

Oligometastatik Hastalığın Cerrahi Tedavisi

Surgical Treatment of Oligometastatic Disease

Dr. Soner GÜRSOY

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İzmir

ÖZET

Akciğer kanseri tedavisi sırasında metastaz saptanması, tedaviyi üstlenen klinisyenler açısından istenmeyen, karamsar bir durumdur. Ancak son dönemlerde, sınırlı sayı ve bölgedeki metastazlara yönelik tedavi yaklaşımları, oligometastaz tanımını gündeme getirmiştir. Sınırlı sayıda metastazların lokal tedavileri ile yaşam beklentilerini artırabileceği bildirilmektedir. Ancak oligometastatik akciğer kanserinin biyolojik ve klinik olarak, yaygın metastatik hastalıktan farklı olduğu bilinmelidir. Hastalığın ve sınırlı metastazlarının agresif tedavisi ile sağkalıma olumlu etki sağlanabileceği düşüncesinin, prospektif randomize çalışmalar ile değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, oligometastaz, sağkalım, lokal tedavi.

SUMMARY

During the treatment of lung cancer, detection of metastatic disease is a pessimistic situation for clinicians. Recently, however, therapeutic approaches of a limited in number and site of metastases is represented by "oligometastatic" disease. It was reported that the average life expectancy increases due to local treatment of limited metastasis. However, biologically and clinically, oligometastatic lung cancer is different from extensive metastatic disease. The idea of a positive effect on survival with aggressive treatment of the disease and metastasis is of great importance with evaluation of prospective randomized trials.

Key Words: Lung cancer, oligometastasis, survival, local treatment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Soner GÜRSOY
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İzmir
e-posta: grssoner@gmail.com

Oligometastatik Hastalıkta Cerrahi

Kanser hastalarında rekürrens veya metastaz, hastanın yaşamının son evresinde olduğunun düşünülmesine neden olmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, rekürrens ya da metastazlar sadece bir bölgede olsa bile, kanserin hematojen yolla vücuda dağılmış olduğu, bu anlamda da lokal tedavi ile kanser hücrelerinin eradik edilemeyeceği, kürden ziyade sistemik kemoterapi ile yaşam süresinin uzatılabileceği kanaati hakimdir. Ancak 1995 yılında Hellman ve Weichselbaum bu düşünceyi değiştirebilecek alternatif bir görüş ortaya attılar. Metastaz veya rekürrenslerdeki bu yeni kavram oligometastaz (OM) olarak adlandırılmaktadır. Oligometastazlı hastalarda, metastaz bölge ve sayısının sınırlı olması, cerrahi, radyoterapi veya radyofrekans ablasyon gibi lokal tedavilerle yaşam beklentisinin iyileştirilebilmesi gereklidir. Oligometastaz, bu açıdan oldukça önemli bir konsept olmasına karşın, primer odağın kontrol altına alınmadığı uzak metastazlı hastalar hala çözümlenememiş önemli bir sorundur. Metastaz alanları lokal olarak tedavi edilseler bile primer odak lokal tedavilerle kontrol altına alınmayacağı için nüks yada metastazlar önlenemeyecektir. Niebe ve ark. bu problemlerin çözümü için oligometastaz kavramı ile benzerlik gösteren oligorekürrens kavramını ortaya attılar. Ancak bir hastanın oligorekürrens olarak kabul edilebilmesi için;

1. Genellikle tek organda tek uzak metastaz,
2. Primer odak kontrol altında,
3. Lokal olarak tedavi edilebilir uzak metastaz,
4. Bu belirtilen uzak metastaz odağı dışında başka bir uzak metastaz odağı olmaması, koşulları gerektirdi⁽¹⁾.

Oligometastatik hastalık, sınırlı bir ek metastatik yük olarak kabul edilebilir⁽²⁾. Hastalığın kesin tanımı, çalışmalar arasında da çeşitlilik arz etmektedir. Ancak bu hastalığın klinik önemi, yine bu subgrup hastalarının, küratif tedaviden yarar görebilir özellikte olmalarıdır. Bu hastaların tanımlanması, optimal tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve lokal agresif tedaviler ile uzun dönem sağkalmı sağlayacak prognostik faktörlerin belirlenmesi, ayrıca, senkron ve metakron hastalıklar ile prognoz açısından değerlendirilmesi de önemlidir⁽³⁾.

Oligometastatik Hastalığın Patofizyolojik Mekanizmaları

Çok sayıda araştırmacı oligometastatik hastalığın biyolojik mekanizmasını izah etme girişiminde bulundu. Bu çalışmalar daha önce Hellman ve Wichselbaum

tarafından yapılmış iki incelemede özetlendi^(4,5). Bu incelemelerde yazarlar, Gupta ve Massague tarafından da özellikle altı çizilen, mikro çevre ve tümör çeşitliliği gibi faktörler tarafından etkilenen metastazın, çok sayıda basamaklarını tanımladılar⁽⁶⁾. Bu basamaklar şu şekilde sıralanabilir;

1. Agresif fenotip,
2. İnvazivlik gibi ön koşullar,
3. Anjiogenez ve inflamasyon gibi faktörlere bağlı olarak uygun koşulları sağlayan mikroçevre,
4. İntravazasyon (damar içine geçiş özelliği; hematojen yayılım?),
5. Platelet ilişkisi ve artmış vasküler adezyon özelliğine bağlı olarak göç durumundaki yaşam süresinde artış,
6. Uygun koşulları sağlayan uzak çevre,
7. Metastatik hedefe yerleşmek,
8. Motilite ve vasküler remodelling ile damar dışına çıkabilme,
9. Uzak bölgede hayatta kalması ve
10. Uzak bölgede stromanın kanserleşmesi ve kolonizasyon.

Metastatik hastalığın gelişiminde, bu basamakları, hasta bireyde tümörün yerleştiği yerdeki mikroçevre, tümör kapasitesi ve gelişmesi için geçen süre takip eder. Her basamak histolojiye, organa, sisteme veya eşlik eden duruma göre değişkenlik gösterir. Örneğin; mesane, pankreas veya kolona nadiren metastaz yapan akciğer kanseri, beyin, adrenal bezler, kemik ve karaciğere metastaz yapma eğilimindedir. Bu eğilim kanserin genomik doğasına, ekim yoluna, mikroçevreye (vasküler adhezyon kapasitesi, hipoksi düzeyi) ve ekim zeminine bağlıdır. Tanımlayıcı bir örnekte Yachide ve arkadaşları terminal dönem pankreas kanseri tanısı olan yedi hastanın hızlı otopsi verileri ile multi-merkezli bir çalışma gerçekleştirdiler. Tüm hastalarda en az iki alanda metastatik birikimler vardı. Yazarlar daha sonra başlangıç lezyonu ile metastaz birikim alanlarında bulunan metastatik lezyonların mutasyon durumunu karşılaştırdılar. Bulunan iki farklı mutasyondan, "kurucu" mutasyon, hastadan alınan tüm örneklerde mevcut iken, "progresor-geliştirici" mutasyonlar bir veya daha fazla metastazda izlenmiş ancak primer lezyonda bulunmamıştı. Bu bilgiden yola çıkarak yazarlar her hastanın malignitesi için evrim haritaları çıkartabildiler. Dahası, yazarlar belli bir bölgedeki metastazların benzer mutasyon

imzası taşıdığını ve bu sub-klonların tümör gelişime evrimsel bir yol oluşturacak şekilde bir hiyerarşi içinde sıralandığını buldular⁽⁷⁾. Böylece, pankreas kanseri araştırmasından yola çıkılarak şu sonuca varıldı; eğer primer tümör jeografik olarak ayrı alt klonların karışımı ise o zaman spesifik alt klonların varlığı tümörün gelişimini/içeriğini, lokalizasyonunu ve metastaz zamanını ortaya çıkartabilir. Bu bulgular oligometastaz için metastatik hastalığın ayrı bir antitesi için temel oluşturmaktadır.

Senkron-Metakron Oligometastatik Hastalık

Senkron ve metakron oligometastazlar bu hastalığın iki alt kümesini temsil eder. Özellikle intratorasik metastaz ile başvuran hastada, bunların gerçek metastazlar mı yoksa multipl primer tümör gelişimi mi olduğunun, tedaviyi yapan klinisyen tarafından belirlenmesi gereklidir. Metastatik hastalık ve multipl primer akciğer kanseri ayırımı için çok sayıda kriter tanımlandı. Bunlardan en yaygın olarak konuşulan, Martini ve Melamed'in taslağını oluşturduğu ve yakın zamanda Pfannschmidt ve Dienemann tarafından özetlenmiş olanıdır^(8,9). Tipik olarak senkron multipl primer akciğer kanseri (SMPLC), fiziksel olarak ayrı ayrı bölgelerde yerleşmiş, son altı ay içinde tanı konulan ve histolojisi farklı olan veya benzer histolojiye sahip ancak farklı lob veya akciğerlerde ortaya çıkan, tanı anında ekstratorasik metastazı ve ortak drenaj yolları üzerinde lenfatik metastazı olmayan tümöral lezyonlar olarak tanımlanmıştır.

Metakron multipl primer akciğer kanseri (MMPLC), primer lezyonun altı ay sonrasında tanı alan ve yukarıdaki kriterleri tamamlayan tümörler olarak tanımlanır. MPLC için stereotaktik ablasyon radyoterapi gibi agresif lokal tedavinin 46,5 ay medyan sağkalım sağladığı, üç yıllık ve beş yıllık sağkalımların sırası ile %67 ve %22.3 olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Akciğer kanserinde oligometastazın prognozu, MPLC'den daha kötüdür. Senkron tümörlerde, aynı segment lokalizasyonu, karsinoma in situ olmaması veya her iki lezyonun ortak lenf nodu drenaj bölgesinde karsinom saptanması metastatik hastalığa işaret eder. Metakron tümörlerde metastatik hastalık ise şu şekilde tanımlanır; aynı lobda ve iki yıldan az interval veya iki yıldan az interval ve her iki lezyona ortak olan lenf nodu drenaj bölgesini içeren lenfoid metastaz. Niebe ve arkadaşları yakın zamanda oligometastatik hastalığı, biri primeri kontrol altında, diğeri primeri kontrol altında olmayan olmak üzere iki kategoriye ayıran bir konsept önerdiler⁽¹¹⁾. Genel olarak primeri kontrol altında olan ve bu nedenle oligorekürrens olarak adlandırılan oli-

gometastatik hastalığın prognozu, primeri kontrol altında olmayana göre daha iyidir⁽¹²⁾. Bu sınıflandırma, primer tümörü kontrol altına alınan ve gelişen oligometastatik hastalığa, sınırlı bölgelere uygulanacak lokal tedavi müdahale edilebilecek hastaların saptanması açısından önemlidir. Bu gruba seçilecek hastalar, potansiyel olarak, sistemik tedaviye eklenen lokal ablasyon tedavisi veya cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilir. Bu kriterler, toraks dışı metastazlarda uygulanamaz. Önceden bölgesel küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olan, primer tümörü tedavi edilmiş ve ayrı bir primer tümör kanıtı olmadan aynı histolojide metastatik depozitler geliştiren çoğu hastada, hastalığın metakron metastatik hastalık olduğu farz edilebilir. Senkron oligometastatik hastalıkla başvuran hastaların metakron oligometastatik hastalığı olanlara göre sağkalımının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi senkron ve metakron hastalık arasındaki optimal ayırım değişkendir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve oligometastatik hastalık için adrenelektomi yapılan hastaları kapsamlı olarak değerlendiren 114 hastadan oluşan 10 yayını inceleyen bir çalışmada, hastaların %42'sinin, hastaliksız intervali (DFI) ≤ 6 ay olarak tanımlanan senkron metastaza sahip oldukları bildirilmiştir. Yazarlar senkron metastazı olan hastalarda 12 aylık bir sağkalım oranı bildirirken, bu oran, metakron oligometastatik grupta 31 aydı⁽¹³⁾. Japonya'da yapılan bir diğer çalışmada, en az bir yıllık hastaliksız intervalin, kemik, akciğer ve beyinde oligometastatik hastalığı olan hastalarda daha iyi sağkalım oranları için başarılı bir prognostik faktör olduğunu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Inoue ve arkadaşları, oligometastatik lezyonlarda beyin ve/veya vücuda verilen stereotaktik radyasyonun rolünün incelendiği bir çalışmada, 12 aydan uzun süre hastaliksız dönemi olan hastalarda ortalama sağkalım oranını %40, bu süreden daha kısa hastaliksız dönemi olanlarda %10 olarak bildirmişlerdir⁽¹⁵⁾.

Oligometastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sağkalım İçin Prognostik Faktörler

1. Bölge sayısı: Yazarların, hastalık bölgesi sayısını bir ve beş arasında tarif etmesi nedeni ile, oligometastatik hastalık olarak sınıflandırılan bölge sayısı değişkenlik gösterir. Çok sayıdaki çalışmada, fazla sayıda bölgeye sahip hastaların daha kötü sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir. Genel metastatik değerlendirilmede, 18 FDG ile işaretlenen pozitron emisyon tomografi (PET) ile belirlenen tüm vücut tümör yükünün, kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Lokal olarak tedavi edilen oligometastatik

hastalıkların değerlendirmesinde, Salama ve arkadaşları, primer alanları akciğer, baş ve boyun, meme, kolon/rektum ve böbreği içeren, 1-5 arası metastatik bölgeye sahip ve sterotaktik ablasyon vücut radyasyon tedavisi (SABR) uygulanmış hastalarda, beklenen yaşam süresini üç ay olarak bildirdiler. Yazarlar aynı zamanda, 1-2 lezyonu olan hastaların 3-5 metastatik lezyona sahip hastalara kıyasla daha iyi sağkalıma sahip olduklarını da bildirmişlerdir⁽¹⁷⁾. Bu sonuçlar yakın zamanda sadece küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastaları inceleyen aynı enstitünün yaptığı çalışmada da güncellendi. Yazarlar, ikiden fazla metastatik bölgeye sahip hastaların, daha kötü progresyonsuz sağkalıma (PFS) sahip olduğunu bildirdiler⁽¹⁸⁾. Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı, oligometastatik beyin metastazlarında radyoterapiyi değerlendiren bir çalışmada ise kümülatif beyin metastaz volümünün, intrakraniyal kontrol açısından öneminin sınırda olduğunu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Ancak metastatik odak sayısı ne kadar az olursa hastalığın prognozu da o kadar iyi olmaktadır. Oligometastaz odaklarının sayısına ek olarak tutulan organın da klinik sonuç üzerine etkisi önemlidir. Yayınlanan veri sınırlı olmakla beraber genelde karaciğer ve kemik tutulumunda prognoz, adrenal ve beyin ile karşılaştırıldığında daha kötüdür.

2. Torasik Hastalık Yüğü (T ve N evresi): Bir çok çalışma erken T ve N evresine sahip hastaların sağkalım oranının daha iyi olduğunu göstermiştir. Örneğin; MD Anderson Kanser Merkezinden araştırmacılar, soliter beyin metastazlı ve yeni tanı konulmuş 84 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastanın incelendiği bir çalışmada, primer odağa agresif tedavi uygulanan evre I hastaların, beyin metastazı olmayan hastalarla karşılaştırılabilir bir sağkalım oranına sahip olduklarını, ancak evre III hastalık ve soliter beyin metastazı olan hastaların ise sadece evre III hastalığı olanlara göre daha düşük sağkalım oranlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir⁽²⁰⁾. 98'inde tek olmak üzere, beyin metastazı olan 103 hastanın analiz edildiği başka bir çalışmada Bonette ve arkadaşları, düşük T ve N evreli hastalarda daha iyi sağkalım oranları bulmuşlar ve mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan bu hastalarda, primer odağa agresif tedavi yapılmasının gerektiği sonucuna varmışlardır⁽²¹⁾. Evre IV küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalığı olup, ekstrakraniyal ve ekstraadrenal metastazlar için metastazektomi yapılan hastalarda cerrahinin rolünü değerlendiren bir çalışmada ise Salah ve arkadaşları, beş yıllık sağkalım oranını evre III intratorasik hastalıkta %0, buna karşılık evre II ve evre I hastalıkta sırasıyla %77 ve %63 olarak bildirmişlerdir.

3. Histoloji: Diğer akciğer kanserlerine paralel olarak adenokarsinom, oligometastatik hastalıkta daha iyi prognoza sahiptir. Bonette ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, adenokarsinomlu hastalarda diğer histolojik subtiplere göre daha iyi sağkalım oranları bulunmuştur⁽²¹⁾. Iwasaki ve arkadaşları, hem akciğer hem beyin lezyonlarına rezeksiyon uygulanan akciğer kanseri ve beyin metastazı olan hastalarda, prognostik kriterleri değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, lenf nodu negatif ve karsinoembriyonik antijen seviyesi normal olan hastalarda, adenokarsinom histolojisinin risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir⁽²²⁾.

Hastalığın Bölgesine Göre Oligometastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Lokal Agresif Tedavi Verileri

1. Beyin: Nodal durum, histoloji ve hastalığın eş ya da farklı zamanlı olması gibi bir çok prognostik faktörün sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, hem primer hem de oligometastatik odağa agresif yaklaşım, seçilmiş hastalarda uygun ve başarılı bir tedavi yöntemi olabilir. Soliter beyin metastazı olan hastalarda rezeksiyon veya radyo cerrahinin eklendiği sistemik tedavinin düşünülmesi de önerilebilir⁽¹²⁾. İleri nodal hastalığı olanlarda ise, sistemik tedaviye iyi yanıt alınrsa böyle bir yaklaşım düşünülebilir.

2. Adrenal Bez: Oligometastazlı akciğer kanserli hastalarda adrenal bezin agresif tedavisini değerlendiren bir çok küçük çalışma bulunmaktadır. On yayın ve 114 hastayı içeren bu çalışmalar aynı havuzda toplanmış ve Tanvetyanon ve arkadaşları tarafından analiz edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; hastaların %42'sinde eşzamanlı metastaz ve geri kalanında da farklı zamanda ortaya çıkan lezyon mevcuttu. Hastaliksız sağkalım süreleri, her iki grupta sırasıyla 0-12 ay olarak saptandı. Bu hastalarda adrenelektomiye bağlı ciddi komplikasyon görülmezken, bir ve iki yıllık toplam sağkalım oranları farklı zamanlı lezyonlarda %80 ve %52, eşzamanlı oligometastatik hastalıkta %45 ve %30, beş yıllık sağkalım oranları ise her grup için yaklaşık %25 olarak bulunmuştur. Çalışmalar, küçük çaplı olduğu için izole adrenal metastazlardaki prognostik faktörler açısından bilgi mevcut değildir. Fakat beş yıllık sağkalım oranları %5-50 arasında değişmektedir. Beyin ve diğer bölgelerdeki oligometastazlarda saptanan prognostik faktörlerin, adrenal bez için de geçerli olduğu bildirilmiştir^(3,13).

3. Diğer Bölgeler: Birçok çalışmada, primer odak ve lokalizasyonuna bakılmaksızın tüm oligometastaz odaklarının tedavisinin sonuçlarını incelemiştir. Hanagiri ve arkadaşları, 1995-2008 yılları arasında 1-5 metastatik hastalığı bulunan ve primer odağa cerrahi rezeksiyon uygulanan, 36 evre IV akciğer kanserli hastanın verilerini retrospektif olarak incelemiştir. Metastatik odaklar beyin, adrenal bez, aksiller lenf nodları, karaciğer ve karşı akciğerdi. Beş yıllık sağkalım oranı bu grup hastalarda %26.8 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak analiz edilmemiş olmakla birlikte, tedavi sırasında lenf nodu negatif olan hastalarda sağkalım oranının daha iyi olduğu görülmüştür (%28.3 karşı %20.4)⁽¹⁾. Agresif lokal tedavinin rolünü prospektif olarak değerlendiren tek çalışma, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center'da yapılan faz II çalışmadır. Bu çalışmada eş zamanlı soliter metastazı bulunan 23 hastaya mitomisin, vinblastin ve sisplatin içeren 3 kür kemoterapi verildikten sonra tüm hastalık odaklarının rezeksiyonu yapılmış ve sonrasında 2 kür daha vinblastin ve sisplatin tedavisi verilmiştir. Oniki hasta indüksiyon kemoterapisini tamamlamış ve bu hastaların sekizinde R0 rezeksiyon uygulanmıştır. Beş hastaya ise R0 rezeksiyon indüksiyon tedavisi tamamlanmadan yapılmıştır. Medyan sağkalım 11 ay olup, iki hasta beş yıl hastaliksız olarak yaşamıştır (> %10). Toplam sağkalıma bakılarak, bu tedavi stratejilerinin üstün olmadığı kararına varılmıştır⁽²³⁾. Bu çalışmadan sonraki 10 yılda radyasyon teknikleri, yoğunluk ayarlı radyoterapi ve stereotaktik beden radyoterapi gibi gelişmiş modalitelerle ilerleme göstermiştir. Sonuç olarak, kombine cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi teknikleri hastalığın reziduel odaklarını tedavi etmek ve toksisiteyi azaltmak açısından daha etkili olarak kullanılabilir. Ayrıca hedeflenmiş tedaviler, tümörün moleküler özelliklerine bağlı olarak tedavi seçeneği olmakta ve tedavi sonuçlarını iyileştirmektedir. Örneğin; randomize faz III çalışmalar, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) mutasyonuna sahip hastalarda sağkalım oranının, standart kemoterapiye göre daha uzun olduğunu göstermiştir⁽³⁾. Benzer gelişmeler ALK genin yeniden düzenlendiği durumlarda etkili olan anaplastik lenfoma kinaz (ALK) inhibitörleri için de gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Son olarak idame kemoterapisinin, metastatik akciğer kanserli hastalarda, sağkalım yararlılığı sağladığı, hem aynı ilaç idamesinde hem de değiştirilen idame tedavilerinde gösterilmiştir.

Oligometastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde Neredeyiz?

Bu gelişmeler oligometastatik akciğer kanseri tedavisi için fırsatlar yaratmaktadır. Oligometastaz veya oligorekürrenslerde lokal tedavi ile kanser tedavisinde parlak bir dönem açılmıştır. Daha önceki dönemlerde metastaz ve rekürrensi olan hastalar, genellikle bir yıl içinde hayatını kaybetmekteydi. Oligorekürrens durumunda metastatik gross tümör kitlesi lokal olarak kür anlamında tedavi edilebilmektedir. Oligometastaz durumunda, klinisyen, metastazın tedavisi öncesinde primer odağın kontrol altında olup olmadığından emin olmalıdır. Primer odak kontrol altında ise, bu hastalar oligorekürrens olarak değerlendirilecek ve kür anlamında tedavi edilebileceklerdir. Primer odak kontrol altında değil ise veya ekstra alanlarda da metastaz mevcut ise uzun survey veya kür sağlamak peşinde koşmamak gereklidir. Kanserde hedefe yönelik tedavi modaliteleri ve programları oligometastaz ve oligorekürrenler üzerine kurulmalıdır denebilir. Daha ötesi, moleküler-hedefe yönelik ilaçların kullanımı ile yapılan adjuvan kemoterapilerle dramatik iyileşmeler elde edilebilecektir. Oligometastatik akciğer kanserinin biyolojik ve klinik olarak, yaygın metastatik hastalıktan farklı olduğu ve gerek metastatik hastalıkların gerekse primer hastalığın agresif tedavisinin hastanın sağkalımına olumlu etki gösterebileceği düşüncesinin prospektif randomize çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak bu alan hala daha ileri klinik çalışmalara gereksinim duymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Niibe Y, and Hayakawa K. Oligometastases and Oligorecurrence: The New Era of Cancer Therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(2)107-111.
2. Y. Niibe and K. Hayakawa, "Oligometastases and oligorecurrence: the new era of cancer therapy," *Japanese Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 2, pp. 107-111, 2010.
3. Gomez DR, Niibe Y, Chang JY. Oligometastatic disease at presentation or recurrence for Nonsmall cell lung cancer. *Pulmonary Medicine Volume* 2012, 6 pages. doi:10.1155/2012/396592
4. S. Hellman and R. R. Weichselbaum, "Oligometastases," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 13, no. 1, pp. 8-10, 1995.
5. R. R. Weichselbaum and S. Hellman, "Oligometastases revisited," *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 8, no. 6, pp. 378-382, 2011.
6. G. P. Gupta and J. Massagué, "Cancer metastasis: building a framework," *Cell*, vol. 127, no. 4, pp. 679-695, 2006.
7. S. Yachida, S. Jones, I. Bozic et al., "Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer," *Nature*, vol. 467, no. 7319, pp. 1114-1117, 2010.

8. N. Martini and M. R. Melamed, "Multiple primary lung cancers," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 70, no. 4, pp. 606-612, 1975.
9. J. Pfanschmidt and H. Dienemann, "Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer," *Lung Cancer*, vol. 69, no. 3, pp. 251-258, 2010.
10. Y. Liu, P. Balter, R. Komaki, Q. Xu, S. Swisher, and J. Y. Chang, "Stereotactic ablative radiotherapy for multiple primary lung cancer," *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*. In press.
11. Y. Niibe and Y. J. Chang, "Novel insights of oligometastases and oligorecurrence and review of the literatures," *Pulmonary Medicine*. In press.
12. Y. Niibe, T. Nishimura, T. Inoue et al., "Oligometastases of brain only in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with stereotactic irradiation (STI): a multi-institutional study," *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, vol. 78, supplement 3, p. S497, 2010.
13. T. Tanvetyanon, L. A. Robinson, M. J. Schell et al., "Outcome of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 7, pp. 1142-1147, 2008.
14. T. Yano, A. Haro, T. Yoshida et al., "Prognostic impact of local treatment against postoperative oligometastases in non-small cell lung cancer," *Journal of Surgical Oncology*, vol. 102, no. 7, pp. 852-855, 2010.
15. T. Inoue, N. Katoh, H. Aoyama et al., "Clinical outcomes of stereotactic brain and/or body radiotherapy for patients with oligometastatic lesions," *Japanese Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 8, pp. 788-794, 2010.
16. S. Liao, B. C. Penney, H. Zhang, K. Suzuki, and Y. Pu, "Prognostic value of the quantitative metabolic volumetric measurement on 18F-FDG PET/CT in Stage IV nonsurgical small-cell lung cancer," *Academic Radiology*, vol. 19, no. 1, pp. 69-77, 2012.
17. J. K. Salama, S. J. Chmura, N. Mehta et al., "An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease," *Clinical Cancer Research*, vol. 14, no. 16, pp. 5255-5259, 2008.
18. M. D. Hasselle, D. J. Haraf, K. E. Rusthoven et al., "Hypofractionated image-guided radiation therapy for patients with limited volume metastatic non-small cell lung cancer," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 7, no. 2, pp. 376-381, 2012.
19. G. Rodrigues, W. Eppinga, F. Lagerwaard et al., "A pooled analysis of arc-based image-guided simultaneous integrated boost radiation therapy for oligometastatic brain metastases," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 102, no. 2, pp. 180-186, 2011.
20. C. Hu, E. L. Chang, S. J. Hassenbusch et al., "Non-small cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis," *Cancer*, vol. 106, no. 9, pp. 1998-2004, 2006.
21. P. Bonnette, P. Puyo, C. Gabriel et al., "Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases," *Chest*, vol. 119, no. 5, pp. 1469-1475, 2001.
22. A. Iwasaki, T. Shirakusa, Y. Yoshinaga, S. Enatsu, and M. Yamamoto, "Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk scores as a survival predictor," *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, vol. 26, no. 3, pp. 488-493, 2004.
23. R. J. Downey, K. K. Ng, M. G. Kris et al., "A phase II trial of chemotherapy and surgery for non-small cell lung cancer patients with a synchronous solitary metastasis," *Lung Cancer*, vol. 38, no. 2, pp. 193-197, 2002.
24. D. R. Camidge and R. C. Doebele, "Treating ALK-positive lung cancer-early successes and future challenges," *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 9, pp. 268-277, 2012.