

# Akciğer Metastazlarında Metastazektominin Rolü

Emel YAMAN, Ugur COSKUN, Banu OZTURK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, TURKEY

## ABSTRACT

### Role of Surgery for Lung Metastases

Lung metastases are a common problem in the follow-up of malignancies. Although, it's usually found as a manifestation of a systemic dissemination, isolated lung metastases can be found in %20 of patients. Role of surgery for colorectal hepatic metastases has been clear; however, there is no standart approach for the pulmonary metastases which may also get benefit from surgery. In non-randomised studies, pulmonary metastasectomy could be helpful for the control of disease especially in some malignancies including osteosarcomas and germ cell tumors. Herein, we report the role of pulmonary metastasectomy in various cancer types.

**Keywords:** Metastasectomy, Lung

## ÖZET

Malignitelerin seyrinde akciğer metastazları takip esnasında sıklıkla karşılaşılan bir sorundur. Akciğer metastazları genellikle sistemik hastalığın bir parçası olarak saptansa da, hastaların %20'sinde izole akciğer tutulumu olarak da gözlenebilmektedir. Kolorektal kanserde karaciğer metastazektominin faydası ortaya konmuştur; fakat akciğer metastazlarında metastazektominin rolüyle ilgili standart bir yaklaşım yoktur. Osteosarkom ve germ hücreli tümör başta olmak üzere bazı malignitelerde pulmoner metastazektominin hastalık kontrolünü sağlamada etkin olabileceğini gösteren randomize olmayan bazı çalışmalar mevcuttur. Bu derlemede, çeşitli kanser tiplerinde Pulmoner metastazektominin rolünü ortaya koymayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Metastazektomi, Akciğer

## GİRİŞ

Solid tümörlerin en sık metastaz yaptıkları bölgelerden biri akciğerlerdir. Metastatik aşamada her ne kadar sistemik yayılımlar ön planda olsa da, bazı hastalarda tek metastaz yeri akciğer olup, özellikle bu olgularda metastazektominin önemi artmaktadır.

Pulmoner metastazlarda temel sorun, metastazektomiden en çok fayda görecektir hasta grubunun belirlenmesidir. Pulmoner metastazların rezeksiyonu için gerekli kriterler ilk olarak 1958 yılında Ehren-

haft ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve Kon-do H ve ark. tarafından 2005 yılında gözden geçirilmiştir.<sup>1</sup> Bu kriterler şunlardır:

- Primer tümörün kontrol altında olması,
- Ekstratorasik metastazların olmaması,
- Pulmoner nodüllerin metastaz ile uyumlu olması,
- Planlanan cerrahi ile metastaz ile uyumlu bütün lezyonların çıkarılabilmesi için lezyonların potansiyel olarak rezektabl olması.

Akciğer metastazektomisinde temel prensip, postoperatif süreçte maksimum solunum kapasitesini koruyacak şekilde metastatik lezyonların tam olarak çıkartılmasıdır. Küratif cerrahinin yanı sıra, tanı gereksinimi olan, kemoterapi sonrası rezidüel nodüllerin çıkarılması gereken ve tümör yükünün azaltılması planlanan hastalarda da metastazektomi uygulanabilir. Metastazektomide optimal cerrahi yöntem hakkında çeşitli veriler mevcuttur. Video-assisted thoracis surgery (VATS) ve değişik torakotomi uygulamaları kullanılabilir. Özellikle lenfatik yayılım yapma potansiyeli yüksek tümörlerde torakotominin tercih edilmesi daha uygun olabilir; yine de komplet rezeksiyon yapıldığı sürece, seçilen girişim yolunun sağ-kalım üzerine etkisi yoktur.

Malignitelerde pulmoner metastazektominin rolünü gösteren randomize bir çalışma yoktur. Mevcut veriler sadece retrospektif olup, hasta seçimine ve tümör grubuna göre başarı oranları değişmektedir.

## A. OSTEOSARKOMLAR

Metastatik osteosarkomlu hastaların 2/3'ünde tek tutulum bölgesi akciğerlerdir. Tanı anında hastaların % 10-20'sinde<sup>2,3</sup>, takip esnasında ise hastaların %40-55'inde akciğer metastazları ile karşılaşmaktadır.<sup>2,4,5</sup> Her ne kadar, yeni kemoterapi kombinasyonları ile osteosarkom tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmiş ve 5 yıllık sağkalım oranları %40-70 arasına ulaşmış olsa da akciğer metastazları sarkomlu hastaların takibinde hekimi en çok uğraştıran problem olmaya devam etmektedir.<sup>6,7</sup>

Sarkomlar, akciğer metastazektomisinin sağkalım avantajı gösterdiği en önemli tümör gruplarından birisini oluşturmaktadır. Günümüzde osteosarkomların akciğer metastazlarında cerrahi rezeksiyon kabul edilen tedavi yaklaşımıdır. Retrospektif çalışmalarda, metastazektomi yapılmayan pulmoner metastazlı hastalarda 1 yıllık mortalite %50 olarak bildirilmektedir. Buna karşılık, metastazektomi uygulanan hastalarda ise 5 yıllık sağkalım %20-40 arasında bildirilmektedir.<sup>8-12</sup> Yüz otuz yedi hastanın değerlendirildiği randomize olmayan karşılaştırmalı bir çalışmada pulmoner metastazektomi yapılan hastalarda median sağkalım 33.6 ay iken, metastazektomi yapılmayanlarda bu süre 10.1 aydır.<sup>12</sup> Ülkemizde ise Gülhan ve ark.<sup>13</sup> sarkom metastazı nedeniyle operasyon yapılan serilerinde ortalama 24 ay sağkalım bildirmişlerdir.

Cerrahi öncesinde metastazektomiden en fazla fayda görecektir hasta grubunun saptanması çok önemlidir. Bu hasta grubunu saptamada; tümörün yerleşimi, primer tümörün boyutu, primer tümörün kemoterapi yanıtı (nekroz oranı), rekürrens kadar geçen süre, metastazın büyüklüğü ve sayısı, tam rezeksiyonun yapılıp yapılmaması en önemli faktörlerdir. Cooperative Osteosarcoma Study (COSS) çalışmasında sağkalım ve relapsı belirlemede primer tümörün kemoterapi yanıtı (nekroz oranı) en önemli faktör olup, nekroz oranı %98 ve üzerinde olan hastalarda 5 yıllık sağkalım daha uzun bulunmuştur.<sup>5</sup> Harting ve ark.<sup>12</sup>'nin çalışmasında ise hastaliksız yaşam süresi 1 yıldan uzun olan hastalarda gerek toplam sağkalım süresi gerekse progresyona kadar geçen süre daha uzun olarak bulunmuştur (p <0.001 ve p <0.092). Bu çalışmada primer tümörün kemoterapi yanıtı %98 ve üzerinde olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları % 3.9 olmayanlarda ise %26,1 olarak bildirilmiştir (p: 0.046).

Senkron veya metakron metastaz varlığı prognoz belirlemede diğer önemli faktördür. Metakron metastazların cerrahi rezeksiyonu sonrasında sağkalım oranları %20-38 arasında iken<sup>9,10</sup>, senkron metastaz varlığında bu oran % 11-14'lere düşmektedir.<sup>3,12</sup> Tsuchiya ve ark.<sup>2</sup> 2002 yılında akciğer metastazlarının ortaya çıkma zamanı ile prognoz arasındaki ilişkiyi irdeleyen retrospektif bir değerlendirme yayınlamışlardır. Bu çalışmada, hastalar tanı anında, preoperatif kemoterapi süresince, postoperatif kemoterapi esnasında ve tedaviyi takiben metastatik olanlar olmak üzere 4 gruba ayrılmış; bu 4 grupta 5 yıllık sağkalım ise sırasıyla %18, %0, % 6, ve %31 olarak hesaplanmıştır.

Tümör yükünü belirleyen metastaz sayısı, yerleşimi ve yayılımının prognostik bir değeri olup olmadığı konusunda veriler çelişkilidir; bazı yayınlarda prognostik değeri olmadığı gösterilirken, bazı yayınlarda ise tam aksi gösterilmiştir. Yaygın hastalığı gösteren akciğer dışı metastazlar da hastanın prognozunu olumsuz yönde etkileyecek faktörlerdendir.

Metastazektomi cerrahisi, solunumsal kapasiteyi koruyacak kadar az, öte yandan metastatik hastalığı ortadan kaldıracak kadar geniş olmalıdır. Küratif cerrahi tanımlanması konusunda fikir birliği yoktur. "İkinci tam remisyon" için bazı çalışmalarda gross tüm hastalığın ortadan kaldırılması yeterli iken, Gorin ve ark.<sup>11</sup> cerrahi sınırın mikroskopik olarak tü-

mör negatif olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Yapılan çalışmalarda ikinci tam remisyona ulaşan hastalarda sağkalım süreleri daha uzun bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). Bu nedenle cerrahiden fayda gören asıl grup hastayı temsil eden “İkinci Tam Remisyon” kavramı oldukça değerlidir.

Metastazektomi planlanan hastalarda operabiliteyi belirleyen en önemli faktör cerrahi sonrası geride kalacak solunum kapasitesidir. Wedge rezeksiyon tercih edilmeli, pnömonektomi veya lobektomi hulus yerleşimli metastazları olan hastalarda seçilecek cerrahi yöntem olmalıdır. Cerrahi rezeksiyon yapılırken, nükslerin gelişebileceği ve re-rezeksiyona ihtiyaç duyulabileceği unutulmamalıdır.

Metastazektomi sonrası rekürens nadir bir olay değildir. Akciğer metastazlı olgularda sıklıkla başka metastazlar da bulunduğu için tedavinin temeli hastalığın sistemik kontrolüne yönelik radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulaması şeklindedir. Hastaların %40’ında izole akciğer metastazı gelişir. İzole akciğer metastazı gelişen hastalarda özellikle performans durumu uygun hastalarda re-rezeksiyon cerrahisi düşünülebilir. Briccoli ve ark.<sup>14</sup> çalışmasında ikinci metastazektomi sonrası 3 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %33 ve %32 olarak bildirilmiştir. Hastaliksız sağkalımdaki her bir aylık artış, mortalitede %3’lük azalma ile sonuçlanmaktadır. Re-rezeksiyon cerrahilerinde lokal rekürens varlığı, metastaz sayısı ve hastaliksız sağkalım süresi prognostik değer taşımaktadır. İkinci kez metastazektomi yapılan hastalarda sağkalım, bir kez metastazektomi yapılan hastalarla benzer olduğundan, tekrarlayan pulmoner metastaz varlığında uygun hastalarda metastazektomi tekrar düşünülebilir. Primer tümörün tedavisinden sonra gelişen akciğer metastazlarında kemoterapi uygulamasının yeri tartışmalıdır. Osteosarkomlu hastalarda akciğer metastazları geliştiğinde, cerrahi rezeksiyonla birlikte kemoterapinin sağkalımı önemli ölçüde uzattığını gösterilmiştir.<sup>15,16</sup>

## B. YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

Tüm malignitelerin yaklaşık %1’ini oluşturan bu tümör grubunda akciğerler en sık metastaz bölgesidir. Histolojik olarak leiomyosarkomlar (%21), malign fibröz histiositomlar (%18) ve sinovyal sarkomlar (%14); yerleşim yerine göre ise ekstremiteler yerleşimli olanlar gövde yerleşimli olanlara göre

daha sık akciğer metastazı yaparlar. Pulmoner metastazlar genellikle izole metastaz şeklindedir.

Yumuşak doku sarkomlarında pulmoner metastazektominin faydasını gösteren randomize bir çalışma yoktur. Retrospektif serilerde metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım %25-38 arasında bildirilmektedir.<sup>17-20</sup> Metastazektomi yapılan 255 hastanın değerlendirildiği European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group çalışmasında, metastazektomi sonrasında 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım %54 and %38 olarak saptanmıştır.<sup>19</sup> Tümörün greyd I veya II olması, mikroskobik olarak cerrahi sınırın negatif olması, 40 yaşın altında olma, hastaliksız yaşamın 2.5 yıl ve üzerinde olması iyi prognostik belirteçler olarak saptanmıştır. Billingsley ve ark.<sup>18</sup> 3149 yumuşak doku sarkomlu hastayı inceledikleri randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmada, takip esnasında 719 hastada pulmoner metastazektomi geliştiği, metastazektomi yapılan hastalarda 3 yıllık sağkalım %46 iken, metastazektomi yapılmayanlarda ise bu oranın %17 olduğunu gözlemlenmiştir. Retrospektif serilerde cerrahi sonrası sağkalımı belirlemede komplet rezeksiyon, bir yıldan uzun hastaliksız sağkalım süresi ve soliter metastaz varlığı iyi prognostik faktörlerdir.<sup>18,19</sup>

Pulmoner metastazektomi yapılan hastaların yaklaşık yarısında yine izole pulmoner nüks gelişir. İkinci kez metastazektomi yapılabilen hastalarda median sağkalım 14-42.8 ay arasında bildirilmektedir.<sup>21,22</sup> Hastaların sağkalımını etkileyen en önemli faktörlerden olan tam rezeksiyon uygulanıp uygulanmadığı, metastaz sayısı ve büyüklüğü, primer tümörün greydi, ikinci kez yapılacak metastazektominin de etkinliğini değiştirir.

Metastatik yumuşak doku sarkomlu hastalarda pulmoner metastektomi, uzun hastaliksız sağkalım süresi olan ve soliter metastaz varlığında seçilmiş hastalarda uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir. Bu alanda yapılacak randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## C. GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Germ hücreli tümörlerin en sık metastaz bölgesi akciğerlerdir. Kemoterapi duyarlı bir tümör olması nedeniyle, metastatik hastalık durumunda ilk seçenek cisplatin bazlı sistemik tedavilerdir. Fakat, kemoterapi yanıtı olmayan, kemoterapi alırken önce parsi-

yel yanıt gözlenen fakat daha sonra rekürens saptanan veya kurtarma rejimleri sonrası rekürens saptanan hastalarda cerrahi yaklaşım planlanabilir. Özellikle kemoterapi yanıtının gözlenmediği hastalarda ilk seçenek tedavi olarak kullanılması durumunda cerrahi anlamlı sağkalım avantajı sağlamaktadır.

Metastatik germ hücreli tümörlerde pulmoner metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım % 42-86 arasındadır.<sup>23-25</sup> Non-seminomatöz germ hücreli tümörler, ductus torasicus aracılığı ile mediastinal bir yayılım gösterir ve metastaz yapacağı lenf nodu istasyonları önceden tahmin edilebilir. En önemli prognostik belirteçler, preoperatif b-HCG düzeyi ve mediastinal hastalık varlığıdır.<sup>25</sup> Bazı yayınlarda cerrahi tipi (komplet/inkomplet), metastaz sayısı ve boyutunun da hastaların sağkalımı üzerine etkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>26</sup>

Metastatik germ hücreli tümörlü hastalarda radyolojik olarak saptanan her lezyon rezidü tümör dokusunu göstermeyebilir. Steyerberg ve ark.<sup>27</sup> tarafından metastazektomi uygulanan toplam 996 hastayı içeren 19 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir metanaliz yapılmış, preoperatif tümör markerleri normal, primer tümörün teratom komponentleri içermediği ve rezidü tümör hacmi 2 cm'nin altında olan hastaların yalnız %4'ünde metastazektomi sonrası canlı tümör hücreleri saptandığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, Kessler ve ark.<sup>23</sup> metastazektomi yapılan 268 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalarında, rezidü tümör şüphesiyle opere edilen hastaların %15'inde nekroz, %59'unda teratom saptanırken canlı tümör dokusu sadece %15'inde saptanmıştır. Preoperatif süreçte nekroz, fibrozis veya rezidü doku ayırımının yapılması gereksiz cerrahi müdahalelerin engellemesinde önem taşımaktadır. Bu dönemde PET-CT incelemesi yararlı olabilir. Ancak, PET-CT ile teratom komponentleri içeren non-seminom tümörlerde kemoterapiye bağlı fibrozisi ve teratom elemanlarını ayırmak güç olabilir.<sup>28</sup> Seminom tanılı hastalarda kemoterapi sonrası rezidü kitle saptanan hastalarda ise PET-CT en önemli tanı yöntemidir. Kemoterapi sonrası rezidü kitlesi olan seminomlarda lezyonun içeriğini belirlemede PET-CT, %100 sensitiviteye ve %67-100 arasında pozitif prediktif değere sahiptir.<sup>29,30</sup> PET-CT negatif rezidü lezyon saptanan hastalarda, her ne kadar rezidü tümör olasılığı az olsa da, rezidü lezyonda patolojik tutulum olması her zaman canlı tümör varlığı anlamına gelmemektedir.

Metastatik germ hücreli tümörlü hastaların çoğunlukla bleomisin içeren kemoterapi rejimi almış olmaları pulmoner metastazektomiye zorlaştırmaktadır. Bleomisine bağlı olarak restriktif akciğer hasarı gelişmekte ve toplam dozun 400 ünitenin üzerine çıktığı hastalarda pulmoner fibrozis riski artmaktadır. Özellikle pnömonektomi gibi geniş cerrahi rezeksiyon planlanan hastalarda bleomisine bağlı olarak peripoeratif morbidite ve mortalite oranlarında artış gözlenmektedir. Geniş cerrahi planlanacak hastalarda total bleomisin dozunun 300 ünitenin üzerinde olmaması önerilmektedir.<sup>31</sup>

#### D. RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

Renal hücreli karsinomda tedavi seçenekleri kısıtlı ve metastatik aşamada prognoz kötüdür. En sık metastaz bölgesi akciğerlerdir. Pulmoner metastazlı hastalarda metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım %37.2- 41.5 arasında bildirilmektedir.<sup>32-34</sup> Metastaz sayısı, mediastinal lenf nodu tutulumu, cerrahinin tipi (komplet/inkomplet) ve hastaliksız yaşam süresi prognostik faktörlerdir. Ayrıca metastazın senkron veya metakron özellikte olup olmadığı prognozu önemli ölçüde etkiler. Hoffman ve ark.<sup>33</sup> tarafından yapılan bir çalışmada metakron metastazı olup metastazektomi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım %43 civarında bulunurken; bu oran senkron metastazlı hastalarda %0 olarak bildirilmiştir.

Sitoredüktif cerrahi planan hastalarda zaman zaman senkron akciğer metastazlarına da cerrahi uygulanması gündeme gelmiştir. Sitoredüktif cerrahi, performansı iyi, rezidü akciğer kapasitesi uygun, izole soliter akciğer metastazı olan vakalarda özellikle etkindir. Cerrahiye takiben eklenecek adjuvan intereferon alfa tedavisi sağkalımı anlamlı olarak uzatmaktadır. Tek başına cerrahi uygulanan hastalarda, median sağkalım 7.8 ay iken, cerrahiye ek olarak adjuvan intereferon uygulanan hastalarda median sağkalım 13.6 aydır.<sup>35,36</sup>

Renal hücreli karsinomda tanı anında ya da daha sonra gelişen akciğer metastazlarının cerrahi tedavisi seçilmiş olgularda uygun yaklaşım olarak görülmektedir. Özellikle metakron akciğer metastazlarında, performansı uygun olan hastalarda cerrahi rezeksiyon düşünülebilir.

## E. MALİGN MELANOM

Malign melanom insidansı son yıllarda giderek artmaktadır. İlk lezyonun cerrahi olarak çıkartılmasından sonra %30 oranında nüks görülür ve ilk nüks bölgesi %15-36 arasında değişen oranlarla akciğerlerdir.<sup>37</sup> Metastatik malign melanomda tedaviye rağmen prognoz kötü olup, 5 yıllık sağkalım oranı %5'in altında, median sağkalım süresi ise 6-9 aydır.<sup>38</sup> Retrospektif çalışmalarda, pulmoner metastazektomi yapılabilen hastalarda median sağkalım yaklaşık 11-40 ay civarındadır.<sup>39-41,42,44</sup> Leo ve ark.<sup>40</sup> tarafından yapılan International Registry of Lung Metastases çalışmasında, komplet pulmoner metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım %22 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 3 yıldan uzun hastaliksız sağkalım, soliter lezyon ve komplet cerrahi eksizyon özelliklerini taşıyan grup en iyi prognoza sahiptir. The International Registry of Pulmonary Metastases (IRPM) veritabanındaki pulmoner metastazektomi yapılan 5206 hastanın incelendiği bir retrospektif çalışmada, malign melanom tanılı 328 hasta değerlendirilmiş; metastazektomi sonrası median sağkalım 19 ay ve 5 yıllık sağkalım %21 olarak bildirilmiştir.<sup>43</sup> Bu çalışmada, prognozu etkileyen en önemli faktörler soliter lezyon, komplet rezeksiyon ve 3 yıldan uzun hastaliksız sağkalım süreleridir.

Malign melanomlu hastalarda metastazektominin irdelendiği 2 karşılaştırmalı çalışma mevcuttur. İlk çalışmada 1970-2004 yılları arasında tanı alan 14057 malign melanomlu hastanın incelenmiş ve pulmoner metastaz 1720 (%12.2) hastada saptanmıştır.<sup>41</sup> Nodüler histolojik tip, pulmoner metastaz sayısı, hastaliksız yaşam süresi, başka metastaz varlığı ve komplet metastazektomi yapılması sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerdir. Özellikle 5 yılın üzerinde hastaliksız sağkalım süresi olan hastalarda metastazektomi ile yaklaşık 12 aylık bir sağkalım artışı izlenmiştir (19 ay vs 7 ay). Benzer şekilde, izole pulmoner metastaz varlığı hastalarda yaklaşık 10 aylık bir sağkalım avantajı ile sonuçlanmaktadır (18 ya vs 8 ay). İkinci çalışmada, Neuman ve ark.<sup>42</sup> tarafından pulmoner metastazektomi yapılan hastalarda median sağkalım 40 ay olarak bildirilmiş, metastazektomi yapılmayanlarda bu oran 13 aya düşmüştür. Bu çalışmada hastaların sağkalımını belirleyen tek faktör olarak metastazektomi yapılıp yapılmadığı ön plana çıkmıştır (p= 0.002).

Malign melanomda tümör yükünü belirten bu markerlar yanında, tümörün biyolojik davranışını belirleyen preoperatif tumor doubling zamanının da postoperatif başarıyı tahmin etmede önemli bir belirteç olabileceği bildirilmiştir.<sup>44</sup>

Günümüzde, NCCN tedavi rehberinde, rezeke edilebilir pulmoner metastazlı hastalarda, metastazektomi sistemik tedaviye alternatif bir tedavi seçeneği olarak belirtilmektedir.<sup>45</sup> Yapılacak pulmoner metastazektomin faydasını artırmaya yönelik olarak neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ve immünoterapi yaklaşımları denenmektedir.

## F. BAŞ-BOYUN TÜMÖRLERİ

Dudak, tonsil ve adenoid kanserler dışındaki baş-boyun kanserlerinde akciğer metastazı oldukça sık olup hastaların %11-40'ında gözlenir.<sup>46,47</sup> Baş-boyun tümürlü hastaların seyri esnasında karşılaşılan temel sorunlardan biri akciğerdeki lezyonun doğasının tayinidir. Sigara kullanımının skuamöz hücreli baş-boyun ve akciğer kanserlerinin gelişiminde temel risk faktörü olması sebebiyle her iki tümörün beraber görülme olasılığı artmıştır. İki veya daha fazla nodül olması durumunda metastatik hastalık olasılığı artmasına rağmen, soliter lezyon durumunda bu ayırım güçleşmektedir. Baş-boyun tümürlü hastalarda soliter pulmoner nodüllerin benign-malign ayrımı yapılması ve malign ise ikinci primer veya metastatik nodül ayırıcı tanısının yapılması şarttır. Soliter pulmoner nodüllerinin özelliklerini belirlemede PET-CT oldukça güvenilir bir yöntem olup, sensitivitesi %96-97, spesifitesi ise %76-85 olarak bildirilmektedir.<sup>48,49</sup> Malign olduğundan şüphelenilen nodüllerde lezyonun primer bir akciğer malignitesi mi yoksa metastatik bir lezyon olduğu sorusu karşımıza çıkmaktadır. Özellikle histopatolojik olarak skuamöz hücreli pulmoner malignitelerde tanıda karışıklık artmaktadır. Günümüzde kabul edilen, malign karakterde olduğu düşünülen soliter pulmoner nodüllü hastalarda, nodülün %78 olasılıkla primer akciğer malignitesi olacağı göz önüne alınarak, küratif yaklaşımla nodülün eksizyonudur.<sup>50</sup> Yetersiz cerrahi yapılması hastanın gerek hastaliksız sağkalım gerekse toplam sağkalım süresi üzerine olumsuz etki gösterecektir.

Primer hastalık kontrolünün sağlandığı baş-boyun tümürlü hastalarda pulmoner metastazektomi sağkalım üzerine etkili gibi gözükmektedir. Pulmoner

metastazlı baş-boyun tümörlü hastalarda cerrahi rezeksiyon yapılmaması durumunda 1 yıllık sağkalım %7 ve median sağkalım ise 3 ay olarak bulunmuştur.<sup>51</sup> Diğer yandan, metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım skuamöz histolojili baş-boyun tümörlü hastalarda %29-43 arasında bildirilmiştir.<sup>52,53</sup> Baş-boyun tümörlü hastalarda pulmoner metastazektomi konusunda en büyük çalışma Liu ve ark. tarafından yapılmıştır.<sup>54</sup> Bu çalışmada multiple pulmoner metastazı olan 83 baş-boyun tümörlü hasta değerlendirilmiş; metastazektomi sonrası toplam sağkalım %50 olarak saptanmıştır. Hastanın yaşı, kısa hastaliksız sağkalım süresi, inkomplet cerrahi rezeksiyon ve skuamöz histoloji kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Skuamöz histolojiyle karşılaştırıldığında, glandular histolojide olan tümörlerde metastazektomi sonrası sağkalım daha uzun bulunmuştur (%64 vs %34). Bugüne kadar metastazektominin sağkalım üzerine avantajını gösteren randomize olmayan karşılaştırmalı sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Wedman ve ark.<sup>55</sup> pulmoner metastazı olan 138 hastayı incelemişler, metastazektomi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım %59 iken, metastazektomi yapılmayanlarda %4 olarak bulmuşlardır. Metastazektomi sonrası %67 hastada ilk rekürens yeri akciğerlerdir. Literatürde tekrarlayan metastazektominin rolünü gösteren veri yoktur.

## G. JİNEKOLOJİK KANSERLER

Jinekolojik kanserli hastaların %2-28'inde akciğer metastazı saptanır. Bu hastaların %20'sinde akciğerler tek metastaz bölgesidir. Jinekolojik tümörlerde pulmoner metastazektominin rolünü gösteren yeterince veri yoktur. Uterus adenokarsinomlarda pulmoner metastazektomi yapılması durumunda 5 yıllık sağkalım %24-54.6 arasında değişmektedir.<sup>56-58</sup> Uterus maligniteleri nedeniyle pulmoner metastazektomi yapılan 133 hastalık bir çalışmada metastazektomi sonrası 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %54.6 ve %44.9 bulunmuştur.<sup>59</sup> Bu çalışmada tümörün histolojisi, yerleşim yeri metastaz sayısı ve boyutu ve kısa hastaliksız sağkalım, prognostik faktörler olarak bildirilmiştir. Leiomyosarkomlar ve serviks yerleşimli tümörler en kötü prognostik alt grup olarak sınıflandırılmıştır. Uterus tümörlü hastalardaki %54.6'lık 5 yıllık sağkalıma karşın, serviks tümörlü hastalarda bu oran %40.3'e düşmektedir.

dir. Clavero ve ark.<sup>60</sup> tarafından yapılan çalışmada da serviks yerleşimli tümörü olan ve hastaliksız yaşam süresi 24 ayın altında olan hastalarda 5 yıllık sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa bulunmuştur.

Metastazektomi planlanan jinekolojik tümörlü hastalarda önerilen cerrahi yaklaşım wedge rezeksiyon olmakla birlikte, özellikle tümörü 3 cm'den büyük olan seçilmiş hastalarda lobektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanabilir.<sup>61</sup>

## H. MEME KANSERİ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve hastaların yaklaşık %30'unda ilk 5 yıl içerisinde tekrarlar. Metastatik meme kanseri sistemik bir hastalık olarak kabul edilir ve sistemik tedavi yaklaşımları uygulanır. Mevcut tedavilerle median sağkalım süresi 18-24 ay arasında değişmektedir. Ancak %5-10 hastada 5 yıl ve üzerinde sağkalım sağlanır. Genç, performans durumu iyi ve hastaliksız sağkalım süresi uzun olan hastalarda izole metastazlar saptanması durumunda cerrahi tedavi seçenekleri akla gelmektedir. Ancak bu özelliklere sahip hastalarda cerrahi tedavi ile sistemik tedavi metodlarının karşılaştırıldığı randomize bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Retrospektif yayınlarda pulmoner metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım %31-80 arasında bildirilmektedir.<sup>62,67</sup> Pulmoner metastazektominin meme kanserli hastalarda rolünü irdeleyen en büyük çalışma Friedel ve ark.<sup>65</sup> yürüttüğü International Registry of Lung Metastases çalışmasıdır. Bu çalışmada akciğer metastazı olan 467 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %80'inde cerrahi olarak tam rezeksiyon yapılabilmektedir. Cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım %38, 10 yıllık sağkalım %22 olarak bildirilmiştir.

Seçilmiş hastalarda yapılan, randomize olmayan, cerrahi ile sistemik tedavinin karşılaştırıldığı 2 çalışma mevcuttur. İlk çalışmada, pulmoner metastazektomi uygulanan hastaların 5 yıllık sağkalımı %36 iken, metastazektomi uygulanmayanlarda bu oran %11'e düşmüştür.<sup>66</sup> Diğer bir çalışmada ise median sağkalım süresi metastazektomi uygulanan hastalarda 79 ay, metastazektomi uygulanmayanlarda ise 9 ay olarak hesaplanmıştır.<sup>67</sup> Bu iki çalışmada da günümüzde metastatik hastalıkta etkinliği ispatlanmış taksanlar ve trastuzumab gibi hedefe yönelik ajan-

ların kullanılmamış olması büyük bir dezavantajdır.

Meme kanserli hastalarda, metastazektomi sonrası prognozu etkileyen en önemli faktör hastaliksız yaşam süresidir.<sup>65,68</sup> Metastaz sayısı, boyutu ve rezeksiyon cinsi (komplet veya inkomplet) diğer önemli prognostik belirteçlerdir. Friedl ve ark.<sup>65</sup> tarafından yapılan çalışmada hastaliksız sağkalım süresi 36 ay ve üzerinde olan, komplet rezeksiyon uygulanabilen soliter metastazlı hastalar prognostik açıdan en iyi grup olarak saptanmıştır. Bu grupta median sağkalım süresi 59 aydır. Her ne kadar soliter metastaz iyi prognostik bir belirteç olsa da, soliter pulmoner nodül saptanan meme kanserli hastaların yaklaşık yarısında, özellikle hastaliksız yaşam süresi uzun olanlarda tanının primer akciğer kanseri olacağı da unutulmamalıdır.<sup>69</sup>

Pulmoner metastazektomi sonrası rekürens genellikle yaygın hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. İzole akciğer metastazı ile başvuran hastalarda her ne kadar sistemik tedavi tercih edilse de rekürens izole pulmoner metastaz tedavisinde seçilmiş hastalarda re-rezeksiyon cerrahisi sonrası 5 yıllık sağkalım %48-53 olarak bildirilmiştir.<sup>69,70</sup>

Özellikle genç, hastaliksız yaşam süresi uzun ve performans durumu iyi olan seçilmiş hastalarda pulmoner metastazektomi öngörülebilecek bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Ancak randomize çalışmaların olmaması, taksanlar ve hedefe yönelik tedavilerin yaygın kullanımı ve iyi sonuçları nedeniyle dikkatli bir değerlendirme sonrası, hastayla avantaj-dezavantajları konuşularak tedavi planlanmalıdır.

## J. KOLOREKTAL KANSERLER

Kolorektal kanserlerde en sık metastaz bölgelerinden biri akciğerlerdir. Modern kemoterapi yaklaşımları ile günümüzde metastatik kolorektal kanserlerde median sağkalım 24 ay civarındadır. Kolorektal kanserlerde karaciğer metastazektominin hastanın gerek hastaliksız sağkalımına, gerekse toplam sağkalımına katkısı net bir şekilde ortaya konmuştur. Ancak pulmoner metastazektominin rolü halen tartışmalı bir konudur. Kolorektal kanserlerde pulmoner metastazektominin yerini araştıran 70'in üzerinde çalışma olmasına rağmen, bunlardan hiçbiri randomize kontrollü çalışma değildir. Bu alanda mevcut retrospektif verilerle pulmoner metastazektomi yapılan kolorektal kanserli hastalarda 5 yıl-

lık sağkalım %29-53,8 arasında bildirilmektedir.<sup>71-81</sup>

Pulmoner metastazektomi yapılacak hastalarda, hastanın prognozunu tayin etmede kullanılacak 5 ana parametre üzerinde durulmaktadır. Üzerinde en çok durulan parametre, preoperatif CEA düzeyidir. Özellikle daha önceki takiplerde CEA düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında paralellik bulunan hastalarda CEA düzeyi, metastazektomi sonrası prognozu tayin etmede önemli bir belirteç olmaktadır.<sup>75-81</sup> Bu çalışmalarda; eşik CEA düzeyi genellikle 10 ng/ml veya normal değer 2 katından daha yüksek bir CEA düzeyi olan hastalarda metastazektomi sonrası sağkalım en kısa olarak bulunmuştur. Tümör yükünün önemli bir göstergesi olan metastaz sayısı ve sağkalım arasındaki ilişki çok net olamamakla beraber, çoğu çalışmada önemli bir prognostik marker olarak bulunmuştur. Soliter metastazlı hastalar, metastazektomiden en çok fayda görecektir. Bu grup içinde yer alır.<sup>72,76-79</sup> Bazı çalışmalarda ise metastaz sayısı ile sağkalım arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.<sup>66,81</sup>

Pulmoner metastazı olan kolorektal kanserli hastaların %15.7'sinde intratorasik lenf nodu metastazı saptanmıştır.<sup>71</sup> Lenf nodu metastazı, metastazektomi planlanan hastalarda genellikle kötü bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir.<sup>78-80</sup> Özellikle hilar ve mediastinal lenf nodu metastazı, hastaların sağkalım süresi üzerinde olumsuz etki göstermektedir. Bir çalışmada mediastinal ve hilar lenf nodu metastatazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %0 iken, bu oran pulmoner lenf nodu metastazı olanlarda %78.5 olarak gözlenmiştir.<sup>73</sup>

Hastalığın her iki hemitoraksa yayılımı da kötü bir prognostik belirteçdir. Unilateral metastaz nedeniyle metastazektomi yapılan hastaların sağkalımı, bilateral metastazektomi yapılanlardan daha iyi olarak saptanmıştır.<sup>77-79</sup>

Tümörün invazyon yeteğinin önemli bir işareti olan Dukes evresinin de prognostik değer taşıdığı ileri sürülmektedir. Bütün bu sınıflamalar içerisinde Dukes A evre hastalığı olan ve unilateral metastazı olanlar, pulmoner metastazektomiden en çok fayda görecektir grubu temsil etmektedir.<sup>78</sup>

Pulmoner metastazektomi sonrasında en sık rekürens yine toraksta gözlenmektedir. Pulmoner metastazektomi yapılan 35 hastalık bir seride hastaların %58'inde rekürens gözlenmiş, bu nükslerin %79'u akciğerlerde saptanmıştır.<sup>83</sup> Rekürens metas-

tazetektomi sonrasında 3 yıllık sağkalım %44.6, 5 yıllık sağkalım %22.3 olarak bildirilmiştir.<sup>78</sup> Welter ve ark.<sup>71</sup> tarafından yapılan 175 hastalık bir çalışmada, hastaların %33'üne reküren metastazektomi yapılmış; ilk metastazektomi sonrası median sağkalım 47.2 ay iken, reküren metastazektomi ile 5 yıllık sağkalım %53.8 bulunmuştur. Söz konusu çalışmada %0'lık perioperatif mortalite oranı ile re-rezeksiyon cerrahisi güvenilir olarak kabul edilmiştir.

Her ne kadar randomize kontrollü veri olmasa da özellikle hastaliksız sağkalım süresi uzun, genç, performans statusu iyi ve soliter akciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda cerrahi rezeksiyon seçeneği hastaya sunulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 10: 81-85; 2005.
2. Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, et al. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20: 3470-7, 2002.
3. Meyers PA, Heller G, Healey JH et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastases at initial presentation. *J Clin Oncol* 11: 449-53, 1993.
4. Huth JF, Eilber FR. Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity: strategies for treatment of metastases. *Arch Surgery* 124: 122-126, 1989.
5. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, ve ark . Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol*. 23: 559-568, 2005
6. Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, et al. Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 8: 1988-1997, 1990.
7. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 20: 776-790, 2002.
8. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Pulmonary resection for metastatic osteosarcomas: a retrospective analysis of 21 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 54: 120-3, 2006.
9. Carter SR, Grimer RJ, Sneath RS, Matthews HR. Results of thoracotomy in osteogenic sarcoma with pulmonary metastases. *Thorax* 46: 727-731, 1991.
10. Skinner KA, Eilber FR, Holmes EC, et al. Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Arch Surg* 127: 1065-1070, 1992.
11. Goorin AM, Delorey MJ, Lack EE, et al. Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: Analysis of 32 patients. *J Clin Oncol* 2: 425-431, 1984.
12. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg*. 41: 194-199, 2006.
13. Gülhan E, Özdülger A, Topçu S, et al. Sarkomlarda Pulmoner Metastazektomi. *Toraks Derneği 1. yıllık kongresi bildiri Özet kitabı*; 6-10 Mayıs 1996, Nevşehir. Kemal Matbaası A.Ş. Adana; 1996: 30.
14. Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 104: 1721-1725, 2005.
15. Marina NM, Pratt CB, Rao BN, et al. Improved prognosis of children with osteosarcoma metastatic to the lung(s) at the time of diagnosis. *Cancer*. 70:2722-2727, 1992.
16. Pastorino U, Gasparini M, Valente M, ve ark. Primary childhood osteosarcoma: the role of salvage surgery. *Ann Oncol* 3: 43-46, 1992.
17. Rehders A, Hosch SB, Scheunemann P, et al. Benefit of surgical treatment of lung metastasis in soft tissue sarcoma *Arch Surg* 142: 70-76, 2007.
18. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 229: 602-610, 1999.
19. Van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al. 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* 77: 675-682, 1996.
20. Frost DB. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it justified? *J Surg Oncol* 59: 110-115, 1995.
21. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, et al. Efficacy of pulmonary metastasectomy for recurrent soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 47: 1-4, 1991.
22. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 191: 184-191, 2000.
23. Kesler KA, Brooks JA, Rieger KM, et al. Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: patterns of dissemination and predictors of long-term survival with surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 9, 2003.
24. Liu D, Abolhoda A, Burt ME, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: A 28-year experience. *Ann Thorac Surg*. 66 :1709-14, 1998.
25. Pfannschmidt J, Zabeck H, Muley T, et al. Pulmonary metastasectomy following chemotherapy in patients with testicular tumors: experience in 52 patients *Thorac Cardiovasc Surg* 54: 484-8, 2006.



26. Steyerberg EW, Keizer HJ, Zwartendijk J, et al. Prognosis after resection of residual masses following chemotherapy for metastatic nonseminomatous testicular cancer: a multivariate analysis *Br J Cancer* 68: 195-200, 1993.
27. Steyerberg EW, Keizer HJ, Stoter G, Habbema JD. Predictors of residual mass histology following chemotherapy for metastatic non-seminomatous testicular cancer: a quantitative overview of 996 resections. *Eur J Cancer* 30: 1231-9, 1994.
28. Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, et al. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 14: 1637-1641, 1996.
29. Lewis DA, Tann M, Kesler K, et al. Positron emission tomography scans in postchemotherapy seminoma patients with residual masses: a retrospective review from Indiana University Hospital. *J Clin Oncol* 24: e54-55, 2006.
30. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 19: 3740-3744, 2001.
31. Andrade RS, kesler KA, Wilson JL, et al. Short and long term outcomes after large pulmonary resection for germ cell tumors after bleomycin-combination chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 78: 1224-1228; 2004
32. Assouad J, Petkova B, Berna P, Dujon A,. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: Pathologic findings and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 84: 1114-1120, 2007.
33. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 48: 77-82, 2005.
34. Pfanschmidt J, Hoffmann H, Muley T, et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 74: 1653-7, 2002.
35. Mickisch GH, Garin A, Van Poppel H ve ark; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. *Lancet* 358: 966-70, 2001.
36. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 345: 1655-9, 2001.
37. Balch, CM, Ross, MI. Clinical management of cutaneous melanoma. In: *Cancer Surgery*, McKenna, RJ, Murphy, GP (Eds), JB Lippincott, Philadelphia, 1994: 568.
38. Balch CM; Soong SJ; Murad TM, et al. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1: 126-34, 1983.
39. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 181: 193-201, 1995.
40. Leo F, Cagini L, Rocmans P, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 83: 569-572, 2000.
41. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: An analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:104-110, 2007.
42. Neuman HB, Patel A, Hanlon C, et al. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: Factors predictive of survival *Ann Surg Oncol* 14: 2847-2853, 2007.
43. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:37-149, 1997.
44. Ollila DW, Stern SL, Morton DL. Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 69: 206-11, 1998.
45. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf).
46. Dennington ML, Carter DR, Meyers AD. Distant metastases in head and neck epidermoid carcinoma. *Laryngoscope* 104: 1199-1205, 1994.
47. Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH. An analysis of distant metastases from squamous cell cancers of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 40: 145-151, 1977.
48. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, et al. Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *Am J Roentgenol* 187: 1361-7, 2006.
49. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 48: 214-20, 2007.
50. Sercarz J, Ellison D, Holmes EC, Calcaterra TC. Isolated pulmonary nodules in head and neck cancer patients *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98:113-8, 1989.
51. Lefor At, Bredenberg CE, Kellman RM, Aust JC. Multiple malignancies of the lung and head and neck. *Arch Surg* 121: 265-70, 1986.
52. Finley RK 3rd, Verazin GT, Driscoll DL, et al. Results of surgical resection of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 164:594-8, 1992.
53. Mazer TM, Robbins KT, McMurtrey MJ, Byers RM. Resection of pulmonary metastases from squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 156: 238-4, 1988.
54. Liu D, Labow DM, Dang N, et al. Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann Surg Oncol*. 6: 572-578, 1999.
55. Wedman J, Balm AJ, Hart AA, et al. Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head Neck* 18: 311-316, 1996.

56. Fuller AF Jr, Scannell JG, Wilkins EW Jr. Pulmonary resection for metastases from gynecologic cancers: Massachusetts General Hospital experience, 1943-1982. *Gynecol Oncol* 22: 174-180, 1985.
57. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, et al. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*. 45: 202-205, 1992.
58. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, et al. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg* 77: 1179-82, 2004.
59. Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastases from uterine malignancies: Results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 1107-12, 2004.
60. Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Gynecologic cancers: Factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 81: 2004-2007, 2006.
61. Seki M, Nakagawa K, Tsuchiya S, et al. Surgical treatment of pulmonary metastases from uterine cervical cancer. Operation method by lung tumor size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 876-881, 1992.
62. McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg* 58: 1599-602, 1994.
63. Simpson R, Kennedy C, Carmalt H, et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Aust N Z J Surg* 67: 717-719, 1997.
64. Ludwig C, Stoelben E, Hasse J. Disease-free survival after resection of lung metastases in patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 29: 532-535, 2003.
65. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases. *Eur J Cardio-thorac Surg* 22: 335-344, 2002.
66. Staren ED, Salerno C, Rongione A, et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 127: 1282-1284, 1992.
67. Murabito M, Salat A, Mueller MR. Complete resection of isolated lung metastasis from breast carcinoma results in a strong increase in survival. *Minerva Chir* 55: 121-127, 2000.
68. Planchard D, Soria JC, Michiels S, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 100: 28, 2004.
69. Rena O, Papalia E, Ruffini E, et al. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 33: 546-550, 2007.
70. Kandioler D, Krömer E, Tüchler H, et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg*. 65: 909-912, 1998.
71. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 84: 203-210, 2007.
72. Koga R, Yamamoto J, Saiura A, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: Four favourable prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol* 36: 643-648, 2006.
73. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 31: 167-177, 2007.
74. Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: Factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 21: 906-912, 2002.
75. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: A systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 84: 324-338, 2007.
76. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: Experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 732-739, 2003.
77. Lizasa T, Suzuki M, Yoshida S, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 82: 254-260, 2006.
78. Inoue M, Ohta M, Iuchi K ve ark; Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 78: 238-244, 2004.
79. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 119: 1069-1072, 2001.
80. Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124:1007-1013. 2002.
81. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 71: 975-979, 2001.
82. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: Experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 81: 448-454, 2006.
83. Mori M, Tomoda H, Ishida D, et al. Surgical resection pulmonary resection from colorectal adenocarcinoma. *Arch Surg* 126: 1297-1302, 1991.

**Yazışma Adresi**

Doç. Dr. Uğur COŞKUN  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Medikal Onkoloji Bilim Dalı  
Beşevler, ANKARA / TURKEY

Tel: (+90.312) 202 58 31  
Fax: (+90.312) 2158710  
E-mail: ugurcos@hotmail.com