

Akciğer metastazı rezeksiyonunun sonuçları ve prognostik faktörler

Results of resection of pulmonary metastasis and prognostic factors

Gökçe Cangel,¹ Akif Turna,¹ Ahmet Demirkaya,¹ Hasan Tüzün,² Kamil Kaynak,¹ Özkan Demirhan³

Araştırma yapılan kurum:

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazar adresleri:

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ¹Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, ²Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, metastazektominin sağkalım sonuçları ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörler araştırıldı.

Çalışma planı: Ocak 2004 ile Mart 2012 tarihleri arasında, kliniğimizde metastatik akciğer hastalığı nedeni ile ameliyat edilmiş toplam 85 hasta (44 erkek, 41 kadın; ort. yaş 51 yıl; dağılım, 15-85 yıl) retrospektif olarak incelendi. Klinik ve radyolojik bulguların cerrahi sonrası sonuçlara olan muhtemel etkileri değerlendirildi.

Bulgular: Seksen beş hastaya toplam 118 cerrahi işlem uygulandı. En sık uygulanan girişim; 104 hastaya (%88) torakotomi idi. İkinci en sık uygulanan girişim ise, 12 hastada (%10) video yardımcı torakoskopik cerrahi idi. Akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda üç yıllık sağkalım oranı %85, beş yıllık sağkalım oranı ise %62.5 idi. Üç yıllık sağkalım primer karsinomlu hastalarda %76, karsinom olmayanlarda ise %37 olarak tespit edildi. Kolorektal karsinomlu hastalarda lenf nodu tutulumunun anlamlı bir prognostik faktör olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Meme karsinomunun akciğer metastazı nedeni ile ameliyat edilmiş hastalarda ortalama sağkalım 35 ± 2.1 ay, iki yıllık sağkalım ise %50 olarak bulundu.

Sonuç: Akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda iyi sağkalım oranı elde edilebilir. Sağkalımı belirleyen esas prognostik faktörün, primer tümörün histopatolojisi olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Akciğer; metastazektomi; metastaz; sağkalım.

Background: In this study, we investigated the survival outcomes of metastasectomy and prognostic factors affecting survival.

Methods: Between January 2004 and March 2012, a total of 85 patients (44 males, 41 females; mean age 51 years; range 15 to 85 years) who were operated for metastatic lung disease in our clinic were retrospectively analyzed. Possible effects of clinical and radiological findings on postoperative outcomes were assessed.

Results: A total of 118 surgical procedures were performed in 85 patients. Thoracotomy was the most common intervention performed in 104 patients (88%). The second most frequent intervention was video-assisted thoracoscopic surgery in 12 patients (10%). Three-year survival rate was 85%, while five-year survival rate was 62.5% in patients undergoing lung metastasectomy. Three-year survival was found to be 76% in patients with primary carcinoma and 37% in non-carcinoma patients. Lymph node involvement was not found to be a prognostic factor in patients with colorectal carcinoma ($p>0.05$). The mean survival was 35 ± 2.1 months and two-year survival was 50% in patients who were operated for metastatic lung disease of breast carcinoma.

Conclusion: Good survival rates can be achieved in patients undergoing lung metastasectomy. We believe that histopathology of the primary tumor is the main prognostic factor for survival.

Keywords: Lung; metastasectomy; metastasis; survival.



Akciğerin metastatik tümörleri, akciğer dışı herhangi bir organdan kaynaklanan ve hematogen veya lenfojen yollar ile akciğerlere yerleşen tümörlerdir.

Akciğer birçok malignite için en sık rastlanan metastaz bölgesidir. Özellikle gastrointestinal sistem maligniteleri ve osteosarkomlar sıklıkla akciğere metastaz yapar.^[1] Primer tümörü kontrol altında olan ve sadece akciğer metastazı bulunan hastalarda yapılan metastazektomi ameliyatının sağkalım ve yaşam kalitesi açısından yarar sağladığı bildirilmiştir.^[2,3] Akciğer metastazektomileri ile ilgili ve Uluslararası Akciğer Metastazı Kayıtları Merkezi'nin yaptığı çok katımlı geniş bir çalışmada, rezektabilitenin, hastaliksız geçen sürenin ve nodül sayısının en önemli prognostik faktörler olduğu vurgulanmıştır.^[4] Metastazektomi için uygun olgular; olguda cerrahi girişim için risk faktörü olmaması, primer malignitenin kontrol altında olması, akciğer dışı metastaz olmaması, eğer varsa cerrahi veya diğer bir tedavi yöntemi ile kontrol edilebilecek durumda olması, lezyonların her iki akciğerde bulunması halinde bile tamamının rezeke edilebileceğinin düşünülmesi şeklinde belirtilmiştir.^[5,6]

Ancak, metastazektomi yapılan olgularda, hangi ameliyat şeklinin en uygun olduğu, iki taraflı metastazektominin aynı zamanlı mı yoksa ayrı zamanlarda mı olacağı, meme karsinomuna akciğer metastazektomisinin yararı olup olmadığı, videotorakoskopik rezeksiyonların uygun olup olmadığı gibi tam açıklığa kavuşmamış birçok nokta bulunmaktadır. Çalışmamızdaki amaç, retrospektif olarak göğüs cerrahisi kliniğimizde ameliyat edilen hastalarda akciğere olan metastazları irdeleyerek, metastazektomiden yarar görebilecek hastaları belirlemek ve metastazektomi yapılmış hastalarda, lenf nodu tutulumu, metastaz sayısı, hücre tipi ve hastaliksız dönem gibi parametrelerin etkisini irdelemektir. Ayrıca çalışmamızda, yararı tartışmalı olan akciğere metastaz yapmış olan hastalarda meme tümörü rezeksiyonunun, sağkalım oranlarını bulmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 2004 ila Mart 2012 tarihleri arasında, kliniğimizde akciğerde saptanan metastaz nedeni ile ameliyat edilmiş olan 85 hasta (41 kadın, 44 erkek; ort. yaş 51 yıl; dağılım 15-85 yıl) retrospektif olarak değerlendirildi.

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

Araştırmada;

1. Hastaların yaşı, cinsiyeti
2. Primer malignitenin histolojik tipi, yerleşim yeri ve tedavi şekli
3. Ameliyat sırasında belirlenen nodüllerin sayısı
4. Hastalara uygulanan rezeksiyonun tipleri (kama, lobektomi, bilobektomi)
5. Ameliyat sayısı, tam (komplet) ve tam olmayan (inkomplet) rezeksiyon sayıları
6. Hastaliksız yaşam süresi
7. Ameliyat öncesi ve sonrası uygulanan onkolojik tedavi (kemoterapi veya radyoterapi)
8. Cerrahi morbidite ve mortalite ile
9. Sağ olup olmadıkları ve bu yaşayan hastalarda ilk rezeksiyondan sonra geçen süre kaydedilerek değerlendirildi.

Ameliyata alınan hastaların tümünün primer tümörleri daha önce cerrahi olarak rezeke edilmiş ve kontrol altında idi ya da bir grup hastada soliter pulmoner nodül ön tanısı ile yapılan rezeksiyonda alınan doku örneği metastaz olarak raporlandı. Hastalar ameliyat öncesinde, fizik muayene, arka-ön ve yan akciğer grafileri, rutin biyokimya incelemeleri ve elektrokardiyografi ile değerlendirildi. Tüm hastalara solunum fonksiyon testleri incelemesi yapıldı ve hastaların olası rezeksiyonlar için yeterli solunum rezervine sahip olup olmadıkları araştırıldı. Hastaların rezeksiyon sonrası en az %40 birinci saniyede çıkarılan zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁) değerine sahip olmaları şart koşuldu.

Ameliyat öncesi yapılan fizik muayene ve rutin incelemelerde ameliyat için bir engel olmadığı saptananlar ameliyat edildi. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), ameliyat öncesi değerlendirilerek metastazların yerleşim yerleri belirlendi. Tomografi raporlarında radyolog tarafından bildirilen metastaz sayısı ve yerleşim yerleri belirlendi.

Metastazektomi planlanan hastaların seçiminde uygulanacak kriterler;

1. Primer tümörün kontrol altında olması
2. Radyolojik olarak tespit edilen nodüllerin çıkarılabilir olması
3. Ameliyat sonrası solunum rezervinin yeterli olması
4. Pulmoner nodüllerin metastaz ile uyumlu olması
5. Akciğerler dışında metastaz bulunmaması olarak belirlendi.

Daha önce herhangi bir malignitesi olmadığı halde, soliter pulmoner nodülün çıkarılması sonrasında, bunun bir primer hastalığın metastazı olduğu belirlenen hastalar da çalışmaya katıldı [Bu hastalarda pozitron-emisyon tomografisi - bilgisayarlı tomografi (PET-BT) veya diğer tarama yöntemleri ile başka bir organ metastazı olmadığı teyit edildi].

Hastaların çoğunda tüm vücut PET-BT'si incelemesi yapıldı. Beyin metastazı olmadığına teyit edilmesi için kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı. Cerrahi yaklaşım şekline; lezyonların yerleşimi, sayısı ve büyüklüğüne göre karar verildi.

Toplam 85 hastaya 118 cerrahi girişim uygulandı (Hasta başına ortalama 1.24 ameliyat). Radyolojik olarak tüm nodüllerin görüntülenemeyeceği düşüncesiyle ameliyat sırasında dikkatli elle muayene ile diğer nodüllerin varlığı araştırıldı. Elle muayenede saptanan bu nodüllerin sayısı, yerleşim yeri özellikleri de kayıtlardan değerlendirildi. Rezeksiyonlarda mümkün olduğunca parenkimi korumak amaçlandı. Ancak santrale yakın ve büyük lezyon olması nedeni ile 17 hastaya lobektomi ve bir hastaya pnömonektomi yapıldı. Rezeksiyon esnasında cerrahi sınırların temiz olmasına ayrıca özen gösterildi.

Bilgisayarlı tomografisinde endobronşiyal tutulum şüphesi olan ve sigara içme öyküsü olan hastalara bronkoskopi yapıldı. Dokuz hastaya (%10) ameliyat öncesinde endobronşiyal tutulumu görmek için bronkoskopi yapıldı. Bronkoskopi yapılan hastalardan ikisinde (%20) endobronşiyal lezyon vardı. Beş hastada (%6) ameliyat öncesi, 63 hastada (%74) ise ameliyat sonrası kemoterapi uygulandı.

Ameliyat öncesi radyolojik olarak saptanan nodüller; 53 hastada (%67) tek taraflı, 32 hastada (%38) iki taraflı idi. Primeri karsinom olan 24 hastada (%29), sarkom olan dört hastada (%5), germ hücreli tümör olan iki hastada (%2), malign melanom olan bir hastada (%1) ve dev hücreli kemik tümörü olan bir hastada (%1) multipl metastaz vardı.

Hastaların demografik verileri ve sağkalımları karsinom metastazı ve sarkom metastazı olanlar olarak gruplara ayrılarak yapıldı. Karsinom grubuna, primer tümörü karsinom olarak bildirilen kolorektal karsinom, meme karsinomları, malign melanom, testis tümörleri, üriner sistem tümörleri, endometrium tümörü, tiroid tümörleri, parotis tümörleri, dil karsinomu, serviks karsinomu, trakea tümörleri olan hastalar, sarkom grubuna ise, primer tümörü sarkom, malign schwannom, kemik dev hücreli tümörü olan hastalar dahil edildi.

Analizlerde, rezeksiyon sayısı olarak, yapılan ameliyatlara (torakotomi/videotorakoskopi/sternotomi) sayısı alındı.

Kolorektal karsinomu olan hastalarda tek nodül var ise ya da hastada daha önce herhangi bir tümör olduğu bilinmediği halde tek nodül bulunuyor ise videotorakoskopik rezeksiyon tercih edildi.

Makroskopik ve mikroskopik olarak cerrahi sınırdaki tümör bulunmaması ve toraks BT ile ameliyat sırasında saptanan nodüllerin tümünün çıkarıldığı hastalarda yapılan cerrahiye tam rezeksiyon (R0), cerrahi sınırdaki mikroskopik olarak tümör varlığı (R1), cerrahi sınırdaki, cerrahi sırasında, rezeke edilirken de tümörün makroskopik olarak görülmesi ise makroskopik tam olmayan rezeksiyon (R2) olarak tanımlanmıştır.

Sağkalım analizleri ve istatistikler

Elde edilen tüm veriler Windows için Excel 2000 programına kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme ve analiz için Windows için SPSS 16.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) yazılım programından yararlanıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier testi uygulandı ve karşılaştırmalar için log rank analizi yapıldı. Parametrelerin bağımsız olarak sağkalımı etkileyip etkilemediğini araştırmak için 'Cox oransal risk testi' kullanıldı.

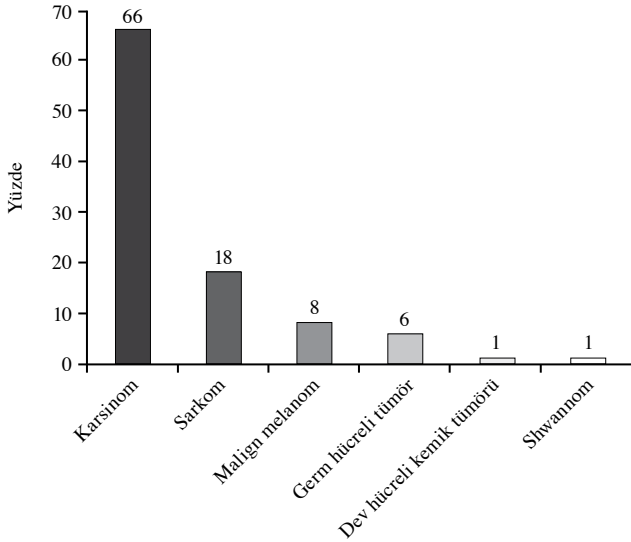
Hastaliksız yaşam süresi, hastanın ameliyat edildiği tarih ile hastada metastaz(lar)ın saptandığı gün arasında geçen süre olarak alındı. Hastaliksız sağkalım ise Kaplan Meier analizinde hastada bu süre içerisinde nüks olup olmadığı ('olay') parametresi kullanılarak hesaplandı. Sağkalım analizinde ise hastalara yapılan ilk metastazektominin günü 0. gün olarak alındı.

Tek değişkenli analiz sonucunda çok değişkenli analizde anlamlı bir faktör olma olasılığı olan ve (log-rank) $p \leq 0.2$ olarak bildirilen değişkenler, çok değişkenli analize alındı.

Sağkalım analizleri için başlangıç olarak hastaların ameliyat tarihleri alındı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'den küçük olması gözetildi.

BULGULAR

Primer malignite tanısı konulan hastaların tümünün primer maligniteleri daha önce cerrahi olarak rezeke edilmiş ve kontrol altında idi. Primer tümörün genel histopatolojik dağılımında 56 karsinom (%66), 15 sarkom (%18), yedi malign melanom (%8), beş germ hücreli tümör (%6), bir malign schwannom (%1) ve bir dev hücreli kemik tümürlü (%1) hasta bulunmakta idi (Şekil 1). En sık rastlanan tümör kolorektal karsinom idi. Çıkarılan metastazların histopatolojik analizi, Tablo 1'de verilmiştir.

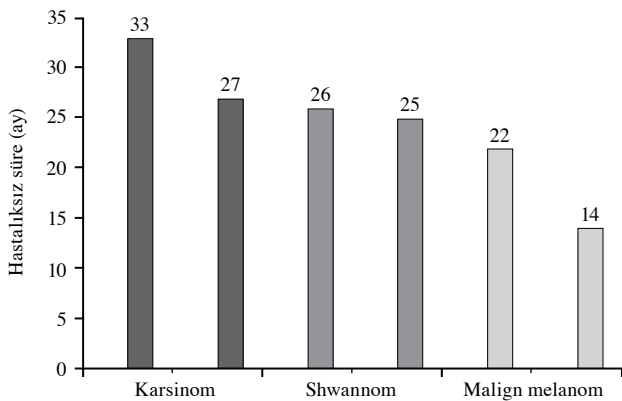


Şekil 1. Primer tümörün histopatolojik dağılımı.

Ortalama hastaliksız süre; primeri karsinom olan hastalarda 33.5 ay; sarkom olan hastalarda 25.4 ay; malign melanom olan hastalarda 22.3 ay; germ hücreli tümörü olan hastalarda 14.1 ay idi. Primeri shwannom olan tek hastada hastaliksız süre 26 ay ve yine dev hücreli kemik tümörü olan tek hastada 27 ay idi (Şekil 2).

Hastaların tamamına yakını asemptomatik idi. Sadece altı hasta (%6) öksürük ve balgam, iki hasta (%2.3) hemoptizi nedeni ile değerlendirilir iken nodüller tespit edildi.

Metastazektomi için uygun kriterleri sağlayan hastalara posterolateral torakotomi, video-yardımlı göğüs cerrahisi (video-assisted thoracic surgery; VATS) veya median sternotomi insizyonu ile girişim yapıldı. Seksen beş hastaya toplam 118 kez cerrahi girişim uygulandı.



Şekil 2. Primer tümörün çıkarılmasından, akciğer metastazının saptanmasına kadar geçen süre (hastaliksız süre) ortalamaları.

Tablo 1. Akciğer metastazı yapan primer tümörlerin histopatolojik tipleri

Histopatolojik tip	Sayı	Yüzde
Kolorektal karsinom	33	39
Sarkom	15	18
Meme karsinomu	9	11
Malign melanom	7	8
Testis tümörü	5	6
Üriner sistem tümörü	4	5
Endometrium tümörü	3	4
Malign shwannom	2	2
Tiroid tümörü	2	2
Parotis tümörü	1	1
Kemik dev hücreli tümörü	1	1
Dil karsinomu	1	1
Serviks karsinomu	1	1
Trakea tümörü	1	1
Toplam	85	100

Hastalara en sık uygulanan girişim; 104 kez (%88.1) torakotomi 12 kez de (%10) VATS idi. Cerrahi girişim olarak 53 hastada (%45) sağ torakotomi, 51 hastada (%43) sol torakotomi, altı hastada (%5) sağ VATS, altı hastada (%5) sol VATS, iki hastada (%1) median sternotomi uygulandı. On iki hastaya (%10.2) remetastazektomi yapıldı (Tablo 2).

Toplam 118 cerrahi girişimin 17'si (%14) lobektomi, ikisi (%1.7) sternotomi, biri iki taraflı kama rezeksiyonu, biri (%0.8) pnömonektomi idi. Toplam 12 kez (%10) VATS kama rezeksiyonu, 104 kez ise (%88) torakotomi ile kama rezeksiyonu yapıldı. Torakotomiler, altı hastada (%18) iki kez ve altı hastada (%18) üç kez tekrarlandı. Bir hastaya (%1) dördüncü ameliyatta sternotomi ile iki taraflı kama rezeksiyon yapıldı. Lobektomi yapılan iki hastaya (%2) göğüs duvarı rezeksiyonu ve diyafragmatik kitle eksizyonu, torakotomi ile kama rezeksiyon yapılan bir hastaya da (%1) ek işlem olarak arka mediastenden kitle eksizyonu uygulandı.

Ameliyat sonrası ortalama hastanede yatış süresi 3.5 gün (ortanca 5 gün) idi. Bir hasta (%1.1), ameliyat sonrası dördüncü gün solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Ameliyat sonrası iki hastada (%2.3) uzamış hava kaçağı, iki hastada (%2.3) atriyal fibrilasyon, bir hastada (%1.1) pnömöni, iki hastada (%2.3) ileus görüldü. Sekiz hastada (%9.4) morbidite saptandı.

Ameliyatta çıkarılan nodüllere bakıldığında toplam 68 hastada bir, beş hastada iki tümör var iken, 12 hastada da üç ya da daha fazla metastaz bulunmakta idi. Ameliyat sırasında tespit edilen ortalama nodül çapı 24 mm olup, 50 hastada (%58) 30 mm altında,

Tablo 2. Metastazektomi için uygulanan cerrahi kesilerin hastalara göre dağılımı

	Sağ torakotomi		Sol torakotomi		Sağ videotorakoskopik yaklaşım		Sol videotorakoskopik yaklaşım		Median sternotomi	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
İlk metastazektomi	47	40	45	38	6	5	6	5	2	1
Tekrar metastazektomi	6	5	6	5						
<i>Toplam</i>	53	45	51	43	6	5	6	5	2	1

35 hastada (%41) 30 mm ve üzerinde idi. Dört hastada (%5) cerrahi sınırdaki mikroskopik olarak tümör invazyonu var idi (R1). Makroskopik cerrahi sınır pozitifliği (R2) yok idi.

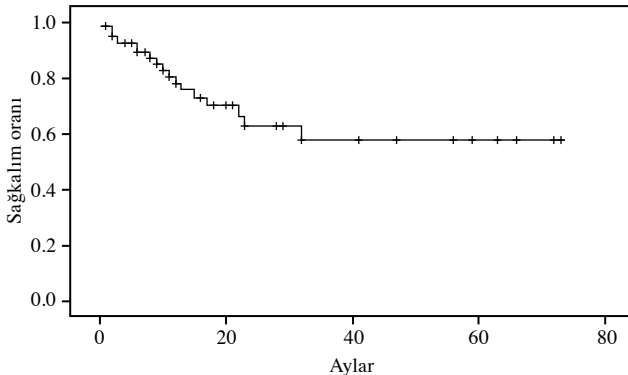
Ameliyat sırasında makroskopik olarak tutulumu olan hiler veya mediastinal lenf nodları çıkarıldı. Kolorektal karsinom olduğu bilinen 33 hastadan 21'inde sistematik lenf nodu örnekleme yapıldı. Toplamda dokuz hastada (%10) mediastinal lenf nodu tutulumu izlendi. Sekiz hastada (%8) hiler ve bronkopulmoner, iki hastada (%2) ise mediastinal lenf nodlarında tutulum bulundu.

Primeri testis 'yolk sac' tümörü olan bir hastaya yapılan mediastinoskopide mediastende tutulum izlendi ve bir yıl sonra hastaya kama rezeksiyonla metastazektomi yapıldı.

Hastalar 0-73 ay arasında takip edildi. Ortalama takip süresi 16.6±18.3 ay olarak hesaplandı. Akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda ortalama sağkalım 48±4.8 ay olarak [%95 Güven aralığı (GA): 38.59-57.44 ay] üç yıllık sağkalım %85 ve beş yıllık sağkalım %62.5 olarak hesaplandı (Şekil 3).

Sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

Hastanın yaşı, cinsiyeti ve primer tümörün yerleşim yerinin, hastaliksız sürenin sağkalım üzerine etkisi tespit edilmedi ($p>0.05$). Primerin hücre tipi ile sağkalım



Şekil 3. Tüm hastalarda sağkalım.

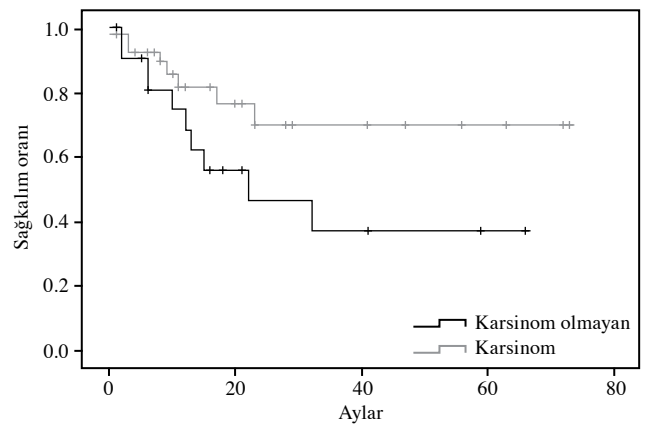
arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p=0.307$).

Primeri karsinom olan hastalarda ortalama sağkalım 54.6±5.7 ay (%95 GA: 43.4-66.2 ay); primeri sarkom olan hastalarda ortalama sağkalım 23.3±4.6 ay (%95 GA: 14.1-32.5 ay) iken, bu değer, primeri germ hücreli tümör olan hastalarda 35±12.6 ay (%95 GA: 10.3-59.8 ay); ve primeri malign melanom olan hastalarda ise 32.7±13.9 ay (%95 GA: 5.4-59.9 ay) olarak bulundu.

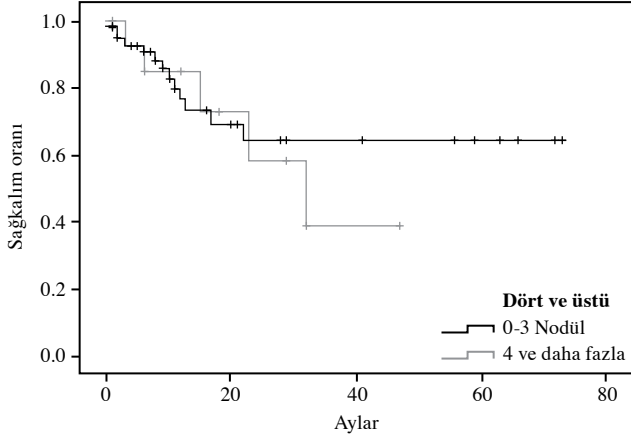
Primeri karsinom olan hastalarda ortalama sağkalım 54.6±5.7 ay (%95 GA: 43.4-66.2 ay), üç yıllık sağkalım oranı %76 iken, primeri karsinom olmayan hastalarda ortalama sağkalım 33.5±6.8 ay (%95 GA: 20.3-46.8 ay), üç yıllık sağkalım %37 olarak hesaplandı ($p=0.04$; Şekil 4).

Toplam üç ve altı metastatik nodülü olanlarda ortalama sağkalım 50.6±5.3 ay (%95 GA: 40.3-60.9 ay) iken, üç yıllık sağkalım %79.4 olarak tespit edildi. Dört ve üstü metastatik nodülü olanlarda ortalama sağkalım 30.2±5.3 ay (%95 GA: 19.9-40.5 ay) ve üç yıllık sağkalım %38.7 olarak tespit edildi (Şekil 5). Log-rank testi ile metastatik nodül sayısı ile sağkalımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.59$; Şekil 6).

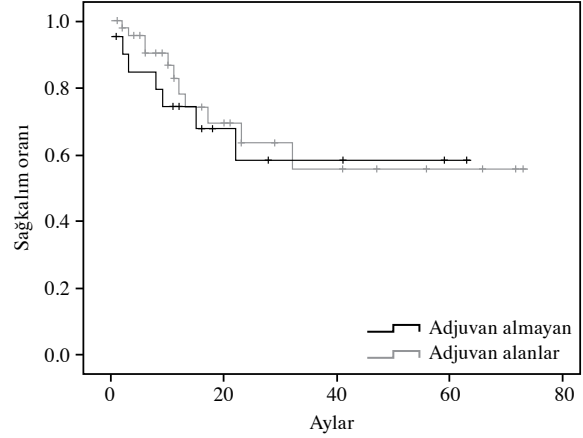
Ameliyat sonrası kemoterapi alan hastalarda ortalama sağkalım 47.5 ay (%95 GA: 35.4-59.7 ay) olarak tespit edildi. Kemoterapi almayanlarda ortalama



Şekil 4. Primeri karsinom olan ve primeri karsinom olmayan hastalarda sağkalım ($p=0.04$).



Şekil 5. Çıkarılan metastaz sayısına (4 ve üstüne göre 3 ve altı metastaz) göre sağkalım (p=0.59).



Şekil 6. Ameliyat sonrası tedavi alan ve almayanlarda sağkalım (p=0.681).

sağkalım 40.9 ay (%95 GA: 27.9-53.9 ay) idi (Şekil 6). Ameliyat sonrası kemoterapi uygulanan hastalarda üç yıllık sağkalım %63.5 iken tedavi uygulanmayanlarda üç yıllık sağkalım %58 olarak hesaplandı. Ameliyat sonrası kemoterapi uygulamasının, sağkalımı anlamlı bir düzeyde etkilemediği saptandı (p=0.681).

Çok değişkenli analizde, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri (üst lob/alt lob) ve primer tümörün karsinom olup olmaması parametreleri irdelendiğinde (p<0.2), primer tümörün karsinom olmasının, sağkalımı bağımsız olarak olumlu etkileyen bir faktör olduğu görüldü (p=0.03).

Tek değişkenli analizde; rezeksiyon sayısının, tam ve tam olmayan rezeksiyonun, cerrahi sınır uzaklığının ve ameliyat türünün (kama rezeksiyon/lobektomi) sağkalım üzerine etkisi bulunmadı (p>0.05). Tek taraflı multipl nodülü olan hastaların sağkalımı, iki taraflı olanlar ile karşılaştırıldığında, sağkalımda anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Toplam altı meme karsinomu metastazlı hastanın hepsi kadın idi ve ortalama yaşları 60.7 yıl idi. Meme karsinomu olan hastalarda metastazların hücre tipi dağılımı üç hastada (%50.0) invaziv duktal karsinom, üç hastada (%50.0) adeno karsinom idi. Ortalama hastalısız yaşam süresi, 54.7 ay olarak hesaplandı. Bir hastada (%16.6) lobektomi, bir hastada (%16.7) sternotomi ile iki taraflı kama rezeksiyon, üç hastada (%50.0) video torakoskopik kama rezeksiyon, bir hastada (%16.7) torakotomi ile sıralı olarak iki taraflı kama rezeksiyon yapıldı (Toplam 6 hastada 7 girişim). Cerrahi sonrasında kemoterapi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım 35±2.1 ay (%95 GA 30.8-39.2 ay), iki yıllık sağkalım oranı ise %50 olarak bulundu.

TARTIŞMA

Primer malign tümörlerin akciğere metastazları, sistemik metastazın bir parçası olmakla birlikte sahip olduğu özellikleri ile ayrı olarak incelenmesi gereken bir konudur. Akciğer metastazektomisinde temel prensip, ameliyat sonrası süreçte solunum kapasitesini maksimum seviyede koruyacak şekilde metastatik lezyonların tam olarak çıkartılmasıdır.^[4,5] Tedavi edici cerrahinin yanı sıra, tanı gereksinimi olan, kemoterapi sonrası artık kalan (residual) nodüllerin çıkarılması gereken ve tümör yükünün azaltılması planlanan hastalarda da metastazektomi uygulanabilir.^[6,7] Akciğer metastazlarının tam rezeksiyonu ile beş yıllık sağkalımın %20-50 olduğunu bildiren yayınlar vardır.^[8,9]

Literatürde bildirilen çalışmaların büyük kısmında ortak özellik hasta sayısının azlığı ve takip süresinin sınırlı olmasıdır.^[10-13] Akciğer metastazlı olguların çoğu semptomatik değildir. Hastaların %5'inden daha azında nefes darlığı, ağrı, öksürük ya da hemoptizi semptom olarak ortaya çıkar.^[13] Bizim çalışmamızda da sadece sekiz hastada (%9.4) hemoptizi ya da öksürük vardı. Bu neden ile bizim çalışmamızın da onayladığı gibi, primer tümörü tedavi edilmiş hastalarda takiplerde çekilen düz akciğer grafisi ve toraks BT'si ile akciğer metastazı taraması yapılabilir. Ayrıca, PET/BT sistemik taramadaki yararlılığı dışında radyolojik olarak tespit edilen nodüllerin patolojik özellikleri hakkında da öngörü sağlamıştır.^[14,15]

Çalışmamızda akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi 48±4.8 ay (%95 GA: 38.59-57.44 ay) olarak hesaplandı. Akciğer metastazektomisi yapılan hastalarda üç yıllık sağkalım %85 ve beş yıllık sağkalım %62.5 olarak hesaplandı. Bulgularımız

literatürde bildirilen üç yıllık %60 ila %94 arasındaki sağkalım verileri ile uyumludur.^[4,14]

Tüm metastazları için tam rezeksiyon uygulanabilen hastalar, tam olmayan rezeksiyon yapılabilen hastalara göre daha uzun sağkalıma sahip idi. Metastatik nodülü ameliyatla çıkarılabilir olan akciğer metastazlı hastaların yaklaşık %20 ila %40'ında beş yıldan daha uzun sağkalımların elde edildiği bildirilmiştir.^[4-6] Ancak, çalışmamızda mikroskopik tam olmayan rezeksiyonun (R1), sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olduğu görülmedi ($p>0.05$) Bu durumun, hasta sayımızın ve özellikle tam olmayan rezeksiyon yapılan hastaların çok az olmasına bağlı olduğu ($n=4$) düşünülebilir.

Posterolateral ve anterolateral torakotomi, akciğer metastazektomisi için en sık kullanılan yaklaşımlardır. Bu yaklaşım, hemitoraksın bütün bölgelerine uygun giriş sağlar ve direkt görüş altında kama veya anatomik rezeksiyona izin verir.^[16,17] Çalışmamızda hastalara en sık uygulanan girişim; 104 kez (%88) torakotomi 12 kez (%10) VATS ve iki kez de (%1) sternotomi idi. Biz torakotomi uyguladığımız hastaların tamamında ayrıntılı elle muayene yaptık. Putnam^[13] özellikle kolorektal karsinomunun tek metastazı olan uygun hastalarda, VATS rezeksiyonun uygulanabileceğini, bu yöntemle hastalarda, tüm akciğeri elle muayene edememenin getirdiği eksikliğin geride çıkarılamamış bir nodüle ya da daha düşük bir sağkalıma yol açmadığını bildirmiştir Bu sonuç bizim çalışmamızla da uyumlu bulundu.

Metastazektomide farklı rezeksiyon tipleri uygulanmaktadır. Parenkimi mümkün olduğunca korumak esastır. Ancak parenkim korunur iken cerrahi sınırların güvenilir ve temiz olduğundan emin olmak gerekir. Literatürde bildirilen lobektomi ve pnömonektomi oranları oldukça düşüktür. Casiraghi ve ark.^[3] 5206 hastalık çalışmalarında lobektomiyi %21, pnömonektomiyi ise %3 olarak bildirmişlerdir. Marincola ve Mark^[18] çalışmalarında %17 lobektomi, %2 pnömonektomi uygulamışlardır. UAMK çalışmasında ise, büyük metastazları olan hastalarda pnömonektomi gibi majör rezeksiyonların yüksek oranda mortaliteye neden olabileceğinin bildirildiği mutlaka hatırdan bulundurulmalıdır.^[4] Koong ve ark.^[19] akciğerdeki metastazlar nedeni ile pnömonektomi uygulanan hastalarda 30 günlük mortalitenin %3.6 olduğunu bildirmişlerdir. Spaggiari ve ark.^[20] tarafından yapılan çalışmada, büyük çoğunluğu santral yerleşimde olan 45 hastaya pulmoner metastaz nedeni ile pnömonektomi uyguladıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada mortalite %4.7 olarak bulunmuştur. Santral yerleşimli ve büyük metastazı olan hastalarda, pnömonektomi gibi majör rezeksiyonlarda yüksek mortalite olabile-

ceği göz önünde tutulmalıdır. Benzer şekilde çalışmamızda büyük rezeksiyonlardan kaçınıldı ve sadece bir hastada (%0.8) pnömonektomi yapıldı. Literatürde cerrahi mortalitenin %1-2.6 arasında olduğu bildirilir iken,^[3,4,21] çalışmamızda da benzer olarak mortalite %1.1 olarak bulundu. Pnömonektomi uyguladığımız hasta halen takip edilmekte ve sağdır.

Günümüzde kabul edilen akciğer metastazektomisinde geçerli prognostik faktörler; tümörün çıkarılabilir olması, daha uzun hastaliksız süre ve daha az nodül olmasıdır.^[3,4,16] Sağkalım süreleri primer tümörün hücre tipine göre farklılık gösterir. Bildirilen en yüksek beş yıllık sağkalım süreleri germ hücreli tümörlerde (5 yıllık sağkalım %68), en düşük ise malign melanomlu hastalarda (5 yıllık sağkalım %14) olmaktadır.^[4,22] UAMK'nin çalışmasında karsinomlu hastalarda beş yıllık sağkalım %37 ve median sağkalım 40 ay tespit edilir iken, sarkomlu hastalarda beş yıllık sağkalım %31 ve median sağkalım 29 ay bulunmuştur.^[4] Çalışmamızda primeri karsinom olan hastalarda sağkalım, karsinom olmayanlara göre ortalama 54.6 ay ile daha yüksek bulundu. Bu da daha önce yayınlanmış bazı çalışmalar ile uyumludur.^[3,4,21]

Genellikle ameliyatla çıkarılan nodül sayısının prognoza etkisi olduğu kabul edilmektedir. Çıkarılan nodül sayısı ile orantılı şekilde sağkalım olasılığı artmakla birlikte prognoza etki eden nodül sayısı hakkında kesin bir sınır değeri yoktur.^[4,21] Tek nodülü olan hastalarda sağkalımın yüksek olduğu bildirilmiştir.^[4] Çalışmamızda ameliyatla çıkarılan; üç ve altı metastatik nodülü olanlarda dörtten fazla olan hastaların sağkalımları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gibi, nodül sayısı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki de tespit edilemedi. Nodül sayısı olarak üçün seçilmesinin nedeni, Pastorino ve ark.^[4] 1997 yılında yayınladıkları ve şu ana kadar yayınlanmış en büyük akciğer metastazektomi çalışmalarında bir prognostik faktör olarak üçten daha fazla metastazın olduğu seriye paralel bir irdeleme yapmışlardır. Ancak, çalışmada gösterilmemesine karşın nodül sayısı iki ve dört baz alınarak da analizler yapılmış, fakat anlamlı bir veri elde edilememiştir.

Ameliyatta çıkarılan nodül çapının sağkalıma etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar vardır.^[14] Henüz bu konuyla ilgili bir fikir birliği yoktur. Bir çalışmada, 1.5 cm'den büyük olanlarda,^[18] başka bir çalışmada^[23] 4 cm'den büyük olanlarda sağkalım daha kısa bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, nodül çapıyla sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Literatürde nodüllerin tek ya da iki taraflı dağılımının sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir.^[13] Benzer şekilde

çalışmamızda, tek taraflı multipl nodülü olan hastaların median sağkalımı, iki taraflı olanlarla kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sarkom ve melanomlarda daha fazla olmak üzere akciğer metastazektomilerinden sonra nüks olabilmektedir. Yine UAMK'nin raporuna göre akciğer metastazektomisi geçiren 5206 hastanın %53'ünde nüks görülmüştür. İkinci bir ameliyat geçirebilen 1042 hastadaki beş yıllık sağkalım %44 ve 10 yıllık sağkalım %20 olmuştur.^[4] Çalışmamızda hastaların %10'unda (n=12) nüks gelişti ayrıca tekrarlayan metastazektominin sağkalıma etkisi anlamlı olarak farklı bulunmadı. Bu raporlar birlikte değerlendirildiklerinde, her başarılı metastazektominin hastayı klinik olarak lokal kontrol sağlanmış hale geri döndürerek, uzun dönemli sağkalım olasılığını yeniden güçlendirdiği izlenimini vermektedir. Kemoterapiye dirençli tümörlerde cerrahi en etkin tedavi yöntemidir.^[22] Cerrahi tedavi ve metastazektomi sonrası kemoterapi ile tedavi edilen osteosarkomlu hastalarda, yalnızca cerrahi tedavi uygulanan hastalarla karşılaştırmada dramatik olarak akciğer metastaz insidansının azaldığı bildirilmiştir.^[22] Mikroskopik olarak tam olmayan rezeksiyon yapılmış olgularda sağkalımın tam rezeksiyon yapılmış olgulara göre daha kötü olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır.^[4,21,24] Hatta, pnömonektomi gibi büyük bir rezeksiyon, birçok olguda, tam rezeksiyon yapmak için tercih edilebilmektedir.^[24] Ancak, çalışmamızda, mikroskopik olarak tam olmayan rezeksiyonun (R1) sağkalıma etkisi olmadığını gördük. Bu bulgudaki en önemli faktörün R1 rezeksiyon yapılan hastalarımızın az olması olduğu düşünülebilir.

Meme karsinomunun cerrahi tedavisi sonrasında akciğer metastazi gelişmesi nadirdir ve genellikle bu metastazlar kemoterapiye duyarlıdır.^[25] Ancak, küçük bir grup olguda, akciğer metastazları, kemoterapiye karşın varlığını devam ettirebilmekte, bu olgularda başka bir organ metastazi yoksa ve meme malignitesi lokal olarak kontrol altında ise metastazektomi sağkalım avantajı getirebilmektedir.^[25] Çalışmamızda da benzer şekilde, meme tümörlerinin metastazi nedeni ile ameliyat edilen altı hastada iki yıllık %50 sağkalım saptandı. Bu da uygun olgularda metastazektominin yararını göstermektedir. Ancak, meme karsinomlarının ve akciğer metastazlarının çıkarılması konusu, halen tartışmalıdır.

Sonuç olarak, primer tümörü çıkarılmış ve kontrol altında olan, başka bir yerde metastazi saptanmamış, solunum fonksiyonları yeterli olan akciğer metastazlı hastalarda, metastazektomi ile hastaların sağkalımı önemli oranda artmaktadır. Tartışmalı olan meme karsinomu metastazlarının rezeksiyonu sonrası tatmin edici sağkalım oranı elde edilebilmektedir. Çalışmamızda, metastazektomi yapılmış hastalardaki en önemli sağ-

kalım belirleyici ise primer tümörün karsinom olup olmaması olarak bulunmuştur. Ancak, çalışmamızdaki irdelemelere göre, nodül sayısının, tam rezeksiyonun, tekrar metastazektomi yapmanın ve girişim şeklinin, metastazektomi sonrası kemoterapi uygulamanın sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Konunun aydınlatılması için bu konuda randomize çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Enön S, Özdemir N. Akciğerin metastatik tümörleri. In: Ökten G, Güngör A, editörler. Göğüs Cerrahisi. Ankara; Yayınevi adı; 2003. s.1111-22.
2. Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I, Kimchi ET, Reed MF, Mahraj RP, et al. Indications and approach to surgical resection of lung metastases. J Surg Oncol 2010;102:187-95.
3. Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D, et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases". J Thorac Oncol 2011;6:1373-8.
4. Pastorino U, Friedel G, Buyse M, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. 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.
5. 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.
6. Okur E, Cankurtaran M, Baysungur V, Kır A, Halezeroğlu S, Atasalihi A. Metastatik akciğer tümörlerinde cerrahi tedavi. Toraks Dergisi 2002;3:132-7.
7. Weinlechner JW. Zur kasuistik der tumoren an der brustwand and deren behandlung. (Resektion der rippen, Eroffnung der Brusthöhle, partielle Entfernung der Lungen). Wien Med Wochenschr 1882;32:589.
8. Chen F, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Date H. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with colorectal carcinoma. World J Surg 2010;34:2373-8.
9. Younes RN, Haddad F, Ferreira F, Gross JL. Surgical removal of pulmonary metastasis: prospective study in 182 patients. Rev Assoc Med Bras 1998;44:218-25. [Abstract]
10. 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;78:1910-6.

11. Fisher ER, Fisher B. Circulating cancer cells and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1975;1:87-91.
12. Gross BH, Glazer GM, Bookstein FL. Multiple pulmonary nodules detected by computed tomography: diagnostic implications. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:880-5.
13. 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. p. 1831-62.
14. Kaira K, Okumura T, Ohde Y, Takahashi T, Murakami H, Oriuchi N, et al. Correlation between 18F-FDG uptake on PET and molecular biology in metastatic pulmonary tumors. *J Nucl Med* 2011;52:705-11.
15. 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.
16. Younes RN, Gross JL, Taira AM, Martins AA, Neves GS. Surgical resection of lung metastases: results from 529 patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:535-41.
17. 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.
18. Marincola FM, Mark JB. Selection factors resulting in improved survival after surgical resection of tumors metastatic to the lungs. *Arch Surg* 1990;125:1387-92.
19. Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? International Registry of Lung Metastases. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2039-43.
20. Spaggiari L, Grunenwald DH, Girard P, Solli P, Le Chevalier T. Pneumonectomy for lung metastases: indications, risks, and outcome. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1930-3.
21. 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.
22. Pastorino U, Gasparini M, Tavecchio L, Azzarelli A, Mapelli S, Zucchi V, et al. The contribution of salvage surgery to the management of childhood osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1991;9:1357-62.
23. Abecasis N, Cortez F, Bettencourt A, Costa CS, Orvalho F, de Almeida JM. Surgical treatment of lung metastases: prognostic factors for long-term survival. *J Surg Oncol* 1999;72:193-8.
24. Kandioler D, Krömer E, Tüchler H, End A, Müller MR, Wolner E, et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998;65:909-12.
25. Yhim HY, Han SW, Oh DY, Han W, Im SA, Kim TY, et al. Prognostic factors for recurrent breast cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases and implications for pulmonary metastasectomy. *Cancer* 2010;116:2890-901.