TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞERİN KOLOREKTAL KANSER METASTAZLARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER, CERRAHİ TEDAVİ VE SONUÇLARI

Dr. Bülent Mustafa YENİGÜN

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hakan KUTLAY

Ankara 2011

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....i
Önsöz.....ii
ŞekillerDizini.....iii
Tablolar Dizini.....iv

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....1

2.GENEL BİLGİLER.....4
2.1.TARİHÇE.....4
2.2.AKCİĞER METASTAZININ FİZYOPATOLOJİSİ.....5
2.3.TANI.....7
2.3.1.Semptomlar.....7
2.3.2.Radyoloji.....8
-Direk Akciğer Grafi.....9
-Bilgisayarlı Tomografi(BT.....9
-Magnetik Rezonans Görüntüleme(MRG.....10
-Pozitron Emisyon Tomografisi(PET.....11
2.4.HASTA SEÇİMİ.....11

3.GEREÇVE YÖNTEM.....14

3.1.OLGULAR.....14
3.2.TANIMLAR.....15
3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....16

4.BULGULAR.....18

4.1.HASTA PROFİLİ.....18
4.2.METASTAZEKTOMİ.....19
4.3.SAĞKALIMLAR.....22

5.TARTIŞMA.....32

6.SONUÇ.....39

ÖZET.....41

SUMMARY.....43

KAYNAKLAR.....45

ÖNSÖZ

Eğitimimde çok büyük emekleri olan değerli hocalarım emekli *Prof. Dr. Şinasi YAVUZER' e*, Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr.İlker ÖKTEN' e*, *Prof. Dr. H.Şevket KAVUKÇU' ya*, *Prof. Dr. Adem GÜNGÖR' e*, *Prof. Dr. Nezih ÖZDEMİR'e*, *Prof. Dr. R. Murat AKAL' a*, *Doç.Dr.Ayten KAYI CANGIR' a* ve tezimi hazırlarken samimiyetle tüm mesaisini yardım için harcayan değerli hocam *Prof.Dr. Hakan KUTLAY' a,* göğüs cerrahisi anestezi sorumlu öğretim görevlisi *Prof. Dr Sacide Demiralp' e,* ağabeylerim *Yrd. Doç. Dr. Serkan Enön' e, Yrd. Doç. Dr. Cabir Yüksel' e, Op. Dr. Murat Özkan' a*, ekip ruhunu unutmadan, bana sabır göstererek çalışan arkadaşlarım *Op.Dr. C.Genco Çetinkanat, Op.Dr Sinan Issı, Op. Dr.Oya Yıldız, Op. Dr.Mete Adıgüzel, Op.Dr. Mustafa Tolga Gürgen, Dr.Ali Çelik, Dr.Elif Tan Duman, Dr.Murat Şahin, Dr.Erhan Bulut, Dr.Çiğdem Gonca, Dr.Gökhan Kocaman' a,* hiçbir zaman unutmayacağım hepsi ayrı değer *hemşire ve sağlık memuru arkadaşlarıma*, *kliniğimiz personeline*.....

Benim en büyük şansım eşim *Ezgi Coşkun Yenigün' e*

Yaşama amacım, oğlum *Ömer Ilgaz Yenigün' e*

Tüm samimiyetimle teşekkür ederim….

Saygı ile

Dr.Bülent Mustafa Yenigün

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.....1

Metastaz fizyolojisi

Şekil 2.1 7

Tümör hücrelerinin yayılabilecekleri kapiller ağa tutunması

Şekil 2.2 9

Metastatik akciğer hastalığı olan bir olgunun PA akciğer grafisi

Şekil 2.3 10

Ekstratorasik malignite nedeniyle akciğere metastaz yapan iki farklı hastanın toraks BT kesitleri

Şekil 2.4 11

PET BT yaygın metastaz

Şekil 4.1.....18

Olguların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 4.2.....19

Metastatik nodüllerin anatomik bölgelere göre dağılımı

Şekil 4.3.....19

Hastalarda eksize edilen nodül sayısı

Şekil 4.4.....20

Girişim yerlerine göre dağılım

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1 12

Akciğer rezeksiyonu için hasta seçim koşulları

Tablo 3.1 16

Kolorektal kanserlerde CEA düzeyi sensitivite değerleri

Tablo 4.1 21

A.Ü.T.F Göğüs Cerrahisi A.D, Mart 1998-Haziran 2011 yılları arasında kolorektal metastaz nedeni ile pulmoner metastazektomi uygulanan hastaların verileri

Tablo 4.2 23

Metastazektomi sonrasında genel sağkalım oranları

Tablo 4.3 23

Cinsiyete göre sağkalım tablosu

Tablo 4.4 24

Cinsiyet göre metastazektomi uygulanan hastalarda sağkalım oranları

Tablo 4.5 24

Primer hastalık lokalizasyonu ile sağkalım tablosu

Tablo 4.6 25

Primer hastalık lokalizasyonu ile sağkalım oranları

Tablo 4.7 25

CEA titresine göre sağkalım tablosu

Tablo 4.8 26

CEA titresine göre sağkalım oranları

Tablo 4.9 26

Ekstratorasik metastaz varlığında sağkalım tablosu

Tablo 4.10 27

Ekstratorasik metastaz varlığında sağkalım oranları

Tablo 4.11 27

Nüks izlenen hastaların sağkalım oranları

Tablo 4.12 28

Hastalıksız yaşam süresi 12 aya göre sağkalım oranları

Tablo 4.13 29

Hastalıksız yaşam sürelerinin 36 aya göre sağkalım tablosu

Tablo 4.14 29

Hastalıksız yaşam sürelerinin 36 aya göre sağkalım oranları

Tablo 4.15: 30

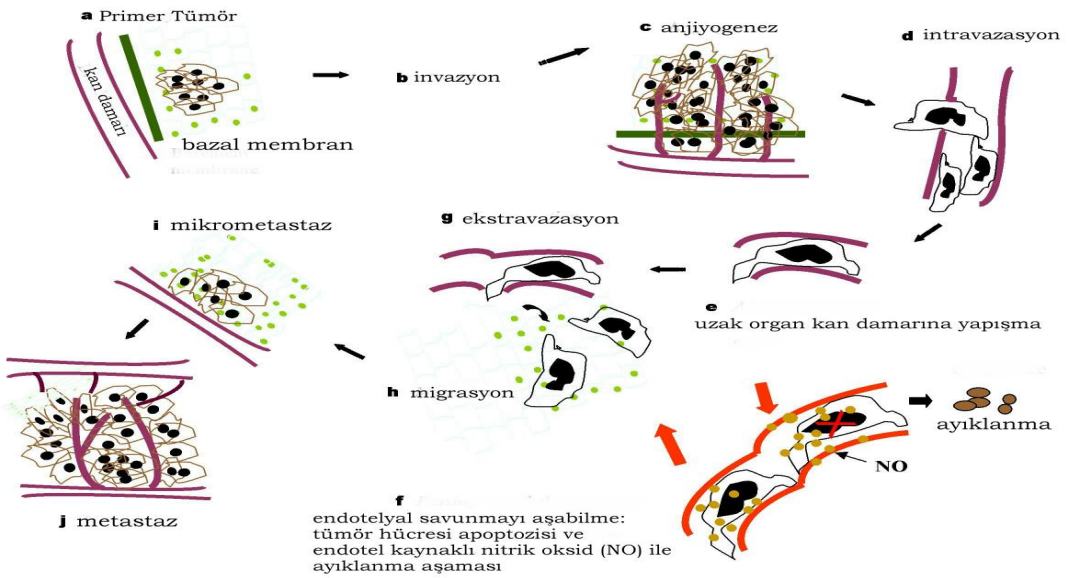
Hastaların yaş, cinsiyet, girişim yolu, rezeksiyon şekli, primer hastalık lokalizasyonu, hastalıksız yaşam süresi, sağkalım süresi gibi parametrelere göre dağılımı

Tablo 5.1: 33

Merkezler arası sağkalımlarının karşılaştırılması

GİRİŞ ve AMAÇ

Metastaz tanım olarak, kanser hastasının vücudundaki kanser hücrelerinin primer tümör odağından diğer organlara ve uzak bölgelere hematojen ve/veya lenfojen yolla yayılmasıdır. Bu süreç; genetik değişimlerin, epigenetik olayların ve konak yanıtlarının rol oynadığı karmaşık bir dizi olayın sonucu olarak karşımıza çıkar. Malign transformasyonla ilişkili bir metastaz oluşumunun hastalık için tanısal, hastalığın sağkalım süresi ile ilgisi ve farklı tedavi şekilleri planlanabilmesi nedeni ile farklı anlamları vardır. Kanser hastalığının; eksiksiz tedavisi için tanısı koyulurken önündeki en önemli engellerden biri okült metastazların tespit edilmesidir. Primer tümör çıkartıldıktan sonra kanser tedavisi; metastatik potansiyeli olabilecek tümörün ya nüks ya da uzak metastazlarının elimine edilmesine yönelik yapılır. Metastatik kitlelerin boyutu, yaşı, yayılım yaptığı anatomik bölge ve heterojen bileşimleri farklılık gösterdiğinden, bugünün koşullarında metastatik hastalığın komplet eradikasyonunu çok zorlaştırmaktadır[1]. Metastatik kaskad birçok olayı içeren karmaşık bir süreçtir. Büyüme ve anjiyogenezi etraf dokuya invazyon ve kan akımına intravazasyon izler (Şekil 1.1). Böylece dolaşan tümör hücreleri endotelyal dokuya tutunabilir. Tutunmayı ekstravazasyon, invazyon ve metastatik bölgede büyüme izler[2].



Şekil 1.1: Metastaz kaskad patofizyolojisi

Akciğer ve karaciğerin kapiller ağlardan zengin olması bu iki organa metastatik yayılımın prevalansının yüksek olmasını açıklamaktadır. Başka bir hipotez de kalp debisinin tümünün akciğerden geçmesi nedeni ile akciğere hematojen metastaz riski çok yüksek olacağı yönündedir. Geniş otopsi serileri, bütün histopatolojik tümör tipleri düşünüldüğünde, metastaz görülme sıklığı açısından akciğerin karaciğerden sonra ikinci sırada yer aldığını göstermiştir. Kanser hastalarının %20–54'ünde, hastalıklarının doğal akışı içinde herhangi bir zamanda akciğer metastazı olacağı bilinmektedir[2,3]. Ekstratorasik metastaz olmayan durumlarda, primer hastalık kontrol altındayken yapılacak komplet rezeksiyonun hastalıksız yaşam süresini ve genel sağkalımı arttırdığı bilinmektedir. Son 25–30 yılda, akciğer metastazların tedavisinde, iyi seçilmiş olgularda cerrahi rezeksiyon, neredeyse standart tedavi haline gelmiştir. Bununla birlikte kemoterapötik ilaçların geliştirilmesi, cerrahi endikasyonların değişmesine neden olmuştur[4,5]. Bazı kanserlerde pulmoner metastazektomi hastalığın tedavisine yönelik bir girişim olurken bazılarında hastalıksız yaşam süresini uzatmayı amaçlar; diğerlerinde ise kemoterapi sonrasında tedavi gibi işlev görmektedir[6,7].

Primer akciğer kanserleri dışında akciğer parankimini tutan diğer tümörler sıklık sırasına göre; meme kanseri, gastrointestinal kanserler, renal kanserler, melanom, sarkomlar, lenfoma ve lösemiler, germ hücreli tümörler ve seyrek olarak over kanserleridir[8]. Akciğerin metastatik tümörleri, primer malign tümörün sistemik metastazının bir parçası olmakla birlikte sahip olduğu özellikleri ile ayrı olarak incelenmesi gereken bir konudur. Akciğer metastazlarının rezeksiyonunda iki ana amaç; 1) kür 2) hastalıksız yaşam süresinin uzatılmasıdır. Primer tümörün lokal kontrolü cerrahi olarak ya da radyoterapi ile sağlanabilse de, sistemik metastazlar için en uygun tedavi şekli henüz tam olarak anlaşılamamış ve sağlanamamıştır. Sıklıkla metastazlar, sistemik tedavi modeli olan kemoterapi ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Radyasyon tedavisi ise özellikle şiddetli ağrıya neden olan kemik metastazlarının palyasyonunda olduğu gibi metastatik hastalığın lokal tedavisi ya da

palyasyonunda karşımıza çıkar. Sadece akciğere sınırlı metastazı olan hastalar multiorgan metastazı olan hastalara göre lokal ya da lokal-sistemik tedavi seçenekleri için daha uygun biyolojiye sahiptirler. Metastatik akciğer hastalığından ölen hastalar üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında; hastaların %20'sinde akciğerlerin tek başına metastaz alanı olduğu gösterilmiştir. Bu ise akciğer metastazların cerrahi rezeksiyonunun yaşam süresini uzatabileceğini akla getirir. Bu nedenle akciğer metastazları tedavi edilemez hastalık olarak görülmemelidir. Tüm metastazlar içinde komplet rezeksiyon uygulanabilen hastalar, anrezektabl hastalara göre daha uzun sağkalıma sahiptir. Rezektabl pulmoner metastazlı hastaların yaklaşık %20 ile 40'ında 5 yıldan daha uzun sağkalımların elde edildiği gösterilmiştir[9].

Kolorektal kanserlerin akciğere metastazlarında sağkalım üzerine etkisi için birçok çalışmada prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Bu parametreler içerisinde yaş, cinsiyet, lokalizasyon, primer hastalığın evresi, primer hastalığın seviyesi, metastatik nodül boyutu, metastatik nodül sayısı, lenf bezi metastazı değerlendirilmesi, tekrarlayan metastazlar, karsinoembryonik antijen (CEA) titresi, hastalıksız yaşam süresi sayılabilir. Bu çalışmalarda prognoza etkili parametrelerin belirlenmesi ve değerlerin anlamlı sonuçlanması için fazla sayıda hastanın geniş sürede takibinin yapılmasının gerekliliği açıkça görülmektedir.

Konunun tez olarak seçilmesindeki amaç kolorektal kanser metastazlarında belirlenen prognostik değerlerin sonuçlarına katkıda bulunmak ve uygulanan cerrahi tedavinin sağkalıma etkisini vurgulamaktır.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Akciğer metastazlarında ilk rezeksiyonlar 1800' lü yıllarda yapılmaya başlandı. Fransız cerrah Sédillot, 1855 yılında akciğere yayılmış bir primer toraks duvarı tümörünü en blok çıkarttı, 1882' de Weinlechner kostadan kaynaklanan bir sarkomu eksize ederken operasyon sırasında saptadığı akciğer metastazını da rezeke etti. Kronlein 1884' te, yine toraks duvarı sarkomu kökenli bir pulmoner metastazektomi sonrasında ilk uzun dönem sağkalım olgusunu bildirdi. Bu olguda 7 yıllık sağkalım süresine ulaşıldığı halde, sonuç olarak yine pulmoner yayılımla karşılaşıldı. Pulmoner metastazektomilerde rastlantısal olan bu girişimlerden ancak 40 yıl sonra 1927' de Divis, 1930' da Torek ve Tudor tarafından planlı bir metastazektomi gerçekleştirilebildi. Bu öncü girişimlerin belki de en önemlisi, 1939 yılında Barney ve Churchill tarafından metastatik renal adenokarsinomlu bir hastada gerçekleştirildi. Metastatik nodül önce radyoterapi ile küçültülmeye çalışıldı ancak küçülme gözlenmemesi üzerine rezeksiyon yapıldı. Hasta 23 yıl sonra koroner arter hastalığı nedeniyle kaybedildi. Yapılan otopsi çalışmasında, akciğerlerde metastaza rastlanmaması pulmoner metastazektomilerde cerrahi tedaviyi ön plana çıkarttı[3,10,11].

Blalock ve arkadaşlarının 1944 yılında bildirdikleri kolorektal kanser metastazları için ilk akciğer rezeksiyonu uygulanana kadar, akciğer metastazları terminal bir fenomen olarak düşünülmüş, genel olarak sistemik kemoterapiyle tedavi edilmeye çalışılmış ve çok az vakada rezeksiyon düşünülmüştür[9]. Daha sonra Thomford 1965 yılında akciğerin metastatik tümörleri için rezeksiyon endikasyon kriterlerini belirlemiştir. Morrow, Mountain, Takita gibi bilim adamları Uluslararası Akciğer Metastazları Kayıt Merkezi (IRLM) cerrahi sonuçlarını değerlendirmiş ve McCormack kolorektal kanser metastazları ile ilgili cerrahi endikasyonlarını

tartışmaya açmıştır[8]. Günümüzde artık metastazlara yönelik cerrahi sonuçlar daha önce de bildirildiği gibi ya hastalıksız yaşam süresini uzatmak ya da kür sağlamak amacı ile planlanmaktadır.

Akciğer Metastazının Fizyopatolojisi

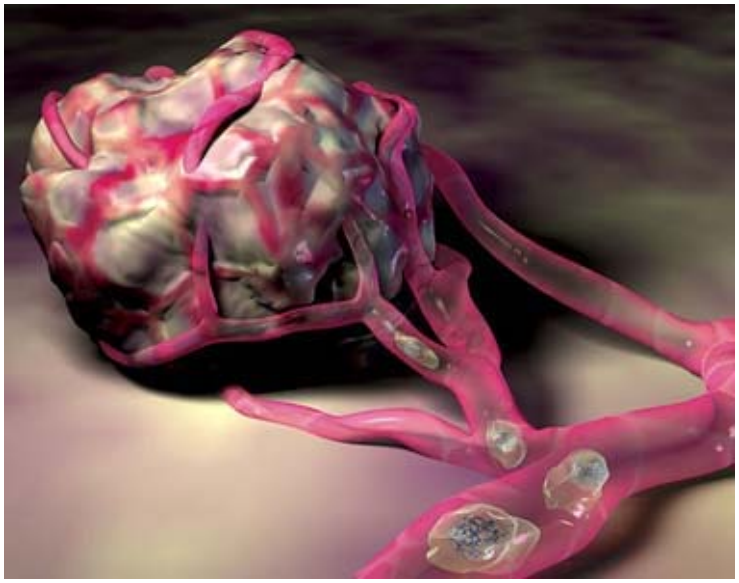
Metastatik yayılım sürecini kontrol eden temel mekanizmalar henüz tam olarak bilinemese de anjiyogenezis ve büyüme faktörleri üzerine yapılan son çalışmalar, tümör progresyonunun bazı aşamalarına ışık tutmuştur. Ancak buna karşın uzak metastaz için hedef organın neye göre belirlendiği bilinmemektedir.

Primer tümör büyümesi, başlangıç aşamasında patolojik hücrenin mikroskopik çevresinde esas olarak difüzyonla sağlanan besinlerle olur. Tümör 1-2 mm boyutlarına geldiğinde neovaskülarizasyon ya da anjiyogenezis oluşur. Bu süreç hem konak tarafından hem de fibroblast growth faktör (FGF), basic fibroblast growth faktör (bFGF), ve vasküler endoltelyal growth faktör (VEGF) gibi tümör derivesi faktörler tarafından stimüle edilirler[12]. Konak ve tümörün proteolitik enzimleri (matriks metalloproteinazları, kollajenazlar, serin proteinazları, sistein proteinazları gibi) üretmesiyle invazyon aşamasına girilir. Bu proteolitik enzimlerin ekstrasellüler matriksi zayıflatmasıyla, tümör hücresinin tutunabilirliği azalır. Böylece hücre migrasyonu ve kemotaksis uyarılır. İnvazyon aşamasında tümör hücreleri, tutucu proteinlerin ekspresyonunu yeniden düzenleyerek azaltılmasını sağlar. Anjiyogenik, proteinaz ve tutucu moleküllerin çeşitli hücre faktörlerini uyarması ve inhibisyonu arasındaki denge, tümörün metastatik potansiyelini belirler[10].

Tümör hücreleri komşu hücrelerden ayrıldığında bazal membrana doğru ilerler ve böylece lenfatiklere, kan damarına ulaşarak intravazasyon aşamasına geçer. Dolaşım

sistemine ulaşan tümör hücreleri, çeşitli organların ve/veya lenf nodlarının kapiller yataklarına tutunur. Ancak dolaşımdaki tümör hücrelerinin yalnızca %0,1' i metastaz yapma potansiyeline sahiptir. Hücrelerin metastaz yapabilmeleri için; naturel killer hücreleri, makrofajlar gibi saldırgan hücrelerden, konak savunma sisteminin yıkıcı eylemlerinden ve transportun fiziksel yıkımından kaçabilmeleri gerekir. Bütün bu engelleri aşabilen tümör hücreleri yayılım yapabilecekleri kapiller ağda tutunurlar (Şekil 2.1). Akciğer ve karaciğerin kapiller ağlardan zengin olması bu iki organa metastatik yayılımın prevalansının yüksek olmasını açıklamaktadır. Damar yatağında bir kez tutulma olduğunda tümör hücrelerinin intersitisyumu invaze etmesi gerekir ki bu durum ekstravazasyon olarak adlandırılır. Yeni metastaz bölgesine ulaştıktan sonra sitokinler (epidermal growth faktör (EGF), transforming growth faktör (TGF-α), platelet derived growth faktör (PDGF) ve human growth faktör (HGF) gibi) konak ve tümör hücresi arasında kimyasal haberci görevi görür ve büyümeyi hızlandırır. Metastatik kaskad integrinler, kadherinler, immunoglobulinler, selektinlerin yönlendirmesi ile şekillenir. Bunlara karşılık konak organ metastatik yerleşmeyi önleyebilmek için TGF-β, mammastatin ve amfiregulin gibi inhibitörleri salgılar[10].

Primer lezyon gibi metastatik nodül de; anjiyogenezisi takiben büyüyecek ve intravazasyon, tutulum, ekstravazasyon aşamalarından sonra metastaz yapma potansiyeline ulaşacaktır[13,14].



Şekil 2.1: Tümör hücrelerinin yayılabilecekleri kapiller ağa tutunması

Akciğere lenfatik yolla da tümör yayılımı olabilir. Lenfatik yayılım, tutulan lenf nodlarından retrograd yolla, plevra ve diyafragmadaki lenfatik kanallar aracılığıyla ve duktus torasikus aracılığıyla mediastinal ve hiler lenf nodlarına tümör hücrelerinin yayılması sonucu oluşur. Akciğere yaygın lenfatik yayılım lenfanjitis karsinomatoza olarak bilinir.

Tanı

Semptomlar

Akciğer metastazlarına bağlı belirtilere nadiren rastlanır. Hastaların %75–90'ı asemptomatiktir. Bunun nedeni lezyonların genellikle herhangi bir obstrüksiyona neden olmayacak şekilde periferde yerleşmeleridir. Genellikle primer hastalığın rutin kontrolleri sırasında fark edilirler. Bu da kanser hastalarının rutin takiplerinde akciğer görüntülemesinin ne kadar değerli olduğunu gösterir[(2)].

Semptomlar ortaya çıktığında bu, geç tanı nedeniyle plevral tutuluma, endobronşiyal tutuluma, sistemik yayılıma ya da santral yerleşimli kitlelere bağlı olabilir. Hastalar; öksürük, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı, wheezing gibi çok da özgün olmayan semptomlarla başvurabilirler. Obstrüksiyona neden olan kitleler nedeniyle postobstrüktif pnömoni görülebilir[2].

Radyoloji

Birçok metastatik lezyon tanı esnasında semptom vermediği için ancak ayrıntılı incelemeler sırasında fark edilebilir. . Malignitesi olduğu bilinen hastaların düzenli olarak akciğer metastazı açısından takip edilmesi önemlidir. Akciğer metastazları tipik olarak akciğer grafisinde ya da bilgisayarlı toraks tomografisinde rutin kontroller sırasında tespit edilir. Soliter, multipl ya da diffüz, milier yayılımlı opasiteler olarak görülebilir.

Bilinen bir malignitesi olan hastalarda yeni oluşan bir soliter pulmoner nodül hastayı metastatik kanser tanısına götürebilir. Ekstratorasik yerleşimli 800 kanser hastası üzerinde yapılan bir çalışmada yeni oluşan soliter pulmoner nodüllerin %87' sinde malignite (%63 primer akciğer kanseri, %24' ünde metastatik hastalık) olabileceği bilinmektedir[10,15]. Bir başka çalışmada (955 olgu) hastaların %73' ünün önceki primeri bilinmediği halde %49' undaki nodüllerin malign olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların da yalnızca %19' unda (bütün hastaların %9' u) metastatik hastalık saptanmıştır[16]. Sonuç olarak primer ekstratorasik malignitesi bilinen hastalarda soliter pulmoner nodül saptanması metastatik hastalığı akla getirmelidir.

Metastatik akciğer nodülleri genellikle iyi sınırlı, yuvarlak ve düzgün kenarlı olarak tarif edilirler. Akciğerin metastatik hastalıklarının %75'i multipl lezyonla seyreder. Sonuç olarak akciğerde saptanan multipl lezyonların %73' ü de metastatik tutulumu işaret eder[17].

-Direk Akciğer Grafisi

Diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında akciğer grafisinin duyarlılığı daha az gibi görünse de akciğer metastazının tanısında özgüllüğü en yüksek olan tanı araçlarından birisidir[17]. Takip çalışmalarında en sık kullanılan yöntem olan akciğer grafisi, akciğer metastazlarında da ilk yapılması gereken tetkiktir (Şekil 2.2). Akciğer nodüllerinin yanı sıra lober ya da segmenter kollaps, lenfatik yayılım, plevral efüzyon gibi indirek bulguları da göstermede yararlıdır[2,3].

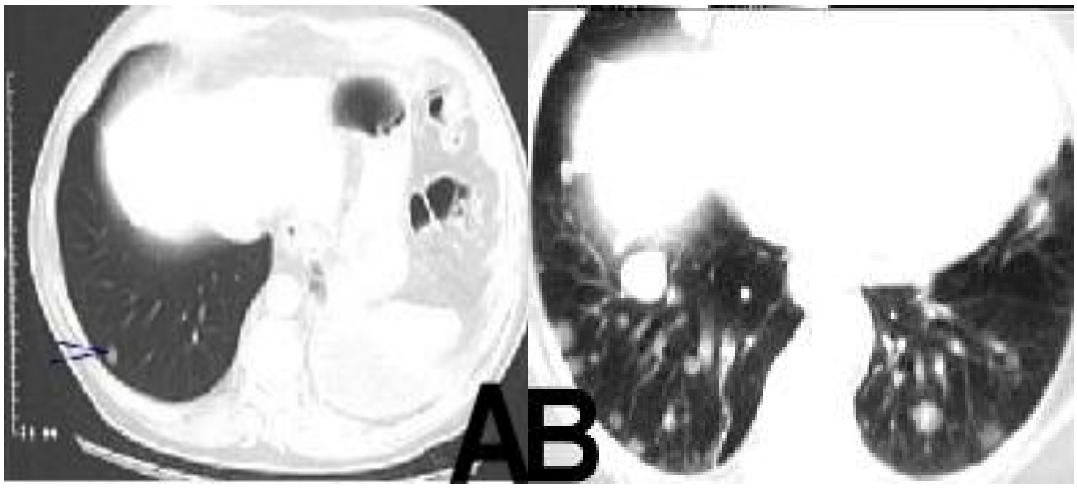


Şekil 2.2: Metastatik akciğer hastalığı olan bir olgunun PA akciğer grafisi

-Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Gelişmiş derinlikli çözünürlüğü ile bilgisayarlı tomografi, akciğer metastazlarını görüntülemede en etkili yöntemdir (Şekil 2.3). Hiler, mediastinal, plevral lezyonları

değerlendirmede akciğer grafisine göre daha üstündür. Ayrıca direk grafilerde yakalanamayan metastatik lezyonları BT ile yakalamak mümkün olabilmektedir[18] Spiral BT, 5 mm'den küçük nodülleri ortaya çıkarabilmektedir[18,19]. Buna karşın BT, cerrahi sırasında palpe edilen tümör nodüllerinin hepsini yakalamada çok başarılı değildir. Spiral ya da yüksek çözünürlüklü BT' lerin nodül duyarlılığı sırasıyla, %82 ve %75' dir[20]. Bu oran 6mm' nin altındaki tümörler için daha da düşmektedir. Küçük nodüllerin enfeksiyon sekelleri, granülom ya da diğer parankimal değişikliklere bağlı olma olasılığı da vardır. Bu durumda kesin tanı histopatolojik inceleme ile mümkünse de derin parankimal yerleşimli nodüllerin cerrah tarafından palpe edilmesi zor olabilir. Bu nedenle genel yaklaşım radyolojik izlem yapmaktır. Bu durumda nodülde görülecek boyut artışı metastaz açısından uyarıcı olacaktır[2,3].

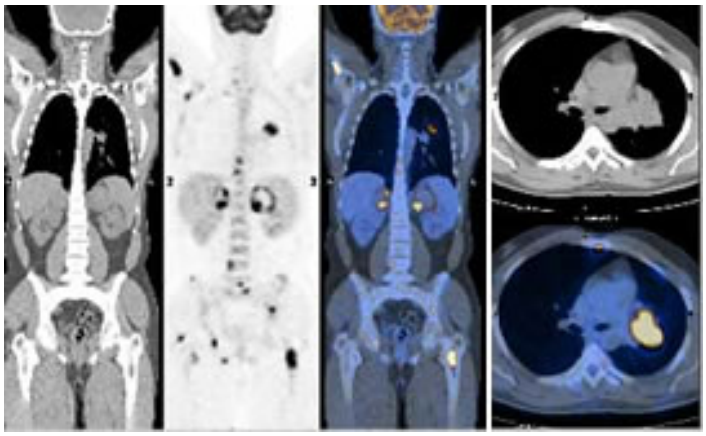


Şekil 2.3: Ekstratorasik malignite nedeniyle akciğere metastaz yapan iki farklı hastanın toraks BT kesitleri

-Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Hareket artefaktı ve düşük çözünürlüğü nedeniyle akciğer metastazlarında MR'ın sensitivitesi BT' ye göre oldukça düşüktür. Posterior mediasten, nöral foramen ve büyük damarların yakın komşuluğundaki lezyonlar için rezeksiyon planı açısından BT' ye ek katkısı olabilir[2].

-Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)



Şekil 2.4: PET BT yaygın metastaz

Metastatik akciğer hastalığında PET BT' nin yeri aslında spesifitesi olmadan göz önünde bulundurulması gereken tanı yöntemidir. Hem primer hastalığın kontrolü için, hemde 1 cm ve daha büyük metastaz olabilecek tek veya multiple nodüllere erken müdahale şansı vermektedir. Kolon rezeksiyonlarından sonra, takiplerdeki CEA yüksekliğinin belirlenmesi hastanın lokal nüks ve/veya metastaz olması açısından PET BT ile taraması mutlak yapılmalıdır. Özellikle senkron metastazlarda yöntem daha da önem kazanmaktadır. Ancak günümüzde uygulanan tanı ve takip için görüntüleme yöntemleri içerisinde PET BT' nin rutin işlerlik kazanması zaman alacaktır (Şekil 2.4).

Hasta Seçimi

Kolorektal kanserler, insanlarda en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Gastrointestinal sistem kanserleri içerisinde ise en sık görülen malignite olup kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Bu hastalarda metastaz gelişimi başlıca ölüm nedeni olup en sık metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer ve peritondur.

Rezeksiyon uygulanan ve adjuvan tedavileri yapılan hastaların ise yaklaşık %40-50' sinde takipler esnasında metastaz gelişebilmektedir. Tedavisiz bırakıldığında metastatik olguların prognozu kötü olup, median sağkalım 5-9 aydır. Ancak yalnız akciğer veya ilave karaciğer metastazlı olsun, hastalarda cerrahi rezeksiyon uygulandığı zaman sağkalımın arttığı yönünde bir çok görüş vardır. Tüm akciğer metastazlarının cerrahisi için gereken şartlar Tablo 2.1 de özetlenmektedir.

Tablo 2.1 Akciğer rezeksiyonu için hasta seçim koşulları

Primer tümör kontrol altında olmalı ya da kontrol edilebilir olmalı
Ekstrapulmoner yerleşimli tümör olmamalı
Bilinen daha iyi bir tedavi yöntemi olmamalı
Planlanan rezeksiyon için hastanın tıbbi durumu yeterli olmalı
Toraks bilgisayarlı tomografisine göre komplet rezeksiyon mümkün olmalı

Primer tümörün kontrol altında olması, olmazsa olmaz koşullardan birisidir. Senkron metastazlarda eğer primer tümöre radikal bir yaklaşımla komplet rezeksiyon sağlanabilecekse (kolektomi, miles operasyonları gibi) akciğere yönelik girişime öncelik verilebilir[11]. Lokal nüksle birlikte akciğer metastazı olduğu durumlarda akciğer rezeksiyonundan önce primer tümörün rezektabilitesi çok iyi değerlendirilmelidir[1,11].

Operasyon öncesi primer tümöre göre yeniden klinik evreleme yapılmalı ve ekstrapulmoner metastaz olasılığı ekarte edilmelidir. İleri evre kanserlerde, akciğer metastazları beklenen bir durumdur. Bu hastaların üçte birinde sekonder nodüller görülebilir, ne var ki %75–85 oranında bu nodüller yaygın hastalıkla ilişkilidir. Sonuç olarak, hastaların ancak %15–25' i küratif rezeksiyon için uygun aday olabilecektir[3,10].

Plevral ya da perikardiyal efüzyon varlığında sıvının malign olduğu histolojik olarak gösterilirse rezeksiyon kontrendikedir ve ayrıca sıvı sitolojisini %40–60 oranında yalancı negatif sonuç gelebileceği unutulmamalıdır[10].

Metastazektomi için hasta değerlendirilirken mutlaka tek başına cerrahi tedavi sonuçlarını, kemoterapi gibi diğer tedavi yöntemleri ya da kombine tedavi yöntemleri ile karşılaştırmak gereklidir[11]. Bazı tümör tiplerinde indüksiyon kemoterapisinin kısmen yararlı olabileceği gösterilmiştir. Metastatik kolorektal kenserlerin tedavi seçenekleri; sistemik kemoterapi, metastazın yalnız karaciğerde ve/veya akciğerde sınırlı olduğu durumlarda ilaveten parsiyel hepatik rezeksiyon ve/veya pulmoner rezeksiyon, lokal ablatif tedaviler, hepatik arter infüzyonu, sistemik kemoterapi ile birlikte izole hepatik arter embolizasyonu gibi lökoregional tedavi yaklaşımlarını içermektedir[23].

Genel anestezi açısından hasta mutlaka değerlendirilmeli; yeterli kalp-akciğer, renal rezervlerinin olduğu gösterilebilmelidir.

Son olarak lezyonların tümünün BT' de komplet rezeksiyonla çıkarılabilir olması gerekmektedir. İnkomplet rezeksiyonlar hastalar için yarar sağlamaz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı' nda Mart 1998-Haziran 2011 yılları arasında akciğere kolorektal kanser metastazı olan 37 (20 Erkek-17 Kadın) hasta çalışmaya alındı. Ancak hastaların 4' ünün sağkalım bilgilerine ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Hastaların preoperatif, operatif ve postoperatif verileri tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak incelendi. Tıbbi nedenlerle inoperabl kabul edilen ya da metastatik lezyonu anrezektabl olan hastalar çalışmaya alınmadı. Metastazektomi yapılacak hastaların seçim kriterleri;

1) Akciğer metastazları radyolojik olarak incelendiğinde rezeke edilebilecek sayı ve lokalizasyonda olması

2) Rezeksiyon sonrası tahmin edilen solunum kapasitelerinin uygun olması

3) Primer tümör kontrol altında veya tedavi edilebilir olması

4) Fonksiyonel durumunun ve komorbiditesinin toraks cerrahisine izin verebilecek düzeyde olması

5) Ekstrapulmoner hastalığının ya olmaması ya da rezektabl olması (örneğin eş zamanlı karaciğer ve/veya beyin metastazı)

olarak belirlendi.

Cerrahi öncesi akciğer grafisi, elektrokardiyogram, hemogram ve genel biyokimyasal analiz, CEA düzeyi, spirometri, torakoabdominal kontrastlı bilgisayarlı tomografi, semptomlarına göre kemik sintigrafisi, MRG incelemeleri uygulandı.

Hastaların yaşının, cinsiyetinin, primer tümör lokalizasyonunun, metastazektomi girişim yolunun, cerrahi rezeksiyon tipinin, rezeksiyonun komplet yada inkomplet olmasının, metastatik nodül boyutunun, metastatik nodül sayısının, tekrarlayan metastazların, ekstratorasik metastazın, torakotomi öncesi karsinoembiryonik antijen (CEA) titresinin, hastalıksız yaşam süresinin genel sağkalım sürelerine etkisi ve postoperatif morbidite ve mortalite oranları incelendi.

Metastaz cerrahisinde temel prensibe uyularak normal parankim dokusunu maksimum düzeyde koruyarak komplet rezeksiyon yapıldı. Ancak tümör boyutu ve yerleşim yerinin izin vermediği durumlarda anatomik rezeksiyonlardan lobektomi uygulandı. Hastaların takipleri ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, daha sonraki dönemlerde 6 ayda bir olarak planlandı.

Tanımlar

CEA

Tüm marker proteinler normal hücrelerin de ürünleridir ve normal kişilerin serumlarında da düşük düzeyde saptanabilirler. Onkofetal protein olan karsinoembiryonik antijen de (CEA) fetus dokularında normalde bulunan ve doğumdan önce veya doğumdan sonra tamamen kaybolan veya miktarları oldukça azalan maddelerdir[24] (Tablo 3.1). Pozitif CEA düzeyi bizim çalışmamızda üst sınır 5 ng/ml olarak alındı.

Tablo 3.1: Kolorektal kanserlerde CEA düzeyi sensitivite değerleri

Pozitif CEA düzeyi(ng/ml)	Spesifite	Sensitivite
2,5 veya üstü	%71	%62
3,5 veya üstü	%80	%49
5 veya üstü	%90	%43
7 veya üstü	%95	%7

Sağkalım Süresi

Akciğer metastazının, başlangıcından ölüme kadar veya Haziran 2011 ayına kadar olan zaman dilimi.

Hastalıksız Yaşam Süresi

Kolorektal kanser tedavisi ile akciğere metastazının tespiti arasındaki zaman dilimi.

Operatif Mortalite

Postoperatif ilk 30 gün veya hastanede kaldığı süre boyunca olan ölümler.

İstatiksel Analiz

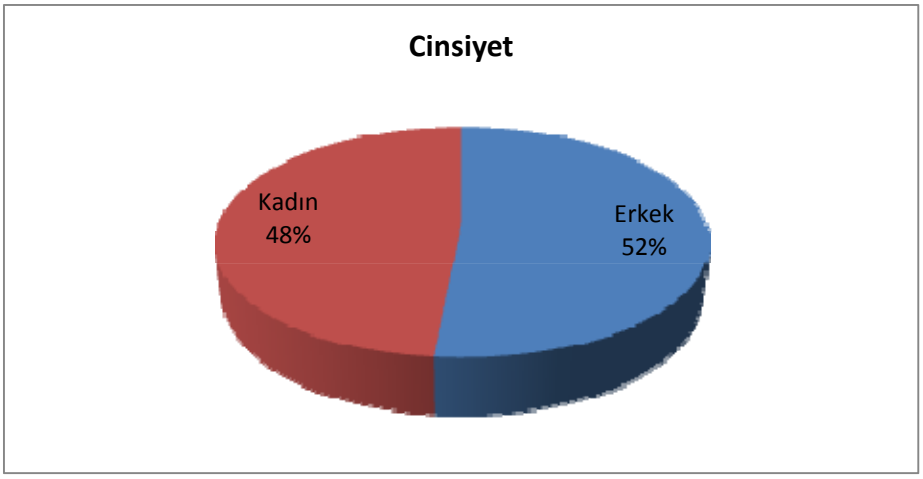
Hastalara ait veriler SPSS for Windows Version 11.5 programı ile bilgisayar ortamında değerlendirildi. Sayısal veriler için ortalama (± standart sapma) ve sayısal

olup normal dağılım göstermeyen veriler için median ölçüsü kullanıldı. Sağkalım oranları Kaplan Meier metodu ile belirlendi. Sağkalım oranları ve bağımsız değişkenler log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. “p” değeri 0.05’in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta profili

Çalışmaya 37 hasta alındı, ancak 4 hastanın sağkalım sürelerinin takibinin yapılamaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Otuzüç hastanın 17' si erkek (%52), 16'ı kadındı (%48). Yaş ortalaması 55,66 (31-88) olarak saptandı (Şekil 4.1).



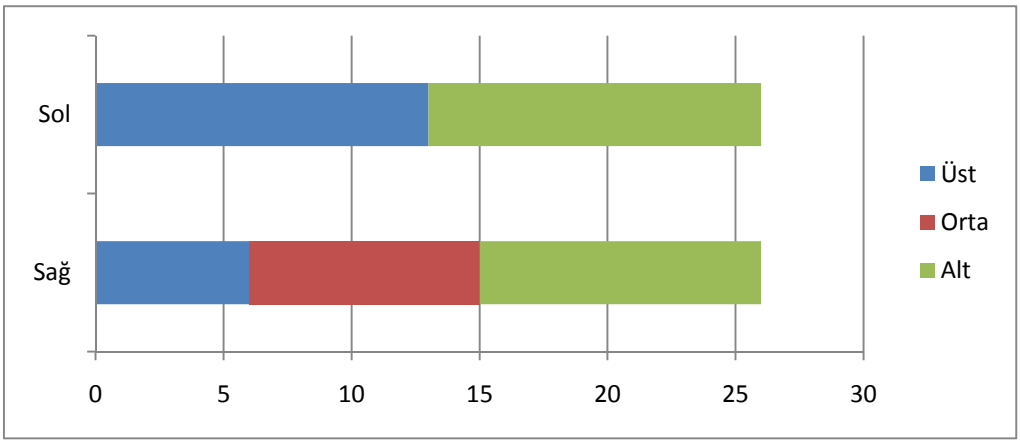
Şekil 4.1. Olguların cinsiyete göre dağılımı

Primer hastalık lokalizasyonlarına göre incelendiğinde 11 hastanın kolon lokalizasyonunda, 18 hastanın ise rektum lokalizasyonunda tümöral lezyon saptandı, 4 hastanın primer hastalık seviye bilgisi bulunamadı.

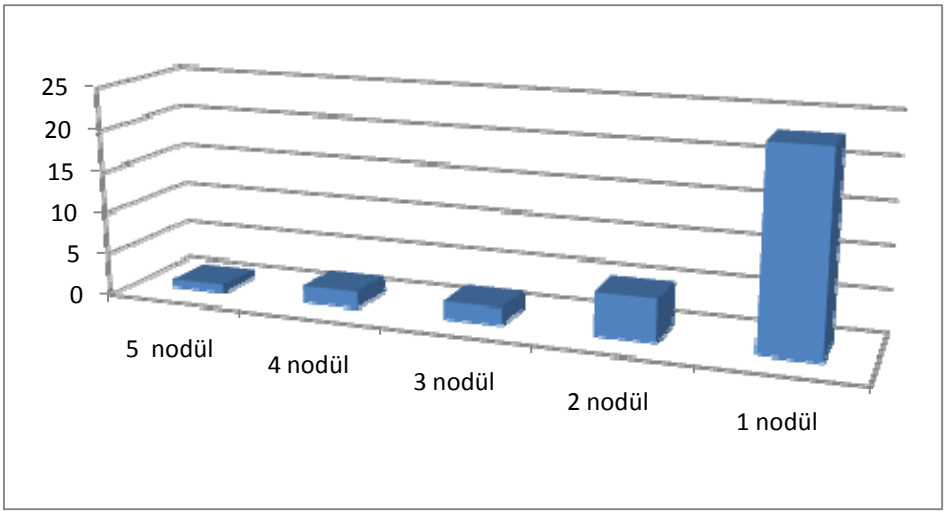
Hastaların 22' sinde yandaş hastalık yok iken, 11 hastada (DM, HT, ASKH, Guatr gibi.) yandaş hastalık mevcuttu.

Metastazektomi

Otuzüç hastada toplam 52 adet metastatik nodül eksize edildi. Bu nodüller sağ üst lobda 6 adet, orta lobda 9 adet, sağ alt lobda 11 adet, sol üst lobda 13 adet, sol alt lobda 13 adet olmak üzere yerleşim göstermişlerdi (Şekil 4.2). Hastaların 23' üne 1 nodül eksizyonu, 5 hastada 2 nodül, 2 hastada 3 nodül, 2 hastada 4 nodül ve 1 hastada da 5 nodül eksizyonu uygulandı (Şekil 4.3).

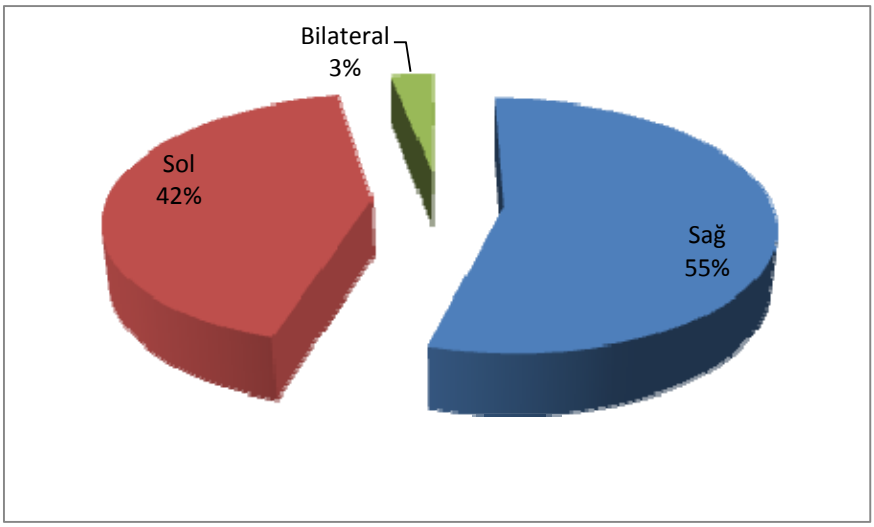


Şekil 4.2. Metastatik nodüllerin anatomik bölgelere göre dağılımı



Şekil 4.3: Hastalarda eksize edilen nodül sayısı

Bütün hastalara posterolateral torakotomi yapıldı. Taraf olarak 18 hastaya sağ, 14 hastaya sol, 1 hastaya bilateral torakotomi ile girişim uygulandı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Girişim yerlerine göre dağılım

Yirmiyedi hastaya (%82) wedge ve atipik rezeksiyon gibi non-anatomik rezeksiyon, 6 hastaya (%18) lobektomi uygulandı. Postoperatif 1 hastada aritmi tablosu gelişti ve medikal tedaviye yanıt verdi, 3 hastada yara yeri enfeksiyonu antibiyotik tedavisi ile düzeldi.

Kolorektal rezeksiyondan sonra takiplerinde 2 hastada önce karaciğer sonra akciğer metastazı görüldü, pulmoner metastazektomiden sonraysa 4 hastada karaciğer metastazları izlendi. Pulmoner metastazektomi sonrası takibinde 1 hastada beyin metastazı izlendi.

Hastaların 13' ünde (%39,3) nüks izlenirken, bu hastaların 5' inde (%38,4) sadece akciğerde, 3' ünde (%23,6) akciğer ve karaciğerde eşzamanlı ve 1 hasta da (%7,6) beyin+mediastinal lenf bezinde, 1 hastada kolon+akciğerde, 1 hastada akciğer+mediastende, 1 hastada sadece beyinde ve 1 hastada lokal nüks olarak

kolonda nüksler izlenmiştir. Sadece akciğerde nüks izlenen 4 hastaya kliniğimizde, 1 hastaya başka bir merkezde retorakotomi uygulandı. Kolon+akciğer metastazı saptanan 1 hasta hem lokal nüks için hemde akciğer metastazı için ikinci kez operasyona alındı. Diğer hastalara anrezektabl ve inoprabl kabul edilerek adjuvan kemoterapi uygulandı.

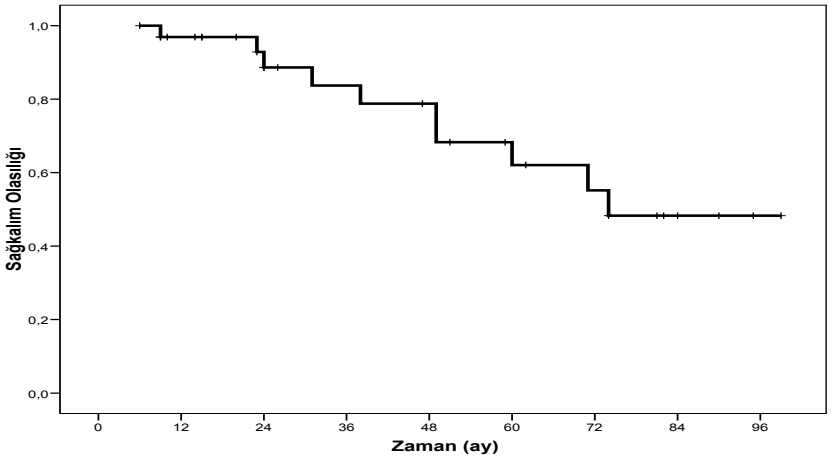
Tablo 4.1: A.Ü.T.F Göğüs Cerrahisi A.D, Mart 1998-Haziran 2011 yılları arasında kolorektal akciğer metastazı nedeni ile pulmoner metastazektomi uygulanan hastaların verileri

		n:	%
Cinsiyet	Erkek	17	52
	Kadın	16	48
Kan grubu	0 RH (+)	10	32,3
	A RH (+)	8	25,8
	A RH (-)	4	12,9
	B RH (+)	6	19,4
	AB RH (+)	3	9,7
Girişim Yolu	Torakotomi	33	100
Rezeksiyon Tarafı	Sağ	18	55
	Sol	14	42
	Bilateral	1	3
Lokalizasyon	Sağ üst	6	11,5
	Sağ orta	9	17,3
	Sağ alt	11	21,2
	Sol üst	13	25
	Sol alt	13	25
Operasyon Şekli	Wedge-Atipik	27	82
	Lobektomi	6	18

GİS Lokalizasyon	Çıkan kolon	2	6
	İnen Kolon	9	27
	Rektum	18	54
Komplikasyon	Yok	29	87,8
	Aritmi	1	3,1
	Yara yeri enfeksiyonu	3	9,1
Ek hastalık	DM	2	5,4
	HT	6	16,2
	ASKH	2	5,4
	Guatr	5	13,5
Nüks	Yok	20	60,6
	Var	13	39,3
Nüks yeri (13 hasta)	Akciğer	5	38,4
	AC+KC	3	23,6
	Beyin+Mediasten	1	7,6
	Kolon+AC	1	7,6
	Mediasten+AC	1	7,6
	Beyin	1	7,6
	Kolon	1	7,6

Sağkalımlar

Hastaların genel sağkalım oranları değerlendirildiğinde, 33 hastanın median sağkalım süresi 74 ay (6-99 ay) olarak saptanmıştır. Ayrıca 1 yıl sağkalım %97, 3 yıl sağkalım %79 ve 5 yıl sağkalım %62 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.2).



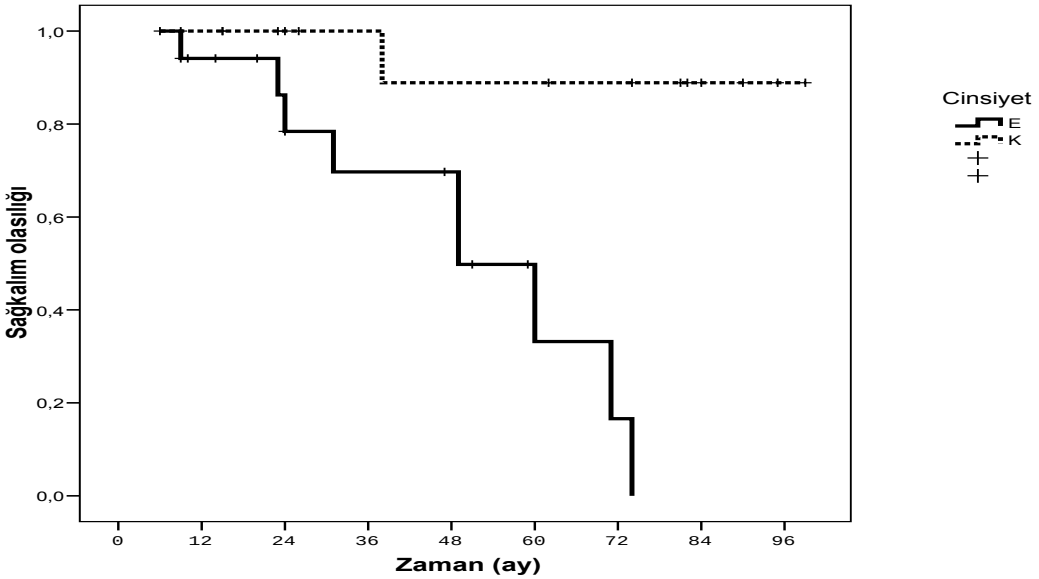
Tablo 4.2: Metastazektomi sonrasında genel sağkalım oranları

Cinsiyete göre sağkalım incelendiğinde ise erkek hastalar için 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım olasılığı sırası ile %94, %70 ve %33 iken median sağkalım 49 ay (%95CI, 26-72), kadın hastaların 1,3 ve 5 yıllık sağkalım olasılığı sırası ile %100, %89 ve %89, median sağkalım 92 ay (%95 CI, 80-105) olarak saptandı. Kadın ve erkeklerin sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0.001, Log-rank testi) (Tablo 4.3, Tablo 4.4).

Tablo 4.3: Cinsiyete göre sağkalım tablosu

Cinsiyet	Toplam	Ölenler	Yaşayanlar		1 yıllık sağkalım	3 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım	Median sağkalım
			N	Yüzde				
E	17	9	8	47,1%	%94	%70	%33	49 (26 – 72)
K	16	1	15	93,8%	%100	%89	%89	92 (80 – 105)
Toplam	33	10	23	69,7%				

Tablo 4.4: Cinsiyet göre metastazektomi uygulanan hastalarda sağkalım oranları

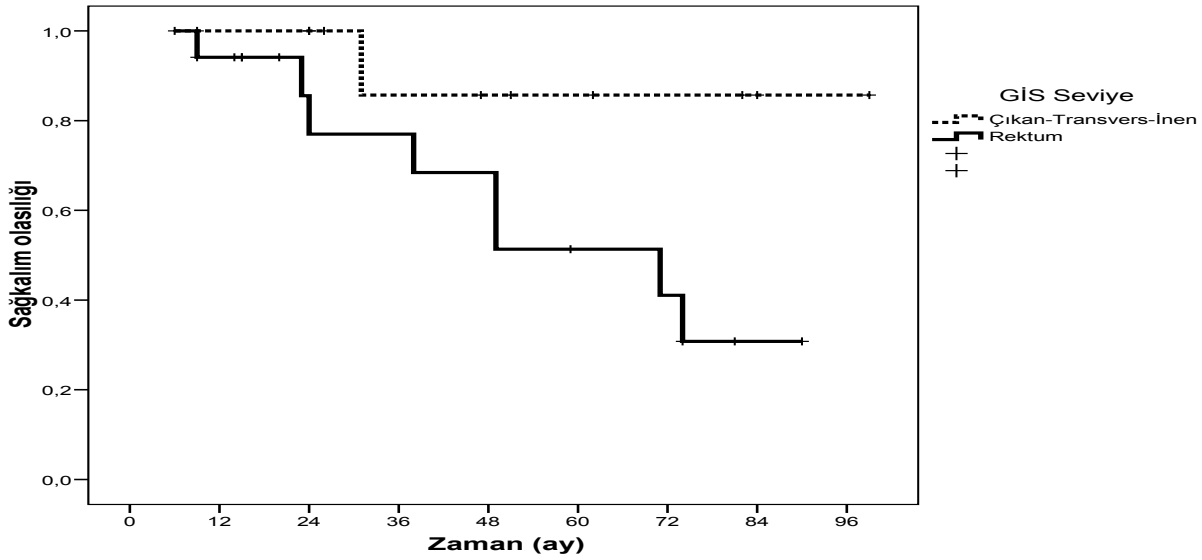


Primer hastalığın lokalizasyonuna göre sağkalım analizi yapıldığında hasta grupları arasında çıkan, transvers ve inen kolon tutulum sayıları istatistiksel değer olarak yetersiz olduğundan hepsi iki grup halinde (kolon ve rektum) alındı. Böylece kolon kanseri metastazları ile rektum kanseri metastazları arasındaki sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.057, Log-rank testi). Kolon kanseri metastazlarında median sağkalım 89 ay, rektum kanseri metastazlarında 71 ay olarak saptandı ve 5 yıllık sağkalım oranlarında ise sırası ile %86 ve %51' di (Tablo 4.4, Tablo 4.6).

Tablo 4.5: Primer hastalık seviyesine göre sağkalım tablosu

GİS Seviye	Toplam	Ölenler	Yaşayanlar		1 yıllık sağkalım	3 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım	Median sağkalım
			N	Yüzde				
Çıkan-Transvers-İnen	11	1	10	90,9%	%100	%86	%86	89 (72 – 107)
Rektum	18	8	10	55,6%	%94	%68	%51	71 (36 – 106)

Tablo 4.6: Primer hastalık lokalizasyonu ile sağkalım oranları

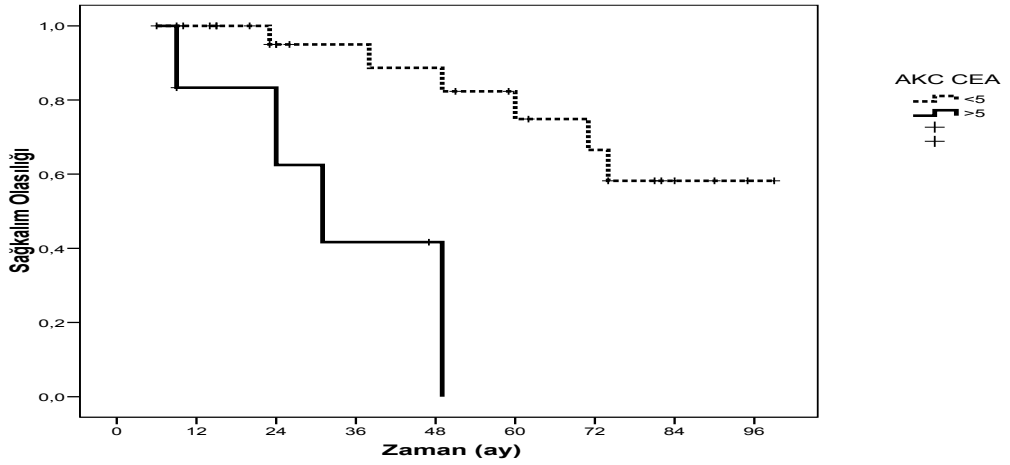


Torakotomi öncesi ölçülen CEA titresinin progresyona katkısı incelendi. Hasta grubu içerisinde sigara içenlerin oranı yüksek olması nedeni ile CEA titresi üst sınırı 5 ng/ml olarak alındı. Bu değerlere göre CEA titresi <5 ng/ml saptananların 1,3 ve 5 yıllık sağkalım olasılık yüzdeleri sırası ile %100, %89 ve % 75 olarak saptanmışken, >5ng/ml CEA titresi olan hastaların 1,3 ve 5 yıllık sağkalım olasılıkları sırası ile %83, %42 ve %0 olarak bulundu. CEA titresine göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.001, Log- rank testi) (Tablo 4.7, Tablo 4.8).

Tablo 4.7: CEA titresine göre sağkalım tablosu

Akc CEA	Toplam	Ölenler	Yaşayanlar		1 yıllık sağkalım	3 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım	Median sağkalım
			N	Yüzde				
<5 ng/ml	27	6	21	77,8%	%100	%89	%75	81 (69 – 93)
>5ng/ml	6	4	2	33,3%	%83	%42	%0	31 (16 – 46)

Tablo 4.8. CEA titresine göre sağkalım oranları

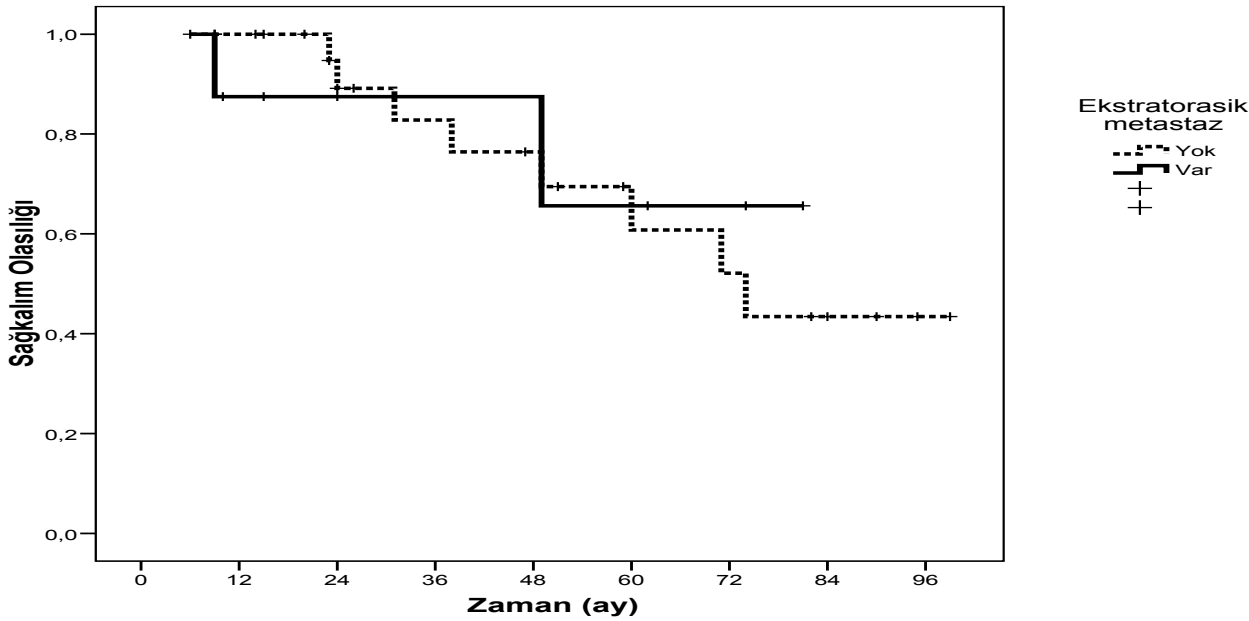


Pulmoner metastazektomi öncesi ekstratorasik metastaz gösteren ancak komplet rezeksiyon uygulanan veya pulmoner rezeksiyon sonrası saptanan ekstratorasik metastazların sağkalım üzerindeki etkisine bakıldığında ise karaciğer ve beyin metastazı olan toplam 7 hastanın 5 yıllık sağkalım beklentisi %65 olarak saptanmıştır. Ekstratorasik metastaz gösteren hastaların göstermeyenlere göre sağkalım süreleri arasında çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0.754, Log-rank testi) (Tablo 4.9-Tablo 4.10).

Tablo 4.9: Ekstratorasik metastaz varlığında sağkalım tablosu

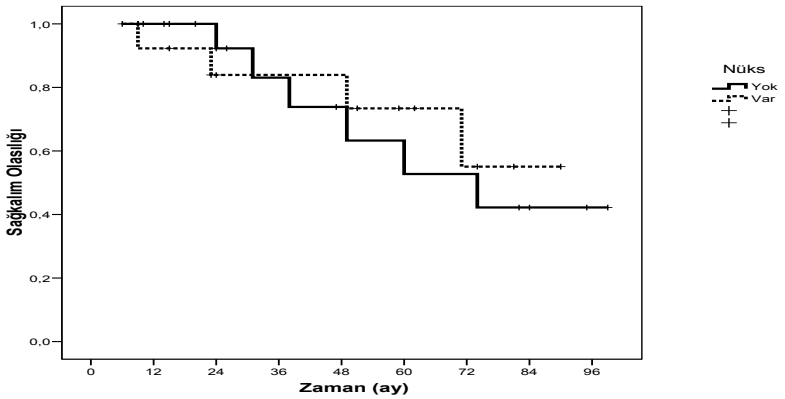
Ekstratorasik metastaz	Toplam	Ölenler	Yaşayanlar		1 yıllık sağkalım	3 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım	Median sağkalım
			N	Yüzde				
Yok	25	8	17	68,0%	%100	%76	%61	74 (52 – 96)
Var	8	2	6	75,0%	%88	%66	%66	65 (46 – 84)

Tablo 4.10: Ekstratorasik metastaz varlığında sağkalım oranları



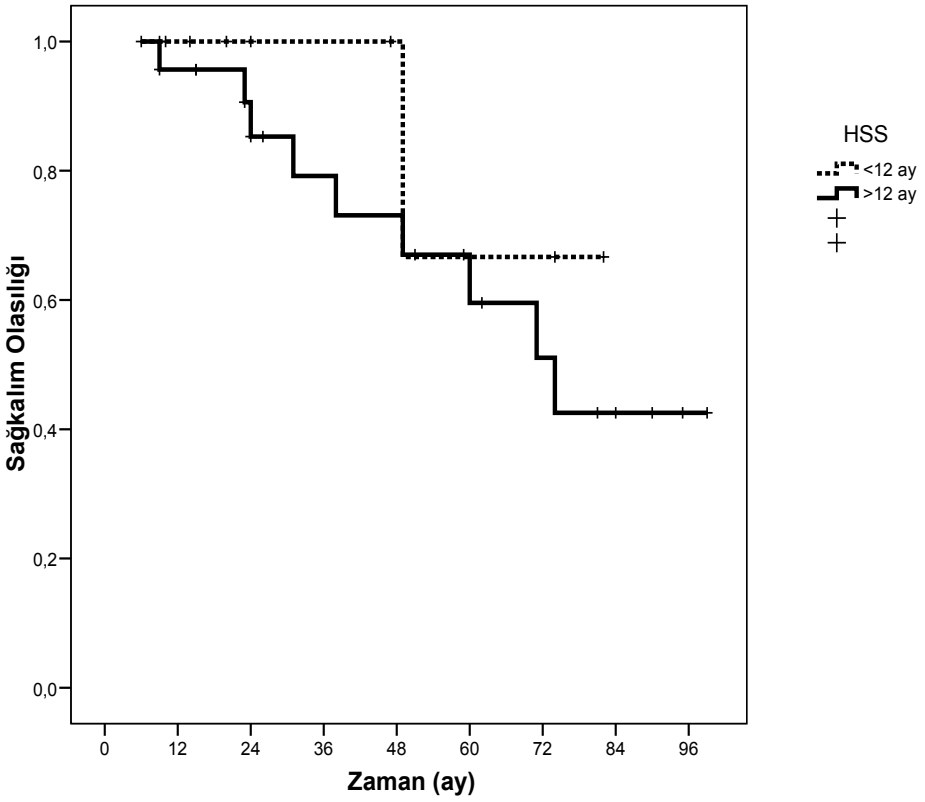
Pulmoner metastazektomi sonrası takipleri sırasında nüks izlenen hastaların 5 yıllık sağkalım süreleri 71 ay (%95 CI, 54-86), nüks izlenmeyen hastaların 5 yıllık sağkalım süreleri 74 ay (%95 CI, 37-110) olarak saptandı.

Tablo 4.11. Nüks izlenen hastaların sağkalım oranları



Hastalıksız yaşam süreleri International Registry of Lung Metastases (IRLM)' a göre incelendiğinde hastalıksız yaşam süresi <12 ay olan grubun median sağkalım süresi 71 ay (%95 CI, 53-89), >12 ay olanlar 74 ay (%95 CI, 52-96) olarak izlendi ve sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0.346, Log-rank testi) (Tablo 4.12). Çalışmamızda hastalıksız yaşam süresi <36 ay ve >36 ay olarak değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak sağkalım üzerinde anlam kazanmadığı görüldü (p=0.414, Log-rank testi) (Tablo 4.13-Tablo 4.14) Ayrıca hastalıksız sağkalım süreleri sınıflandırılmadan analiz edildiğinde genel sağkalıma etkisi olmadığı görüldü (p=0,892)

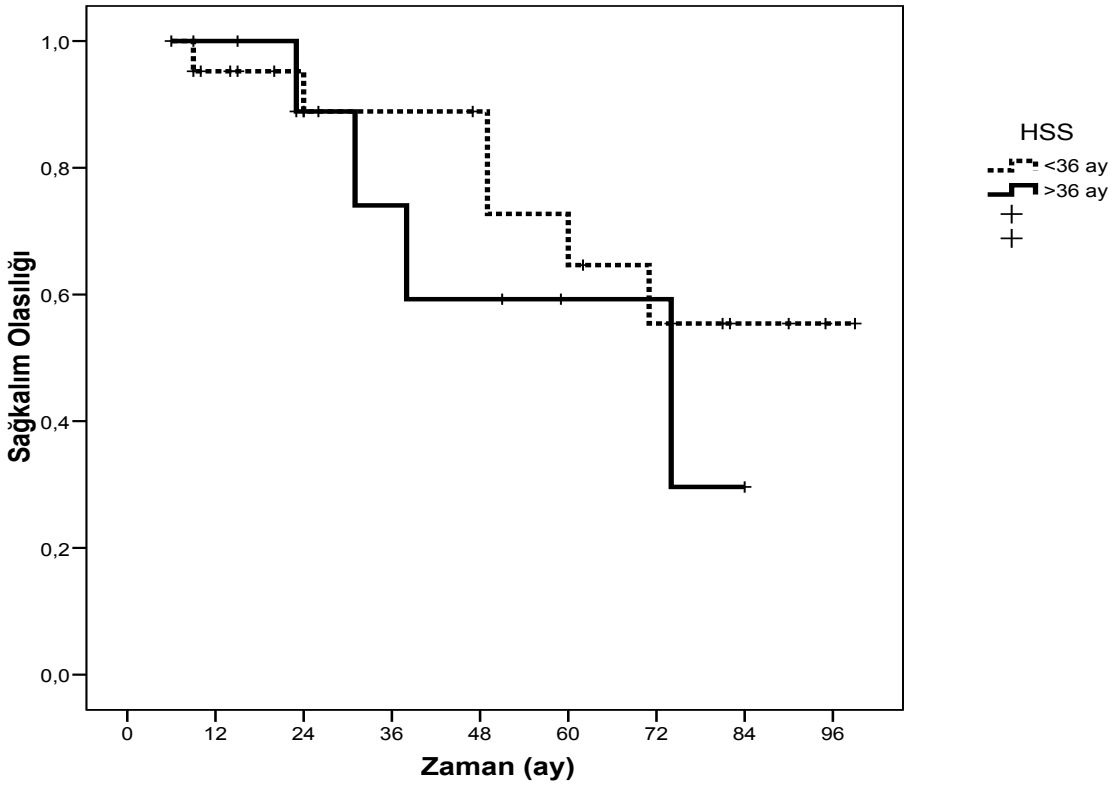
Tablo 4.12: Hastalıksız yaşam süresi 12 aya göre sağkalım oranları



Tablo 4.13: Hastalıksız yaşam sürelerinin 36 aya göre sağkalım tablosu

Hastalıksız sağkalım süresi	Toplam	Ölenler	Yaşayanlar		1 yıllık sağkalım	3 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım	Median sağkalım
			N	Yüzde				
<36 ay	21	6	15	71,4%	%95	%89	%65	76 (61 – 91)
>36 ay	12	4	8	66,4%	%100	%89	%59	74 (19 – 128)

Tablo 4.14: Hastalıksız yaşam sürelerinin 36 aya göre sağkalım oranları



Tablo 4.15: Hastaların yaş, cinsiyet, girişim yolu, rezeksiyon şekli, primer hastalık lokalizasyonu, hastalıksız yaşam süresi, sağkalım süresi gibi parametrelere göre dağılımı

Olgular	Yaş - Cinsiyet	Metastatik Nodül Sayısı	Girişim Yolu	Rezeksiyon Şekli	Primer Hastalık Lok.	HYS (ay)	Sağkalım Süresi (ay)
1	55-E	3	Torakotomi	Wedge	Kolon	134	24
2	63-E	2	Torakotomi	Wedge	Rektum	59	23
3	48-K	2	Torakotomi	Wedge	Rektum	48	15
4	38-K	1	Torakotomi	Wedge	Rektum	10	74
5	64-K	1	Torakotomi	Wedge	Kolon	13	26
6	52-E	1	Torakotomi	Wedge	Rektum	25	9
7	69-E	5	Torakotomi	Wedge	Kolon	12	47
8	65-E	1	Torakotomi	Wedge	Rektum	43	9
9	72-E	1	Torakotomi	Lobektomi	Kolon	49	31
10	64-K	1	Torakotomi	Wedge	Kolon	24	62
11	69-E	1	Torakotomi	Lobektomi	Rektum	48	59
12	44-K	1	Torakotomi	Wedge	Kolon	6	9
13	37-K	4	Torakotomi	Lobektomi	Rektum	44	38
14	36-K	1	Torakotomi	Wedge	Rektum	30	81
15	71-E	1	Torakotomi	Wedge	Rektum	23	49
16	40-E	1	Torakotomi	Wedge	Rektum	43	74

17	52-E	2	Torakotomi	Wedge	Kolon	51	51
18	47-K	1	Torakotomi	Wedge	Kolon	2	24
19	76-K	1	Torakotomi	Wedge	?	36	95
20	52-K	1	Torakotomi	Wedge	Rektum	23	15
21	60-K	1	Torakotomi	Wedge	Kolon	8	82
22	64-K	1	Torakotomi	Wedge	Rektum	23	90
23	55-E	1	Torakotomi	Wedge	?	12	10
24	88-K	1	Torakotomi	Wedge	Kolon	31	99
25	67-E	1	Torakotomi	Lobektomi	Rektum	0	20
26	57-E	1	Torakotomi	Lobektomi	Rektum	13	24
27	50-K	1	Torakotomi	Wedge	Kolon	48	84
28	53-E	2	Torakotomi	Wedge	Rektum	16	71
29	51-E	1	Torakotomi	Wedge	?	28	60
30	51-K	1	Torakotomi	Wedge	?	25	23
31	31-E	3	Torakotomi	Wedge	Rektum	0	49
32	48-K	4	Torakotomi	Lobektomi	Rektum	84	6
33	58-E	2	Torakotomi	Wedge	Rektum	5	14

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler kansere bağlı ölümler içerisinde ikinci sırada yer almaktadır. Kolorektal kanserlerin %10-20' sinde akciğer metastazı saptanırken, akciğer metastazlarının yalnızca %2-4' ünü kolorektal kanser metastazları oluşturur. Kolorektal kanserlerin akciğer metastazlarında kemoterapi uygulanmakla birlikte, potansiyel küratif tedavi komplet rezeksiyondur[25]. Ancak daha önceden de belirtildiği gibi metastazektomi endikasyonlarına uyulmalı ve buna bağlı hasta seçimlerinde özenli davranılmalıdır.

Kolorektal kanserlerin akciğer metastazlarında birçok prognostik faktör üzerinde çalışılmış, ancak değerlendirmeler sonucunda metastazektomilerde komplet rezeksiyon dışında kesin etkili veri bulunamamıştır. Kesin değerler olmamasına rağmen prognoz üzerine pozitif veya negatif etkili olabilecek yaş, cinsiyet, metastatik nodül sayısı, metastaz boyutu, hastalıksız yaşam süresi, CEA titresi, mediastinal lenf nodu tutulumu, ekstratorasik metastaz varlığı, nüks olması bir çok çalışmada göz önünde bulundurulmuştur[26].

Her ne kadar anrezektabl ve sistemik yayılım gösteren metastatik kolon kanserlerinde kemoterapi uygunsa da, cerrahi uygulanamayan bu hastalarda median sağkalım süresi 20-22 ay iken , 5 yıllık sağkalım beklenti yüzdesi yalnızca %5 kadardır. Son 30 yılda yayınlanmış bir çok retrospektif olgu serisi mevcuttur. Bu serilerde 5 yıllık sağkalımlar %21 ile %56 arasında değişmektedir[27]. Multimodal tedavi uygulanan hasta serilerinde 10 yıllık sağkalım beklentisi %22-26 ve median sağkalım süresi de 38 ay olarak belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda ise karaciğer metastazı gösteren kolorektal kanserlerde rezeksiyon sonrası median sağkalım süresi 42-74 ay olarak bildirilmiş ve 5 yıllık sağkalım %27-57 arasında saptanmıştır. Burada karaciğer metastazlarında hepatik rezeksiyon sonuçlarının pulmoner rezeksiyonların sağkalım sonuçlarına yakın olduğu görülmektedir[25,28,29,30].

Bizim çalışmamızda ise median sağkalım süresi 74 ay (6-99 ay), 1,3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %97, %79 ve %62 olarak saptandı. Kliniğimizde 37 hastanın dördünün sağkalım takibi yapılamadığı için 33 hasta üzerinden sağkalım hesaplandı. Serimizdeki sağkalım süreleri literatürlerle karşılaştırıldığında oldukça yüz güldürücüdür (Tablo 5.1).

Çalışma	**Yıl**	**Hastalar**	**(%) 5yıl sağkalım**	**MS**
Higashiyama, Osaka	1981-2001	n:100, ort:60,3 E:61,K:39	52,3	-
Lee, Seul	1994-2004	n:59,ort:55 E:39, K:20	50,3	-
Melloni, Milan	1991-2004	n:81,ort:61 E:49,K:32	44	37ay
Moore, Sydney	1984-2007	n:47,ort:65 E:24, K:23	24	28ay
Pfannschmidt, Heidelberg	1985-2000	n:167, ort:60.2 E:103, K:64	32,4	40,2ay
Rena, Torino	1980-2000	n:80, ort:63 E:37, K:43	41	26,8ay
Saito, Osaka	1990-2000	n:165,ort:61,6 E:97,K:68	39,6	-
Sakamoto, Akashi	1986-2000	n:47, ort:61 E:29, K18	48	-
Shiono, Chiba	1992-2002	n:87,ort:61 E:57,K:30	61,4	-
Vogelsang, Münih	1984-1997	n:75,ort:59 E:42,K:33	27	-
Wang, Taipei	1981-2000	n:68,ort:61 E:44, K:24	36,1	-
Watanabe, Chiba	1992-2000	n:49,ort:61 E:35, K:14	56	28ay
A.Ü.T.F, Ankara	**1998-2011**	**n:37, ort:55,6 E:17, K:16**	**62**	**74ay**

Tablo 5.1: Merkezler arası sağkalımların karşılaştırılması, **MS**: Median sağkalım süresi

CEA düzeyi primer kolorektal kanserlerde kesin prognostik faktör iken torakotomi öncesi CEA yüksekliğinin prognoz üzerine etkisi kesin değildir. Ancak yüksek düzeyde saptanan CEA titresi ekstratorasik metastazlar açısından bir uyarı olabilir ve böyle bir laboratuar sonucunda hasta takiplerinde PET BT değerlendirmesi gerekmektedir[28]. CEA titresi ve hastalıksız sağkalım süresi ile grup oluşturan kolorektal metastazlı tek nodülü olan hastalar incelenerek değerlendirme yapılmış ve CEA düzeyleri ile hastalıksız yaşam süresi arasında 2 gruba ayrılan hastalarda 1. grup, hastalıksız yaşam süresi >36 ay olanlar ve CEA<5 ng/ml olanlar. 2. grup hastalıksız yaşam süresi <36 ay olanlar ile CEA >5ng/ml olanlar olarak alınmış ve 1. grubun 3 ve 5 yıllık sağkalım beklentisi %81 ve %71 iken 2. grubun 3 ve 5 yıllık sağkalım beklentisi %29-%15 olarak belirlenmişti. Bu hasta gruplarının hepsi soliter metastaz gösteren hastalardan seçilmişti. Görüldüğü üzere hem CEA hem de hastalıksız yaşam süresi bağımsız porgnostik faktör olarak alınmamış ve birlikte değerlendirilerek sonuca gidilmiştir[26]. Inoue ve ark. 1972-2002 yılları arasında 128 olgu içeren çok merkezli çalışmasında CEA titresi 2,5-7 ng/ml olarak alınarak normal sınırlar içerisindeki CEA düzeyine göre 5 yıllık sağkalım %51,9, yüksek titreli CEA düzeyli hastalarda ise 5 yıllık sağkalım %38,3 olarak belirlenmişti[9]. Ancak farklı serilerde farklı sağkalım sonuçlarıda elde edilmiştir. Örneğin bir seride 80 hastalık grupta CEA yüsekliği gösteren metastazektomilerde 5 yıllık sağkalım %0, normal titrede ise 5 yıllık sağkalım %58.2 olarak saptanmışken[25], başka bir çalışmada ise CEA normal düzeylerde saptanan hastalarda sağkalım oranı %61 iken, yüksek titreli hastalarda rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım %19 ve median sağkalım süresi 21 ay olarak ifade edilmiştir[26]. Bu kadar değişken sağkalım oranları karşısında bizim hastalarımıza uygulanan torakotomi öncesi ölçülen CEA titresinin prognoza katkısı incelenmiştir. Hasta grubumuz içerisinde sigara içenlerin yüksek oranda olması nedeniyle CEA titresi üst sınırı 5 ng/ml olarak alınmıştır. Bu değerlere göre CEA titresi <5 ng/ml saptananların 1,3 ve 5 yıllık sağkalım olasılık yüzdeleri sırası ile %100, %89 ve % 75 olarak saptanmışken, >5ng/ml CEA titresi olan hastaların 1,3 ve 5 yıllık sağkalım olasılıkları sırası ile %83,%42 ve %0 olarak bulundu. CEA titresine göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.001, Log- rank testi). Birçok yazar yayınladıkları serilerde CEA titrelerinin prgnostik faktör olarak değerli olmayacağı görüşünü

savunmuşlardır[41,42,45,46,47,48]. Bizim analizimiz de genel kanı olan CEA düzeylerinin sağkalım arasındaki belirsiz durumu tekzip etmektedir. Nitekim 5 yıllık sağkalım beklenti oranları arasındaki anlamlı fark bunu göstermektedir.

Torakotomi invaziv bir girişimdir. Bu yüzdendir ki metastazektomi kararı verilirken iyi düşünülmeli ve bu invaziv girişimle uygulanacak cerrahi teknikte mümkün olduğu kadarıyla parankim koruyucu yöntemler benimsenmelidir. Teknik kadar önemli olan diğer faktörler içerisinde hastaların yaşı ve komorbidite durumları sayılabilir. Yapılan çalışmalarda; beklenen yaşam süreleri ile bu etkenler istatistiksel anlam kazanmamakla birlikte indirekt etkili olduğu tartışılmazdır. Ayrıca diğer etkenler incelendiğinde ise bizim çalışmamızda şimdiye kadar üzerinde çok durulmayan, incelense dahi anlamlı fark saptanmayan cinsiyet faktörü de istatistiksel olarak anlamlı fark kazanmaktadır. Kadın cinsiyetin median sağkalım süresi 92 ay, erkeklerin ise 49 ay, 5 yıllık sağkalım beklentisi ise sırası ile %89 ve %33 olarak saptandı (p=0.001). Riquet ve ark. çalışmasında kadınların median sağkalım süresi 38 ay ve erkeklerin sağkalımı 48 ay (p=0,17)[32] olarak belirlenmişken, Pfannschmidt ve ark. kadınların median sağkalım süresini 40 ay ve 5 yıllık sağkalımı %32,3, erkeklerin median sağkalım süresini 39,6 ay ve 5 yıllık sağkalım süresini %32,6 olarak saptamıştır (p=0,98)[37]. Inoue ve Chung serilerinde cinsiyetin prognoz üzerine etkisinin olmadığı yönünde görüş bildirmişlerdir[31,49]. Sadece Onaitis ve ark. çalışmasında erkek cinsiyette pulmoner metastazektomi sonrası nüks görülme ihtimalinin daha yüksek olduğunu belirtmekte, ancak sağkalım üzerine etkisi konusunda istatistiksel çalışmadan söz edilmemektedir[50].

Hastalıksız yaşam süresi üzerine 1997 yılında yayınlanan International Registry of Lung Metastases (IRLM) raporunda 36 aydan uzun süren dönemin prognoz üzerine pozitif etkisi olduğu yönünde görüş bildirmesine rağmen, Pfannschmidt ve arkadaşları birçok çalışmayı gözden geçirmiş ve 20 serinin sadece ikisinde hastalıksız yaşam süresinin bağımsız olarak prognoz üzerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Aksi görüşte bir çok yayın sadece kolorektal kanserlerin akciğer

metastazları için bir öngörüdür. <36 ay hastalıksız yaşam süresine sahip hastalarda sağkalım ortalaması 43,3 ay, >36 ay hastalıksız yaşam süresine sahip olanlar da ise 47,3 ay olarak belirlenmiştir. Bu görüşü destekler nitelikteki çalışmalarda sayısal değerler yaklaşık bir sonuç çıkarmışlardır (p=0.341)[28,29,33,34]. Çalışmamızda hastalıksız yaşam süresi <12 ay olan grubun median sağkalım süresi 71 ay (%95 CI, 53-89), >12 ay olanlar 74 ay (%95 CI, 52-96) olarak izlendi ve sağkalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.346, Log-rank testi). Yine hastalıksız yaşam süresi <36 ay ve >36 ay olarak değerlendirildiğinde de sağkalım süreleri sırası ile 74 ve 76 ay olarak saptandı. İstatistiksel olarak sağkalım üzerinde anlam kazanmadığı görüldü (p=0.414, Log-rank testi). Ayrıca hastalıksız yaşam süreleri sınıflandırılmadan analiz edildiğinde genel sağkalıma etkisi olmadığı görüldü (p=0,892).

Kolorektal kanserlerin %50' si rektosigmoid bölgededir. Ancak bu özellik azalıyor gibi görünmekte ve giderek proksimale doğru kaymaktadır. Düşük insidans gösteren ülkelerde kolorektal kanser, çekum ve çıkan kolonda, sol kolondan daha sık oluşurken; yüksek insidanslı ülkelerde rektosigmoid bölgede görülme oranı daha fazladır. İnen, sigmoid kolon ve rektumdan kaynaklanan tümörlerin çoğunda geç dönemde nüks vardır. Sol kolon kanseri daha iyi prognozlu iken sigmoid ve rektum yerlşimli kanserlerin daha kötü prognozlu olduğunu çalışmalar göstermiştir [35,36]. Primer hastalıkta tutulan lokalizasyona göre varolan sağkalım farklılıkları, kolon veya rektum kanserinin akciğere metastazında da sağkalım sonuçları bir çok çalışmada istatistiksel anlam göstermemişti[9,28,34,36]. Hastalarımız üzerinden yapılan analizde kolon kanseri ve rektum kanseri metastazları arasında metastazektomi sonrasında sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen 5 yıllık sağkalım beklentisi sırası ile %86 ile %51 gibi farklı sağkalım beklentisi oranına sahipti.

Akciğerin kolorektal kanser metastazlarında, metastaz öncesi veya eş zamanlı olarak ekstratorasik metastazlar görülmektedir. Örneğin karaciğer metastazları bunlar içinde

en sık olandır. Primer hastalığı olan vakalarda laparatomi esnasında %35' e kadar varan oranlarda karaciğer metastazları izlenmektedir. Çoğu otör pulmoner metastazlı hastalarla birlikte karaciğer metastazlarının komplet rezeksiyonunun hemen hemen aynı sağkalım analizine sahip olabileceğini ifade etmektedir. Böylece seçilmiş hastalarda soliter karaciğer ve akciğer metastazlarına uygulanacak komplet rezeksiyon uzun dönem palyasyon ve cesaret verici sonuçlar ortaya çıkarabilir[37]. Riquet ve ark 127 hasta üzerinden yapılan retrospektif çalışmada ekstratorasik metastaz gösteren 31 hasta da 5 yıllık sağkalım beklentisi %53,3 olarak bulunmuş, ekstratorasik metastaz göstermeyen grupta ise 5 yıllık sağkalım %39,2 saptanmıştı (p=0,35)[32]. Başka bir seride pulmoner metastazektomi ile eş zamanlı veya takipleri sırasında saptanan karaciğer metastazlarının prognoz üzerine etkisinin net ayırt edilemediğini gösteren fikirler ortaya atılsa da eş zamanlı veya ardışık rezeksiyonlar arasındaki sağkalım ve prognoz üzerindeki etkisinin akılda tutulması gerekliliği mutlaktır[38,39,40]. Hastalarımız içerisinde 8 hastada ekstratorasik metastaz saptandı, bunların 6' sında karaciğer metastazı, 1 hastada ise beyin metastazı saptandı. Ekstratorasik metastazlı hastalarda 5 yıllık sağkalım beklentisi %66 iken, diğer gruptaki hastaların sağkalım beklentisi %61 olarak saptandı. Median sağkalım süresi karaciğer ve beyin metastazı izlenen hastalarda 65 ay olarak izlendi. Bizim hastalarımızın sağkalım değerlerinin de diğer çalışmalarla örtüştüğü ve prognoz üzerine belirgin etkisinin olmadığı izlendi.

Tüm göğüs cerrahlarının mesleki yaşamlarındaki en büyük korkularından birisi de operasyondan sonra nüks görülmesidir. Bu durumun görülme sıklığı pulmoner metastazektomi sonrası, primer akciğer kanseri rezeksiyonu sonrası görülenden yüksektir. Nüksler hem patofizyolojik olarak bir bakıma yeni bir tümör oluşması hem de yeniden tedavi sürecinin başlaması nedeni ile sağkalım üzerine dolaylı yoldan da olsa etkilidir. Ancak bir çok otörün serilerinde sanılanın aksine sağkalım oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır [34,37,38, 41,42,43,44].

Sonuç olarak bizim çalışmamızın literatürler ile karşılaştırılması sonucunda cinsiyet farklılığı ve CEA düzeyi ile sağkalım ilişkisinin pozitif yönde olması ve diğer parametrelerin prognoza katkısının tam olarak kanıtlanamaması sonuçları ile paralellik göstermekteydi.

Ayrıca yalnızca komplet rezeksiyon yapılması hastalığın kontrolü için yeterli değildir. Primer hastalığın takibi, postoperatif adjuvan tedavi gereksinimi ve nüks kontrolü açısından mutlaka onkoloji kliniği ve diğer ilgili kliniklerle yakın ilişkide bulunulması gerekir.

SONUÇ

Primer tümör çıkartıldıktan sonra kanser tedavisi; metastatik potansiyeli olabilecek tümörün lokal nüks ya da uzak metastazlarının elimine edilmesine yönelik yapılır. Metastatik kitlelerin boyutu, yaşı, yayılım yaptığı anatomik bölge ve heterojen bileşimleri farklılık gösterdiğinden bugünün koşullarında metastatik hastalığın komplet eradikasyonunu çok zorlaştırmaktadır.

Sadece kolorektal kanserler için değil tüm metastazektomilerde cerrahi rezeksiyonun planlanmasında çok dikkatli olunmalıdır. Primer hastalık kontrolü, komorbidite, fonksiyonel durum, metastatik lezyonun rezektabilitesi hayati derecede önemlidir.

Kolorektal kanser metastazlarında sağkalım üzerine etkisi için birçok çalışmada prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Bu parametreler içerisinde yaş, cinsiyet, lokalizasyon, primer hastalığın evresi, primer hastalığın seviyesi, metastatik nodül boyutu, metastatik nodül sayısı, lenf bezi metastazı değerlendirilmesi, tekrarlayan metastazlar, karsinoembryonik antijen (CEA) titresi, hastalıksız yaşam süresi sayılabilir. Bu çalışmalarda prognoza etkili parametrelerin belirlenmesi ve değerlerin anlamlı sonuçlanması için fazla sayıda hastanın geniş sürede takibinin yapılmasının gerekliliği açıkça görülmektedir.

Tanı için radyolojik tetkikler, CEA titresi düzeyi takibi gereklidir. Tedavi için ise uygulanacak cerrahide parankim koruyucu rezeksiyonun tekrarlanabilecek torakotomiler ve solunum kapasitelerinin korunması açısından gereklidir.

Rezeksiyonlardan önceki onkolojik olarak değerlendirmeler sonrasında primer hastalığın kontrol altında olduğunun belirtilmesi ve rezeksiyon sonrasındaki takibimiz ve onkoloji kliniğinin nüks takibi ile adjuvan kemoterapi multidisipliner takibin sacayaklarıdır.

Yapılan çalışmalar sonucunda metastazektomiler sonrasında sağkalım üzerinde etkili genel kabul gören tek etken metastazların komplet rezeksiyon olabilirliğidir. Bu durumda; preoperatif değerlendirmede nodül veya kitlelerin total rezeke edilemeyeceği veya patolojik mediastinal lenfadenopati olması durumlarında kemoterapi öncelikli olmalıdır.

Diğer prognostik kriterlerin sağkalım üzerine etkileri serilerde farklı sonuçlar vermektedir. Bizim çalışmamızda prognoza etkili olabilecek tüm veriler ayrı ayrı incelenmiştir. Sonuç olarak analizimizde CEA titresi düzeyinin hasta grubumuzda prognoza etkili olduğu görülmüştür. Cinsiyet açısından bakıldığında ise değerlendirmemizde kadın cinsiyetin erkeklere göre sağkalım yönünden oldukça şanslı grup olduğu saptanmıştır. Diğer çalışmaların çoğunda bu değer üzerinde analiz yapılmamış, istatistiksel olarak yapılan incelemelerde ise anlamlı değer saptanmamıştır. Bu durumun bilimsel olarak kanıtlanabilmesi için geniş seriler üzerinde incelenmesi ve bir algoritma belirlenerek kesin sonuçlar alınması gerekliliğini gündemde tutmaktadır.

Dünyadaki konu ile ilgilenen tüm merkezlerin ortak görüşü aslında akciğerin kolorektal kanser metastazlarında hastaları optimal düzeyde değerlendirip hemen cerrahi planlamak en iyi çözümdür. Bu hastalarda komplet rezeksiyon uygulanamadığı zaman uzun dönem sağkalım oranlarının oldukça kötü olduğu bilinmektedir. Cerrahi sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi planlanması diğer klinikler ile ortak takipler sonunda yaşam sürelerini artırmak için gerekmektedir.

ÖZET

Akciğerin Kolorektal Kanser Metastazlarında Prognostik Faktörler, Cerrahi Tedavi ve Sonuçları

Kolorektal kanserlerinin akciğer metastazı nedeni ile pulmoner metastazektomi uygulanan hastalarda amaç yaşam süresini uzatmak ve hatta şifa sağlamaktır. Cerrahi rezeksiyon için gerekli kriterlerin bulunması sağkalım üzerine etkisini artırmaktadır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Mart 1998-Haziran 2011 yılları arasında pulmoner metastaz gösteren kolorektal kanserli 37 hasta çalışmaya alındı. Hastaların verileri tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, lokalizasyon, primer hastalığın evresi, metastatik nodül boyutu, metastatik nodül sayısı, lenf bezi metastazı değerlendirilmesi, tekrarlayan metastazlar, karsinoembiryonik antijen (CEA) titresi, ekstratorasik metastaz görülmesi, hastalıksız yaşam süresi prognoza etkisi tartışılabilir.

Çalışmaya alınan 37 hastanın cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım beklentisi 74 ay (6-99 ay) olarak saptanmıştır. Ayrıca 1 yıllık sağkalım %97, 3 yıllık sağkalım %79 ve 5 yıllık sağkalım %62 olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre sağkalım incelendiğinde ise erkek hastalar için 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım olasılığı sırası ile %94,%70 ve %33 iken median sağkalım 49 ay (%95CI, 26-72), kadın hastaların 1,3 ve 5 yıllık sağkalım olasılığı sırası ile %100, %89 ve %89, median sağkalım süresi 92 ay(%95 CI, 80-105) olarak saptanmıştır. Torakotomi öncesi ölçülen CEA titresinin progresyona katkısı incelenmiştir. Hasta grubumuz içerinde sigara içenlerin yüksek yüzde ile olması ile CEA titresi üst sınırı 5 ng/ml olarak alınmıştır. Bu değerlere göre CEA titresi <5 saptananların 1,3 ve 5 yıllık sağkalım olasılık yüzdeleri sırası ile %100, %89 ve % 75 olarak saptanmışken, >5ng/ml CEA titresi olan hastaların 1,3 ve 5 yıllık sağkalım olasılıkları sırası ile %83,%42 ve %0 olarak bulunmuştur. CEA titresine göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.001, Log- rank testi). Çalışmamızda yaş, hastalıksız

sağkalım süresi, nüks izlenmesi, ekstratorasik metastaz olması gibi diğer parametrelerin sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Sonuç olarak akciğere metastaz yapmış kolorektal tümörlerde metastatik nodüllerin komplet rezeksiyonunun yaşam süresi üzerine belirgin etkisi vardır. Ancak sağkalım üzerine etkili parametrelerin değerlendirilmesi için daha büyük serilerden oluşan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SUMMARY

Prognostik Factors, Surgical Treatment and Results in the Colorectal Cancer Metastases of the Lung

İn the patients whom pulmonary metastasectomy performed because of colorectal cancer metastases to lungs, the aim is to increase the survival and even to get cure. The presence of necessary criteria for surgical resection increases the effects on survival.

37 patients with pulmonary metastases of colorectal carcinom at the Departmant of Thoracic Surgery, Ankara University School of Medicine, between 1998 March-2011 June are included in the study. Data of the patients were retrospectively reviewed from the medical records. Age, sex, localization, stage of primary disease, size and number of metastatic nodules, lymph node metastases, relapsing metastases, CEA level, extrathoracic metastases and disease free interval survival on prognosis can be argned.

5 year expected survival after surgical resection of 33 patients in the study was 74 (6-99) months. In addition to this, 1 year survival 97%, 3 year survival 79% and 5 year survival %62 , were evaluated. When the survival according to gender is examined, 1,3 and 5 year expected survivals 94%, 70% and 33% with median survival rate of 49 month (95% CI, 26-72) for male patients, 1,3 and 5 year expected survival 100%, 89% and 89% with median survival rate of 92 mounth (95% CI, 80-105) were found. The affect of level before thoracotomy on survival was studied. The maximum limit of CEA level was taken as 5 ng/ml because of high smoking rate in this group of patients. According to the these values, 1,3 and 5 year possible survival rates 100%, 89% and 75% in the CEA level <5 ng/ml group and 83%, 42% and 0% in the CEA level >5ng/ml, respectively. There was a significant difference between survival rates due to CEA levels (p=0,001, log-rank test). There is no statistically significant

difference of age, disease free interval, recurrence, extrathoracic metastasis on survival in our study.

As a result, complet resection of metastatic nodules in lung metastasis from colorectal tumors has a significant impact on survival. But, there's a necessity of studies which should include larger series, in order to evaluate the parameters that are effective on survival

KAYNAKLAR

1. Stevenson-Stetler WG. Invasion and Metastases. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer: principles and practise of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005:113–127.
2. Johnston MR, De Perrot M. Metastatic cancer to the lung. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer: principles and practise of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:2337–2352.
3. Rodriguez E, Cohn HE, Friedberg JS. Secondary lung tumors. In: Sellke FW, delNido PJ, Swanson SJ eds. Sabiston and Spencer Surgery of the chest. 7th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders 2005:337–354.
4. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB Jr. Long term results of lung metastasectomy:prognostic analyses based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:37–49.
5. Putnam JB Jr, Roth JA. Prognostic indicators in patients with pulmonary metastases. Semin Surg Oncol 1990; 6(5):291–296.
6. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. Chest. 1995:107(6 Suppl):322S-331S.Review.
7. Enön S, Özdemir N. Akciğerin metastatik tümörleri. Ökten İ, Güngör A ed. Göğüs cerrahisi. 1.baskı. Ankara: Sim Matbaacılık Ltd.Şti. 2003:1111–1122.
8. Putnam JB Jr. Secondary tumors of the lung. In: General Thoracic Surgery, Ed: Shields TW. 5th edition, Philadelphia; William & Wilkins 2000 :1555-76
9. Inoue M, Ohta M, Iuchi K. et al. Benefits of Surgery for Patients With Pulmonary Metastases From Colorectal Carcinoma. Ann Thorac Surg 2004;78:238-44.
10. Greelish JP, Friedberg JS. Secondary pulmonary malignancy. Surg Clin North Am. 2000; 80(2):633–657.

11. Pastorino U, Grunenwald D. Pulmonary metastases. In: Pearson FG, Ginsberg RJ, Cooper JD eds. Thoracic surgery 2th ed. Pennsylvania: Churchill Livingstone 2002:962–973.
12. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. Cell 1991; 64(2):327–336
13. Pass HI, Temeck BA. Biology of metastatic disease. Chest Surg Clin North Am. 1998; 8:1–11.
14. Hoover HC Jr, Ketcham AS. Metastasis of metastases. Am J Surg 1975; 130(4):405–11.
15. Cahan WG, Shah JP, Castro EB. Benign solitary lesions in patients with cancer. Ann Thorac Surg 1978;187:241–249
16. Toomes H, Delphendahl A, Manke HG, Vogt-Moykopf I. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. Cancer 1983; 51(3):534–537.
17. Gross BH, Glazer GM, Bookstein FL. Multiple pulmonary nodules detected by computed tomography: diagnostic implications. J Comput Asist Tomog. 1985; 9(5):880-885.
18. Snyder BJ, Pugatch RD. Imaging characteristics of metastatic disease to the chest. Chest Surg Clin North Am. 1998; 8(1):29–48.
19. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. Radiology 1993; 187(2):513–520.
20. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, Cesario A, Galetta D, Macis G, Granone P. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 21(6):1111–1114.
21. Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JC, Bingham JB, McKee PH, Fletcher CD, Smith MA. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the menagement of soft tissue sarcomas. J Bone Joint Surg Br. 1998; 80(3):441–447.
22. Steven K.L, Leonard B, Rutsgi AK, Tepper JE. Gastrointestinal Tract: Section 8: Cancer of the Colon. In Devita (eds). Principles and Practice of

Oncology. 7 th edition, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2005, pp 1061-1109

23. Efthimios A. Bakalakos, M.D., Julian A. Kim, M.D., Donn C. Young, Ph.D.,Edward W. Martin, Jr., M.D. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. World J. Surg 1998, 22:399-405.
24. Küçükusta A.R, Tümör Markerleri, Endoskopi Dergisi, 1992; s:50-52
25. Rena O, Casadio C, Viano F, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. Europen Journal of Cardio-thoracic Surgery 21;2002:906-912
26. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, et al. Lung Metastases From Colorectal Cancer: Surgical Resection and Prognostic Factors. Europen Journal of Cardio-thoracic Surgery 35 (2009) 444-449
27. Llarena AM, Revilla SC, Laborda N, et al. Prognostic Factors Associated With Resectable Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer. Arch Bronconeumol.2007;43(6):309-16
28. Pfannschmidt J, Dienemann, Hoffmann H. Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review of Published Series. Ann Thorac Surg 2007;84:324-38
29. Rotolo N, De Monte L, Imperatori, et al. Pulmonary resections of single metastases from colorectal cancer. Surgical Oncology, 2007;16:141-144
30. Barlow AD, Nakas A, Pattenden C, et al. Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases. EJSO, The Journal of Cancer Surgery. 35;2009:307-312
31. İnoue M, Kotake Y, Nalagawa K, et al. Surgery for Pulmonary Metastases From Colorectal Carcinoma. Ann Thorac Surg.2000;70:380-3
32. Riquet M, Foucault C, Cazes A, et al. Pulmonary Resection for Metastases of Colorectal Adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 2010;89:375-80
33. Yedibela S, Klein P, Feuchter K, et al. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patient. Ann Surg Oncol 2006;13:1538-44

34. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer:prognostic factors and survival. Int J Colorectal Dis 2007;22:699-704
35. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby,2004: 776-855. 57
36. Tada T, Watanabe T, Kazama S, Kanazawa T, Hata K, Komuro Y. Reduced p16 expression correlates with lymphatic invasion in colorectal cancers. Hepatogastroenterology.2003; 50: 1756- 1760.
37. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffman H, et al. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: Experiences in 167 patients. J Thorac Cardio Vasc Surg 2003;126:732-9
38. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. Eur J of Cardio-thoracic Surgery, 31;2007:167-172
39. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, et al. Simultaneus Detection of Colorectal Carcinoma Liver and Lung Metastases Does Not Warrant Resction. J Am Coll Surg 2001; 193:153-160
40. Treasure T, Fallowfield L, Farewell V, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: Time for trial. EJSO 35:2009;686-689.
41. Melloni G, Doglioni, C, Bandiera A, et al. Prognostic factors and analysis of microsatellite insitabilty in resected pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg 2006;81:2008-13
42. Moore KH, McCaughan BC. Surgical resection for pulmonary metastases from colorectal cancer. ANZ J Surg 2001;71:143-6
43. Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma :A prognostic assesment. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124:1007-13
44. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer . Chest 2001;119:1069-72.
45. İke H, Shimada H, Ohki S, et al. Result of agressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. Dis Colon Rectum 2002;45:468-73

46. Shiono S, Ishii G, Nagai K, et al. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. Ann Thorac Surg 2005;79-83
47. Watanabe I, Arai T, Ono M, et al. Prognostic factors in resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer. Br J Surg 2003;90:1436-40
48. Kobayashi K, Kawamura M, İshiara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118:1090-6
49. Chung CC, Hsieh CC, Lee HC, et al. Accuracy of helical computed tomography in the detection of pulmonary colorectal metastases. The Journal of Cardiovasculer Surgery 2010;52:1-6
50. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic Factors for Recurrence After Pulmonary Resection of Colorectal Cancer Metastases.Ann Thorac Surg 2009;87:1684-9