



Metakron Çoklu Primer Akciğer Kanseri: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Metachronous Multiple Primary Lung Cancer: A Case Report And Review of the Literature

İD Gökhan ÖZTÜRK¹, İD Aysun Fatma AKKUŞ¹, İD Meltem AYYILDIZ MERCAN², İD Tayyip İlker AYDIN¹, İD Gizem BAKIR KAHVECİ¹, İD Muhammet Bekir HACIOĞLU¹, İD Bülent ERDOĞAN¹, İD Sernaz TOPALOĞLU¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Öz

Çoklu primer akciğer kanserleri (ÇPAK), senkron ya da metakron şekilde gelişebilir. Senkron ÇPAK, histolojik olarak farklı tümörlerin eş zamanlı ortaya çıkmasını ifade ederken; metakron ÇPAK, ilk akciğer kanserinin tedavisini takiben zaman içinde gelişir. Tanısal ve tedaviye ilişkin zorlukları vurgulamak amacıyla, üçlü metakron primer akciğer kanseri olgusunu ve 2010-2024 yılları arasında yayımlanan olgu sunumları ile derlemeleri klinik, patolojik ve radyolojik açıdan inceleyen sistematik bir derlemeyi sunmaktayız. Sunulan olguda, sekiz yıl içinde üç farklı histopatolojik alt tipte primer akciğer kanseri gelişmiştir. Genetik analizde TP53 ve PTEN mutasyonları saptanmış olup, bu mutasyonların metakron tümör gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Literatürde, metakron tümörlerin nüks veya metastazdan ayırt edilmesinde zamanında yapılan görüntüleme ve histolojik doğrulamanın önemi vurgulanmaktadır. Bu olgu, literatürde nadiren bildirilen üçlü metakron primer akciğer kanseri olgularından biri olup, tanı sürecinin radyolojik, histopatolojik ve moleküler yöntemlerin bütüncül kullanımıyla yürütülmesi gerektiğini göstermektedir. Akciğer kanseri öyküsü olan hastalarda yüksek klinik farkındalık esastır ve düşük doz bilgisayarlı tomografi gibi agresif izlem stratejileri ile multidisipliner bir yaklaşım, hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından büyük öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu primer akciğer kanseri, metakron akciğer kanseri, akciğer adenokarsinomu, yassı hücreli karsinom, küçük hücreli akciğer karsinomu

ABSTRACT

Multiple primary lung cancers (MPLC) may develop either synchronously or metachronously. While synchronous MPLC involves the simultaneous occurrence of histologically distinct tumors, metachronous MPLC arises over time following the treatment of an initial lung cancer. To highlight the diagnostic and therapeutic challenges, we present a rare case of triple metachronous primary lung cancer, accompanied by a systematic review of case reports and reviews published between 2010 and 2024, focusing on clinical, pathological, and radiological aspects. In the presented case, three distinct histopathological subtypes of primary lung cancer developed over an eight-year period. Genetic analysis revealed TP53 and PTEN mutations, potentially contributing to metachronous tumor development. The literature emphasizes the importance of timely imaging and histological confirmation in distinguishing metachronous tumors from recurrence or metastasis. This case represents one of the rare reports of triple metachronous primary lung cancer in the literature and underscores that the diagnostic process necessitates the integrated use of radiological, histopathological, and molecular methods. High clinical vigilance is essential for identifying MPLC in patients with a previous history of lung cancer, and aggressive surveillance strategies—such as low-dose computed tomography—and a multidisciplinary approach are critical for improving patient outcomes.

Keywords: Multiple primary lung cancer, metachronous lung cancer, lung adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, small cell lung carcinoma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gökhan ÖZTÜRK, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: gokymd@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6353-5825

Geliş Tarihi/Received: 09.05.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.07.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Öztürk G, Akkuş AF, Ayyıldız Mercan M, Aydın Tİ, Bakır Kahveci G, Hacıoğlu MB, et al. Metachronous multiple primary lung cancer: a case report and review of the literature. Nam Kem Med J. 2025;13(4):444-450

©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı mortalitenin önde gelen nedenidir. GLOBOCAN 2022 tahminlerine göre, o yılda yaklaşık 2,5 milyon yeni olgu ve 1,8 milyon ölüm rapor edilmiştir¹. Akciğer kanserinin temel risk faktörleri arasında tütün dumanı maruziyeti, çevresel karsinojenler ve genetik yatkınlık yer almaktadır². Akciğer kanseri hastaları, primer tümörün tedavisi sonrasında eş zamanlı [senkron çoklu primer akciğer kanseri (ÇPAK)] veya ardışık (metakronöz ÇPAK) olarak birden fazla primer tümörle başvurabilir. Bu olgu, sınıflandırma ve yönetim açısından önemli bir klinik zorluk teşkil etmektedir³. Kritik olarak, sonraki tümörün bağımsız bir primer malignite mi yoksa ilk tümörün nüksü/metastazı mı olduğu ayrımının yapılması, evreleme, tedavi stratejileri ve prognoz belirlenmesi açısından esastır.

İki farklı primer akciğer kanseri olgusu ilk olarak Beyreuther⁴ tarafından 1924 yılında rapor edilmiştir. 1975 yılında Martini ve Melamed⁵, ÇPAK tanısı için klinikopatolojik kriterler önermiştir. Zamanla bu kriterler rafine edilmiş ve klinik kılavuzlara entegre edilmiştir. Farklı zamanlarda ortaya çıkan akciğer tümörleri, farklı histolojiler gösteriyorsa metakronöz olarak sınıflandırılır; benzer histoloji durumunda ise tümörler arasında sistemik metastaz kanıtı yoksa ve en az dört yıl geçmişse metakronöz kabul edilir⁶. Bu raporda, uzun süreli sigara içicisi bir hastada üç farklı histopatolojik alt tip (adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom) ile karakterize nadir bir üçlü metakronöz primer akciğer kanseri olgusu sunulmaktadır. İkinci primer akciğer kanseri ilk tanıdan dört yıl sonra tespit edilmiş, bunu dördüncü yılda üçüncü tümör izlemiştir. Bu benzersiz olgu sunumuna ek olarak, 2010-2024 yılları arasında PubMed, MEDLINE ve Scopus veri tabanlarında yayınlanan olgu raporları ve derlemeler taranarak kapsamlı bir literatür incelemesi gerçekleştirilmiştir. Makaleler, klinik, patolojik ve radyolojik bulgular, ÇPAK tanısalları yenilikler ve yönetim stratejileri açısından değerlendirilmiştir. Bu entegre analiz, metakronöz ÇPAK'ın tanısalları ve tedavi zorluklarını vurgulamayı ve bu alandaki son kanıtları özetlemeyi amaçlamaktadır.

Altmış üç yaşındaki erkek hasta, Mayıs 2012'de pulmoner kitle nedeniyle kliniğimize sevk edilmiştir. Hastanın 80 paket-yıl sigara öyküsü mevcuttur ve 30 yıl boyunca ofis memuru olarak çalışmıştır. Ailesinde akciğer kanseri öyküsü yoktur ve bilinen kronik hastalığı bulunmamaktadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde sağ üst lobda 5,0x3,5 cm'lik kitle saptanmıştır. BT kılavuzluğunda gerçekleştirilen biyopsi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) ile uyumlu bulunmuştur. Transbronşiyal iğne biyopsisi ve F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/BT (¹⁸F-FDG PET) ile gerçekleştirilen klinik evreleme cT2N0M0 olarak belirlenmiştir. Hasta, sağ üst ve orta lobektomi geçirmiştir. Patolojik inceleme,

iyi diferansiye adenokarsinom (Şekil 1) olduğunu ve patolojik evrenin pT2N0 olduğunu göstermiştir. Potansiyel herediter veya somatik yatkınlıkları değerlendirmek amacıyla primer akciğer adenokarsinomu örneğinde bir sonraki nesil sekanslama (NGS) temelli moleküler analiz gerçekleştirilmiştir. Hedefli panel, 54 kanser ilişkili gen ve 26 mikrosatellit lokusunu içermektedir. Analiz sonucunda, *TP53* geninde (c.734G>T, p.G245V) ve *PTEN* geninde (c.380G>T, p.G127V) patolojik varyantlar saptanmıştır. Her iki mutasyon da Tier 2C alterasyonu olarak sınıflandırılmış olup, klinik önemi potansiyel olarak yüksektir. Adjuvan tedavi olarak dört kür sisplatin ve vinorelbin kombinasyon kemoterapisi uygulanmıştır. Hasta, rutin takip programına alınmıştır.

İlk tanıdan dört yıl sonra, Ekim 2016'da takip toraks BT ve ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesinde sol alt lob posterobazal segmentte 27x27 mm'lik lobüle, malign kitle lezyonu (maksimum standart tutulum değeri: 8,5) saptanmıştır. Uzak metastaz izlenmemiştir. Hasta, sol alt lob wedge rezeksiyonu geçirmiştir. Patolojik inceleme, yassı hücreli karsinom (Şekil 2) (TTF-1 negatif, p63 pozitif) olduğunu ve patolojik evrenin pT1cN0 olduğunu göstermiştir. Hasta, adjuvan tedavi olmaksızın takip edilmiştir.

İkinci primer tümörden dört yıl sonra, Ocak 2020'de toraks BT'de sol alt lobdan sekonder karınaya uzanan endobronşiyal lezyon saptanmıştır. Punch biyopsi gerçekleştirilmiştir. Patolojik inceleme, p63 negatifliği, sinaptofizin pozitifliği, kromogranin pozitifliği ve CD56 pozitifliği ile karakterize küçük hücreli karsinom (Şekil 3) ile uyumlu bulgular ortaya koymuştur. PET-BT görüntüleme sınırlı evre hastalığı göstermiş ve hastaya eş zamanlı küratif kemoradyoterapi uygulanmıştır. Takip BT'lerinde tam yanıt elde edilmiştir. Hasta, son dört yıldır malignite kanıtı olmaksızın sürdürülmektedir (Tablo 1).

TARTIŞMA

ÇPAK, senkron (eş zamanlı) veya metakronöz (farklı zamanlarda) olarak ortaya çıkabilir⁷. Martini ve Melamed⁵ tarafından tanımlanan senkron akciğer kanseri kriterlerine göre, primer tümörle eş zamanlı gözlenen ancak farklı histoloji gösteren sekonder tümörlerdir. Tümörler aynı histolojiyi paylaşıyorsa, farklı segmentlerde veya loblerde yer almalıdırlar.

Metakronöz ÇPAK tanımı, primer tümörden histolojik olarak farklı sekonder tümörleri veya en az iki yıl tümörsüz aralıktan sonra, farklı lobda ve tanı anında ekstrapulmoner metastaz olmaksızın ortaya çıkan aynı histolojiye sahip tümörleri içerir⁸.

Antakli ve ark.⁹, Martini ve Melamed⁵ kriterlerini modifiye ederek primer tümörle aynı histolojiye sahip metakronöz akciğer tümörleri için tanım eklemiştir. Bu revize kriterler, aşağıdaki ikisinden fazlasının varlığını gerektirir: primer

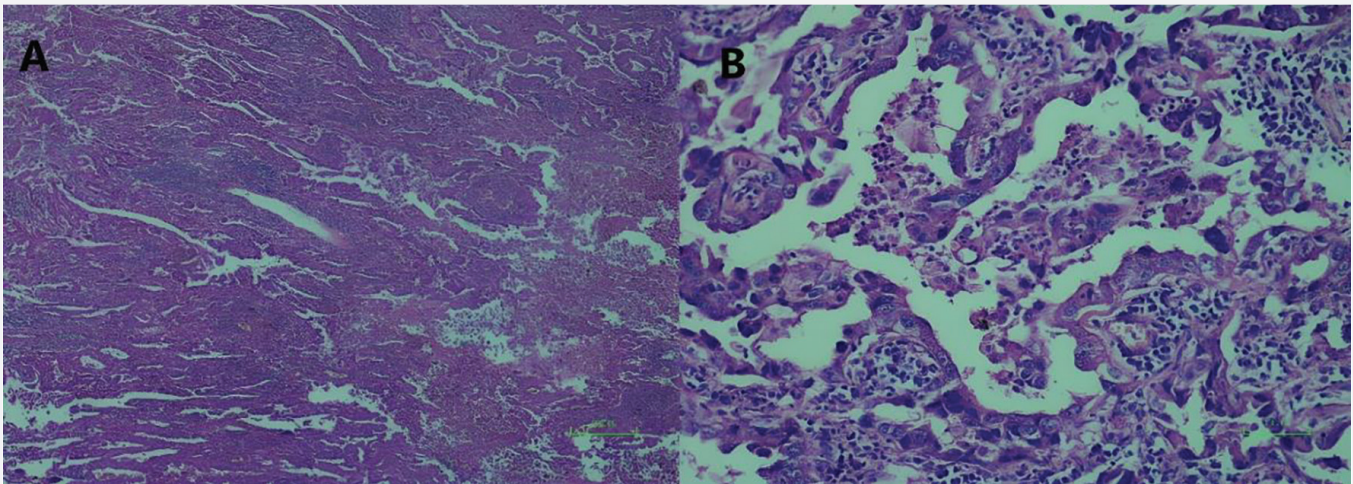
tümörden anatomik ayırım, premalign lezyonla ilişki, farklı DNA ploidi ve sistemik metastaz veya mediasten yayılımı yokluğu. KHDAK için kuratif tedaviden sonra ikinci primer akciğer kanseri gelişme oranı hasta/yıl başına %1-2 iken, KHAK için bu oran %6'ya yükselir¹⁰. Retrospektif çalışmalar, primer ve yeni akciğer kanseri arasındaki medyan aralığın 38-48 ay olduğunu ve yaklaşık üçte ikisinin aynı histolojiyi paylaştığını bildirmektedir¹¹. Üçlü primer akciğer kanseri ise, ÇPAK kategorisi içinde bile son derece nadirdir. Sunulan olgu, üç farklı histolojik tip içermesi nedeniyle literatürde bildirilen az sayıdaki üçlü primer akciğer kanseri olgularından birini temsil etmektedir^{12,13}.

Sigara içimi, metakronöz çoklu akciğer kanserlerinin gelişiminde majör etiyolojik faktörlerden biridir². İlk tanı sonrası sigara içmeye devam eden hastalarda metakronöz tümör gelişimi şaşırtıcı değildir; ancak sigarayı bırakan bireylerde yıllar sonra ortaya çıkması, sigaranın kalıcı epigenetik etkilerini düşündürmektedir. Sigara dumanındaki karsinojenler, *TP53* ve *PTEN* gibi tümör supresor genlerde mutasyona yol açabilir. *TP53* mutasyonları tümör baskılayıcı fonksiyonun kaybına, apoptozun inhibisyonuna, DNA onarım mekanizmalarının bozulmasına, genetik instabiliteye ve sonuçta hücrelerel malign transformasyona neden olur; bu nedenle KHDAK dahil çeşitli malignitelerde kötü prognoz belirtici olarak kabul edilmektedir¹⁴. *PTEN* mutasyonları *PI3K/AKT/mTOR* aktive ederek hücrelerel proliferasyonu, büyümeyi ve metastatik potansiyeli artırır. Her iki mutasyonun birlikte varlığı tümör heterojenitesini destekler, bağımsız klonların gelişimine ve metakronöz tümör oluşumuna zemin hazırlar¹⁵. Olgumuzda ilk tanı anında sigara bırakılmasına rağmen dört ve sekiz yıl sonra iki ek primer akciğer tümörünün gelişimi, sigaranın

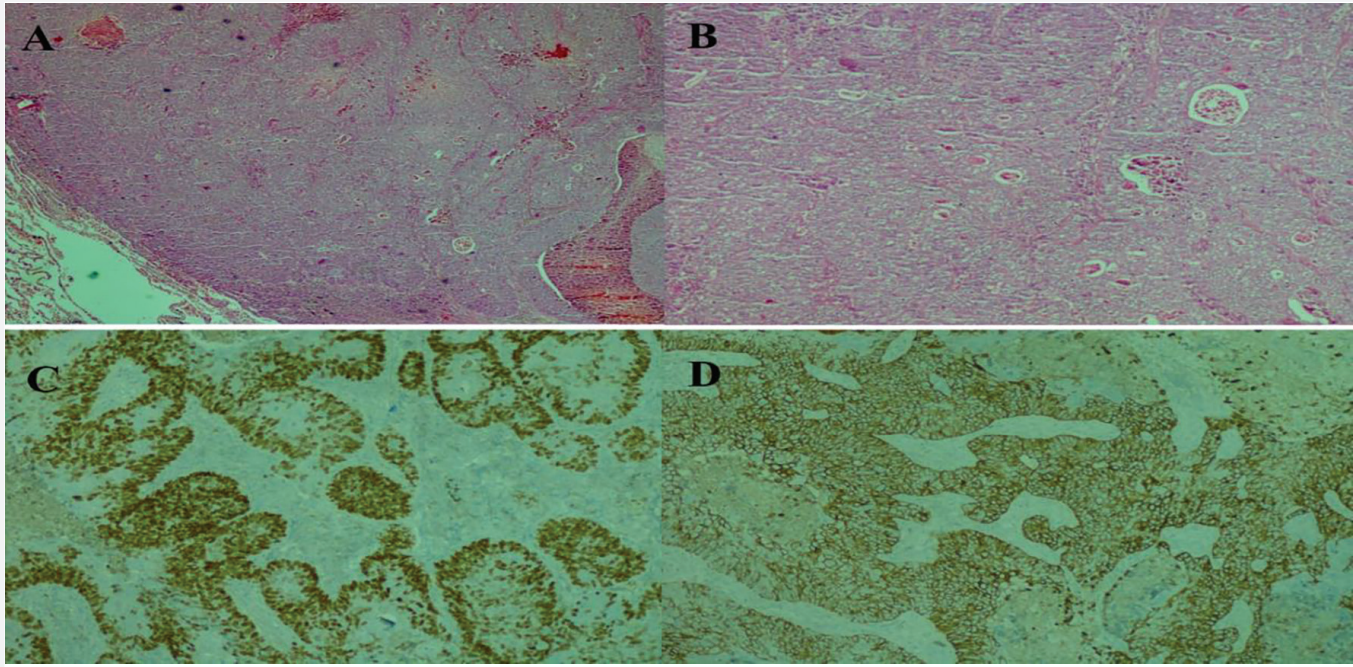
kalıcı mutajenik etkilerine bağlanabilir. Hastamızdaki *TP53* ve *PTEN* mutasyonlarının birlikte varlığı, üç farklı metakronöz primer tümörün gelişiminde sinerjik rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Metakronöz akciğer kanserlerinin yaklaşık üçte ikisi küratif rezeksiyon için uygundur ve bu hastaların yaklaşık üçte biri sınırlı rezeksiyon ile tedavi edilmektedir⁶. Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği, metakronöz ÇPAK olgularında erken evrede saptanan tümörler için cerrahi tedaviyi birinci basamak seçenek olarak önermekte olup, bu yaklaşım uzun dönem sağkalım sağlayabilmektedir¹⁶. İkinci primer akciğer kanseri tedavisindeki en büyük zorluklardan biri cerrahi rezeksiyonun uygulanabilirliğinin belirlenmesidir. Önceki akciğer kanseri rezeksiyonu geçirmiş hastalar, sınırlı pulmoner rezerv nedeniyle ikinci lobektomi veya pnömonektomi için uygun adaylar olmayabilir¹⁷.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi yaygın kullanımı, küçük akciğer kanserlerinin daha sık tespit edilmesini sağlamış ve dolayısıyla ÇPAK insidansında artışa yol açmıştır^{18,19}. KHDAK için 8. TNM sınıflamasına göre, aynı lobdaki ikinci tümör T3, ipsilateral farklı lobdaki tümör T4, kontralateral akciğerdeki tümör M1 olarak kategorize edilir²⁰. Sonuç olarak, çoğu ÇPAK olgusu evre III veya IV olarak yeniden sınıflandırılır ve genellikle kemoterapi veya radyoterapi ile sistemik tedaviler uygulanır. Ancak van Bodegom ve ark.²¹, ÇPAK hastalarında ileri evre tek primer tümörlere kıyasla belirgin daha iyi sağkalım rapor etmiştir. Benzer şekilde Pairolero ve ark.²², çoklu primer tümörlerin lokal nüks veya metastatik hastalıklara kıyasla daha elverişli bir prognoz gösterdiğini rapor etmiştir. Jiang ve ark.²³ tarafından yapılan kapsamlı bir meta-analiz, ÇPAK hastalarının intrapulmoner metastazlara kıyasla daha



Şekil 1. (A) Lepidik ve papiller büyüme paternleri sergileyen tümöral infiltrasyon (hematoksilen ve eozin x40) (B) Büyük çekirdekli ve belirgin çekirdekçikli hücrelerden oluşan, fibro-vasküler çekirdek içeren papiller yapılar gösteren tümöral infiltrasyon (hematoksilen ve eozin x200)



Şekil 2. (A) Akciğer parankimini istila eden solid (katı) büyüme paternine sahip tümöral infiltrasyon (hematoksilen ve eozin $\times 40$) (B) Veziküler çekirdekli, belirgin çekirdekçikli ve eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan solid paternli tümöral infiltrasyon (hematoksilen ve eozin $\times 200$) (C) p63 immünohistokimyasında nükleer pozitiflik ($\times 200$) (D) CK5 immünohistokimyasında sitoplazmik pozitiflik ($\times 200$)

Tablo 1. Hastanın birden fazla birincil akciğer tümörüne ait klinik ve patolojik özellikleri

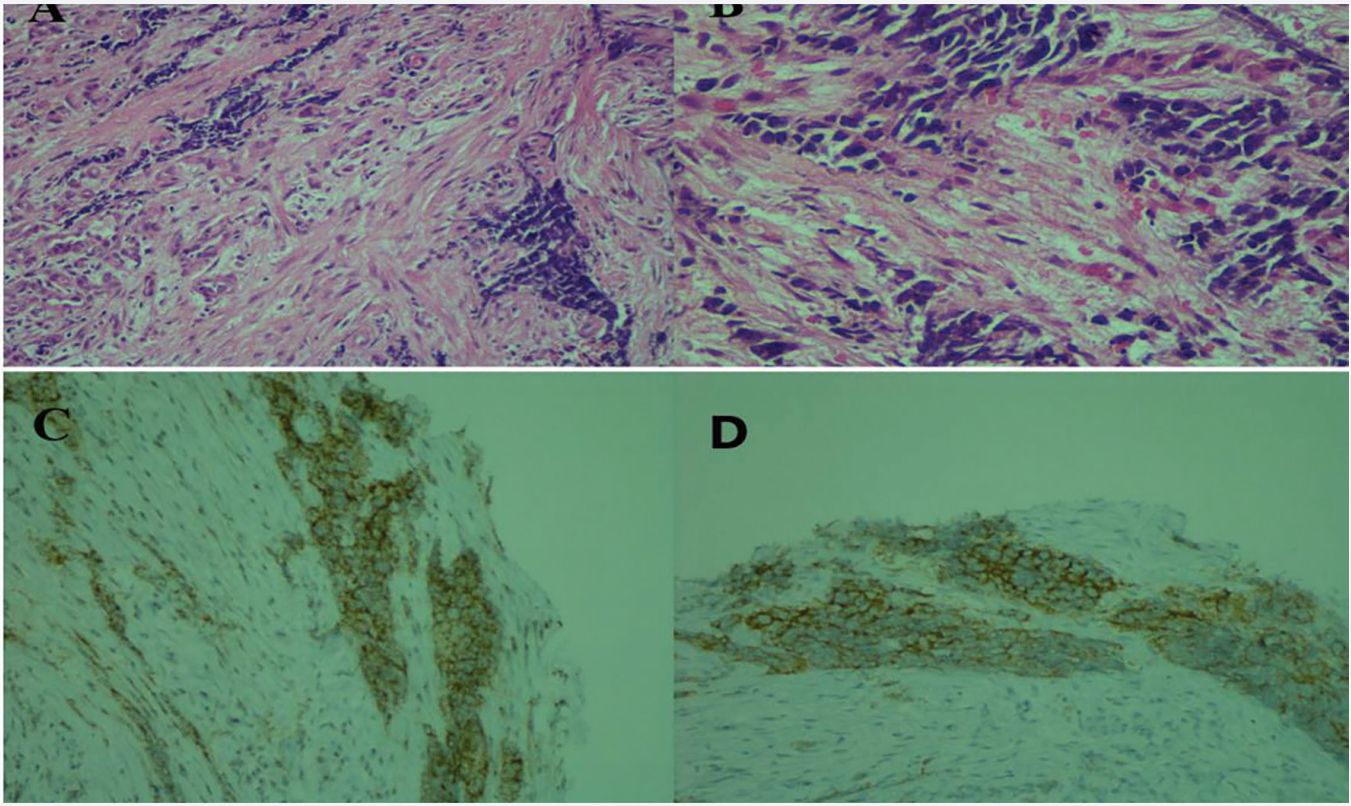
Histolojik tip	İyi diferansiye adenokarsinom	Skumöz hücreli karsinom	Küçük hücreli karsinom
Tanı yılı	2012	2016	2020
Tümörün yeri	Sağ üst lob	Sol alt lob posterobazal segment	Sol akciğerin merkezi kısmı
Tümör boyutu (radyolojik)	50x35 mm	27x27 mm	40x30 mm
Hastalık evresi (8. TNM evreleme sistemine göre)	pT2N0	pT1cN0	Sınırlı evre hastalık
Küratif tedavi	Sağ üst lobektomi	Sol alt lob wedge rezeksiyonu	Konküran kemoradyoterapi

yüksek 3- ve 5 yıllık genel sağkalım oranlarına sahip olduğunu doğrulamıştır. Aynı analiz, histolojik tipin (benzer veya farklı) ve tümörlerin lateralitesinin (unilateral veya bilateral) genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir²³.

Ayrıca, metakronöz KHDAK prognozu cerrahi kohortlarda özel olarak değerlendirilmiştir. Hamaji ve ark.¹⁶ tarafından yapılan meta-analizde, ikinci metakronöz KHDAK rezeksiyonu sonrası beş yıllık genel sağkalım oranının %46 olduğunu ortaya koymuş ve iyi performans durumuna sahip, rezeksiyona uygun hastalarda cerrahi müdahalenin potansiyel faydasını vurgulamıştır. Bunu destekleyen Haraguchi ve ark.²⁴, her iki primer tümörde aynı histolojik alt tip olan hastalarda belirgin iyileşmiş sonuçlar rapor etmiş; beş yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %71 ve %47 ($p=0,0174$) olarak bildirmiştir. Bu bulgular, histolojik

benzerliğin metakronöz KHDAK'de pozitif prognostik belirteç olabileceğini ve dikkatle seçilmiş hastalarda agresif cerrahi yaklaşımların rasyonelini güçlendirdiğini göstermektedir. Dikkat çekici olarak, olgumuzda üç farklı histolojik alt tip bulunmasına rağmen hasta uzun dönemli ve elverişli bir klinik seyir göstermiştir. Bu durum, erken tanı, bireyselleştirilmiş tedavi planlaması ve yakın radyolojik takibin beklenen prognostik gidişatı modifiye edebileceğini yansıtmaktadır.

Sonuç olarak, ÇPAK, (ister senkron, ister metakronöz biçimde ortaya çıksın) intrapulmoner metastazlı hastalara kıyasla anlamlı derecede daha iyi prognoza sahiptir. Mevcut analizlerde, tümörsüz aralık süresine rağmen senkron ve metakronöz ÇPAK arasında genel sağkalım açısından belirgin farksaptanmamıştır²³. Önceden akciğer kanseri öyküsü bulunan



Şekil 3. (A) Ezilme artefaktları (crush artifact) gösteren, küçük hiperkromatik çekirdekli tümöral infiltrasyon (hematoksilen ve eozin $\times 100$) (B) Ezilme artefaktları, küçük hiperkromatik çekirdekler ve çekirdek düzensizlikleri gösteren tümöral infiltrasyon (hematoksilen ve eozin $\times 400$) (C) CD56 immünohistokimyasında sitoplazmik pozitiflik ($\times 400$) (D) Sinaptofizin (synaptophysin) immünohistokimyasında sitoplazmik pozitiflik ($\times 400$)

hastalarda takip sırasında yeni gelişen şüpheli pulmoner lezyonlar görüldüğünde multidisipliner değerlendirme esastır. Bununla birlikte, klinisyenlerin re-biyopsi konusunda yaşadığı tereddütler (örneğin; antikoagülasyon gereksinimi gibi prosedürel riskler) ve hastaların nüks, tedavi gecikmesi veya invaziv girişim kaygıları, metakronöz ÇPAK'ın zamanında tanısı ve yönetiminde zorluklara yol açmaktadır.

Tanısal güçlüklerine rağmen, ileri görüntüleme teknolojileri ve multidisipliner stratejiler metakronöz ÇPAK tespit doğruluğunu anlamlı ölçüde artırmaktadır. Olgumuzda da gösterildiği üzere bu entegre yaklaşımlar, ikinci primer tümörlerin nüks veya metastazlardan zamanında ayırımını kolaylaştırarak hastaların küratif tedaviye erişimini ve uzun dönem sağkalım olasılığını artırmaktadır.

Önceki kuratif rezeksiyon geçirmiş metakronöz ÇPAK hastalarının takibi tartışmalıdır. Ancak Amerikan Torasik Cerrahi Derneği (AATS) kılavuzları, bu popülasyonda agresif tarama stratejilerinin önemini vurgulamaktadır²⁵. Bu stratejiler, rezeksiyon sonrası ilk 2-3 yılda (nüks riskinin en yüksek olduğu dönem) her altı ayda bir daha yoğun görüntüleme ve 79 yaşına kadar yıllık düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) taramasını

içermektedir. Bu yapılandırılmış izlem protokolleri, özellikle yüksek riskli bireylerde yeni malignitelerin erken saptanmasını sağlayarak sağkalımı iyileştirebilir.

Metakronöz ÇPAK'nin moleküler profilinin aydınlatılması da, kişiselleştirilmiş tarama ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından benzer şekilde kritiktir. Yeni nesil dizileme (NGS) ile yapılan genomik analizler, nüks riskindeki artışla ilişkili aksiyoner somatik mutasyonları (örneğin; TP53 ve PTEN) tanımlayabilir. Bu bulgular, genetik yatkınlığı bulunan hastalarda daha agresif tedavi planlaması ve yakın takip algoritmalarını destekleyebilir.

Sonuç olarak, radyolojik, patolojik ve moleküler verilerin entegrasyonu, MPAK hastalarında tanısal duyarlılığı artırarak prognozunu daha doğru biçimde öngörülmesine ve klinik yönetimin optimize edilmesine olanak sağlar.

SONUÇ

Metakronöz çoklu primer akciğer kanseri (ÇPAK), kapsamlı multidisipliner yaklaşım gerektiren, karmaşık ve tanısal açıdan zorlayıcı bir klinik durumdur. Akciğer kanseri öyküsü olan hastalarda takip sırasında yeni şüpheli pulmoner lezyonların ortaya çıkışı, metakronöz ÇPAK olasılığını akla

getirmelidir. Sekiz yıllık dönemde üç farklı histopatolojik alt tip içeren bu olgu, üçlü metakronöz ÇPAK'nin doğal seyrini ve yönetim karmaşıklıklarını örnekleyerek literatüre özgün katkı sağlamaktadır. Raporumuz, yüksek klinik farkındalığın yanı sıra, nüks/metastaz ayrımında seri görüntüleme ve histolojik doğrulamanın kritik rolünü vurgulamaktadır. Mümkün olduğunda, ilk tümörün moleküler analizi yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle gerçekleştirilerek potansiyel herediter veya somatik yatkınlıklar değerlendirilmelidir. Olgumuzda TP53 ve PTEN mutasyonlarının birlikte saptanması, metakronöz tümör gelişimi riskinin artabileceğini göstermekte ve moleküler profillemenin bireyselleştirilmiş takip stratejilerine entegre edilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Seçilmiş hastalarda erken tespit ve agresif küratif müdahaleler (uygun olduğunda cerrahi rezeksiyon dahil) klinik sonuçları iyileştirebilir. Histopatolojik doğrulama, optimal tedavi kararlarını yönlendirmede esastır. Düzenli takip tüm hastalar için evrensel bir gerekliliktir. Amerikan Torasik Cerrahi Derneği (AATS), uzun dönem akciğer kanseri sağ kalanlarında 79 yaşına kadar yıllık düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) taramasını önermekte; rezeksiyon sonrası ilk 2-3 yılda, nüks riskinin en yüksek olduğu dönemde, altı ayda bir görüntüleme yapılmasını tavsiye etmektedir. Bu bağlamda, ilk 2 yılda her 3 ayda bir, 3-5. yıllarda 3-6 ay aralıklarla daha sık tarama, yeni lezyonların zamanında tanımlanmasını kolaylaştırabilir. Önemle, somatik TP53 ve PTEN mutasyonları ile üç farklı histolojik alt tip taşıyan hastamız beklenmedik elverişli uzun süreli klinik sonuç göstermiştir. Bu gözlem, seçilmiş yüksek riskli ÇPAK popülasyonlarında yoğunlaştırılmış tarama algoritmalarının faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bu tür hastalarda erken tespiti artırarak genel sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirebilecek kişiselleştirilmiş takip stratejilerinin doğrulanması için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu olgu, ÇPAK erken tespitini kolaylaştırarak prognozu öngören, genel sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştiren radyolojik ve moleküler verilerin entegre edildiği bireyselleştirilmiş tarama stratejilerinin potansiyel değerini vurgulamaktadır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.B.K., Konsept: G.Ö., A.F.A., T.İ.A., Dizayn: G.Ö., G.B.K., M.B.H., Veri Toplama veya İşleme: M.A.M., G.B.K., Analiz veya Yorumlama: A.F.A., T.İ.A., G.B.K., B.E., Literatür Arama: B.E., S.T., Yazan: G.Ö., M.A.M., M.B.H., S.T.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-63.
- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123:215-49S.
- Homer RJ. Pathologists' staging of multiple foci of lung cancer: poor concordance in absence of dramatic histologic or molecular differences. *Am J Clin Pathol.* 2015;143:701-6.
- Beyreuther H. Multiplicität von carcinomen bei einem fall von sog. "schneeberger" lungenkrebs mit tuberkulose. *Virchows Arch Path Anat.* 1924;250:230-43.
- Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:606-12.
- Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR; American College of Chest Physicians. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007;132:290S-305S.
- Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1335-45.
- Warth A, Macher-Goeppinger S, Muley T, Thomas M, Hoffmann H, Schnabel PA, et al. Clonality of multifocal nonsmall cell lung cancer: implications for staging and therapy. *Eur Respir J.* 2012;39:1437-42.
- Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, Read RC. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:863-6.
- Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:75-81.
- Fourdrain A, Bagan P, Georges O, Lafitte S, De Dominicis F, Meynier J, et al. Outcomes after contralateral anatomic surgical resection in multiple lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69:373-9.
- Choi HS, Sung JY. Triple primary lung cancer: a case report. *BMC Pulm Med.* 2022;22:318.
- See XY, Omer A, Tang Z, Eid F, Zambon M. Metachronous and synchronous triple primary lung cancers in a chronic smoker. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2024;14:100-3.
- Govindan R, Weber J. TP53 mutations and lung cancer: not all mutations are created equal. *Clin Cancer Res.* 2014;20:4419-21.
- Canale M, Andrikou K, Priano I, Cravero P, Pasini L, Urbini M, et al. The role of tp53 mutations in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: clinical significance and implications for therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14:1143.
- Hamaji M, Ali SO, Burt BM. A meta-analysis of resected metachronous second non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:1470-8.
- Lamont JP, Kakuda JT, Smith D, Wagman LD, Grannis FW Jr. Systematic postoperative radiologic follow-up in patients with non-small cell lung cancer for detecting second primary lung cancer in stage IA. *Arch Surg.* 2002;137:935-8.
- Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet.* 1998;351:1242-5.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999;354:99-105.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11:39-51.
- van Bodegom PC, Wagenaar SS, Corrin B, Baak JP, Berkel J, Vanderschueren RG. Second primary lung cancer: importance of long term follow up. *Thorax.* 1989;44:788-93.

22. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, Piehler JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg.* 1984;38:331-8.
23. Jiang L, He J, Shi X, Shen J, Liang W, Yang C, et al. Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancers: systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2015;87:303-10.
24. Haraguchi S, Koizumi K, Hirata T, Hirai K, Mikami I, Kubokura H, et al. Surgical treatment of metachronous nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;16:319-25.
25. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for thoracic surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:33-8.