyolojik olarak varlığı ortaya koyulan nodüller operasyon sırasında da ortaya koyulmalı, bunun dışında radyolojik olarak tesbit edilemeyen nodüllerin var olabileceği de akılda tutularak dikkatli manuel papasyon yapılmalı ve tespit edilen tüm nodüller çıkarılmalıdır.

7. Metastazektomi sonrası en iyi prognoz tek nodülü olan olgularda sağlanmaktadır.

8. Hastaliksız sürenin uzun olması metastazektomilerde prognozu olumlu etkileyen faktördür.

9. Evre sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktördür.

10. Sekonder pulmoner neoplazmlarda cinsiyet metastazektominin sürviye katkısını etkilememektedir.

11. Primer tümörün histopatolojik türü de sekonder pulmoner neoplazmlarda pulmoner metastazektomi sonrası sağkalımı etkileyen önemli prognostik faktörlerden biridir.

12. Malignite ile ilgili tüm uzmanlık dallarında, primeri kontrol alınmış tümör olgularında mutlaka akciğerleri değerlendirmeye yönelik görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalı, izole pulmoner metastaz olasılığı tesbit edildiğinde, göğüs cerrahisinin görüşü alınarak metastazektomi kriterlerini sağlayan olgular cerrahiye verilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Pastorino U, Friedel G, Buyse M, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, Mc Cormack P, Pass H, Putnam JB, Toomes H. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 113,37-49.
2. Putnam JB Jr. Secondary Tumors of The Lung. In Shields TW, Locicero J, Ponn RB, editors. *General Thoracic Surgery.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 1831-62.
3. Yüksel M, Kalaycı G. Metastatik akciğer tümörleri. İn: Yüksel M, Kalaycı G (eds). *Göğüs Cerrahisi.* İstanbul: Bilmedya Grup, 2001: 307-328.
4. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 1111-1114.
5. Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1910-1918.
6. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol.* 2005; 10:81-5.
7. Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I, Kimchi ET, Reed MF, Mahraj RP. Indications and approach to surgical resection of lung metastases. *J Surg Oncol* 2010;102:187–95.
8. Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta Detal. 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Oncol* 2011
9. Okur E, Cankurtaran M, Baysungur V, Kır A, Halezeroğlu S, Atasalihi A. Metastatik Akciğer Tümörlerinde Cerrahi Tedavi *Toraks Dergisi* 2002;3:132-7. 55
10. Enön S, Özdemir N. Akciğerin Metastatik Tümörleri. Ökten G, Güngör A. editörler. *Göğüs Cerrahisi* 2003;1111-22.
11. Weinlechner JW. Zur kasuistik der tumoren an der brustwand and deren behandlung.(Resektion der rippen, Eröffnung der Brusthohle, partielle Entfernung der Lungen). *Wien Med Wochenschr* 1882; 32: 589
12. Divis G. Ein Beitrag zur operativen Behandlung der Lungengeschwultse. *Acta Chir Scand* 1927; 63: 329.

13. Torek F. Removal of metastatic carcinoma of the lung and mediastinum: suggestions as to technic. *Acta Surg* 1930; 27: 1416
14. Ayarra Jarne J, Jimenez Merchan R, Congregado Loscertales M, Giron Arjona JC, Gregorio Gallardo Valera G, Trivino Ramirez AI, et al. Cirugía de metastasis pulmonares en 148 pacientes. Analisis de sus factores pronosticos. *Arch Bronconeumol*.2008;44:525-30.
15. Stetler WG, Kleiner DE. Molecular biology of cancer: Invasion and metastases. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA editors. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 123-36.
16. Fischer ER, Fischer B. Circulating cancer cells and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1976; 1: 87.
17. Schirmacher V. Experimental approaches, theoretical concepts, and impact for treatment strategies. *Adv Cancer Res* 1985; 43: 1-73.
18. Snyder BJ, Pugatch RD. Imaging characteristics of metastatic diseases to the chest. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8: 29-33.
19. Gross BH, Glazer GM, Bookstein FL. Multiple pulmonary nodules detected by computed tomography: diagnostic implications. *J Comput Assist Tomogr*. 1985; 9: 880-5.
20. Chaudri MR. Cavitory pulmonary metastases. *Thorax* 1970; 25: 375-81.
21. Mery CM, Pappas AN, Bueno R: Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest* 125:2175-81, 2004.
22. Lonneux M, Reffad AM, Detry R, Kartheuser A, Gigot JF, Pauwels S. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 915-21.
23. Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JC; Bingham JB, McKee PH, Fletcher CD, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80; 441-7.
24. Putnam JB. Pulmonary Metastases. In: Franco KL, Putnam JB, editors. *Advanced Therapy In Thoracic Surgery*. Ontario: BC Decker Company; 1998: 117-26.
26. Beattie EJ, Harvey JC, Marcove R, Martini N. Results of multiple pulmonary resections for metastatic osteogenic sarcoma after two decades. *J Surg Oncol*. 1991 Mar;46(3):154-5.
25. Pastorino U, Gasparini M, Tavecchio L, et al. The contribution of salvage surgery to the management of childhood osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1357-62.

26. Beattie EJ, Harvey JC, Marcove R, Martini N. Results of multiple pulmonary resections for metastatic osteogenic sarcoma after two decades. *J Surg Oncol*. 1991 Mar;46(3):154-5.
27. Skinner KA, Eilber FR, Holmes EC, et al. Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Arch Surg* 1992; 127: 1065-70.
28. Yevich S, Gaspar N, Tselikas L, Brugières L, Pacquement H, Schleiermacher G, Tabone MD, Pearson E, Canale S, Muret J, de Baere T, Deschamps F. *Ann Surg Oncol*. 2016 Apr;23(4):1380-6. doi: 10.1245/s10434-015-4988-z. Epub 2015 Nov 20.
29. Avril P, Duteille F, Ridet P, Heymann MF, De Pinieux G, Rédini F, Blanchard F, Heymann D, Trichet V, Perrot P.
30. Roth JA, Putnam JB Jr, Wesley MN, Rosenberg SA. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer*. 1985 Mar 15;55(6):1361-6. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Mar;137(3):865-75.
31. Kayton ML, Huvos AG, Casher J, Abramson SJ, Rosen NS, Wexler LH, Meyers P, LaQuaglia MP. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg*. 2006 Jan;41(1):200-6; discussion 200-6.
32. 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.
33. Brennan B, De Salvo GL, Orbach D, De Paoli A, Kelsey A, Mudry P, Francotte N, Van Noesel M, Bisogno G, Casanova M, Ferrari A. Outcome of extracranial malignant rhabdoid tumours in children registered in the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma2005 Study-EpSSG NRSTS 2005.
34. Casson AG; Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtrey M, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992; 69: 662-8 60
35. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, Nielsen OS, Boudinet A, Tursz T, Schmitz PI. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients *Cancer*. 1996 Feb 15;77(4):675-82.

36. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, et al. Patterns of recurrence in patients with high grade soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3: 353-66.
37. Franco CEG, Algarra SM, Ezcurra AT, Guillen-Grima F, Mindan JP, Buxalleu U WT. Long-term results after resection for soft tissue sarcoma pulmonary metastases. *Interac Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9:223-6, doi: 10.1510/icvts.2009.204818.
38. Pastorino U, Valente M, Gasparini M, Azzarelli A, Santoro A, Alloisio M, Ongari M, Tavecchio L, Ravasi G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005
39. Putnam JB Jr. Suell DM, Natarajan G, Roth JA. Extended resection of pulmonary metastases: is the risk justified? *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1440-6.
40. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Guzzardella GA, Balladelli A, Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005.
41. Kobayashi H, Mochizuki H, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Ohya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Sugihara K. Timing of relapse and outcome after curative resection for colorectal cancer: a Japanese multicenter study. *Dig Surg* 2009; 26:249-255.
42. Blalock SJ, DeVellis BM, Afifi RA, Sandler RS. Risk perceptions and participation in colorectal cancer screening. *Health Psychol.* 1990;9(6):792-806.
43. Gilbert JM, Jeffrey I, Evans M, Kark AE. Sites of recurrent tumor after 'curative' colorectal surgery: implications for adjuvant therapy. *Br J Surg* 1984; 71: 203-5.
44. Robinson BJ, Rice TW, Strong SA, Rybicki LA, Blackstone EH. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Jan;117(1):66-75; discussion 75-6.
45. Murata S, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Sugihara K. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer.* 1998 Sep 15;83(6):1086-93.
46. Ike H, Shimada H, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Tanaka K. Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2002 Sep; 89(9):1164-8.
47. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS, Magni E, Casiraghi M, Solli P, Petrella F, Gasparri R, Galetta D, Borri A, Donghi S, Veronesi G, Spaggiari L. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. *Ann Thorac Surg.* 2014 Oct ;98(4):1238-45. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.048. Epub 2014 Aug 5.

48. 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 Dec; 18(6):671-6; discussion 676-7.
49. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Tötsch M, Stamatis G. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Dec;34(6):1228-34. Epub 2008 Sep 27. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated?
50. Charalabopoulos K, Dalavaga Y, Stefanou D, Charalabopoulos A, Bablekos G, Constantopoulos S. Direct endobronchial metastasis is a rare metastatic pattern in breast cancer. *Int J Clin Pract.* 2004 Jun ;58(6):641-4.
51. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Torosian M, Goldstein L. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 1; 47(4):883-94.
52. Lv X, He J, Shen Y, Zheng H. Malignant pleural and pericardial effusions and meningeal infiltrates without othermetastases in breast cancer: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2016 May;4(5):855-858. Epub 2016 Mar 2.
53. Lanza LA, Natarajan G, Roth JA, Putnam JB Jr. Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg.* 1992 Aug;54(2):244-7; discussion 248.
54. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber LP. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg.* 1992 Nov ;127(11):1282-4.
55. Carsky S, Ondrus D, Schnorrer M, Majek M. Germ cell testicular tumors with lung metastases: chemotherapy and surgical treatment. *Int Urol Nephrol* 1992; 24: 305-11.
56. Liu D, Abolhoda A, Burt ME, Martini N, Bains MS, Downey RJ, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1709-14.
57. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastasis. *Ann Thorac Surg* 2002; 73 (4): 1082-7.
58. Barney JD, Churchill EJ. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis of the kidney with metastasisto the lung: cured by neprectomy and lobektomy. *J Urol* 1939;42:269-276.
59. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2002 Nov;74(5):1653-7.

60. Friedel G, Hürtgen M, Penzenstadler M, Kyriass T, Toomes H. Resection of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 1999 Mar-Apr;19(2C):1593-6.
61. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg.* 2002 Apr;73(4):1082-7.
62. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1512 patients with distant metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;12:694
63. Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 743-8.
64. Ollila DW, Morton DL. Surgical resection as the treatment of choice for melanoma metastatic to the lung. *Chest Surg Clin North Am* 1998; 8: 1183-96.
65. Chaussende A, Hermant C, Tazi-Mezalek R, Favrolt N, Hureaux J, Fournier C, Lorut C, Paganin F, Ngo MT, Vandemoortele T, Anevlavis S, Froudarakis ME, Vergnon JM; GELF Endobronchial Metastases from Melanoma: A Survival Analysis. (Group d'Endoscopiede Langue Française). *Clin Respir J.* 2016 Jan 20. doi: 10.1111/crj.12456.
66. Ulivieri A, Cardillo G, Manente L, Paone G, Mancuso AP, Vigna L, Di Stasio E, Gasbarra R, Girlando S, Leone A. Molecular characterization of a selected cohort of patients affected by pulmonary metastases of malignant melanoma: Hints from BRAF, NRAS and EGFR evaluation. *Oncotarget.* 2015 Aug 14;6(23):19868-79.
67. Nibu K, Nakagawa K, Kamata S, Kawabata K, Nakamizo M, Nigauri T, et al. Surgical treatment for pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1997; 18: 391-5.
68. Shiono S, Kawamura M, Sato T, Okumura S, Nakajima J, Yoshino I et al. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:856–60.
69. Zhang Z, Yang XF, Huang KQ, Ren L, Gou WF, Shen DF, Zhao S, Sun HZ, Takano Y, Zheng HC. The clinicopathological significances and biological functions of parafibromin expression in head and neck squamous cell carcinomas.
70. Kumar J, Ilancheran A, Ratnam SS. Pulmonary metastases in gestational trophoblastic disease: a review of 97 cases. *Br J Gynecol* 1988; 95: 70-4.
71. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL Jr. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 202-5.

72. Spunt SL, McCarville MB, Kun LE, Poguette CA, Cain AM, Brandao L, et al. Selective use of whole-lung irradiation for patients with Ewing sarcoma family tumors and pulmonary metastases at the time of diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 93-8.
73. Bacci G, Briccoli A, Rocca M, Ferrari S, Donati D, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep* 2003; 14: 1126-34.
74. Parambil JG, Aughenbaugh GL, Pereira TC, Gillespie DJ, Ryu JH. Solitary pulmonary metastasis presenting 20 years after primary resection of Wilms tumor. *Mayo Clin Proc* 2005;80(11):1514-6.
75. Owens CM, Veys PA, Pritchard J, Levitt G, Imeson J, Dicks-Mireaux C. Role of chest computed tomography at diagnosis in the management of Wilms' tumor: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2768-73.
76. Raciborska A, Bilka K, Rychłowska-Pruszyńska M, Duczkowski M, Duczkowska A, Drabko K, Chaber R, Sobol G, Wyrobek E, Michalak E, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W. Management and follow-up of Ewing sarcoma patients with isolated lung metastases. *J Pediatr Surg*. 2015 Nov 24. pii: S0022-3468(15)00767-8. doi: 0.1016/j.jpedsurg.2015.11.012.
77. Spunt SL, McCarville MB, Kun LE, Poguette CA, Cain AM, Brandao L, et al. Selective use of whole-lung irradiation for patients with Ewing sarcoma family tumors and pulmonary metastases at the time of diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 93-8.
78. García Franco CE, Torre W, Tamura A, Guillén-Grima F, San-Julian M, Martín-Algarra S. Long-term results after resection for bone sarcoma pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1205–8.
79. Ferguson WS, Haris MB, Goorin AM, Gebhardt MC, Link MP, Shochat SJ. Presurgical window of carboplatin and surgery and multidrug chemotherapy for the treatment of newly diagnosed metastatic or unresectable osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 340-8.
80. Rizzoni WE, Pass HI, Wesley MN, Rosenberg SA, Roth JA. Resection of advanced thoracic malignancies requiring cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 47-52.
81. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcoma and carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 83: 129-146.

82. Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Oncol* 2011.
83. Skinner KA, Eilber FR, Holmes EC, et al. Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Arch Surg* 1992; 127: 1065-70.
84. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, et al: Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121:657-67, 2001
85. Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, et al: Long term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 65:909-12, 1998
86. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 214-8.
87. Weinlechner JW. Zur kasuistik der tumoren an der brustwand and deren behandlung.(Resektion der rippen, Eröffnung der Brusthöhle, partielle Entfernung der Lungen). *Wien Med Wochenschr* 1882; 32: 589
88. Rusch VW: Pulmoner metastasectomy: Current indications. *Chest* 107:3225-31S, 1995 57.
89. Eichfeld U, Tannapfel A, Steinert M, Friedrich T. Evaluation of ultracision in lung metastatic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 1181-4.
90. Johnston MR. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 516-22.
91. Roth JA, Pass HI, Wesley MN, White D, Putnam JB, Seipp C. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1986;42:134-8.
92. Bains MS. Thoracic surgery via clamshell or median sternotomy incision. In Franco KL, Putnam JB Jr(eds): *Advanced Therapy in Thoracic Surgery*. Hamilton, EC: Decker, 1998: 54-62.
93. McCormak PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 216-7.
94. McCormak PM, Ginsberg KB, Bains MS, et al: Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 56:863-5; discussion 865-6, 1993.
95. Koong HN, Pastorino U, Gingsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2039-43.

96. Putnam JB Jr, Suell DM, Natarajan G, Roth JA. Extended resection of pulmonary metastases: is the risk justified? *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1440-6.
97. Vaporciyan AA, Rice D, Correa AM, Walsh G, Putnam JB, Swisher S, et al. Resection of advanced thoracic malignancies requiring cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2002; 22: 47-52.
98. Internullo E, Cassivi SD, Raemdonck DV, Friedel G, Treasure T. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol*. 2008; 3:1257-66.
99. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatis G. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:167-72.
100. Poncelet AJ, Lurquin A, Weynad B, Humblet Y, Noirhomme P. Prognostic factors for long-term survival in patients with thoracic metastatic disease: a 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 31:173-80.
101. Dolezel J, Jedlicka V, Pestál A, Szkorupa M, Vodicka J, Veselý K, Zvoníček V, Capov I. *Rozhl Chir*. [Rates of metastatic affections of mediastinal nodes during pulmonary metastasectomy]. 2011 Nov;90(11):653-5. Czech.
102. Younes RN, Gross JL, Taira AM, Martins AAC, Neves GS. Surgical resection of lung metastases: results from 529 patients. *Clinics* 2009; 64:535–41.
103. Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35:786-91.
104. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, et al. Patterns of recurrence in patients with high grade soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3: 353-66.
105. Abecasis N, Cortez F, Bettencourt A, Costa CS, Orvalho F, Almedia JM. Surgical treatment of lung metastases: prognostic factors for long-term Survival *J Surg Oncol*. 1999; 72: 193-8.
106. Kaira K, Okumura T, Ohde Y, Takahashi T, Murakami H, Oriuchi N. Correlation between ¹⁸F-FDG uptake on PET and molecular biology in metastatic pulmonary tumors. *J Nucl Med* 2011;52:705–11.
107. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, Cesario A, Galetta D, Macis G, et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:1111-4.

108. Venn GE, Sarin S, Goldsraw P. Survival following pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989;3: 105-9.
109. Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, et al: Long term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 65:909-12, 1998
110. 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.
112. Koong HN, Pastorino U, Gingsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy.
113. Kim T, Ahn JH, You D, Jeong IG, Hong B, Hong JH, Ahn H, Lee JL. *Clin Genitourin Cancer. Pulmonary Metastasectomy Could Prolong Overall Survival in Select Cases of Metastatic Urinary Tract Cancer* 2015 Aug;13(4):e297-304. doi: 10.1016/j.clgc.2015.04.013. Epub 2015 May 2.
114. 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
115. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995;107:322-32.
116. Toner GC, Panicek DM, Helan RT, Geller NL, Lin SY, Bajorin D, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;8: 1683-94.
117. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber P. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992; 127:1282-4.