

Neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomi

Pneumonectomy after neoadjuvant treatment

Hüseyin Melek,¹ Mehmet Muharrem Erol,¹ Ahmet Sami Bayram,¹ Gamze Çetinkaya,¹
Türkkân Evrensel,² Süreyya Sarıhan,³ Elif Ülker Akyıldız,⁴ Cengiz Gebitekin¹

Araştırma yapılan kurum:
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

Yazar adresleri:

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, ²Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı,
³Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ⁴Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda neoadjuvan tedavinin pnömonektomi sonrası morbidite, mortalite ve sağkalım üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Çalışma planı: Kasım 1995 - Ağustos 2012 tarihleri arasında kliniğimizde KHDAK için pnömonektomi uygulanan 130 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Başka malignitesi veya uzak metastazi olan ve tamamlama pnömonektomisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi, kalan 116 hasta (113 erkek, 3 kadın; ort. yaş 57 yıl; dağılım 31-82 yıl) çalışma grubunu oluşturdu. İleri evre (T₃₋₄N₀₋₁ veya T₁₋₃N₂) KHDAK'si olan 47 hastaya (grup 1) neoadjuvan tedavi uygulandı. T₂₋₄N₀₋₁ olan 69 hastaya (grup 2) neoadjuvan tedavisiz pnömonektomi uygulandı. Gruplar arasında sağkalım, morbidite ve mortalite oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Altmış iki hastaya (%53) sol pnömonektomi yapıldı. Hastanede ortalama yatış süresi 6.4 gün idi (dağılım 1-33 gün). Ameliyat öncesi 29 hastaya (%62) kemoterapi, 18 hastaya (%38) kemoradyoterapi uygulandı. Neoadjuvan tedavi sonrası 29 hastaya sol pnömonektomi uygulandı. Hastaların %31'inde (grup 1: %28, grup 2: %33) komplikasyon saptandı. Doksan günlük mortalite oranı grup 1'de %4.2, grup 2'de %5.8 idi. Beş yıllık sağkalım oranı grup 1 ve grup 2 için sırasıyla %41 ve %35 idi. Ortalama sağkalım süresi grup 1 ve grup 2 için sırasıyla 41 ay ve 40 ay idi. İki grup arasında morbidite, mortalite ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, lokal ileri evre KHDAK hastalarında neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektominin kabul edilebilir morbidite, mortalite ve sağkalım oranları ile güvenli bir şekilde uygulanabileceği gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Morbidite; mortalite; neoadjuvan tedavi; pnömonektomi; sağkalım.

Background: This study was conducted to investigate the effect of pneumonectomy after neoadjuvant therapy on survival, morbidity, and mortality in patients with non small cell carcinoma (NSCLC).

Methods: Files of 130 patients who were performed pneumonectomy in our clinic for NSCLC between November 1995 and August 2012 were retrospectively reviewed. Patients with other malignancies and/or distant metastasis, and who underwent completion pneumonectomy were excluded, and the remaining 116 patients (113 males, 3 females; mean age 57 years; range 31 to 82 years) constituted the study group. Neoadjuvant treatment was administered to 47 patients (group 1) who had advanced stage (T₃₋₄N₀₋₁ or T₁₋₃N₂) NSCLC. Pneumonectomy without neoadjuvant treatment was performed in 69 patients with T₂₋₄N₀₋₁ (group 2). Survival, morbidity, and mortality rates were compared between the groups.

Results: Sixty-two patients (53%) underwent left pneumonectomy. The median length of hospital stay was 6.4 days (range 1-33 days). Chemotherapy was administered in 29 patients (62%), and chemoradiotherapy in 18 patients (38%) preoperatively. Left pneumonectomy was performed in 29 patients after neoadjuvant treatment. Complications were detected in 31% of patients (group 1: 28%, group 2: 33%). Ninety-day mortality rate was 4.2% in group 1, and 5.8% in group 2. Five-year-survival rate was 41% and 35% for group 1 and group 2, respectively. Median survival time was 41 months and 40 months for group 1 and group 2, respectively. No statistically significant difference was detected between the two groups in terms of morbidity, mortality, and survival.

Conclusion: This study showed that pneumonectomy after neoadjuvant treatment may be safely administered in patients with locally advanced NSCLC with acceptable morbidity, mortality, and survival rates.

Keywords: Morbidity; mortality; neoadjuvant therapy; pneumonectomy; survival.



Akciğer kanseri kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir.^[1] Akciğer kanserinde sağkalımı belirleyen parametreler, tümörün büyüklüğü ve yerleşim yeri (T faktörü), lenf nodu tutulumu (N faktörü) ve metastaz (M faktörü) varlığıdır.^[2] Uzak organ ve mediastinal lenf nodu metastazı olmayan erken evreli küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) en iyi sağkalım cerrahi tedavi ile sağlanır iken, lokal ileri evre olan hastalarda optimal tedavi yöntemi konusunda halen görüş birliği sağlanamamıştır.^[3,4] Ameliyat öncesi mediastinal lenf nodu metastazı saptanan hastalara doğrudan cerrahi tedavi uygulanmasının kemoterapi veya radyoterapi tedavisi ile karşılaştırıldığında sağkalım avantajı sağlamadığı, bu hasta grubunda neoadjuvan tedavinin daha faydalı olduğu bildirilmiştir.^[2,3,5] Ancak neoadjuvan tedavi verilen hastalarda pnömonektomi ameliyatı sonrası yüksek mortalite bildirilmiş ve bu neden ile pnömonektomiden kaçınılması önerilmiştir.^[6] Bununla birlikte birçok cerrah N₂ hastalıkta neoadjuvan tedavi sonrası yüksek komplikasyon oranlarına rağmen, sağkalım avantajı nedeni ile pnömonektomiyi tercih etmektedir.^[4]

Bu çalışmada kliniğimizde KHDAK tanısı ile pnömonektomi yapılan neoadjuvan tedavi almış ve almamış hastaların sonuçları karşılaştırıldı, neoadjuvan tedavinin pnömonektomi sonrası mortalite, morbidite ve sağkalım üzerine etkisi araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Kasım 1995 - Ağustos 2012 tarihleri arasında kliniğimizde pnömonektomi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Ameliyat öncesi tüm hastaların solunum fonksiyon testi (SFT), hemogram, biyokimya, arter kan gazı parametreleri ve elektrokardiyografi (EKG)'leri değerlendirildi. Fizik muayene ve EKG ile patolojik bulgu saptanan veya kalp hastalığı öyküsü olan hastalara kardiyoloji konsültasyonu istendi. Solunum fonksiyon testinde en iyi birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacim (FEV₁) değeri 2 lt (%70) üzerinde olan hastalara ileri bir solunumsal değerlendirme yapılmadan cerrahi uygulanır iken, diğer hastalara karbon monoksit difüzyon kapasitesi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, oksijen tüketim kapasitesi ve egzersiz testleri yapıldı. Ameliyat sonrası tahmin edilen FEV₁ değerinin 800 mL üzerinde olması, yeterli solunum fonksiyonu olarak kabul edildi. Sigara içmekte olan hastaların ameliyattan önce sigarayı bırakmaları sağlandı. Sigara içmeye devam eden hastaların ameliyat tarihleri ertelendi.

Neoadjuvan tedavi uygulanmış hastalar tedavi öncesinde tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi, patoloji, radyoloji, nükleer tıp, göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi anabilim dallarından oluşan multidisipliner onkoloji konseyinde değerlendirildi. Mediastinal lenf nodu

metastazı (T₁₋₃N₂) ve tümör büyüklüğü (T₃₋₄N₀₋₁) nedeni ile neoadjuvan tedavi kararı alındı, kemoterapi ve radyoterapi tedavisi hastanemizde uygulandı. Uygulanan radyoterapi dozu 45-60 Gray idi. Neoadjuvan tedavi ile cerrahi arasındaki süre en kısa bir ay idi (kemoterapi sonrası en az 4 hafta, radyoterapi sonrası 4-6 hafta). Uygulanan kemoterapi ilacı ve dozu tıbbi onkoloji kliniği tarafından belirlendi ve 2 ila 6 kür arasında idi.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde hastaların ameliyat öncesi mediastinal evrelemesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografisi (PET-BT), transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (TBİA), endobronşiyal ultrasonografi ile ince iğne aspirasyonu (EBUS), mediastinoskopi ve mediastinotomi kullanıldı. Mediastinoskopi veya mediastinotomi pnömonektomi adayları santral yerleşimli tümörü olan ve T₃₋₄ evresindeki, PET-BT öncesi dönemde BT'de patolojik lenf nodu olan, 2006 yılı sonrasında ise BT'de veya PET-BT'de lenf nodu metastazı bildirilen olgulara yapıldı. Neoadjuvan tedavi sonrasında yeniden mediastinal evreleme BT, PET-BT, TBİA veya EBUS ve gerektiğinde ise remediastinoskopi ile yapıldı. Evre düşmesi olduğu tespit edilen olgulara torakotomi yapıldı.

Torakotomi öncesi tüm hastalara antibiyotik ve pulmoner emboli profilaksisi uygulanır iken, atriyal fibrilasyon için profilaksi uygulanmadı. Cerrahi teknik olarak tüm hastalara tam kas koruyucu torakotomi yapıldı. Torakotomide öncelikle lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Donmuş kesit (Frozen section) inceleme ile multipl N₂ hastalık, perinodal yayılım, solunum fonksiyon testlerinin sınırlı olması ve pnömonektomi gereksinimi durumunda eksplorasyonda kalındı. Ancak donmuş kesit ile lenf nodu metastazı saptanmayıp parafin kesitler sonucunda lenf nodlarında metastaz saptanan hastalar da oldu. Tek istasyon N₂ hastalarda rezeksiyona devam edildi. Akciğer rezeksiyonu sırasında ana bronş etrafında aşırı diseksiyondan kaçınıldı ve bronş güdüğü mümkün olduğunca kısa tutuldu. Bronş kapatılmasında cerrahin tercihi doğrultusunda genellikle stapler kullanıldı. Bronş güdüğü kapatıldıktan sonra 30-40 cmH₂O basınç ile bronş hava kaçağı kontrolü yapıldı. Doku örneği çıkartıldıktan sonra cerrahi sınırlar patoloji uzmanı tarafından donuk kesit inceleme ile değerlendirildi. Ameliyat sonunda toraks dreni konuldu. Toraks dreni klempli olarak takip edildi ve dren her saat 10 dakika açık bırakıldı. Sıvı drenajı ve hava kaçağı olmaması durumunda birinci veya ikinci gün dren çekildi. Hastalar ameliyat sonrası ekstübe edilerek yoğun bakıma alındı ve bir gün yoğun bakımda takip edildi. Ameliyat sonrası ve sonrası sıvı kısıtlaması yapıldı. Hastalar ameliyat sonrasında aritmi yönünden EKG ile takip edildi ve taburculuk sonrası poliklinik takibine

alındı. Hastalar ameliyat sonrası onkoloji konseyinde tekrar değerlendirilerek histopatolojik evreye ve ameliyat öncesi verilen neoadjuvan tedaviye uygun olarak adjuvan tedavi verilip verilmemesine karar verildi.

Çalışmamızda ameliyat sonrası 90 gün içinde olan ölümler cerrahi mortalite olarak kabul edildi. Tamamlama pnömonektomiler, KHDAK dışı endikasyonla yapılan pnömonektomileri, neoadjuvan tedavisi dış merkezde verilen hastalar ve ikinci primer diğer organ tümörü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik verileri, gelişen komplikasyonlar ve mortaliteler kaydedildi. Sağkalım tespitinde hastane kayıtları, hasta ve hasta yakınları ile kurulan iletişim, Sosyal Güvenlik Kurumu kayıtları kullanıldı. Ameliyat günü ile ölüm günü arasındaki süre sağkalım süresi olarak hesaplandı. Ölüm tarihi ve sağkalım süresi belirlenemeyen (sağkalım analizi yapılamayan) hastalar çalışmadan çıkartıldı. Tümör evreleri 7. uluslararası akciğer kanseri evreleme sistemine göre revize edildi. Pnömonektomi uygulanmış 116 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastaların 62'sine (%53.4) sol, 54'üne (%46.5) sağ pnömonektomi yapıldı. Hastaların %88'ine pnömonektomi ve lenf nodu diseksiyonu (ilave cerrahi girişim olmaksızın -göğüs duvarı rezeksiyonu, karina rezeksiyonu, intraperikardiyal işlemler vb.) ameliyatı yapıldı. Hastalar neoadjuvan tedavi almış 47 hasta ve tedavi almamış 69 hasta olarak iki gruba ayrıldı.

Neoadjuvan tedavi sonrası hastaların (grup 1) 29'una (%62) sol, 18'ine sağ pnömonektomi yapılır iken, ameliyat şekli hastaların %83'ünde pnömonektomi ve lenf nodu diseksiyonu şeklinde idi. Ortalama hastanede yatış süresi 7.2 (dağılım, 1-22) gün idi. Neoadjuvan tedavi almadan pnömonektomi uygulanan (grup 2) hastaların 36'sına (%52) sağ pnömonektomi, 33'üne (%48) sol pnömonektomi yapıldı. Hastaların %91'inde cerrahi şekli pnömonektomi ve lenf nodu diseksiyonu idi. Ortalama hastanede yatış süresi 5.9 (dağılım, 1-33) gün idi.

İstatistiksel analiz

Hastaların demografik bilgileri Windows için SPSS 15 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılım programına kaydedildi. Grupların morbidite ve mortalite oranları karşılaştırıldı. Frekans karşılaştırmada ki-kare testi kullanıldı. Kategorik olmayan değerler için Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım oranı Kaplan-Meier yöntemine göre hesaplandı, sağkalım oranları karşılaştırılır iken log-rank testi, ölüm riskleri karşılaştırılır iken Cox'un göreceli riskler modeli kullanıldı. Sağkalımı etkilemesi muhtemel değişkenlerin multivariate analizi için, univariate değerlendirmede *p* değeri 0.2'den düşük olan değişkenler seçildi. Bu değişkenler Cox'un göreceli riskler modeli

kullanılarak yeniden analiz edildi. Tüm karşılaştırmalarda *p*<0.05 düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tümör hücre tipi hastaların 83'ünde (%71) yassı hücreli karsinom, 22'sinde (%19) adenokarsinom, 11'inde (%10) ise diğer KHDAK idi. Hastaların ortalama hastanede yatış süresi 6.4 (dağılım, 1-33) gün idi.

Neoadjuvan tedavi alan en yaşlı hasta 72 yaşında idi. On dört hastaya klinik evre 2b, 29 hastaya evre 3a, dört hastaya evre 3b nedeni ile neoadjuvan tedavi verildi. On sekiz hastaya kemoradyoterapi, 29 hastaya yalnız kemoterapi tedavisi verildi. Hastaların 30'una platin ve taxan, sekizine platin ve pirimidin analogu, altısına platin ve etoposid, ikisine taxan ve pirimidin analogu, birine vinko alkaloidi tedavisi verildi.

Sağ pnömonektomi yapılan 54 hastanın 18'ine (%33), sol pnömonektomi yapılan 62 hastanın 29'una (%47) neoadjuvan tedavi uygulandı. Neoadjuvan tedavi sonrası sol pnömonektomi oranı daha yüksek idi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (*p*=0.1). Hastaların %87'sinde (n=101) bronş kapama yöntemi olarak stapler tercih edilir iken birinci gruptaki hastalarda bu oran %89 (n=42) olarak bulundu. Hastaların %76.7'sinde (grup 1 %70, grup 2 %81) bronş güdüğü canlı bir doku (çevre doku, diyafagma, perikard veya plevra) ile desteklenmiş idi. Neoadjuvan tedavi sonrası sağ pnömonektomi uygulanan hastalarda bu oran %72, neoadjuvan tedavi almayan ve sağ pnömonektomi uyguladığımız hastalarda ise %80.5 olarak tespit edildi (Tablo 1).

Pnömonektomi sonrası altı hastada mortalite saptandı (90 günlük mortalite %5.1). Mortalite saptanan hastalardan ikisi neoadjuvan tedavi almış idi (grup 1 mortalite oranı, %4.2). Bu hastalarda mortalite nedenleri; sol pnömonektomi sonrası mezenter arter iskemisi ve sağ pnömonektomi sonrası ikinci ay gelişen bronkoplevral fistül (BPF) idi. Neoadjuvan tedavi almayan dört hastanın (grup 2 mortalite oranı %5.8 idi) mortalite nedenleri; bir hastada sağ pnömonektomi sonrası gelişen akut miyokard enfarktüsü, bir hastada ikinci ay gelişen BPF, sol pnömonektomi yapılan iki hastada solunum yetmezliği ve üçüncü ayda gelişen BPF idi. Grupların mortalite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sağ pnömonektomi sonrası mortalite oranı %5.4 iken sol pnömonektomi sonrası mortalite oranı %4.8 olarak saptandı (*p*>0.05).

Morbidite oranı tüm hastalar için %31 (n=36) idi. En sık gelişen komplikasyon grup 1 ve 2'de sırası ile %46 ve %48 olmak üzere solunum sistemi komplikasyonları idi. Grup 1'deki, kemoradyoterapi alan 18 hastanın beşinde (%27.7) ve sadece kemoterapi

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Grup 1 (n=47)				Grup 2 (n=69)				Toplam				p
	Sayı	Yüzde	Ortalama	Dağılım	Sayı	Yüzde	Ortalama	Dağılım	Sayı	Yüzde	Ortalama	Dağılım	
Yaş			54.4	31-72			58.8	39-82			57	31-82	0.07
Cinsiyet													
Kadın					3				3				
Erkek	47				66				113				
Solunum fonksiyon testleri/FEV ₁ (lt)			2.5	1.4-3.4			2.3	1.2-3.6			2.4	1.2-3.6	0.7
Solunum fonksiyon testleri/FEV ₁ (%)			76	47-106			74.4	35-104			75	35-106	0.3
Komorbidite	6	12.7			10	14.5			16	13.8			0.8
Cerrahi (sağ-sol pnömonektomi)													0.1
Sol pnömonektomi	29				33				62				
Standart	24				30				54				
İntraperikardiyal	5				2				7				
Ekstraplevral	-				1				1				
Sağ pnömonektomi	18				36				54				
Standart	15				33				48				
İntraperikardiyal	-				1				1				
Karinal sleeve	1				-				1				
Ekstraplevral	2				-				2				
Göğüs duvarı rezeksiyonu	-				2				2				
Bronş kapama													0.9
Sol	29				33				62				
Stapler	27				29				56				
Diğer	2				4				6				
Canlı doku desteği	20				27				47				
Kaburgalar arası kas	-				2				2				
Çevre doku, perikard veya plevra	20				25				45				
Sağ	18				36				54				
Stapler	15				30				45				
Diğer	3				6				9				
Canlı doku desteği	13				29				42				
Kaburgalar arası kas	-				1				1				
Çevre doku, perikard veya plevra	12				28				40				
Diyafagma	1				-				1				
Patoloji													0.7
Yassı hücreli karsinom	34				49				83				
Adenokarsinom	9				13				22				
Diğer	4				7				11				
Ameliyat sonrası evre													0.4
Evre 1	2				2				4				
Evre 2A	5				9				14				
Evre 2B	7				12				19				
Evre 3A	25				45				70				
Evre 3B	-				1				1				
T ₀ N ₀	8				-				8				

alan 29 hastanın sekizinde (%27.5) komplikasyon gelişir iken; grup 2'deki 69 hastanın 23'ünde komplikasyon (%33.3) gelişti. Morbidite açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

Pnöminektomi yapılan hastalarda uygulamanın yapıldığı tarafa göre komplikasyon oranları karşılaştırıldığında; sağ pnömonektomi yapılan 54 hastanın 15'inde (%27.7) ve sol pnömonektomi yapılan 62 hasta-

nın 21'inde komplikasyon saptandı (%33,8). Grup 1'de kemoradyoterapi sonrası sol pnömonektomi ve kemo-terapi sonrası sağ pnömonektomi yapılan iki hastada BPF gelişimi saptanır iken, grup 2'de üç hastada sol, bir hastada sağ olmak üzere dört hastada BPF gelişimi saptandı. Pnöminektomi yapılan hastalarda BPF oranı %5 (n=6) iken neoadjuvan tedavi sonrası bu oran %4.2 (n=2) olarak saptandı.

Tablo 2. Hastalarda görülen komplikasyonlar ve yatış süresi

	Grup 1 (n=47)			Grup 2 (n=69)			Toplam			p
	Sayı	Yüzde	Min.-maks.	Sayı	Yüzde	Min.-maks.	Sayı	Yüzde	Min.-maks.	
Seroma veya derin yara yeri enfeksiyonu	4			4			8			
Ampiyem	2			5			7			
Bronkoplevral fistül	2			4			6			
	(1 sağ, 1 sol)			(1 sağ, 3 sol)						
Plevral efüzyon	1			1			2			
Pnömoni	2			1			3			
Atelektazi	1			0			1			
Kanama	1			1			2			
Vokal kord paralizisi	1			1			2			
Akut miyokard enfarktüsü	-			1			1			
Aritmi	2			6			8			
Solunum yetmezliği	-			1			1			
Renal yetmezlik	1			-			1			
Kolda sellülit	-			1			1			
Morbidite görülen hasta	13	27.6		23	33.3		36	31		0.5
Toplam morbidite	17			26			43			
Hastanede yatış süresi (gün)	7.2		1-22	5.9		1-33	6.4		1-33	

Doksan günlük mortalite grup 1'de %4.2, grup 2'de %5.8 idi. Grup 1 ve grup 2'de beş yıllık sağkalım oranı sırası ile %41 ve %35; ortalama sağkalım süreleri sırası ile 41 ay ve 40 ay idi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grup arasında cerrahi teknik (ilave cerrahi rezeksiyon, bronş güdüğü desteği, sağ-sol pnömonektomi), morbidite ve mortalite açısından anlamlı fark yok idi ($p>0.05$). Çalışmamızın alt grup analizinde yaş, eşlik eden hastalık varlığı, ilave cerrahi işlemler (intraperikardiyal olması, karina rezeksiyonu vb.) ve uygulamanın yapıldığı tarafın morbiditeyi etkilemediği saptandı.

TARTIŞMA

Neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektominin yeterince güvenli olup olmadığı, sağkalıma etkisi ve kimlere yapılması gerektiği halen tartışılmaktadır. Bizim KHDAK'de neoadjuvan tedaviden beklentilerimiz; cerrahi tedaviyi geciktirmeden, mortalite ve morbiditeyi artırmadan, cerrahi öncesinde tespit edilemeyen uzak metastazları tedavi etmesi, tümör boyutunu azaltarak tümörün rezeke edilebilirliğini artırması, akciğer rezeksiyonu büyüklüğünü azaltması ve en önemlisi sağkalımı artırmasıdır.^[3,7] Yapılan çalışmalarda neoadjuvan tedavinin sağkalımı artırdığı kesin olarak gösterilememiş olmasına rağmen; lokal ileri evreli KHDAK'li hastalarda cerrahisiz onkolojik tedavinin istenilen başarıyı sağlayamaması, ameliyat sonrası adjuvan tedavinin hasta tarafından toleransının kötü olması ve hastaların çoğunun planlanan tedaviyi tamamlayamaması nedeni ile neoadjuvan tedavi birçok klinisyen tarafından tercih edilmektedir.^[7,8]

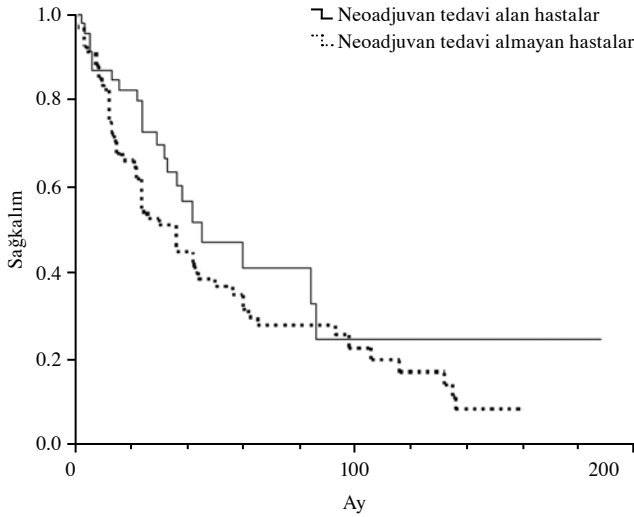
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile yapılan akciğer rezeksiyonlarının %10-35'ini pnömonektomi oluşturmaktadır.^[9,10] Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan ameliyatlarda pnömonektomi oranının daha da arttığı bildirilmiştir.^[10] Pnömorektomi ameliyatının morbiditesi %38-59, mortalitesi %3-20 arasında ve küçük akciğer rezeksiyonlarına göre daha yüksektir.^[11,12] Ülkemizde yapılan bir çalışmada Okur ve ark.^[9] pnömonektomi sonrası genel mortalite oranını %7.8 olarak bildirmişlerdir. Göğüs cerrahları derneğinin genel göğüs cerrahisi veri tabanında (STS veritabanı) pnömonektomi uygulanan 1267 olguda mortalite %5, morbidite ise %30 olarak tespit edilmiştir.^[11] Yapılan çalışmalarda pnömonektomi için ileri yaş, erkek cinsiyet, konjestif kalp yetmezliği, düşük solunum fonksiyonları, sigara kullanımının devamı, ameliyat sırasında fazla sıvı replasmanı, sağ pnömonektomi, ameliyat sonrası aritminin yanı sıra ameliyat öncesi kemoradyoterapi uygulanmasının mortalite ve morbidite gelişiminde risk faktörleri olduğu saptanmıştır.^[11,12] Neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektominin mortalite ve morbidite tespiti için birçok çalışma yapılmıştır. Kalathiya ve Saha^[13] 100 pnömonektomi hastasını incelemiş oldukları çalışmalarında genel pnömonektomi mortalitesini %11, neoadjuvan tedavi olan hastalarda ise bu oranı %21.4 olarak bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada neoadjuvan tedavi alan hastalarda sağ pnömonektomi sonrası mortalite oranının %24 olarak bildirilmesi yaygın bir endişeye yol açmıştır.^[14] Bu yayınların aksine bazı çalışmalarda neoadjuvan pnömonektomi sonrası solunumsal komplikasyonların arttığı ancak mortalitenin artmadığı

belirtilmiştir.^[15-17] Kim ve ark.nın^[18] 1990 ile 2010 yılları arasında yayınlanmış 27 çalışmayı inceleyen meta-analiz çalışmasında neoadjuvan tedavinin mortalite artışında risk faktörü olmadığı ve pnömonektominin güvenli bir şekilde uygulanabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada 30 günlük mortalite (%7) ile karşılaştırıldığında 90 günlük mortalitede (%12) artış tespit edildiğinden, mortalite oranları için en iyi sürenin 90 gün olduğu kanaatine varılmıştır.^[18] Kemoradyoterapi sonrası pnömonektomi uygulanan 73 hastanın incelendiği başka bir çalışmada 30 günlük mortalite oranının %6, 100 günlük mortalite oranının ise %10 olduğu tespit edilmiştir.^[8] Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada cerrahi sonrası neoadjuvan tedaviye bağlı komplikasyonların ve mortalitenin 30 günden daha geç ortaya çıkabileceği düşünüldü ve mortalite oranı hesaplamasında 90 günlük sürenin kullanılması uygun görüldü. Pnömonektomi sonrası tüm hastaların mortalite oranı %5.1 olarak saptandı. Bu oran neoadjuvan tedavi alan hastalarda %4.8 iken neoadjuvan tedavi almayan hastalarda %5.8 olarak bulundu. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Neoadjuvan tedavi alan ve pnömonektomi yapılan hastalarda mortalite artışı saptanmadı. Literatürdeki sonuçlarla karşılaştırıldığında pnömonektomi ameliyatı sonrası mortalite oranımızın uygun ve kabul edilebilir sınırlarda olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda sağ pnömonektomi için genel mortalite oranının %4-38 arasında ve sol pnömonektomi yapılanlardan daha fazla olduğu bildirilmiştir.^[8-10,12,16,18,19] Mortalite cerrahinin kendisinden çok komplikasyonlarına bağlı olarak gelişmektedir.^[12] Okur ve ark.^[9] yapmış oldukları çalışmada pnömonektomi sonrası mortalite oranını sağ taraf için %11.9, sol taraf için %5.5 olarak bildirmişlerdir. Allen ve ark.^[8] kemoradyoterapi sonrası pnömonektomi uygulanan hastalarda mortalite oranının sol tarafta %4, sağ tarafta ise %18 olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar yapmış oldukları tek değişkenli analizde sağ pnömonektominin yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Kim ve ark.^[18] neoadjuvan tedavi sonrası 90 günlük ortalama mortaliteyi sağ pnömonektomi için %20, sol pnömonektomi için %9 olarak bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca neoadjuvan tedavi sonrası sol pnömonektominin güvenli, sağ pnömonektominin ise mortalite açısından endişe verici olduğunu vurgulamış, sağ pnömonektomi yapılacak hastaların çok dikkatli seçilmesi gerektiğini ve öncelikle düşük mortalite ile ameliyat yaptığı belgelenmiş, deneyimli merkezlerde yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.^[18] Çalışmamızda mortalite oranı sağ pnömonektomi sonrası %5.4 iken sol pnömonektomi sonrası %4.8 olarak tespit edildi. Neoadjuvan tedavi sonrası sağ pnömonektomi yapılan 18 hastanın birinde (%5.5), sol pnömonektomi yapılan 29 hastanın birinde (%3.4)

mortalite saptandı. Neoadjuvan tedavili hastalarda sağ pnömonektomi sonrası mortalite oranı daha yüksek bulunsa da bu oran istatistiksel olarak anlamlı değil idi. Bu hastalarda mortalite oranının düşük olması neoadjuvan tedavinin kliniğimizde uzun yıllardır uygulanıyor olmasına, cerrahi ekibin deneyimine ve sağ pnömonektomi yapılacak hastaların dikkatli seçilmesine bağlı olabilir. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi alan hastaların yaş ortalaması diğer gruba göre daha düşük ve solunum fonksiyon testleri daha iyi idi. Ayrıca neoadjuvan tedavi sonrası sağ pnömonektomi oranı diğer gruba göre belirgin olarak daha az olması (%38-%52) sağ pnömonektomi yerine sleeve rezeksiyonların tercih edilmesinin yanı sıra, dikkatli hasta seçiminin önemi desteklemektedir. Neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomi hastalarında görülen en önemli mortalite nedeni solunumsal sorunlardır (30 günlük %50, 90 günlük %40).^[8] Nitekim Albain ve ark.^[19] çalışmalarında solunumsal sorunlara bağlı ölümlerin tüm ölümlerin %79'unu oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Diğer mortalite nedenleri ise sıklık sırasına göre enfeksiyonlar ve kardiyak sorunlardır.^[18] Pnömonektomiye ek olarak intraperikardiyal gibi ilave yaklaşımlar mortalite ve morbidite oranını artırır.^[18] Bizim çalışmamızda altı hastanın dördünde mortalite nedenini solunumsal sorunlar oluşturur iken; ek cerrahi yaklaşımların morbidite ya da mortaliteye etkisi yok idi.

Pnömonektomi sonrası komplikasyon oranları farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda komplikasyon oranları %50 civarına ulaşmaktadır.^[20] Göğüs cerrahları derneğinin genel göğüs cerrahisi veri tabanında pnömonektomi yapılan hastaların %30'unda komplikasyon geliştiği tespit edilmiştir.^[11] Bu oranlardaki değişkenliğin en önemli nedeni komplikasyonları değerlendirmedeki farklılıklardır. Bazı çalışmalarda öksürük, mikroatelektazi, subfebril ateş komplikasyon olarak kabul edilir iken bazı çalışmalarda komplikasyon olarak belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda, tüm hastaların komplikasyon oranı %31 olarak saptandı, en sık görülen komplikasyonlar ise pulmoner komplikasyonlar, atriyal fibrilasyon ve yara yerinde seroma idi. Seromanın diğer çalışmalara göre daha fazla görülme nedeninin kas koruyucu torakotomiye bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Pnömonektomilerde atriyal fibrilasyon görülme sıklığı %25'e kadar çıkabilmekte ve ileri yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır.^[10] Bizim hastalarımızda bu oran %7 olarak saptandı. Göğüs cerrahları için pnömonektomi sonrası BPF en korkulan komplikasyonlardan biridir. Yapılan çalışmalarda sağ pnömonektomi, bronş güdüğünün devaskülariyasyonu, uzun bronş güdüğü, stapler hattında gerginlik, bronş cerrahi sınır pozitifliği, ameliyat sonrası mekanik ventilasyon, diyabet, malnütrasyon, kronik steroid kullanımına ek olarak ameliyat öncesi kemo-radyoterapi



Şekil 1. Hastaların sağkalım grafiği.

verilmesinin de BPF risk faktörleri arasında olduğu tespit edilmiştir.^[21] Wright ve ark.^[22] yaptıkları çalışmada pnömonektomi yapılan 256 hastada BPF oranını %3.1 olarak bildirmişlerdir. Sağ pnömonektomide BPF riski sol tarafa göre 4-5 kat artmaktadır.^[9,21] Okur ve ark.^[9] pnömonektomi sonrası BPF oranını %7 (sağ %14.3, sol %2.7) olarak bildirmişlerdir. Sağ tarafta BPF'nin daha fazla görülmesinin nedenlerinden biri iki taraf arasındaki anatomik farklılıklardır. Sağ ana bronş sola göre daha vertikaldir, bronş güdüğünde sekresyon birikimi fazla olur. Ayrıca sağda mediasten örtüsü azdır ve lenfatik diseksiyon sırasında bronşu besleyen damarlar genellikle hasarlanır.^[21] Sağ tarafta BPF'nin daha fazla görülmesinin diğer bir nedeni ameliyat öncesi uygulanan radyoterapidir.^[21] Tüm bu değerlendirmeler sonucunda neoadjuvan tedavi alan hastalarda özellikle radyoterapi uygulanan sağ pnömonektomi hastalarında BPF oranının artması beklenir. Çalışmamızda tüm hasta grubunda BPF oranı %5 olarak tespit edildi. Yıllara göre değerlendirildiğinde 2005 yılında BPF olgusu gelişen bir hasta hariç diğer hastalar 1999 yılı ve öncesine ait idi. Neoadjuvan tedavi sonrası sağ pnömonektomi uygulanan 18 hastadan sadece birinde BPF gelişimi saptandı. Bizim olgularımızda pnömonektomi sonrası BPF gelişimini engellemek amacı ile bronş güdüğü mümkün olduğunca kısa tutuldu, bronş etrafında gereksiz diseksiyondan kaçınıldı ve stapler hattında gerginlik olmamasına dikkat edildi. Bronş cerrahi sınır mutlaka patoloji uzmanı tarafından frozen inceleme ile değerlendirildi ve cerrahi sınırın temiz olduğu teyit edildi. Sfyridis ve ark.^[23] ve Taghavi ve ark.^[24] yaptıkları çalışmalarda kaburgalar arası kas flebi ve perikardiyal fleplerin BPF gelişimini önlemede etkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastaların büyük kısmında,

BPF'nin önlenmesi amacıyla bronş güdüğünün vaskülarize bir doku ile örtülmesi tercih edildi.

Neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomi ameliyatının mortalite ve morbidite oranlarında yükselme riskinin yanı sıra bu hastalarda lokal ve uzak metastaz olasılığı daha yüksektir. Bu neden ile sağkalım düşük olabilir. Weder ve ark.^[25] induksiyon tedavisi verilen 827 hastanın 176'sına (%21) pnömonektomi uygulamış, bu hastalarda 90 günlük mortalite %3, morbidite %13, beş yıllık sağkalım oranı ise %38 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda grup 1'de ve grup 2'de beş yıllık sağkalım oranı sırasıyla %41 ve %35, ortalama sağkalım ise 41 ay ve 40 ay idi. İki grupta da mortalite ve morbiditenin etkilenmediği gibi sağkalım arasında da değişiklik saptanmadı (Şekil 1). Klinik olarak daha ileri evre tümörü olan hastalardan oluşan grup 1'deki hastaların sağkalım oranının grup 2'deki hastalara göre benzer çıkmasının da önemli bir sonuç olduğu düşünüldü.

Çalışmamızın önemli bazı sınırlamaları vardır. Çalışmamız, tek merkezde retrospektif olarak on yedi yıllık uzun bir süreyi kapsamaktadır (bu süre zarfında radyoterapi dozları, kemoterapi ilaçlarında ve dozlarında değişimler oldu). Uygulanan radyoterapi dozunun etkisi, kemoterapi ilaçları ve kür sayılarının etkisi gibi detaylı alt grup analizlerin yapılabilmesi için hasta sayısı yeterli değil idi.

Sonuç olarak, KHDAK'li neoadjuvan tedavi almış hastalarda pnömonektomi sonrası mortalite ve morbidite oranında belirgin bir artış saptanmadı. Neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomi ile uzun süreli sağkalım sağlanabildiği görüldü. İyi seçilmiş, uygun hastalarda pnömonektominin güvenle yapılabileceği sonucuna varıldı.

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. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
2. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:603-12.

3. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010;5:510-6.
4. Veeramachaneni NK, Feins RH, Stephenson BJ, Edwards LJ, Fernandez FG. Management of stage IIIA non-small cell lung cancer by thoracic surgeons in North America. *Ann Thorac Surg* 2012;94:922-6.
5. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008;3:457-66.
6. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ Jr, Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;55:986-9.
7. De Pauw R, van Meerbeeck JP. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2007;19:92-7.
8. Allen AM, Mentzer SJ, Yeap BY, Soto R, Baldini EH, Rabin MS, et al. Pneumonectomy after chemoradiation: the Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women's Hospital experience. *Cancer* 2008;112:1106-13.
9. Okur E, Kır A, Taşçı E, Keleş M, Yalçınkaya İ, Kutlu CA ve ark. Hastanemizde 2006 yılındaki göğüs cerrahisi uygulamaları: 1532 hastanın analizi. *Türk Gogus Kalp Dama* 2008;16:179-82.
10. McKenna RJ, Mahtabifard A. Surgical management of non-small cell lung cancer. In: Lewis MI, McKenna RJ, editors. *Medical management of the thoracic surgery patient*. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 236-46.
11. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J, et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2010;90:927-34.
12. Roberts JR. Pneumonectomy. In: Sugarbaker DJ, Buneo R, Krasna MJ, Mentzer Sj, Zellos L, editors. *Adult Chest surgery*. Philadelphia: The McGraw-Hill Companies; 2010. p. 552-60.
13. Kalathiya RJ, Saha SP. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: outcomes analysis. *South Med J* 2012;105:350-4.
14. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1149-54.
15. Leo F, Solli P, Veronesi G, Radice D, Floridi A, Gasparri R, et al. Does chemotherapy increase the risk of respiratory complications after pneumonectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:519-23.
16. Perrot E, Guibert B, Mulsant P, Blandin S, Arnaud I, Roy P, et al. Preoperative chemotherapy does not increase complications after nonsmall cell lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2005;80:423-7.
17. Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, Vasilescu MD, Maxant G, Buggenhout A, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:181-5.
18. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:55-63.
19. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-86.
20. Patel RL, Townsend ER, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1992;54:84-8.
21. Meyerson SL, Harpole DH. Surgical treatment of bronchopleural fistula after pneumonectomy: Introduction. In: Sugarbaker DJ, Buneo R, Krasna MJ, Mentzer Sj, Zellos L, editors. *Adult Chest surgery*. Philadelphia: The McGraw-Hill companies; 2010. p. 621-9.
22. Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1367-71.
23. Sfyridis PG, Kapetanakis EI, Baltayiannis NE, Bolanos NV, Anagnostopoulos DS, Markogiannakis A, et al. Bronchial stump buttressing with an intercostal muscle flap in diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2007;84:967-71.
24. Taghavi S, Marta GM, Lang G, Seebacher G, Winkler G, Schmid K, et al. Bronchial stump coverage with a pedicled pericardial flap: an effective method for prevention of postpneumonectomy bronchopleural fistula. *Ann Thorac Surg* 2005;79:284-8.
25. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, Hillinger S, Welter S, Stahel R, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1424-30.