

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN SOLİTER ORGAN METASTAZLARINDA CERRAHİ YAKLAŞIM: SAĞKALIM UZATILABİLİR Mİ?

SURGICAL RESECTION FOR SOLITARY METASTASES IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER: CAN SURVIVAL BE PROLONGED?

Alpaslan ÇAKAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri, soliter metastaz, rezeksiyon, sağkalım

Key words: Lung cancer, solitary metastasis, resection, survival

ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda, senkron ya da metakron metastazlar M1 (Evre IV) olarak değerlendirilmektedir. Metastazektomi konusundaki en fazla deneyim ve başarı, beyin ve sürrenaldeki soliter metastazların cerrahi tedavisinde elde edilmiştir. Bu olgular dışındakiler genellikle inoperabl kabul edilmekte, uygulanan kemoterapi ve/veya radyoterapiye rağmen oldukça kısa bir sağkalım beklentisi bulunmaktadır. Ancak günümüzde, diğer organların soliter metastazlarında da cerrahi uygulamalarına başlanmıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK), en sık beyin, karaciğer, kemik, adrenal ve karşı akciğere metastaz yapmaktadır. Nadiren dalak, mide-bağırsak sistemi ve kas metastazları da izlenebilmektedir. Tanı konduğu anda saptanan metastazlar senkron; tedavi sonrası saptananlar ise metakron olarak değerlendirilmektedir. Hematojen ya da lenfojen gelişen yayılım ile ortaya çıkan M1 (Evre IV) hastalıkta 5-yıllık sağkalım %1-7 arasında değişmektedir (1-3).

SUMMARY

In non-small cell lung cancer patients, synchronous or metachronous metastases classified as M1 (stage IV) disease. Most experiences and success about metastatectomy are obtained from surgical treatment of solitary metastases of brain and adrenal glands. Except these cases, all are accepted as inoperable, and long term survival is not achieved despite chemotherapy and/or irradiation in most cases. However, surgical intervention constitutes a hopeful approach for solitary metastases of other organs in lung cancer recently.

Son yıllara kadar M1 hastalıkta cerrahi yaklaşım düşünülmezken, günümüzde seçilmiş soliter organ metastazlı olgularda, senkron ya da metakron izole soliter metastazların rezeksiyonuyla sağkalımı uzatan iyi sonuçların alınması, bu yöndeki yaklaşımları cesaretlendirmiştir.

Doğal olarak, bu evredeki soliter metastazlara uygulanacak cerrahi yaklaşım; kemoterapi veya kemoradyoterapi ya da radyoterapiden

daha konforlu ve daha uzun bir sağkalımı gerçekleştirebilecek potansiyeli taşımaktadır.

Bu derleme ile, giderek artan sıklıkla uygulanmaya başlanan izole soliter metastazlarda cerrahi tedavi ile ilgili çalışmalar gözden geçirilerek, sağkalımı uzatma çabalarına yönelik rezeksiyon yaklaşımının günümüzdeki boyutu sergilenmiştir.

Karaciğer Metastazları

Uzun yıllar izlenebilen akciğer karsinomlu olguların %5.8'inde karaciğer metastazı saptanmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlulardaki (KHDAK) soliter karaciğer metastazı oranı; küçük hücreli akciğer karsinomlu (KHAK) olgularla karşılaştırıldığında, oldukça az sayıdadır (4).

Karaciğere soliter metastaz yapan kolorektal ve nöroendokrin tümörlerde sağkalımı uzatan, başarılı metastazektomilere vurgu yapılarak; akciğer karsinomunun izole karaciğer metastazında da bu yaklaşımın uygulanabilirliği sorgulanmaya başlamıştır (5).

Evre IB akciğer adenokarsinomu nedeniyle rezeksiyon yapıldıktan altı ay sonra saptanan izole karaciğer metastazına uygulanan başarılı metastazektomiye yayınlayan bir grup çalışmacı, olgunun beş yılı aşkın bir süredir yaşamakta olduğunu ve bunun akciğer kanserinin karaciğer metastazının ilk başarılı cerrahi tedavisi olduğunu vurgulamaktadırlar (6).

Akciğer adenokarsinomu rezeksiyonundan altı ay sonra karaciğerde izlenen iki metastaza uygulanan sağ hepatektominin yayımlandığı bir başka çalışmada, yazarlar post-operatif ikinci yılındaki olgunun hastalıksız yaşamını sürdürdüğünü belirtmektedirler (7).

Soliter karaciğer metastazlarında cerrahi yaklaşıma karar verebilme konusunda eldeki kanıtlar henüz olgu sunumu aşamasındadır.

Literatürdeki olgu sunumları hepatik rezeksiyon yaklaşımını cesaretlendirici görünümündedir. Ortaya konması gereken bir başka konu da, soliter karaciğer metastazektomilerinde sağkalımı etkileyen prognostik göstergelerin ne/neler olduğudur. Bunu için ise, çok merkezli, olgu sayısının fazla olduğu çalışmalara gereksinim vardır.

Dalak Metastazları

Akciğer karsinomunun dalak metastazı genellikle otopside saptanmaktadır. Bu nedenle yaşamını yitirmiş olgulara yapılan otopsilerde dalak metastazı oranı %5.6 bulunmuştur. Dalak metastazının sol akciğer karsinomlularda, sağa göre daha fazla izlendiği ve yaşamını yitirenlerin yarısından fazlasında metastaz çapının 1 cm'den daha küçük olduğu belirtilmektedir. Primer akciğer karsinomu tanısı ile dalak metastazı izlenmesi arasında geçen süre 8 yıla kadar uzayabilmektedir (8,9).

Akciğer karsinomu evrelendirilirken soliter dalak metastazı saptandığında, operasyon sırasında posterolateral torakotomiye frenotomi yaklaşımı eklenerek hem akciğer rezeksiyonu hem de splenektomi gerçekleştirilebilmekte; böylelikle "tek seansta çoklu cerrahi yaklaşım" uygulanabilmektedir (10,11).

İzole karaciğer metastazlarında olduğu gibi, opere edilmiş dalak metastazlı olgularla ilgili çalışmalar da olgu sunumu tarzındadır. Dalak metastazı bulunanlara uygulanabilecek tek cerrahi yaklaşım splenektomidir. Senkron dalak metastazlarında tek girişimle çoklu cerrahi uygulamaları hasta açısından önemli bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda da çok merkezli çalışmalar, uzun sağkalımı sağlayacak prognostik faktörleri önümüzdeki yıllarda ortaya koyacaktır.

Adrenal Metastazlar

Akciğer karsinomlu olgular preoperatif dönemde evrelendirilirken, rutin yapılan göğüs bilgisayarlı tomografik incelemelerinde kesitlerin adrenallerden de geçirilmesi ile, genellikle sessiz bir klinik gidiş gösteren metastazlar ortaya konabilmektedir. Ancak bir adrenal diğerinden daha büyük izlenmesi her zaman metastaz anlamına gelmemeli, adenom olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır (1-3).

Senkron soliter adrenal metastazlı olgular, koşullar uygun olduğunda, primer KHDAK için yapılan torakotomi sırasında, transdiyafragmatik yolla eş-zamanlı olarak opere edilebilmektedir (3). Metakron soliter adrenal metastazlı hastalarda ise, açık adrenalectomi ya da laparoskopik adrenalectomi arasında, sağkalım oranı ve tümör-pozitif cerrahi sınır açısından istatistiksel anlamlılık bulunmadığından, her iki teknik de seçilebilmektedir (12).

Soliter adrenal metastazı nedeniyle yapılan adrenalectomi sonrasında, uzun dönem sağkalım parametrelerini ortaya koyabilmek amacıyla, 10 yıllık sürede opere edilen 37 olgunun incelendiği bir çalışmada; adrenalectomi sonrası 5-yıllık sağkalım %24 olarak saptanmıştır. Sağkalımı uzatan en önemli belirleyicilerin; akciğer rezeksiyonu sonrası geçen hastaliksız sürenin (HS) 6 aydan fazla olması ve gerek akciğerde gerekse adrenalde komplet rezeksiyonun yapılması olduğu belirtilmektedirler (13).

Soliter adrenal metastazı bulunan KHDAK'lı 14 hastayı içeren bir çalışmada; olguların 8'ine adrenalectomi ve cisplatinli kemoterapi (KT) verilirken, 6'sına sadece KT uygulanmış; ortalama sağkalımın adrenalectomi ve KT grubunda 31 ay, sadece KT yapılan grupta ise 8.5 ay olarak saptandığı vurgulanmıştır (14).

Bazı çalışmacılar senkron ve metakron adrenal metastazlılar arasında sağkalım açısından

istatistiksel anlamlı farklılık bulamadıklarını ifade ederken (15); başka araştırmacılar ise adrenalectomi sonrası sağkalımı metastazlı metakron olanlarda 30.9 ay, senkron olanlarda ise 10.3 ay olarak saptadıklarını belirtmektedirler (16).

KHDAK'lı olgularda akciğer rezeksiyonu sonrasında izole adrenal metastazı izlenen ve adrenalectomi uygulanan 23 olguyu içeren bir yayında; adrenalectomi sonrası uzun bir sağkalım için HS'nin 6 aydan uzun olması gerekliliğine işaret edilmektedir. Bu seride HS'si 6 aydan kısa olan hastaların tümünün operasyonu izleyen iki yıl içinde yaşamını yitirdiği ifade edilmektedir (17).

Soliter adrenal metastazlarında uygulanan cerrahi tedaviyle ilgili çalışmalar, karaciğer ve dalak metastazlarından farklı olarak, "olgu serileri" özelliği arz etmektedir. Tüm çalışmalar izole metastazlarda uygulanan adrenalectomi yaklaşımının sağkalımı uzattığı yönündedir. Ancak metakron metastazlarda, uzun sağkalım için en önemli prognostik faktör HS'nin 6 aydan uzun olmasıdır.

Kas, Kemik, Lenf Bezi, İnce Bağırsak ve Akciğer Metastazları

KHDAK'nin küratif cerrahi tedavisinden sonra farklı organ ve dokularında soliter metastaz izlenen 14 olgunun 12'sinde uygulanan metastazektomilerin analiz edildiği bir çalışmada; izole metastazın hastaların 6'sında lenf bezi, 4'ünde kas, 3'ünde kemik ve 1'inde ince bağırsakta saptandığı ve ortalama HS'nin 19.5 (5-71) ay olduğu bildirilmiştir. Hastaların 12'sinde metastazın komplet rezeksiyonunun gerçekleştirildiğini bildiren yazarlar; 11 olgunun bu işlemden sonra 17 ay-13 yıldır sağlıklı olduğunu vurgulamaktadırlar (18).

15 yıllık süre içinde; 10'u pulmoner, 10'u ekstrapulmoner yerleşimli toplam 20 senkron soliter metastazlı KHDAK'lı olguya cerrahi

tedavinin uygulandığı başka bir çalışmada; hastaların %25'inde primer akciğer tümörü ve senkron metastazın komplet rezeksiyonunun gerçekleştirilebildiği rapor edilmiştir. Ortalama sağkalımın 21 ay olduğunun belirtildiği bu yayında araştırmacılar, akciğer metastazlarının vücudun başka bölgesine olan metastazdan daha iyi prognoz gösterdiğini ifade etmektedirler (19).

Beyin Metastazları

KHDAK'lı olgularda evreleme sırasında senkron beyin metastazı saptanma oranı %10, akciğer rezeksiyonu sonrasında metakron metastaz izlenme oranı ise %30 düzeyindedir. Asemptomatik beyin metastazı adenokarsinomlularda daha sık izlenmektedir.

Mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda beyin metastazı insidansı yüksek olduğundan, bu evredeki olgulara kranial manyetik rezonans (MR) incelemesi yapılmalıdır. Metastaz araştırmasında bilgisayarlı tomografi (BT) yerine, MR incelemesinin seçilmesinin nedeni; MR'nin BT'ye göre daha duyarlı olması, BT'de soliter izlenen metastazların MR ile multipl olarak ortaya konabileceği gerçeğinden kaynaklanmaktadır (2,3).

22 yıllık sürede, KHDAK ve senkron soliter beyin metastazı nedeniyle rezeksiyon uygulanan 28 olgunun incelendiği bir çalışmada, ortalama sağkalım 24 ay olarak belirlenmiştir. Önce kraniotomi ile metastazektomi, ortalama 14 gün sonra torakotomi ile primer akciğer tümörü rezeksiyonunun yapıldığı bu çalışmada, mediastinal lenf nodu tutulumunun sağkalımı olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (20).

Akciğer rezeksiyonu sonrası metakron soliter metastaz gelişen 24 olgunun analiz edildiği bir çalışmada; akciğer ve beyin operasyonları arasında geçen sürenin bir yıldan uzun bulunmasının ve primer akciğer

tümörü için yapılan operasyonun pnömo-nektomi yerine lobektomi olmasının sağkalımı olumlu yönde etkilediği belirlenmiştir (21).

Opere edilmiş beyin metastazlı olguların prognostik göstergelerinin araştırıldığı 231 olgulu bir incelemede; düşük Karnofsky performans durumunun, 60 yaş üstü hastaların, erkek cinsiyetin, inkomplet akciğer rezeksiyonunun ve infratentoryal metastaz yerleşiminin kötü prognostik göstergeler olduğu ortaya konmuştur (22).

KHDAK ve beyin metastazı nedeniyle opere edilen 65 olguyu içeren bir çalışmada; metastazektomi sonrası sağkalımın asemptomatik olgularda, semptomatiklere göre daha uzun olduğu saptanmıştır (23).

Literatürde metastazektomiyle ilgili en çok çalışma verisinin bulunduğu alan soliter beyin metastazlarıdır. Senkron metastazlılarda uygulanan yaklaşım, öncelikle beyin metastazının çıkartılması, sonra akciğerdeki primer tümörün rezeksiyonu şeklindedir.

Tüm cerrahi disiplinlerde olduğu gibi, göğüs cerrahisinde de ilke olarak rezeksiyon; amaç değil araçtır. Rezeksiyonun araçlık işlevi de; kemoterapi, kemoradyoterapi ya da radyoterapi seçenekleri gibi tedavi yöntemleri arasında en uzun sağkalımı gerçekleştirmeye yönelik olarak kullanılmalıdır. M1 hastalıkta uygulanacak cerrahi işlem sonrasında, olgu daha uzun bir sağkalım elde edebilme ve diğer tedavi seçeneklerinin getirdiğinden daha konforlu bir yaşam sürdürebilme olasılığı söz konusu ise rezeksiyon seçeneği göz ardı edilmemelidir. Tablo 1'de KHDAK'lı ve soliter organ metastazlı olgularda, metastazektomi öncesi seçim kriterleri ve ortalama sağkalım düzeyleri belirtilmiştir.

Günümüzde prognostik göstergeleri iyi bilinen ve cerrahi yaklaşım uygulanan beyin ve adrenal metastazlarının cerrahi tedavisi dışında kalan, diğer organ ve doku metastazlarına

Tablo 1. KHDAK'li ve Soliter Organ Metastazlı Olgularda Metastazektomi için Seçim Kriterleri ve Ortalama Sağkalım Düzeyleri.

| Metastatik Organ/Doku | Olumlu Prognostik Göstergeler | Literatür Verisi | Ortalama Sağkalım |
|---|---|------------------|-------------------|
| Karaciğer | İzole metastaz Komplet rezeksiyon | Olgu sunumu | ? |
| Dalak | İzole metastaz Komplet rezeksiyon | Olgu sunumu | ? |
| Adrenal | İzole metastaz Metakron metastaz Komplet rezeksiyon HS'nin 6 aydan fazla olması | Seriler tarzında | 8.5 – 31 ay |
| Kas, Kemik, Lenf bezi İnce bağırsak, Akciğer | İzole metastaz Komplet rezeksiyon | Olgu sunumu | ? |
| Beyin | İzole metastaz Supratentoryal metastaz Komplet rezeksiyon Pnömonektomisiz olgu Aseptomatik olgu Mediastinal lenf nodu tutulumu olmaması 60 yaşından küçük olmak Yüksek performans düzeyi Kadın cinsiyet | Seriler tarzında | 24 ay |

yaklaşımındaki güncel sorun; bu olgulara yapılan rezeksiyonların ve yayınların sınırlı sayıda ve olgu sunumu tarzında kalmasıdır. Artacak deneyim literatürde yer aldıkça, kümülatif verilerde elde edilip sonuçlar onkoloji

çevrelerinde paylaşıldıkça, ortak bir yaklaşım belirlenebilecektir. Bu olgulara yaklaşımda tartışmalı noktaların olduğu, cerrahiye aday olguların hala dikkatli seçilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ponn RB, LoCicero III J, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, Rusch VW (eds). General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1548-87.
2. Han S. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde cerrahi sonuçlar. Ökten İ, Güngör A (eds). Göğüs Cerrahisi. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003: 1099-110.
3. Gürses A, Metin M. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda metastatik hastalık. Yüksel M, Kalaycı NG (eds). Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001: 359-62.
4. Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M, Sekizawa K. Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer. Med Oncol 2003; 20: 25-8.
5. Di Carlo I, Grasso G, Patane D, Russello D, Latteri F. Liver metastases from lung cancer: is surgical resection justified? Ann Thorac Surg 2003; 76: 291-3.
6. Nagashima A, Abe Y, Yamada S, Nakagawa M, Yoshimatsu T. Long-term survival after surgical resection of liver metastasis from lung cancer. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 52: 311-3.

7. Romano F, Porta A, Caprotti R, Uggeri F, Conti M, Uggeri F. Cystic liver metastases from lung adenocarcinoma: a case report. *Tumori* 2004; 90: 525-7.
8. Kinoshita A, Nakano M, Fukuda M, Kasai T, Suyama N, Inoue K, Nakata T, Shigematsu K, Oka M, Hara K. Splenic metastasis from lung cancer. *Neth J Med* 1995; 47: 219-23.
9. Schmidt BJ, Smith SL. Isolated splenic metastasis from primary lung adenocarcinoma. *South Med J* 2004; 97: 298-300.
10. Tomaszewski D, Bereza S, Sternau A. Solitary splenic metastases from lung cancer: one time surgical procedure. *Pneumonol Alergol Pol* 2003; 71: 533-7.
11. Şanlı A, Önen A, Karaçam V, Öztıp İ, Gökçen B, Hayretdağ A, Açıkkel Ü. Isolated solitary splenic metastasis of a pulmonary tumor: a successful surgical approach in one stage. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2006; 14: 73-5.
12. Sarela AI, Murphy I, Coit DG, Conlon KC. Metastasis to the adrenal gland: the emerging role of laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1191-6.
13. Kim SH, Brennan MF, Russo P, Burt ME, Coit DG. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer* 1998; 82: 389-94.
14. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1614-6.
15. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, Foucart A, Wurtz A. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 981-5.
16. Pfannschmidt J, Schlotlout B, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Adrenalectomy for solitary adrenal metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49: 203-7.
17. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, Mussot S, Stella F, Chapelier A, Darteville P. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 136-40.
18. Luketich JD, Martini N, Ginsberg RJ, Rigberg D, Burt ME. Successful treatment of solitary extracranial metastases from non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1609-11.
19. Hirose M, Ota S, Ishibashi H. Surgical indication for non-small cell lung cancer with synchronous distant metastases. *Kyobu Geka* 2006; 59: 15-20.
20. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 548-53.
21. Saitoh Y, Fujisawa T, Shiba M, Yoshida S, Sekine Y, Baba M, Iizasa T, Kubota M. Prognostic factors in surgical treatment of solitary brain metastasis after resection of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 24: 99-106.
22. Wronski M, Arbit E, Burt M, Galicich JH. Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. *J Neurosurg* 1995; 83: 605-16.
23. Furak J, Trojan I, Szoke T, Agocs L, Csekeo A, Kas J, Svastics E, Eller J, Tiszlavicz L. Lung cancer and its operable brain metastasis: survival rate and staging problems. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 241-7.

Yazışma Adresi:

Dr. Alpaslan ÇAKAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 49 19
Faks: 0 232 390 46 81
e-posta: alpaslan.cakan@ege.edu.tr
