TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE SUBLOBAR REZEKSİYONLAR

Dr. Murat ŞAHİN

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Serkan ENÖN

ANKARA

2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN			
Adı, Soyadı	:	MURAT ŞAHİN	**Tarih:** 25 / 07 / 2014
Anabilim/Bilim Dalı	:	GÖĞÜS CERRAHİSİ	
Tez Danışmanı	:	Doç. Dr. Serkan ENÖN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı:	Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Sublobar Rezeksiyonlar		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. H. Şevket Kavukcu

AÜTF Göğüs Cerrahisi ..... Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Doç. Dr. Erkan Ökmen

Hacettepe Üni. Göğüs Cerrahisi ..... Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Doç. Dr. Serkan ENÖN

AÜTF Göğüs Cerrahisi ..... Anabilim/Bilim Dalı

TEŞEKKÜRLER

Tıp fakültesinde; öğrenciliğimin ilk günlerinden başlayarak; devam etmeye karar verdiğim cerrahi yolunda Göğüs Cerrahisi uzmanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Kitaplardan edindiklerim aklımdan silinse dahi; bu süreçte kazandığım örnek yaklaşım ve davranışların meslek hayatımın kalanında bana ışık tutacağının farkında olarak;

Başta; hayatımın bütün dönemlerinde başarı sağlamam için çok büyük emek veren değerli insanlar babam Eşref ŞAHİN ve annem Hamide ŞAHİN'e,

Kıymetli kardeşlerim Hasan Hüseyin ŞAHİN ve Birtan ŞAHİN'e,

İyi bir eş, iyi bir anne, iyi bir mühendis olarak beni her zaman destekleyen, biricik karım Emel AKTAŞ ŞAHİN'e,

Tezimi hazırladığım ve yazdığım sırada dünyaya gelen, biricik kızım, en değerli varlığım Ece'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve düşünceleriyle örnek oluşturan, mesleki başarı ve donanımı ile hayran olduğumuz, tezimin yazımı sırasında ilgi ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen danışmanım sayın Doç. Dr. Serkan ENÖN'e,

Beşeri, ahlaki, cerrahi davranış ve tecrübeleri ile hayatımızın kalanında da bizlere eğitim vermeye devam edecek olan hocalarım; sayın Prof. Dr. İlker ÖKTEN, Prof. Dr. Hasan Şevket KAVUKÇU, Prof. Dr. Murat AKAL, Prof. Dr. Hakan KUTLAY, Prof. Dr. Ayten KAYI CANGIR'a,

Sakinliği, mesleki becerisi ve insani ilişkileri ile bizlere örnek olan ve kardeşi gibi davranan, ağabeyimiz sayın Yrd. Doç. Dr. Cabir YÜKSEL'e,

Uzmanlık eğitimimin büyük kısmını beraber geçirdiğim, nezaketi, soğukkanlılığı, cerrahi becerisi ile yetişmemde büyük katkı sağlayan, kliniğimizin değerli uzmanı sayın Op. Dr. Murat ÖZKAN'a,

Beraber çalıştığım süre boyunca; iyi ve kötü günlerimde yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, kardeş bildiğim çalışma arkadaşlarım Op. Dr. Sinan ISSI, Op. Dr. Oya YILDIZ, Op. Dr. Mete Adıgüzel, Op. Dr. Bülent YENİGÜN, Op. Dr. Ali ÇELİK, Op. Dr. Elif DUMAN, Dr. Erhan BULUT, Dr. Çiğdem GONCA, Dr. Gökhan KOCAMAN, Dr. Mehmet Ali SAKALLI, Dr. Elvin HAMZAYEV, Dr. Yusuf KAHYA, Dr. Tamer DİREK ve Dr. Seçkin KASAP'a,

Asistanlık sürem boyunca yardımlarını ve desteklerini eksik etmeyen hemşire, sağlık memuru ve yardımcı sağlık personeline,

İcra etmeye çalıştığımız mesleğin güzelliğinin, zorluğunun bilincine vararak bizim azmimize takdir, eksiklerimize tevazu gösteren bütün hasta ve hasta yakınlarına sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Murat ŞAHİN

Temmuz 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜRLER i
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1 Embriyoloji 4
2.2 Histoloji 5
2.3 Fizyoloji 6
2.4 Anatomi 7
2.5 Akciğer Kanseri 10
2.5.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji 10
2.5.2 Patoloji 11
2.5.3 Klinik 13
2.5.4 Tanı 14
2.5.5 Evreleme 16
2.5.6 Tedavi 18
2.6. SUBLOBAR REZEKSİYONLAR 21
2.6.1 Vasküler Yapıları İyi Bilmenin Önemi 25
2.6.2 Cerrahi Sınır 26
2.6.3 İntersegmental Venler 27
2.6.4 Bronş ve Distal Kökün Kaldırılması 28
2.6.5 İntersegmental Plan Boyunca Diseksiyon 29

2.6.6 Lenf Nodu Diseksiyonu 30
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇ 54
ÖZET 55
SUMMARY 56
KAYNAKLAR 57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AK : Akciğer kanseri

cm : Santimetre

SR : Sublobar Rezeksiyon

BT : Bilgisayarlı Tomografi

PET-BT : Pozitron Emisyon Tomografisi

KT : Kemoterapi

RT : Radyoterapi

gr : Gram

m² : Metrekare

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

AÜTF : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

VATS : Video yardımlı torakoskopik cerrahi

T : Primer tümör

N : Bölgesel lenf nodu

M : Uzak metastaz

KHDAK : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

KHAK : Küçük hücreli akciğer kanseri

SFT : Solunum fonksiyon testi

IASCL : International Association for the Study of Lung Cancer

EKG : Elektrokardiyogram

p/y : Paket/yıl

R0 : Mikroskopik olarak tümör negatif

R1 : Mikroskopik olarak tümör pozitif

TTİİAB : Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi

KRT : Kemoradyoterapi

ATS : American Thoracic Society

ERS : European Respiratory Society

HS : Hastalıksız sağkalım

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Sağ akciğer segmenter yapısının anteriordan görünümü 8

Şekil 2.2. Sol akciğer segmenter yapısının anteriordan görünümü 9

Şekil 2.3. Akciğerin arter ve venleri 10

Şekil 2.4. Türkiye'de ilk 10 kanser türü 11

Şekil 2.5. Bronkoskopide segment orifislerinin görünümü ve trakeobronşial dallanma 15

Şekil 2.6. IASLC lenf nodu bölgeleri 17

Şekil 2.7. NCCN rehberi erken evre KHDAK tedavi algoritması 19

Şekil 2.8. NCCN rehberi erken evre KHDAK tedavi algoritması (devam) 20

Şekil 2.9. NCCN rehberi; cerrahi tedavi prensipleri 20

Şekil 2.10. Kliniğimizde hibrid rezeksiyon tekniği ile sağ üst lob anterior segmentektomi uygulanmış hastanın preoperatif BT ve intraoperatif görüntüleri 21

Şekil 2.11. Stapler yardımı ile gerçekleştirilen wedge rezeksiyon 23

Şekil 2.12. İntersegmental plan ve bronkovasküler dallanma 24

Şekil 2.13. Torakoskopik segmetektomide şişirme-söndürme hattı 27

Şekil 2.14. Segment bronşunun ayrılması 28

Şekil 2.15. İntersegmental planda segment bronşunun kesilmiş görünümü 29

Şekil 2.16. İntersegmental plan 30

Şekil 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı 34

Şekil 4.2. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı 34

Şekil 4.3. Semptomların dağılımı 35

Şekil 4.4. Tümör lokalizasyonlarına göre % dağılımlar 35

Şekil 4.5. Hücre tipine göre % dağılımlar 36

Şekil 4.6. Uygulanan rezeksiyon yöntemi 36

Şekil 4.7. Tümör boyutuna göre % dağılımlar 37
Şekil 4.8. Hastaların evrelere göre % dağılımı 38
Şekil 4.9. Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalım 39
Şekil 4.10. Sublobar rezeksiyon sebebine göre 5 yıllık sağkalım 39
Şekil 4.11. Tümör boyutuna göre 5 yıllık sağkalım 40
Şekil 4.12. Lenfatik invazyona göre 5 yıllık sağkalım 41
Şekil 4.13. Komplet rezektabiliteye göre 5 yıllık sağkalım 41
Şekil 4.14. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım 42
Şekil 4.15. Sublobar rezeksiyonlar için 5 yıllık total sağkalım 44
Şekil 4.16. Sigara grupları arasında hastalıksız sağkalım 44
Şekil 4.17. Tümör boyutuna göre hastalıksız sağkalım 45
Şekil 4.18. Sublobar rezeksiyonlar için 5 yıllık hastalıksız sağkalım 46

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Akciğer segmentasyonu 8

Tablo 2.2. Akciğer tümörleri ve histolojik varyantları 12

Tablo 2.3. T evre 16

Tablo 2.4. N evre 17

Tablo 2.5. M evre 17

Tablo 2.6. Evreler 18

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri 43

Tablo 4.2. Hastalıksız sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler 46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parankim koruyucu akciğer rezeksiyonları endikasyonu olan hastalarda değerli girişimlerdir. Her ne kadar lobektomi ve pnömonektomi; rezeksiyonu tolere edebilecek primer akciğer kanseri (AK) hastalarında standart operasyonlar olsa da birçok otör özellikle sınırlı pulmoner rezervi olan hasta grubunda lobektomiden daha küçük sınırlı pulmoner rezeksiyonu savunmaktadır.

Parankim koruyucu akciğer rezeksiyonları ilk aşamada tüberküloz ve bronşektazi gibi benign hastalıkların tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır (1). Ewart, 1800'lerde akciğerin bronşiyal ve vasküler anatomisini ortaya koymuş, bronkopulmoner segment terimi ise 1932'de Kramer ve Glass tarafından tanımlanmıştır (2). 1939'da Belsey ve Churchill tarafından tek segment rezeksiyon tekniği tanımlanmıştır (3). Bundan sonra cerrahlar AK için sınırlı rezeksiyonlar yapmaya başlamışlardır. 1973'e kadar AK'de lobektomiye karşılık segment rezeksiyonunun etkinliğini karşılaştıran çalışma yoktur (4). Bu tarihten sonra AK için sınırlı rezeksiyon tartışma konusu olmaya devam etmiş, bu tekniği lobektomi ve pnömonektomi ile karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Parankim koruyucu teknikler, uygun hastalarda solunum kapasitesini korumak ve yaşam kalitesinin bozulmasını engellemek için günümüzde primer veya metastatik AK olgularında da kullanılan tekniklerdir. Fakat lobektomi ve pnömonektomi halen küratif prosedürler olarak kabul edilmektedir.

Sublobar rezeksiyon (SR), anatomik olarak lobektomiden küçük olan bütün teknikleri tarif eder. Bunlar segmentektomi olarak bilinen anatomik rezeksiyonlar ve wedge rezeksiyon olarak bilinen anatomik olmayan rezeksiyonlar olarak iki başlıkta incelenir. Segment rezeksiyonu veya segmentektomi bronkovasküler anatomiye dayalı plan boyunca ilerleyerek akciğer dokusunun rezeke edilmesi tekniğidir. Wedge rezeksiyonlar ise anatomik olmasalar da parankim koruyucu özellikleri nedeniyle AK'de segmentektomi yerine kullanılabilirler. Segmentektomide olduğu

gibi segmenter bronşun yandaş kan damarları ile beraber divizyonunu ve segmental plan boyunca akciğer parankimi diseksiyonunu içermediğinden anatomik bir rezeksiyon değildir.

Sublobar rezeksiyonlar için tanımlanan mutlak endikasyonlar olmasa da, bu teknik tanısal girişimler, bronşektazi, tüberküloz, aspergiloma, pulmoner sekestrasyon, akciğer apseleri, akciğerin benign tümörleri gibi benign hastalıklar ve metastatik akciğer lezyonları için kullanılabilir. Akciğerin metastatik hastalıklarında geniş ve daha radikal rezeksiyonların düşük rekürrens sağladığına ve daha iyi sağkalım elde edildiğine yönelik kesin kanıtlar yoktur. Ayrıca bu hastalar sıklıkla birden çok kez rezeksiyon gerektirdiğinden her cerrahide mümkün olduğunca az organ çıkarılması ve organın korunması esastır.

Primer AK'nde SR kararı karmaşıktır. Seçili hastalarda kanserin küratif rezeksiyonu için yapılabilirler. Jensik bu grup hastaları tanımlamıştır. Fiziksel kontraendikasyonu olan hastalar ve lobektomiyi tolere edebilecek durumda olup da sınırlı hastalığa sahip hastalar bu iki grubu oluşturur. Ağırlıklı endikasyon fiziksel kontraendikasyonu olan, pulmoner rezervi sınırlı hastalar olup bunlar üzerinde tartışma yoktur. Ancak pulmoner rezervin sınırları iyi tanımlanmamıştır. Son zamanlarda gelişen preoperatif bakım, anestezi, cerrahi, postoperatif ağrı kontrolü ve kardiyopulmoner rehabilitasyon hizmetlerine bağlı olarak geleneksel bilgiler değişmektedir (5).

Sınırlı pulmoner rezervi olan hastalarda cerrahi sonrasında komplikasyon riskinin ve morbiditenin artmış olduğu açıktır. Buna karşı; sınırlı hastalığa sahip komorbid hastalarda da küratif tedavinin cerrahiden geçtiği unutulmamalıdır. Ayrıca bu hastalarda kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) için de göreceli kontraendikasyonlar mevcuttur. Hastalar cerrahi ile karşılaştırıldığında, benzer veya daha yüksek oranda fonksiyon kayıplarına maruz kalabilirler. Seçilmiş, amfizemli, havalanma artışı olan akciğer parankiminin çıkarıldığı hastalarda hacim küçültme cerrahisi sonrasında egzersiz kapasitesi ve pulmoner fonksiyonlarda paradoksal düzelme olduğu da akılda tutulmalıdır.

SR'da asıl tartışma konusu olan lobektomiyi tolere edebilecek, sınırlı hastalığa sahip hasta grubudur. Bunun sebebi yüksek olasılıkla Lung Cancer Study Group tarafından 1995 yılında yapılan çalışma ve benzerleridir. Bu çalışmada çapı <3 cm olan küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda lobektomi yerine SR yapıldığında lokal nüks oranında 3 kat, kansere bağlı ölümlerde %50 oranında artış bildirilmiştir. Bu çalışma aynı grup içerisinde segmentektomi ile beraber wedge rezeksiyonları da içermektedir (6).

Son yıllarda bazı araştırmacılar seçili hasta gruplarında segmentektominin lobektomiye benzer sonuçlar vereceğini savunmaktadır. Radyolojik tekniklerdeki gelişmeler sonucunda küçük akciğer nodülleri ve buzlu cam opasitesinin tespit edilmesi kolaylaşmıştır. Bilgisayarlı tomografide tespit edilen saf buzlu cam; adenokarsinoma in situ, minimal invaziv adenokarsinom ve lepidik predominant adenokarsinom olarak bilinen, metastaz potansiyeli düşük bir adenokanser varyantıdır. Ayrıca birçok çalışma küçük, periferik, lenf bezi metastazı olmayan hastalar için segment rezeksiyonunu öne çıkaran sonuçlar vermiştir. Fakat benzer tümörler için lobektomi ve segmentektomi wedge rezeksiyon ile karşılaştırıldığında anlamlı farklar izlenmiştir.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'ında AK ön tanısı veya tanısı ile Ocak 2001- Ağustos 2013 tarihleri arasında opere edilerek SR uygulanan hastalar; yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, hastanede yatış süresi, sigara içiciliği, cerrahi sınır pozitifliği, visseral plevra invazyonu, tümörün cerrahi sınıra uzaklığı, tümör boyutu, patolojik N durumları, hücre tipi, tümör lokalizasyonu, nüks açısından değerlendirilerek bu prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkileri belirlenmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Embriyoloji

Erişkin bir insanda akciğerler yaklaşık 70 m² lik bir difüzyon yüzeyine sahiptir. Dolaşımla temas halinde olan bu kadar büyük bir ara yüz oluşturabilmek için embriyonik ve fetal dönemde morfogenez sürecini geçirirler. Bu süreç alveoler kesecik oluşumu ile sonuçlanır. Akciğer gelişimi ventral önbarsak endotelinden tek bir hücrenin farklılaşması ile başlar ve birbirine bağlı çok sayıdaki hücre farklılaşması ile sonlanır (7).

Akciğer tomurcuğu, embriyolojik hayatın 4. haftasında larengotrakeal divertikülün kaudalinde ortaya çıkar. Bu oluşumun proksimalinden trakea ve larinks gelişir. Distalinde ise 2 adet ventrolateral tomurcuk izlenir ve bu tomurcuklar ana bronşları oluşturur. Önbarsak kanalının longitudinal olarak ikiye bölünmesiyle trakea ve özofagus ayrılmış olur. Ana bronşlardan gelişen sekonder bronşiyal tomurcuklar lateral yönde perikardiyoperitoneal kanala doğru büyür ve şekillenir. Beşinci haftada trakea ile bağlantılı bronşiyal tomurcuklar ilkel bronkusları oluşturmak için genişler. Dallanmalar sonucu akciğerin ağaca benzer yapısı oluşur. Segmental bronşlar ise 7. haftada şekillenmeye başlar. Bu sırada çevre mezenşim de bölünür ve segmental bronşlar ilkel bronkopulmoner segmenti oluşturur. Respiratuar bronşiyoller, 24. haftada 17-19 dallanma ile şekillenir. Doğumdan sonra 7 dizi havayolu daha bu yapıya eklenir (8).

Bronş gelişirken çevre splanknik mezodermden kıkırdak plaklar oluşur. Bronşiyal düz kaslar, pulmoner kapillerler ve bağ dokusu mezodermden gelişir. Viseral plevra, splanknik mezodermden gelişirken; torasik vücut duvarı, somatik mezodermden köken alan pariyetal plevra ile sınırlanır. Doğum sonrasında akciğer büyümesi sürer ve gaz değişimi yapan yüzeyin genişlemesi devam eder.

2.2 Histoloji

Havadan alınan oksijenin metabolize edilmesi sonucunda hücrelerde biriken karbondioksit ile yer değiştirmesini sağlayan solunum sistemi; hava iletim yolları ve solunum bölgesi olarak 2 bölümden oluşur.

Trakea duvarında üst üste dizilim gösteren C harfi şeklinde karakteristik hiyalin kıkırdak halkalar bulunur. Bu halkalar, trakeanın boru biçimli şeklinin oluşmasını ve ekspiryumda sürekli açık kalmasını sağlar. Trakea duvarı içten dışa doğru 4 tabakadan oluşur; bunlar tunika mukoza, submukoza, hiyalin kıkırdak tabaka ve adventisyadır. Tunika mukoza, yalancı çok katlı prizmatik kinosilyumlu solunum epiteli ve lamina propriyadan oluşur. Solunum epiteli 6 farklı tip hücreden meydana gelir. Hücre çekirdekleri farklı seviyelerde bulunduğundan çok katlıymış gibi görüntü verir. Kinosilyumlu prizmatik hücreler, solunan havadaki küçük partikülleri larinkse doğru iterek temizlenmesini sağlar. Mukus (goblet) hücreleri sitoplazmada bulunan müsinojen içeriğini lümene salgılayarak epitelyum yüzeyinde koruyucu mukus tabakasını oluşturur. Fırçamsı (brush) hücrelerin ise bazal yüzlerinde sinir sonlanmaları ve sinaptik ağlar bulunur. Bu nedenle reseptör işlevi gördüklerine inanılır. Bazal hücreler lümene ulaşmazlar. Solunum epiteli hücrelerinin yenilenmesinde kök hücre görevi görürler. Kulchitsky hücreleri nöroendokrin hücrelerdir. Özellikle lober bronş dallanma bölgelerinde yoğun bulunurlar. Katekolamin, seratonin, kalsitonin, bombesin gibi polipeptid hormonları salgılarlar. Havayollarının ve damarların çapını düzenleyen refleks fonksiyonları oluşturdukları düşünülmektedir.

Akciğer dışındaki ana bronşların yapısı trakea ile aynıdır. Akciğer içinde ilerledikçe kıkırdak plakların sayısı ve büyüklüğü azalır. Bronş çapı 1 mm'ye inince kıkırdak kaybolur. Kıkırdak azaldıkça duvarı saran düz kaslar belirginleşir ve ayrı bir tabaka oluşturur. Bu nedenle akciğer içi bronşların duvarı mukoza, muskularis mukoza, submukoza, kıkırdak plak ve adventisya olarak 5 bölümden oluşur. Muskularis mukoza tabakasında düz kaslar sirküler yerleşim gösterir. Parasempatik aktivite ile lümen daralırken, sempatik aktivite ile genişler.

Segmental bronşlar daralarak bronşiyolleri oluşturur. Bronşiyollerin çapı 1 mm'den küçüktür. Duvarında kıkırdak kaybolmuştur. Epitel, tek katlı prizmatik kinosilyumlu epitele dönüşür. Bronşiyoller dallanarak terminal bronşiyolleri oluştururlar ve tek katlı kinosilyumlu kübik epitel ile döşelidir. Epitel hücreleri arasında Clara hücreleri bulunur. Clara hücrelerinin klor iyonu transportunda görevli olduğu düşünülmektedir. Bronşiyollerin hasarlanması sonrası bölünerek epitelin yenilenmesinde etkili olurlar. Terminal bronşiyoller hava iletim yolunun sonudur (9).

Respiratuvar bronşiyoller 0,5-0,2 mm çapındadırlar. Hava iletimi ve gaz değişiminin yapıldığı geçiş bölgesidir. Duvarına gaz değişiminin yapıldığı alveol kesecikleri açılır.

Solunum ağacının son kısmını alveoller oluşturur. Alveol epiteli tek katlı epitelle döşelidir ve iki tip hücreden oluşur. Tip 1 pnömositler, alveol epitelinin %40'ını oluşturur. Yassı hücrelerden oluşup bölünme yetenekleri yoktur. Kan-hava bariyerini oluştururlar. Tip 2 pnömositler ise alveol epitelinin %60'ını oluştururlar. Yağsı bir madde olan sürfaktan salgılarlar. Sürfaktan alveol yüzeyine yayılarak yüzey gerilimini azaltır. Alveol epitelinin hasarlandığı durumlarda çoğalarak ya da mitozla tip 1 hücrelere farklılaşarak iyileşmede rol oynar. Alveoller arasında gaz değişimi için özelleşmiş interalveoler septum bulunur. Kılcal damarlar ve bağ dokusu bu septumun intersitisyumunu yapar. Bu intersitisyum vücuttaki en zengin damar ağını içerir. İnteralveoler septumda iki alveolü birbirine bağlayan açıklıklar bulunur. Kohn delikleri olarak adlandırılan bu açıklıklar ile komşu alveoller kollateral ventilasyon ile havalanabilir (10).

2.3 Fizyoloji

Solunumun amacı, dokulara oksijen sağlamak ve karbondioksidi uzaklaştırmaktır. Bunu gerçekleştirirken solunum 4 işlevsel olay dizisi halinde bölünebilir: 1. havanın atmosfer ve alveoller arasında içe ve dışa akımı; 2. alveoller ile kan arasında oksijen ve karbondioksidin difüzyonu; 3. gerekli oksijeni hücrelere

taşımak ve oluşan karbondioksidi uzaklaştırmak üzere kanda ve vücut sıvılarında oksijen ve karbondioksit taşınması ve 4. solunum regülasyonudur.

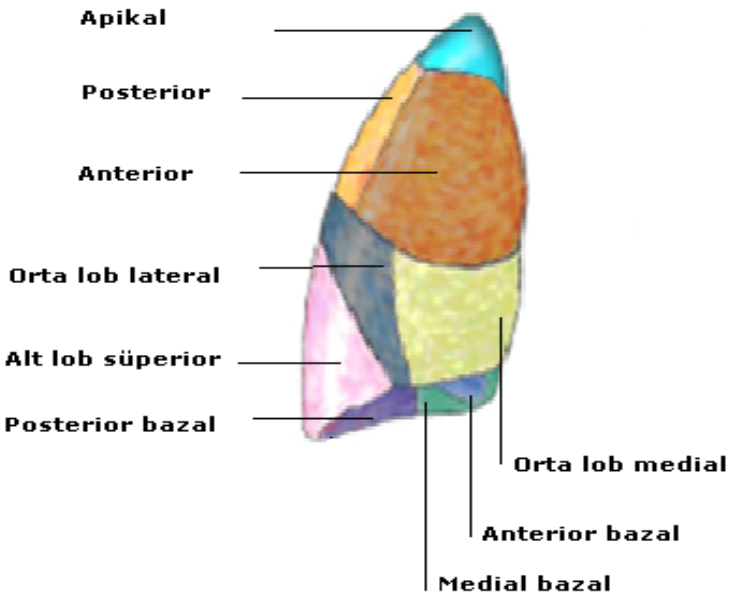
Akciğerler diyafram ve diğer solunum kaslarının etkisi ile genişleyip büzülebilir. Göğüs boşluğunda, hareketini kolaylaştıran ince bir plevral sıvı tabakası ile çevrelenmiş halde bulunur. Fazla sıvının sürekli emilmesi ile viseral ve pariyetal yüzler arasında bir emme basıncı oluşur. Plevral basınç normalde negatiftir. İnspirasyonun başlangıcında -5 cm H_2O olan bu basınç, inspirasyon sırasında göğüs kafesinin genişlemesi ile -7,5 cm H_2O'ya kadar düşer. Alveoler basınç glottisin açık olduğu, hava akımının olmadığı anda atmosfer basıncına eşittir ve 0 cm H_2O olarak kabul edilir. Normal inspirasyonda yaklaşık -1 cm H_2O basıncına düşer. Bu zayıf negatif basınç inspirasyonda 0,5 litre havanın akciğerlere girmesi için yeterlidir (11).

2.4 Anatomi

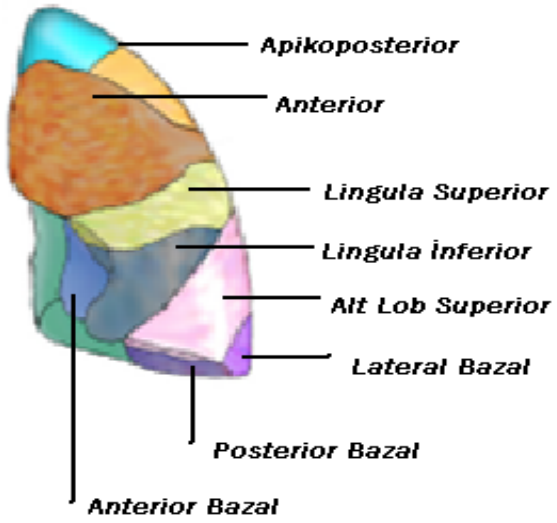
Akciğerler solunum sisteminin en önemli organıdır. Ortalama olarak sağ akciğer 625 gr, sol akciğer 567 gr'dır. Gaz alışverişinin yapıldığı alanda dahil olmak üzere iç yüzeyi yaklaşık 70-80 m² kadardır. Akciğerler üzerinde lobları birbirinden ayıran yarıklar mevcuttur. Major fissür; sağda üst lobu, orta lob ve alt lobdan; solda üst lobu alt lobdan ayırır. Minor fissür; sadece sağ akciğerde bulunur ve üst lobu orta lobdan ayırır. Akciğere giren ana bronşlar lobar bronşlara, lobar bronşlar segmental bronşlara ayrılır. Her bir segment bronşu, yapı ve fonksiyon olarak ayrı bir birim oluşturan ve akciğerin diğer bölümleri ile fonksiyonel ilişkisi bulunmayan bir ünite oluşturur. Bağımsız olarak çalışan ve cerrahi olarak çıkarıldığında diğer bölümlere zarar vermeyen bu fonksiyonel birime akciğer segmenti denir. Her bir akciğer segmenti bağ dokusu ile sarılmıştır ve sadece kendilerine ait damarları, bronşları ve sinirleri vardır. Bundan dolayı akciğerin diğer segmentlerine zarar vermeden cerrahi olarak bir segmenti çıkartabiliriz. Diğer bir deyişle bronkopulmoner segment, akciğerin anatomik, fonksiyonel ve cerrahi bir ünitesidir. Sağ akciğerde 10, sol akciğerde 8 segment bulunur. Segment dağılımı Tablo 2.1'de gösterilmiştir (12).

Tablo 2.1. Akciğer segmentasyonu (12)

Sağ Akciğer	**Üst lob**	Apikal
		Anterior
		Posterior
	Orta lob	Lateral
		Medial
	Alt lob	Superior
		Medial bazal
		Anterior bazal
		Lateral bazal
		Posterior bazal
Sol Akciğer	**Üst lob**	Apikoposterior
		Anterior
		Lingula inferior
		Lingula superior
	Alt lob	Superior
		Anterior bazal
		Lateral bazal
		Posterior bazal



Şekil 2.1. Sağ akciğer segmenter yapısının anteriordan görünümü

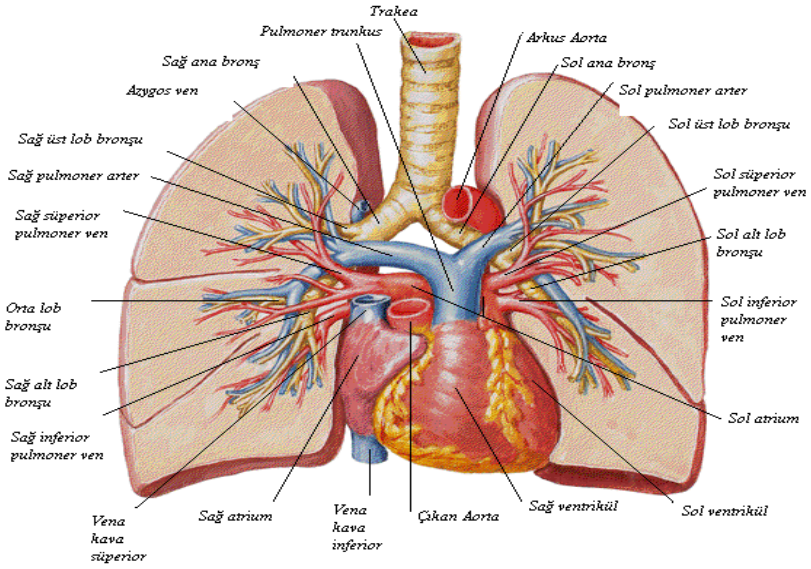


Şekil 2.2. Sol akciğer segmenter yapısının anteriordan görünümü

Arter ve bronşlar segmentler arasında anastomoz yapmaz bu nedenle segmentlerin çıkarılması sırasında önemli kanamalar beklenmez. Akciğerlerin fonksiyonel ve besleyici olmak üzere 2 tip damarı vardır. Fonksiyonel damarlar pulmoner arter ve venler, besleyici damarlar ise bronşial arter ve venlerdir. Sağ ventrikülden çıkan ve venöz drenajı sağlayan trunkus pulmonalis 5 cm uzunluğundadır. Perikarddan çıktıktan sonra sağ ve sol pulmoner arter olarak 2 dala ayrılır. Her bir akciğerden 2 adet pulmoner ven çıkar. Akciğer parankimi, bronşlar ve viseral plevra bronşial arterler tarafından beslenir.

Akciğerlerin yüzeyel ve derin olmak üzere 2 grup lenf damar ağı bulunur. Derin lenf damarları, bronkusların submukozasında ve çevre bağ dokusunda bulunur. Yüzeyel lenf damarları, hiler lenf nodlarından bifurkasyo trakeanın üst ve alt kısımlarında bulunan lenf nodlarına drene olur. Alveol duvarında lenf damarı bulunmaz.

Akciğerler sempatik ve parasempatik liflerin oluşturduğu sinir ağından innerve olurlar. Sempatik etki bronşları genişletip damarları daraltırken; parasempatik etki bronşları daraltıp damarları genişletir ve bezlere sekresyon yaptırır (13).



Şekil 2.3. Akciğerin arter ve venleri

2.5 Akciğer Kanseri

2.5.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji

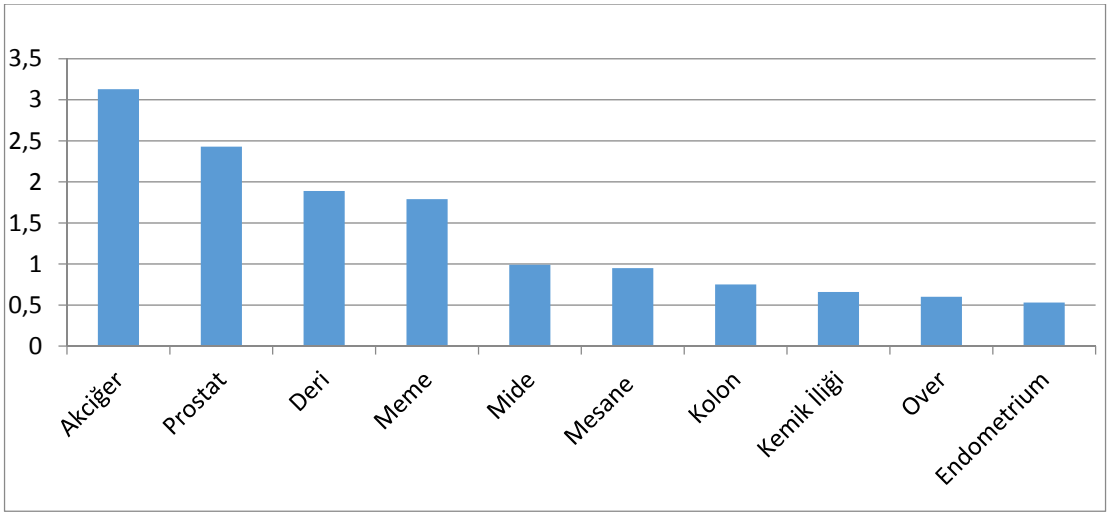
Görülme sıklığının artması, yüksek mortalite oranları ve tedavi maliyeti; buna karşın büyük bir bölümünün tedavi edilememesi nedeni ile kanser en önemli sağlık sorunlarından biridir. AK, dünya genelinde en sık görülen kanser tiplerinden biridir. Son birkaç dekaddan beri dünya genelinde erkeklerde en sık görülen kanser olma özelliğini korumaktadır (14). Kadınlarda AK insidansı erkek cinsiyete göre daha düşüktür. Dünya genelinde kadınlarda 4. sıklıkta görülen kanser tipidir. Buna karşın kansere bağlı ölüm hızları incelendiğinde kadınlarda AK'ne bağlı ölüm hızının meme kanserinden sonra 2. sırada olduğu görülür.

GLOBOCAN 2002, Türkiye kanser verilerine göre AK kaba insidans hızı erkeklerde yüz binde 37,3 ve kadınlarda yüz binde 4,7'dir. Aynı çalışmada Türkiye için yapılan 1 yıllık yeni AK olgusu tahmini erkeklerde 12900, kadınlarda 1572'dir. Aynı çalışmada; AK'nde yaşa standardize hız ise erkeklerde yüz binde 47,7 ve kadınlarda yüz binde 5,3'tür (15).

Ondokuzuncu yüzyılda akciğer kanseri sıklığı ve kansere bağlı ölümlerin tüm ölüm nedenleri arasındaki oranı düşüktü. Ancak 20. yüzyılda insanların maruz kaldıkları çeşitli ve yeni etyolojik ajanlar, artan yaşam süreleri AK'ni en önemli sorunlardan biri haline getirdi. Son 30 yılda akciğer kanseri dünyada görülen en sık kanser olma özelliğini sürdürmektedir (16).

Yaşamı boyunca sigara içenlerin %15'inde AK gelişmektedir. Hiç içmeyenlerde ise bu oran %10 civarındadır. Ancak aktif sigara içimi AK'nin %90'ından sorumludur. Hiç sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında sigara içen bireyler için 20 kat fazla AK riski vardır (17).

Günümüzde radon ve ürünleri sigaradan sonra 2. sırada gelen etyolojik ajan olarak kabul edilmektedir. Bunun dışında insanların mesleksel olarak maruz kalabilecekleri akciğer kanseri sebebi olan maddeler içinde arsenik, asbest, krom, nikel, klormetil eter ve polisiklik hidrokarbonlar sayılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek doz E vitamini, katı yakıt kullanımı ve esrar içiciliğinin de AK için risk oluşturduğu belirtilmiştir (18).



Şekil 2.4. Türkiye'de ilk 10 kanser türü (19)

2.5.2 Patoloji

Günümüzde AK yeni gelişen tedavilere rağmen mortaliteye en sık neden olan tümörler arasındaki yerini korumaktadır. Kesin tanısı histopatolojik olarak konulduğundan patoloji, akciğer kanseri ile ilgilenen disiplinlerin önemli bir parçasıdır.

Akciğer kanseri sınıflandırılmasında 2004 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) klasifikasyonu kullanılmaktadır. Bu sınıflamada AK'nin epidemiyolojik, etyolojik, radyolojik, makroskopik, mikroskopik, immünofenotipik ve genetik özellikleri, ayırıcı tanı ve prognozları ile ilgili veriler yer almaktadır. AK'nin patolojik sınıflaması Tablo 2.2'de görülmektedir (20).

Tablo 2.2. Akciğer tümörleri ve histolojik varyantları

MALİGN EPİTELYAL TÜMÖRLER	**HİSTOLOJİK VARYANTLAR**
Yassı Hücreli Karsinom	Papiller Karsinom Şeffaf Hücreli Karsinom Küçük Hücreli Karsinom Bazaloid Karsinom
Küçük Hücreli Karsinom	Kombine Küçük Hücreli Karsinom
Adenokarsinom	Preinvaziv Lezyonlar • Atipik Adenomatöz Hiperplazi • Adenokarsinoma İn Situ Minimal İnvaziv Adenokarsinoma İnvaziv Adenokarsinoma • Lepidik Predominant • Asiner Predominant • Papiller Predominant • Mikropapiller Predominant • Solid Predominant ve Müsin Salgılayan İnvaziv Adenokarsinoma Varyantları • İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom • Kolloid • Fetal • Enterik
Büyük Hücreli Karsinom	Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom Kombine Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom Bazaloid Karsinom Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom Şeffaf Hücreli Karsinom Rabdoid Fenotip Gösteren Büyük Hücreli Karsinom
Adenoskuamöz Karsinom	
Sarkomatoid Karsinom	Pleomorfik Karsinom İğsi Hücreli Karsinom Dev Hücreli Karsinom Karsinosarkom Pulmoner Blastom
Karsinoid Tümör	Tipik Karsinoid Atipik Karsinoid
Tükrük Bezi Tipi Karsinomlar	Mukoepidermoid Karsinom Adenoid Kistik Karsinom Epitelyal-Myoepitelyal Karsinom

2004 DSÖ AK sınıflaması tümörün morfolojik özelliklerini baz almaktadır. Tümör tanısı ve tiplendirmesi için klasik hematoksileneozin boyama kesitlerinin incelenmesi temeldir. Bunun yanında konvansiyonel ışık mikroskopisi, immünohistokimyasal incelemeler ve moleküler incelemeler de sıklıkla kullanılmaktadır. DSÖ sınıflamasında AK tipleri arasında en çok revizyon yapılmasına gerek duyulan grup adenokarsinomlardır. Bu tip içinde sınıflanan bronkoalveoler karsinomlar, pulmoner alveoler intraepitelyal neoplazi spektrumundaki konumları nedeniyle yeniden gözden geçirilerek, bu tümörler için biyolojik davranışlarını daha iyi yansıtabilecek değişikliklere gereksinim duyulmuştur (21).

Multidisipliner bir uzman grubu tarafından 2011 yılında akciğer adenokarsinomlarında yeni bir sınıflama önerisi getirilmiştir. Bronkoalveoler adenokarsinom terimi, oldukça geniş bir tümör grubunu kapsaması nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Bronkoalveoler karsinom 5 gruba ayrılmıştır; adenokarsinoma in situ, minimal invaziv adenokarsinoma, lepidik predominant adenokarsinoma, invaziv müsinöz adenokarsinoma ve predominant invaziv nonmüsinöz lepidik adenokarsinoma (22).

2.5.3 Klinik

Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlasında başvuru esnasında semptom vardır. %27'sinin primer tümör ile ilgili şikayetleri olduğu, %27'sinin iştahsızlık kilo kaybı gibi nonspesfik belirtiler gösterdiği ve %32'sinin ise metastaz düşündürecek yakınmalar tanımladığı bildirilmiştir. Hastaların %6'sında ise herhangi bir şikayet yoktur (23). AK 'li hastalarda saptanan yakınmalar ve bulgular 4 grupta incelenebilir.

A. İntratorasik pulmoner semptomlar; öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi en sık izlenen primer tümör ile ilgili yakınmalardır. Ayrıca tümör hastalarda hava yolu obtrüksiyonuna yol açarak stridor, ronküs, atelektazi, pnömoni, abse gibi bulgulara yol açabilir (24).

B. İntratorasik ekstrapulmoner septomlar; AK'nin intratorasik yayılımı, komşuluk yoluyla invazyona ve lenfatik yayılıma bağlı olarak meydana gelir.

Sonuçta sinirler, göğüs duvarı, plevra, vasküler yapılar ve toraks içi organlar tutulabilir. Frenik sinir tutulumu ile diyafram paralizisi; brakiyal pleksus tutulumu ile kolda kuvvet kaybı, ağrı, kaslarda atrofi; göğüs duvarı ve plevra tutulumu ile göğüs ağrısı; vasküler yapıların tutulumu ile Vena Kava Süperior Sendromu ve kalp tamponadı; özofagus tutulumu ile de disfaji gibi yakınmalar ortaya çıkabilir (25).

C. Ekstratorasik semptomlar; AK 'li hastaların yaklaşık 1/3'ü başvuru anaında toraks dışı yayılıma bağlı bulgulara sahiptir. Uzak metastazların en sık olduğu bölgeler kemikler, karaciğer, beyin, sürrenal bezler, deri ve lenf bezleridir. Lokalize ağrı, serum kalsiyum ve alkalen fosfataz yüksekliği kemik metastazını düşündürür. Sürrenal bez metastazını düşündürecek spesifik bir bulgu yoktur. Epigastrik ağrı, iştahsızlık, serum transaminaz düzeylerinde yükseklik karaciğer metastazını akla getirmelidir. Başvuru sırasında hastaların %10'unda beyin metastazı saptanır. Baş ağrısı, bulantı-kusma, nörolojik bulgular, kişilik değişikliği beyin metastazlarında izlenen bulgulardır (25).

D. Paraneoplastik sendromlar; AK'li hastaların %10'undan fazlasında izlenir. Paraneoplastik sendromlar; primer tümör veya metastatik hastalıkla direkt ilişkisi olmayan bulgu ve yakınmaları kapsar. Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar, hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı, Cushing Sendromu, Eaton-Lambert Sendromu, nöropati, ensefalomyelit, hipoürisemi, glomerülonefrit, trombositoz, lökositoz, dermatomyozit, sistemik lupus eritematozus, polimyozit, hipertrikoz, eritrodermi, tromboflebit olarak sayılabilir (23).

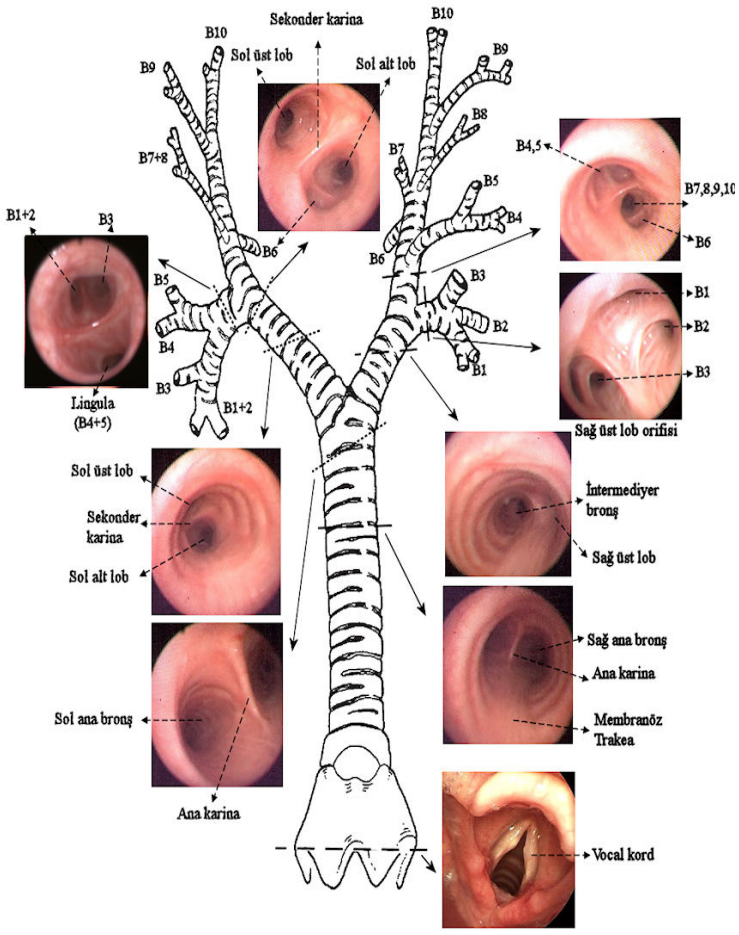
2.5.4 Tanı

Akciğer kanserinde erken dönemde cerrahi tedavi ile uzun süreli sağkalım elde edilebilir ve bu oran 5 yıllık yaklaşık %75 civarındadır. Kanserden ölümler ise genellikle uzak metastazlar nedeni ile olmaktadır. AK'de uzun sağkalım süreleri elde etmek için erken evrede tanı konulması ve tedavinin planlanması koşuldur (26).

Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri: Akciğer kanserinde radyolojik tetkikler tanı, evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmek için uygulanır. Bu amaçla;

konvansiyonel grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme, radyoizotop incelemeler, pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) ve ultrasonografi kullanılabilir. AK'ne spesifik laboratuar testi yoktur. Ancak anemi, eozinofili, lökositoz sıktır. AK'ne özgü bir tümör belirteci de saptanamamıştır (27).

Girişimsel Tanı Yöntemleri: Girişimsel tanı yöntemleri tümörün lokalizasyonuna ve hastanın onayına göre belirlenir. Uygun şartlarda transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB), torasentez, bronkoskopi, bronş lavajı, transbronşial fırçalama, transbronşial iğne aspirasyonu, endobronşial ultrasonografi, skalen ve supraklaviküler lenf bezi biyopsisi, mediastinoskopi, mediastinotomi, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ve torakotomi tanısal amaçla tercih edilebilen girişimlerdir. Göğüs duvarına komşu lezyonlarda transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi yeterli iken santral tümörü olan ve muhtemel endobronşiyal lezyon bulunan hastalarda ilk olarak bronkoskopi tercih edilir (28).



Şekil 2.5. Bronkoskopide segment orifislerinin görünümü ve trakeobronşial dallanma

2.5.5 Evreleme

Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör hastalığın evresi olup bunu hücre tipi izler. AK'nin evrelemesinde kullanılan TNM (T: primer tümör; N: bölgesel lenf nodları; M: uzak metastaz) sistemi tanı anında hastalığın yaygınlığını gösteren bir rehberdir. KHDAK'nde uzun sağkalım elde edilen hastalar, cerrahi tedavi uygulanan erken evre hastalardır. Bu nedenle cerrahi öncesi hasta seçiminde doğru evreleme koşuldur (29).

Günümüzde AK evrelemesinde Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği'nin (International Association for the Study of Lung Cancer-IASLC) yapmış olduğu ve 2009 yılında yayınlanan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu çalışmada küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) ve karsinoid tümörlerde de TNM evreleme sisteminin uygunluğu gösterilmiş, tedavi ve prognozun öngörülmesinde kullanılması önerilmiştir (29).

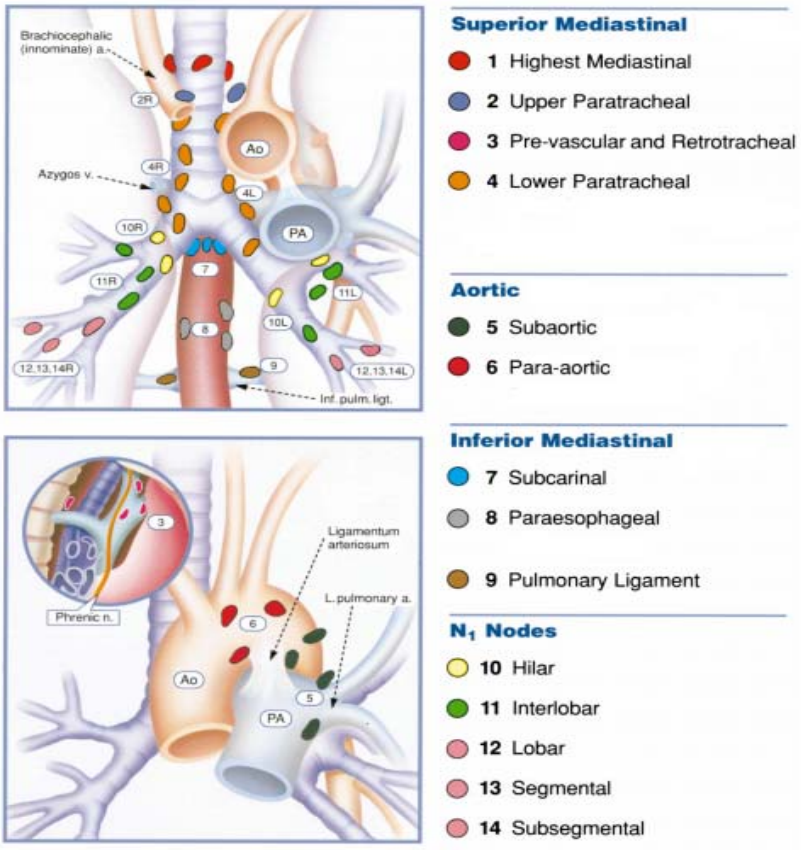
Akciğer kanseri tanısı ile tedavi edilen hastalarda kimi zaman farklı sonuçlanan evrelemeler yapılır. Bunlar klinik evreleme, patolojik evreleme, cerrahi evreleme, tedavi sonrası yeniden evreleme ve otopsi evrelemesi olarak sınıflandırılabilir.

Tablo 2.3. T evre

T-Primer Tümör	
Tx	Primer tümör belirlenemez veya balgam ya da bronşiyal lavajdaki malign hücrelerin varlığı ile kanıtlanan ancak görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopi ile izlenemeyen tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	İn-situ karsinom
T1	En büyük boyutu 3 cm veya daha az, akciğer ya da viseral plevra ile çevrelenen, lobar bronştan daha proksimal bronkoskopik invazyon bulgusu olmayan tümör (yani ana bronşta yerleşmemiş)
T1a	En büyük boyutu 2 cm veya daha az tümör
T1b	2 cm'den büyük olan ancak en büyük boyutu 3 cm'den fazla olmayan tümör
T2	3 cm'den büyük olan ancak 7 cm'yi aşmayan ya da aşağıdaki özelliklerden herhangi birisine sahip tümör • Ana bronşu tutan, karinaya 2 cm'den daha uzak • Viseral plevrayı invaze eden • Tüm akciğeri tutmayan, hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan tümör
T2a	En büyük boyutu 3 cm'den fazla ancak 5 cm'yi aşmayan tümör
T2b	En büyük boyutu 5 cm'den fazla ancak 7 cm'yi aşmayan tümör
T3	7 cm'den daha büyük ya da aşağıdakilerden herhangi birisini direkt olarak invaze eden tümör: göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafram, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard ya da ana bronşta bulunan ve karinayı tutmaksızın karinaya 2 cm'den daha az mesafedeki tümör; ya da tüm akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni veya aynı lobda primer tümörle birlikte bir veya daha fazla nodül
T4	Aşağıdakilerin herhangi birisini tutan herhangi bir büyüklükteki tümör: mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina; primere göre farklı bir ipsilateral lobdaki ayrı tümör nodülleri

Tablo 2.4. N evre

N- Bölgesel Lenf Nodları	
Nx	Bölgesel lenf nodları belirlenemiyor
N0	Herhangi bir bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodları ve intrapulmoner nodlarda metastaz, direkt yayılım ile tutulum dahil
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodu metastazı



Şekil 2.6. IASLC lenf nodu bölgeleri

Tablo 2.5. M evre

M-Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Kontralateral bir lobda ayrı tümöral nodül veya nodüller, tümör ile birlikte plevral nodüller veya malign plevral ya da perikardiyal efüzyon
M1b	Uzak organ metastazı

Tablo 2.6. Evreler

Evre Gruplama	
Okült Karsinom	Tx N0 M0
Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1A	T1a,b N0 M0
Evre 1B	T2a N0 M0
Evre 2A	T1a,b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
Evre 2B	T2b N1 M0 T3 N0 M0
Evre 3A	T1a,b N2 M0 T2a,b N2 M0 T3 N1,2 M0 T4 N0,1 M0
Evre 3B	T4 N2 M0 Herhangi T N3 M0
Evre 4	Herhangi T Herhangi N M1

2.5.6 Tedavi

Tedavi planı yapılırken AK doğru evrelenmeli, mediastinal tutulum ve uzak metastazlar net olarak ortaya konmalıdır.

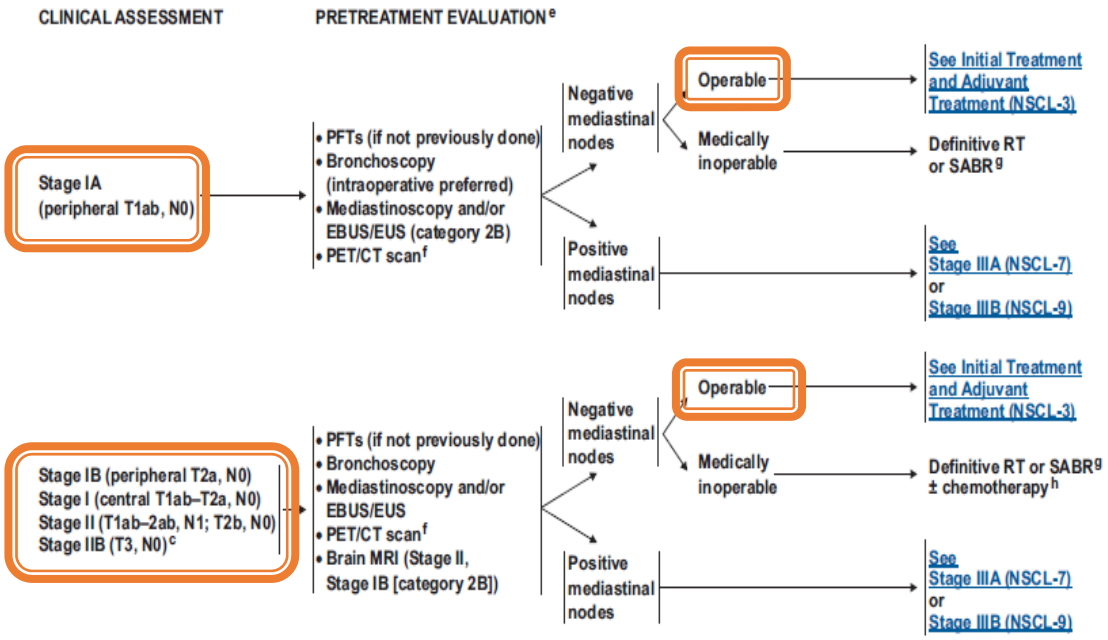
Hastalık tanı konulduğunda yüksek oranda ileri evrededir. Akciğerde sınırlı lezyonu olan hastalarda cerrahi, primer ve en etkili tedavi şeklidir. Temel amaç komplet rezeksiyondur. Geride tümör bırakılan rezeksiyonlar, hastaların yaşam kalitesini bozar, ek komorbidite getirir, KT ve RT'nin potansiyel faydalarını geciktirir.

Cerrahi kararı sınırda olan hastalarda, tümör boyutlarını küçültüp rezektabiliteyi sağlamak, mikrometastatik hastalık tedavisi ve doku kaybını en aza indirmek amacıyla neoadjuvan KT uygulanabilir. Ayrıca tümörün vereceği yanıt da değerlendirilmiş olur. Lokal ileri evre ve rezeksiyon uygulanabilecek hastalarda neoadjuvan tedavi uygulaması sonrası yeterli küçülme sağlanır ise cerrahi tedavi definitif kemoradyoterapiye (KRT) alternatiftir. Neoadjuvan RT ise tümör boyutlarını küçültür, lokal kontrol sağlar, operasyonda cerrahi sınırları negatifleştirir

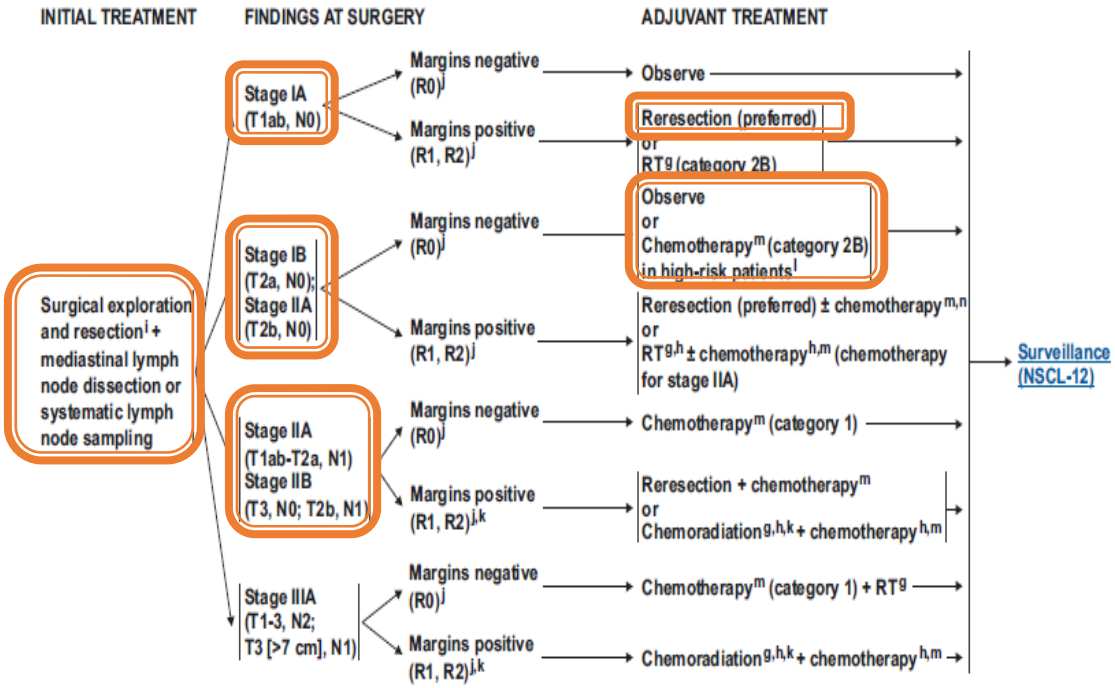
ve tümör yayılımını engeller. Hastaların genel durumları operasyon öncesinde daha iyi olduğundan bu tedaviler postoperatif tedavilere oranla daha iyi tolere edilirler. Fakat gerçek patolojik evrenin belirlenememesi, cerrahinin ertelenmesine bağlı progresyon ve uzak metastaz riskinde artış, cevapsız hastalarda hastalığın ilerleyerek unrezektabl hale gelmesi, cerrahinin zorlaşması ve komplikasyonlarının artması gibi dezavantajları da mevcuttur (30).

Erken evre olarak nitelenen Evre1 ve 2'de temel tedavi cerrahidir. Fakat bu grup tüm hastaların yalnızca %25'ini oluşturmaktadır. RT küratif ya da palyatif amaçla tek başına ya da diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılabilen lokal bir tedavidir. Çeşitli komorbid sebepler nedeni ile opere edilemeyecek hastalara RT uygulananabilir. Cerrahi uygulanamayan küçük tümörlerde primer tedavi olarak, cerrahi sonrasında adjuvan amaçla, opere edilemeyen ve uzak metastazı olmayan hastalarda KT ile birlikte, klinik hastalık şüphesi olan durumlarda proflaktik veya ileri evre hastalıkta palyasyon amaçlı kullanılabilir (31).

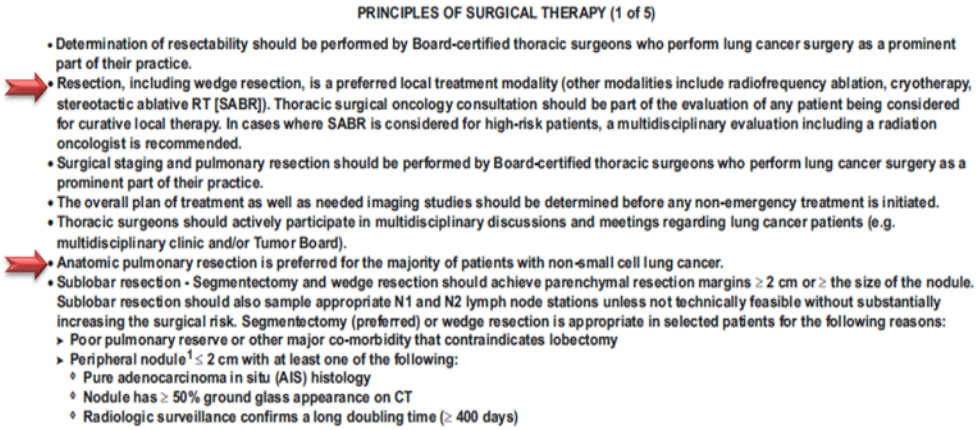
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberinde de erken evre KHDAK için tedavi algoritması; tanı ve tümörün operabilitesinin belirlenmesinden sonra cerrahi tedavi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile başlar.



Şekil 2.7. NCCN rehberi erken evre KHDAK tedavi algoritması (32)



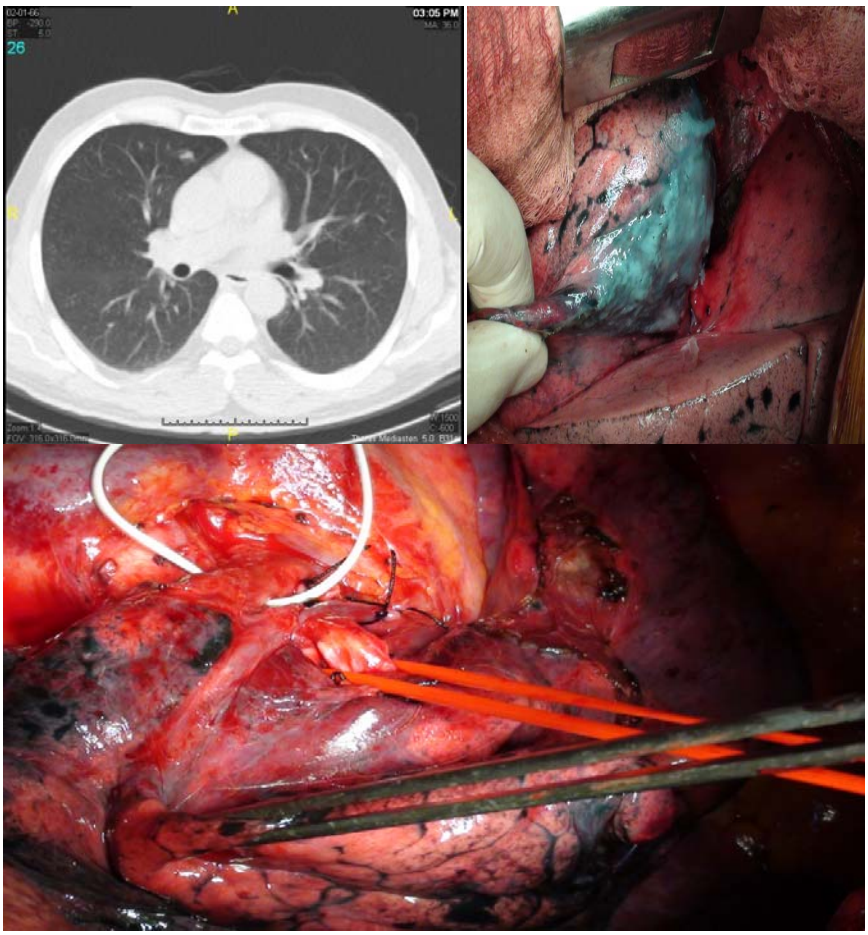
Şekil 2.8. NCCN rehberi erken evre KHDAK tedavi algoritması (devam) (32)



Şekil 2.9. NCCN rehberi; cerrahi tedavi prensipleri (32)

Bu algoritmada; wedge rezeksiyonu da kapsayan cerrahi rezeksiyon prosedürlerinin ilk tercih edilecek lokal tedavi seçenekleri arasında olduğu belirtilmiştir. KHDAK hastalarında; anatomik pulmoner rezeksiyon yapılması tercihtir. Fakat seçilmiş hastalarda (pulmoner rezervi zayıf, komorbid hastalıklardan dolayı lobektomiyi tolere edemeyecek durumda olan) ve seçilmiş tümörlerde; (≤2 cm periferik nodül, akarsinoma in situ, BT'de buzlu cam dansitesi oranı ≥%50, radyolojik takipte hacmin 2 katına çıkma süresi >400 gün) N1 ve N2 hastalık

olmadığı kanıtlanmış ise cerrahi sınırın tümöre uzaklığı ≥2 cm ya da ≥ tümör çapı olması koşulu ile segmentektomi veya wedge rezeksiyon tercih edilebilir (32).



Şekil 2.10. Kliniğimizde hibrid rezeksiyon tekniği ile sağ üst lob anterior segmentektomi uygulanmış hastanın preoperatif BT ve intraoperatif görüntüleri

(patoloji: Minimal İnvaziv Adenokarsinom)

2.6. SUBLOBAR REZEKSİYONLAR

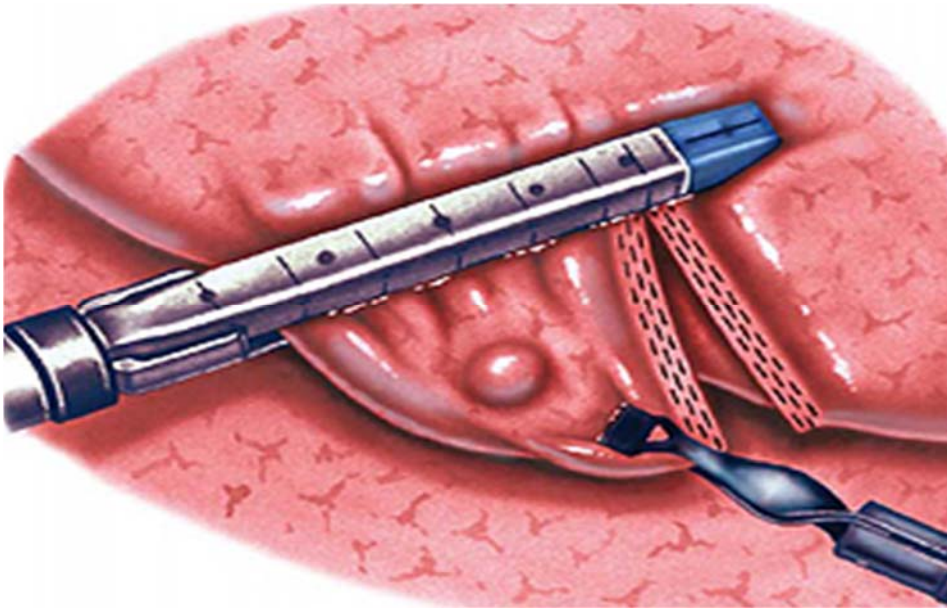
Anatomik segmentektomi de, nonanatomik wedge rezeksiyon da aynı "sublobar sınırlı rezeksiyon" tanımı altında değerlendirilmektedir. SR ilk olarak benign akciğer hastalıkları için tanımlansa da akciğer kanserindeki geçmişi 30 yıldan eskiye dayanır. İlk segment rezeksiyon tekniği 1939'da Belsey ve Churchill tarafından tanımlanmıştır (3). Tarihsel olarak segmentektomi/wedge rezeksiyonların sonuçlarını

değerlendiren çalışmalar meme kanserinde lumpektomi sonuçlarının radikal mastektomi ile karşılaştırılabilir düzeyde olmasının saptanmasından sonra başlamıştır.

Bu konuda cevabı tartışmaya açık olan sorular vardır: Eğer lobektomi pnömonektomiye göre daha az travma yarattığından dolayı tercih ediliyorsa, neden burada durmak gereklidir? Cerrahi etki SR uygulanarak neden daha da düşürülmesin? SR hastanın solunumunu kötü yönde daha az etkileyecek ve (en azından wedge rezeksiyon gibi) teknik olarak daha basit, ideal olarak minimal invaziv cerrahi yaklaşımı tamamlayan operasyonlarsa neden yaygınlaşmasın?

Buna karşılık karşıt görüş, eğer daha az bir kısım rezeke edilirse, operasyonun onkolojik yeterliliği riske atılmış olabilecek ve hastalığın yetersiz tedavisi daha azalmış bir morbiditenin önüne geçebilecektir.

Görüldüğü üzere; yıllar içinde lobektominin, pnomonektomi yerine kullanılması gibi SR da uygun çalışmalar sonrasında yaygın kullanıma girebilirler. En yaygın olan nonanatomik, sınırlı pulmoner rezeksiyon wedge rezeksiyondur. Bu teknik; akciğerlerin 1/3 dış kısmındaki, apeksteki, fissürdeki veya bazal akciğerin kenarlarındaki lezyonlar için en uygun yöntemdir. Bu bölgeler kabaca wedge rezeksiyon uygulanan temel noktalar olsa da, klasik kriterlere uymayan daha derin yerleşimli lezyonlarda bile wedge rezeksiyon başarıyla uygulanabilir. Yapılan rezeksiyon lobun büyük kısmını çıkarıyor veya kalan akciğer parankimini tehlikeye sokuyorsa sublobar rezeksiyon kararı gözden geçirilmelidir.



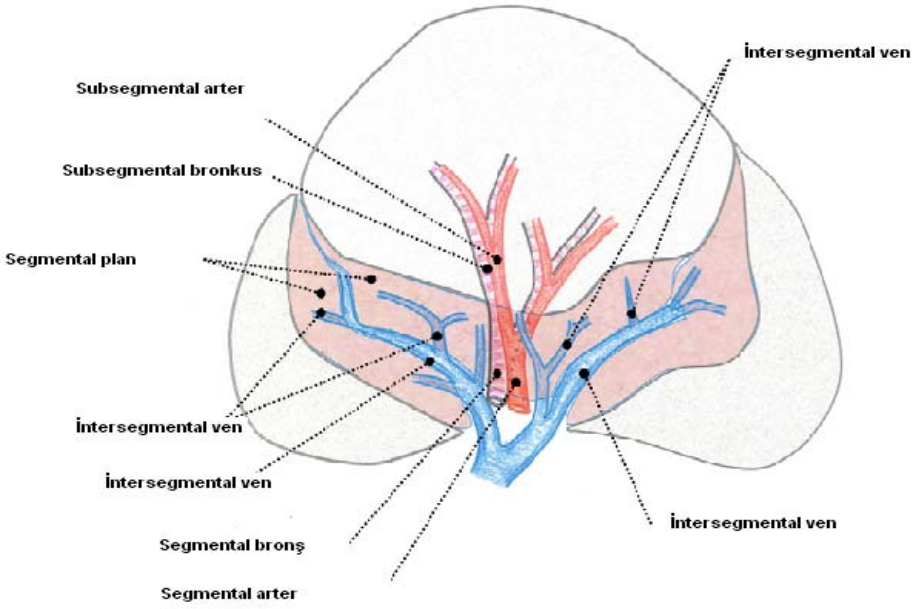
Şekil 2.11. Stapler yardımı ile gerçekleştirilen wedge rezeksiyon

Wedge rezeksiyon uygulanabilirliği ve basit olması nedeni ile çok sık tercih edilse de, segmentektomi genellikle teknik olarak lobektomiden daha komplekstir. Üç boyutlu BT ve anjiografi, pulmoner arteryal ve venöz dallanmayı anlamak ve operasyon öncesinde güvenli cerrahi sınır planını oluşturmak için faydalı olabilir. İntersegmental ve intrasegmental ven dağılımını anlamak diseksiyonu kolaylaştırabilir. Segmental sınırı gözümüzde canlandırmak, şişirme-söndürme hattını oluşturmak için etkilenmiş segmenti şişirtmek parankim koruyucu AK cerrahisinde standart olmaya başlamıştır (33).

Son yıllarda, BT tekniklerindeki ilerlemeye bağlı olarak küçük ve buzlu cam dansitesindeki AK'nin tanısı artış göstermiştir. Bu tür malignitelerin prognozunun sublobar rezeksiyon ile lobektomiye eşdeğer olabileceği bildirilmektedir (34). Eğer tümör küçük ve subplevral yerleşimli ise, küçük hacimli akciğer dokusunun çıkarıldığı, daha az invaziv olan wedge rezeksiyon kabul edilebilir bir yöntem olabilir. Ancak birçok AK ve derin parankimal nodüller için yeterli değildir. Segmentektomi ise yeterli cerrahi sınırı sağlamak için bu gibi durumlarda tercih edilmelidir.

Lobektomide, lober anatominin ayrımı daha basittir. Buna karşılık segmentektomi daha komplekstir. Özellikle parankim içerisinde bitişik segmentler

arasındaki subsegmental fissürleri net sınırlarla ayırmak zor olabilir. Buna ek olarak hedef hastalık malign tümör ise yeterli ve güvenli cerrahi sınır sağlamak gereklidir. Torakoskopik cerrahide, bir elin göğüs boşluğuna doğrudan girişi kabul edilemez. Palpasyon ve açık görüş imkanı olmadığından operasyona net bir anatomik anlayış ile devam etmek esastır. Torakotomide ise tümör doğrudan tutularak yeterli cerrahi sınır diseksiyonu palpasyon ile yapılabilmektedir.



Şekil 2.12. İntersegmental plan ve bronkovasküler dallanma

Akciğer segmentleri temel olarak periferik bronşların çevresinde uzanır. Sağ akciğer 10 (üst lob: 3, orta lob: 2, alt lob: 5), sol akciğer 8 segmenttir (üst lob: 4, alt lob: 4). Her segment kendi içerisinde farklı morfoloji, boyut ve damarlanma yapısına sahiptir ve kişiler arasında varyasyonlar olabilir. Bilateral alt loblar genellikle süperior ve kalan alanı paylaşan bazal segmentlere ayrılırken; sol üst lob, üst ve lingula olarak ayrılır. Lobların ayrışması genellikle bu bölümler arasında gözlendiği gibi olur, anatomi nispeten basit ve kolay anlaşılır. Bu nedenle VATS ile segmentektomiler daha çok bu segmentlerin planı boyunca yapılmıştır (35). Sorun diğer segmentlerin rezeksiyonlarında yatmaktadır. Bu sebeple; işlemi planlamak ve doğru bir şekilde gerçekleştirmek için anatomik yapılara hakim olmak önemlidir (36). Özellikle torakoskopik cerrahide palpasyonun rehberlik eksikliği sorununu çözmek için klinik olarak kullanılan çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan bir

tanesi, hilustan pulmoner arter ve bronşu ayırdıktan sonra akciğer parankiminin kabaca çıkarılmasına dayanan nonanatomik segmentektomidir. Bununla birlikte tek başına bu yöntemin tüm segment rezeksiyonlarını karşılaması mümkün değildir. Segmental bronşun sonraki dalına subsegmental bronş adı verilir. Subsegmentlerin torakoskopik rezeksiyonu yeni yeni yapılmaya başlanmıştır. Böylece anatomik segmentektomi için gerekli olan anatomik planı ve diseksiyon tekniklerini anlama gerekliliği daha çok önem kazanmıştır (37).

2.6.1 Vasküler Yapıları İyi Bilmenin Önemi

Son yıllarda BT sistemlerindeki gelişmeler sayesinde, sadece iş yerinde değil kişisel bilgisayarlarda da üç boyutlu görüntüleri kolayca işlemek mümkün hale gelmiştir. Bu görüntüleri kullanarak her hastanın bireysel anatomisini anlayabilir, arter ve venlerin seyrini belirleyerek operasyonları gerçekleştirebiliriz (38). Bu görüntüler idealdir fakat zaman alır. Göğüs cerrahları ise akciğerin temel anatomisini bilirler ve aşırı kompleks görüntülere her zaman ihtiyaçları yoktur.

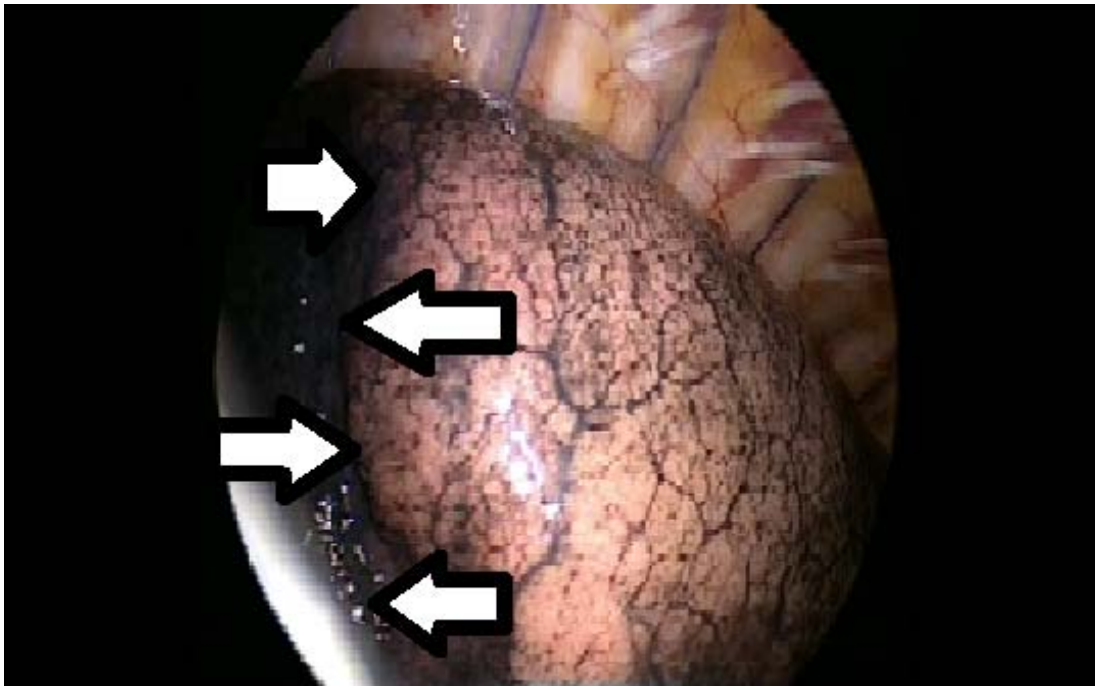
Alt lob süperior segment arteri hilusta lokalizedir, tespiti ve diseksiyonu nispeten kolaydır. Ancak arteryal dallar akciğer parankimine gömülü olarak bulunur ve bazen yakın parankim alanını korumak için perifere kadar ayırmak gerekebilir. Ayrıca birçok vakada bir segmente giden birden fazla arteryal dal bulunur. Bu gibi durumlarda ayrıntıları gözlemlemek, segment morfolojisini öğrenmek ve sorunsuz bir operasyon gerçekleştirmek için kontrastlı BT faydalıdır. Bir segmental arter normalde bir segmental bronşa eşlik eder. Burada ilgili arterin komplet divizyonu tamamlandıktan sonra, segmental bronş çevre dokudan daha kolay serbestlenip köküne inilebilir.

Segmentin içindeki venöz dallar, intersegmental dallar ile birleşerek hilusa dönerler. Segmentektomide bu intersegmental ve intrasegmental dalları anlamak çok önemlidir. Parankim bu venler boyunca diseke edilerek identifiye edilir. İntrasegmental venlerin divizyonu segmental sınırın belirlenmesine olanak sağlar ve intersegmental diseksiyonu kolaylaştırır.

2.6.2 Cerrahi Sınır

Yeterli cerrahi sınır, başarılı bir segmentektomi için esastır. Segmentektomilerde sadece vasküler yapıları tanımlamak yeterli değildir. Bunu yaparken rezeksiyon genişliğine de karar vermek gerekir. Segmentektomi boyunca akciğer tümöre 2 cm mesafe ile rezeke edilmelidir. Bu nedenle operasyon öncesinde uygun radyolojik metod ile tümör yakınındaki damar ve bronşlar tespit edilmelidir (39). Yüksek rezolüsyonlu BT'ye dayalı bir çalışmada; T1aN0M0 KHDAK'nin yaklaşık %30'unun bir segmentin dışına çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle; sadece intersegmental ven ve şişirme-söndürme hattı boyunca diseksiyon yapılarak yeterli cerrahi sınır elde edilemeyebilir (40). Tek segment rezeksiyonu ile sınırı korumak zor ise birleşik segmetlere genişletilmiş parankim rezeksiyonu uygulanabilir. İntraoperatif olarak eş zamanlı izlem ya da palpasyon ile rezeksiyon sınırları belirlenebilir.

Segmentektominin temeli, ilgili bronşu ortaya çıkarıp ayırdıktan sonra çevre parankim dokusunun diseke edilmesine dayanır. Okada ve ark. intersegmental planı gözlemlemede selektif olarak seçilen segmentin jet ventilasyon ile şişirilmesinin güvenli operasyon alanının belirlenmesinde faydalı bir yaklaşım olduğunu bildirmişlerdir (41). Etkilenen segmentin şişirilmesi sadece sınırın gözle görülmesine olanak sağlamaz, aynı zamanda rezeke edilecek akciğerin morfolojisini, parankim alanının büyüklüğünü de gösterir. Torakotomi ile geleneksel segmentektomide, intersegmental sınır ilgili bronşun identifikasyonu ve şişirme-söndürme manevrası ile belirlenir. Jet ventilasyon ve etkilenen bölümün şişirilmesi metodu torakoskopik cerrahi ya da mini torakotomide de fayda sağlar. Fakat bu yöntem bronkoskopik manevra için bir asistans gerektirir. Kamiyoshihara ve ark. ameliyat sahasında bronşun içerisine yerleştirilen bir kelebek iğne ile segmenti şişirmenin kullanışlı olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak bu yaklaşımda hassasiyet gösterilmelidir çünkü hava embolisine sebep olabileceği bildirilmiştir (42). Ek olarak operasyon sırasında bronkoskop ile küçük bronşlara yada subsegmental bronşlara girmek zordur ve efektif olmayabilir. Bu nedenle özellikle küçük çaplı bronşlarda belirlenecek parankim sahasını şişik tutabilmek için bronş bağlanarak bloke edilebilir. Bu yöntem şişirme sonrası hızlı bir şekilde gerçekleştirilemez, bundan dolayı etkilenen segment kısmen sönük kalabilir.



Şekil 2.13. Torakoskopik segmetektomide şişirme-söndürme hattı

Oizumi ve ark. yaptıkları çalışmada modifiye Roeder düğümü kullanarak akciğer ventilasyonu sırasında bronşu hızlı ve etkili bir şekilde bağladıklarını bildirmişlerdir. Bu metod ekipman gerektirmemesi ve fazla zaman almaması nedeni ile basittir ve yaygın hale gelebilir (43).

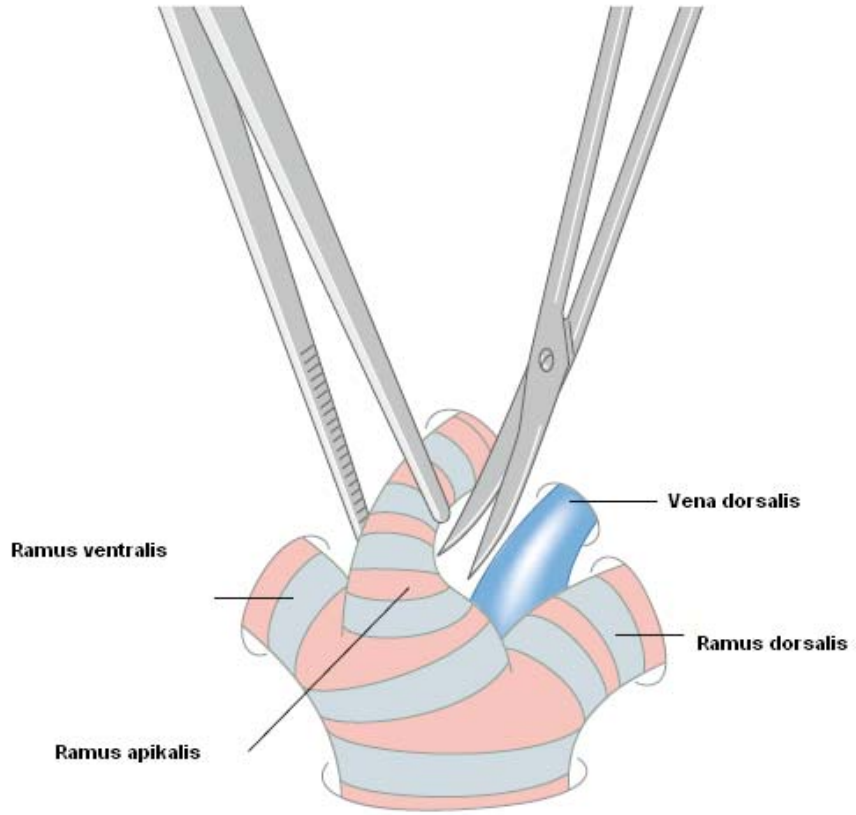
2.6.3 İntersegmental Venler

İntersegmental venler diseksiyonda önemli rehberlerdir. İntersegmental venlerin dallarıyla beraber diseksiyonu, intersegmental diseksiyonu kolaylaştırır. Parankimin derininde yerleşmiş olan segmental arter ve bronşa ulaşmak zor olduğunda, intersegmental ven boyunca parankimi diseke etmek hedef bronşa ulaşmamızı kolaylaştırır. Örneğin; alt lob laterobazal veya posterobazal segmentektomilerde bronş interlober alanın derininde kalmaktadır. Bu durumda süperior ve bazal segmentler arasındaki süperior ven boyunca parankim diseke edilerek, posterior yaklaşım ile bronşa ulaşılabilir. Bir kez bronşa ulaşıldığında şişirme-söndürme manevraları ile rezeksiyon sınırı elde edilir. Bu manevralar

önceden beri en zor segmentektomiler olarak belirtilen bazal segmentektomilerde diseksiyonu kolaylaştırır ve operasyon süresini azaltır. Bu nedenle şişirme-söndürme hattının gözle görülmesi ve intersegmental venlerin diseksiyonu, intersegmental diseksiyonu gerçekleştirmek için en kritik manevralardır (44).

2.6.4 Bronş ve Distal Kökün Kaldırılması

Kesilecek segmental bronşun distal kökü kaldırılır. Bronşun distali periferal yönde askı ile dönülür, bu manevra güdüğün hilustan uzaklaşmasını sağlar ve segmentin hiler kısmının diseksiyonunu kolaylaştırır. Aynı zamanda distal güdüğün kaldırılması segmente giden kesilecek ven dallarını ortaya çıkarır. Ven dallarının kesilmesi bronş güdüğünün ve her iki yanındaki şişirme-söndürme hattı boyunca elektrokoter ile kesilecek olan akciğer parankiminin havaya kalkmasına izin verir. Bundan sonra akciğer parankimi şişirme-söndürme hattının periferinden, segment sınırı boyunca, rezeksiyonu kolaylaştırmak için çeşitli yönlerden kesilir (39).



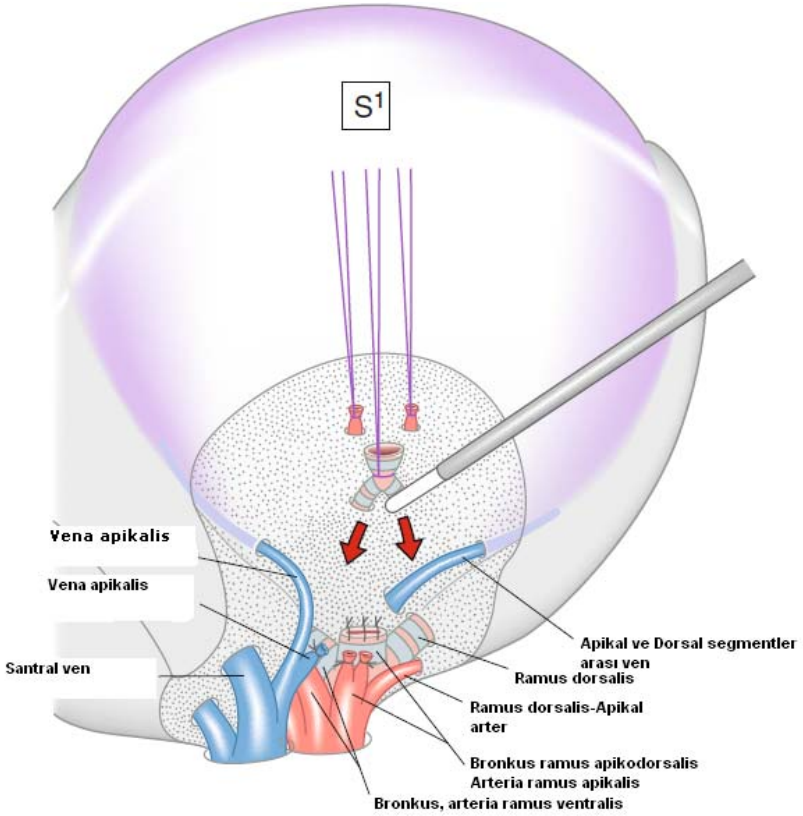
Şekil 2.14. Segment bronşunun ayrılması



Şekil 2.15. İntersegmental planda segment bronşunun kesilmiş görünümü

2.6.5 İntersegmental Plan Boyunca Diseksiyon

Okada ve ark. bronkoskopi ile seçici jet ventilasyon kullanarak segmentektomi sırasında intersegmental planı ayırdıklarını bildirmişlerdir. Bu şekilde çıkarılması planlanan kısım şişirilir ve korunması planlanan kısım sönük kalır. Bu teknik geleneksel yöntemle tamamen zıt ve 2 segment arasındaki sınırın açık olarak görülmesini sağlayan bir tekniktir. Torakoskopik cerrahide diğer loblara ve segmentlere başka bir aletle basmaya gerek kalmadan gerçekten iyi bir cerrahi sınır elde edilebilir. Buna ek olarak, anatomik segmental planın koter ile rezeksiyonu istenmeyen rekürren lokal nüksleri azaltabilir ve komşu akciğer bölümlerinin tam bir genişleme sağlamasından dolayı maksimal akciğer fonksiyonu ile sonuçlanır (39).



Şekil 2.16. İntersegmental plan

Segmental bronş izole edildikten sonra bir asistan hedeflenen segmental bronşa çift lümenli endotrakeal tüpün içinden 3,5 mm ince bir bronkoskop yerleştirir. Bronkoskopun üzerindeki ışık cerrahi sahada görülebilir ve cerrah bu ışığı rehberlik etmek için kullanabilir. Hastalıklı segment şişmiş olarak görünürken, korunacak segmentler sönük görünür ve bu hatta kalan parankim anatomik intersegmental planı ifade eder. Eğer birden fazla segment çıkarılacak ise bronkoskop ile selektif olarak her bir segmente girilir ve şişirilir.

2.6.6 Lenf Nodu Diseksiyonu

Lenf nodu diseksiyonu segmentektomide önemli rol oynar. Rena ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, evre 2A hastalarda lenf nodu metastazı (patolojik N1) sıklığı %13 olarak belirtilmiştir. PET-BT; N0 evre gösterse dahi patolojik evreleme

yapılmalıdır çünkü PET-BT lenf nodlarında 4 mm'den küçük metastazları tespit edemez (45).

Segmental rezeksiyondan sonra, segmental bronş ve damarlar identifiye edildiğinde, basit ve güvenli iken 10, 11, 12 numaralı lenf nodları diseke edilmelidir. Bununla birlikte korunmuş segmentten 13 numaralı lenf nodunun diseksiyonu tartışmalıdır. Bu soruya yanıt bulmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Segmentler anterior ve posterior olarak ayrıldığında segmental lenf nodunun (13 numara) posterior segmentlerde metastatik olma olasılığı yüksek izlenmiştir. Fakat anterior segmentlerde lokalize tümörlerde metastaz sadece anterior segmentlerin lenf noduna olmaz, posterior segment bronşlarının etrafına da olabilir. Bu bulgu lenfatik drenajın sadece kendi segmental lenf nodlarına değil aynı zamanda posterior segmental lenf nodlarına da olabileceğini göstermektedir. N2 hastalıkta skip metastaz sıklığı çeşitli yayınlarda %20-40 olarak verilmiştir. Bunun sebebi segmentlerin sadece kendi lenf nodlarına değil aynı zamanda mediastinal lenf nodlarına drene olması olabilir. Bu nedenle mediastinal lenf nodları, hiler lenf nodları frozen incelemesinde negatif gelse dahi diseke edilmelidir. Sonuç olarak, en azından lob spesifik mediastinal lenf nodları segmentektomide diseke edilmelidir (46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

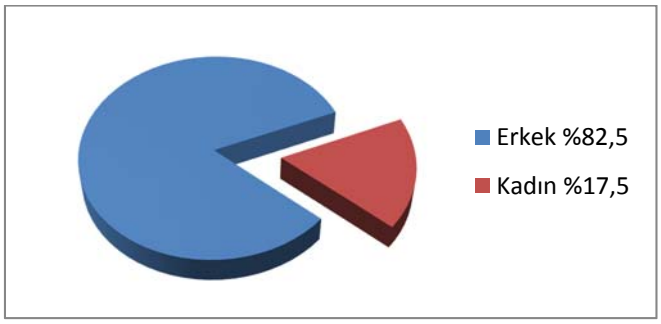
AÜTF Etik Kurulu'ndan onay alınarak, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2001 – Ağustos 2013 tarihleri arasında KHDAK tanısı veya ön tanısı ile sublobar rezeksiyon uygulanan toplam 94 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan 15'i toraks duvarı invazyonu, 2'si T4 tümör olması (1 hasta vena kava süperior rezeksiyonu, 1 hasta aynı taraf farklı lobda metastatik nodüle multiple wedge rezeksiyon) nedeniyle genişletilmiş rezeksiyon uygulanması ve ileri evre olmasından dolayı, 3'ü uzun dönem patoloji takibinde mediastinal lenf nodu pozitifliği saptanması (N2) ve ileri evre olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 5 hasta karsinoid tümör, 3 hasta inflamatuvar myofibroblastik tümör, 1 hasta mukoepidermoid karsinom, 1 hasta lokalize fibröz tümör ve 1 hasta malign mezenşimal tümör olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Toplamda kriterlere uyan 63 hasta çalışmaya dahil edildi.

Olguların tümü anamnez, fizik muayene, solunum fonksiyon testleri (SFT), elektrokardiyografi (EKG), kan biyokimyası ve hemogram testleri, posteroanterior ve lateral akciğer grafileri ve toraks BT ile değerlendirildi. Uzak metastaz taraması amacıyla; abdomen-kranial BT-kemik sintigrafisi veya 2006 yılından sonra kranial BT-PET BT kullanıldı. SFT'nde kısıtlılık izlenen hastalara ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) uygulandı. Hastalar IASLC 7. TNM evrelemesine göre yeniden evrelendi. Çalışmaya alınan olgular yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, komorbid hastalıklar, SFT, tümör lokalizasyonu, rezeksiyon tipleri, komplikasyonlar, tümör boyutu, cerrahi sınır pozitifliği, wedge rezeksiyonlarda cerrahi sınırın tümöre uzaklığı, hücre tipi, diferansiyasyonu, viseral plevra invazyonu, lenfatik ve vasküler invazyon, patolojik T, patolojik N, hastalığın evresi, nüks ve sağkalım açısından değerlendirildi. Ameliyat sırasında hastalara girişim yolu ve rezeksiyon tipi gözetmeksizin mediastinal lenf bezi örneklemesi uygulandı.

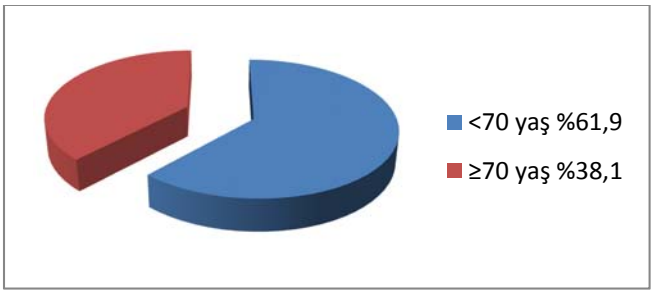
İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinin tahmini Kaplan Meier çarpım limit kestirimi yöntemi ile yapıldı. Farklı gruplara ilişkin sağkalım eğrileri log rank testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 63 hastanın 52'si (%82,5) erkek, 11'i (%17,5) kadındı. Hastalarımızın yaşları 39-81 arasında değişmekle birlikte, ortalamaları 64,52 idi. Hastalar yaşlılık durumuna göre yaş <70 ve yaş ≥70 olarak 2 gruba ayrıldı. <70 yaş grubunda 39 (%61,9), ≥70 yaş grubunda 24 (%38,1) hasta mevcuttu.



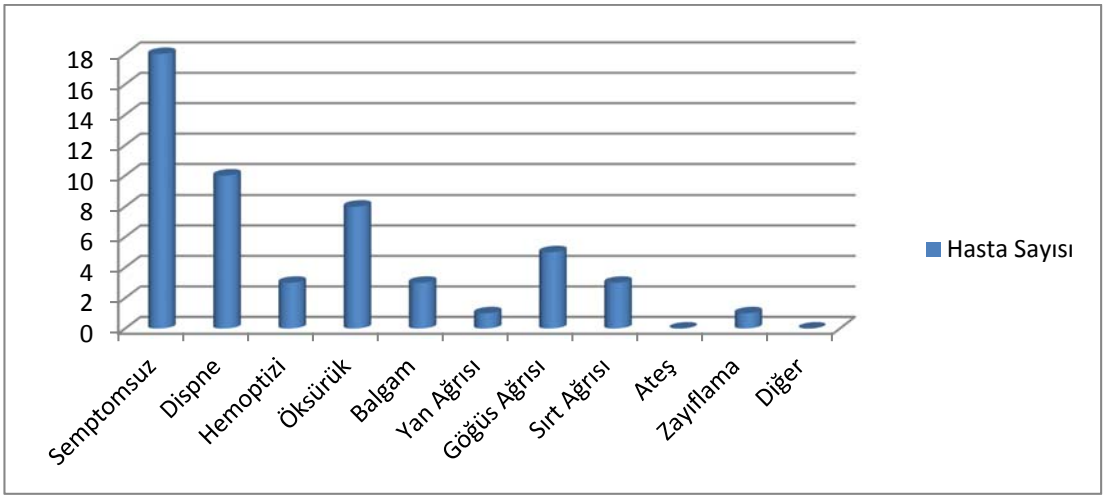
Şekil 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı



Şekil 4.2. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Hastaların 50'si (%79,4) hayatının bir döneminde sigara kullanmış, 13'ü (%20,6) hiç sigara kullanmamıştı. Sigara içiciliği, paket/yıl (p/y) olarak 0-100 p/y arasında değişmekte olup, ortalamaları 34,4 p/y, ortancaları 30 p/y idi.

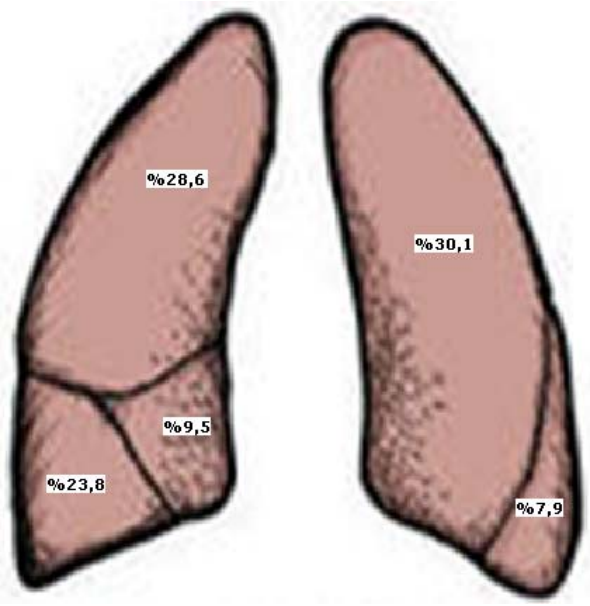
Hastaların 18'i (%28,6) semptomsuzken, 45'inde (%71,4) en az bir semptom mevcuttu ve en sık dispne (%15,8) ile kliniğimize başvurdular. 42 (%66,7) hastanın en az bir ek komorbid hastalığı (diabetes mellitus, ateroskleratik kalp hastalığı, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb.) varken, 21 (%33,3) hastada ise ek hastalık yoktu.



Şekil 4.3. Semptomların dağılımı

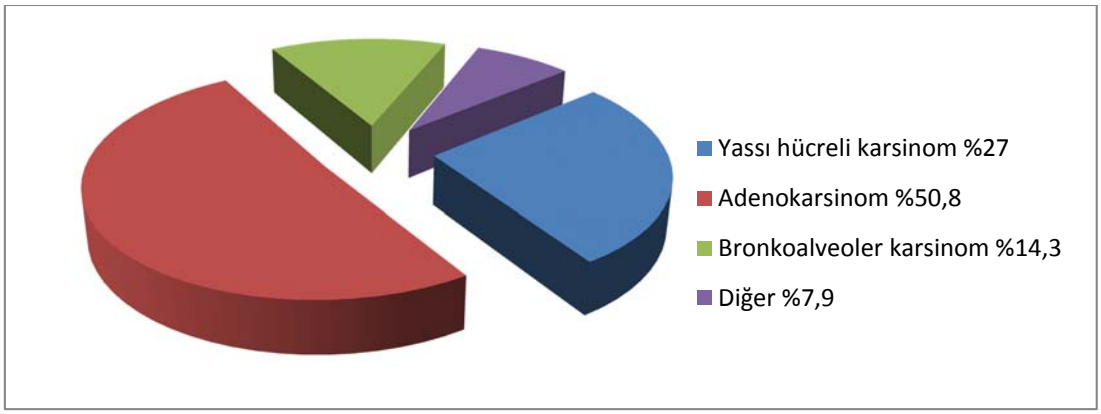
Hastalarda en sık başka hastalıklar nedeniyle yapılan tetkikler sonucu akciğer lezyonları tespit edildi. Hastaların 4'üne (%6,3) bronkoskopi, 8'ine (%12,7) TTİİAB ile preoperatif olarak, 27'sine (%42,9) frozen inceleme ile; 24'üne (%38,1) ise daha genişletilmiş bir rezeksiyon prosedürü düşünülmediğinden uzun takip patoloji sonucu ile tanı konuldu. Uzak metastaz taramaları negatif idi.

Tümörler lokalizasyonlarına göre incelendiğinde; hastaların 18'inde (%28,6) sağ üst lob, 6'sında (%9,5) orta lob, 15'inde (%23,8) sağ alt lob, 19'ünde (%30,1) sol üst lob ve 5'inde (%7,9) sol alt lob yerleşimli olduğu görüldü.



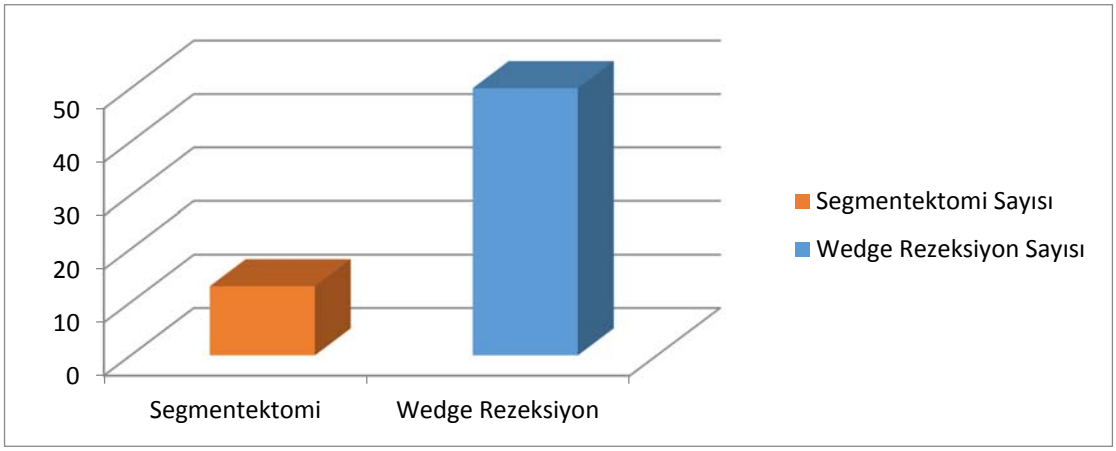
Şekil 4.4. Tümör lokalizasyonlarına göre % dağılımlar

Tümörler histopatolojik olarak; yassı hücreli karsinom (n:17 %27), adenokarsinom (n:32 %50,8), bronkoalveoler karsinom (eski sınıflandırmaya göre) (n:9 %14,3) ve diğer tipler (n:5 %7,9) (n:3 büyük hücreli karsinom; n:2 alt tiplendirme yapılamadığından KHDAK) olarak 4 gruba ayrıldı.



Şekil 4.5. Hücre tipine göre % dağılımlar

Çalışmaya alınan hastaların 50'sine (%79,4) wedge rezeksiyon, 13'üne (%20,6) segmentektomi uygulandı. Sıklık sırasına göre; wedge rezeksiyon, sağ üst lob (n:13 %26), sol üst lob (n: 14 %28), sağ alt lob (n:12 %24), orta lob (n:6 %12) ve sol alt loba (n:5 %10); segmentektomi ise, sağ üst lob (n: 5 %38,5), sol üst lob (n:5 %38,5) ve sağ alt loba (n:3 %23) uygulandı. Ameliyat sırasında hastalara girişim yolu ve rezeksiyon tipi gözetmeksizin mediastinal lenf bezi örneklemesi uygulandı.



Şekil 4.6. Uygulanan rezeksiyon yöntemi

Hastaların postoperatif hastanede kalış süreleri 3-28 gün arasında olmakla birlikte, ortalama 7,8 gün, ortanca ise 6 gündü. Postoperatif erken dönemde

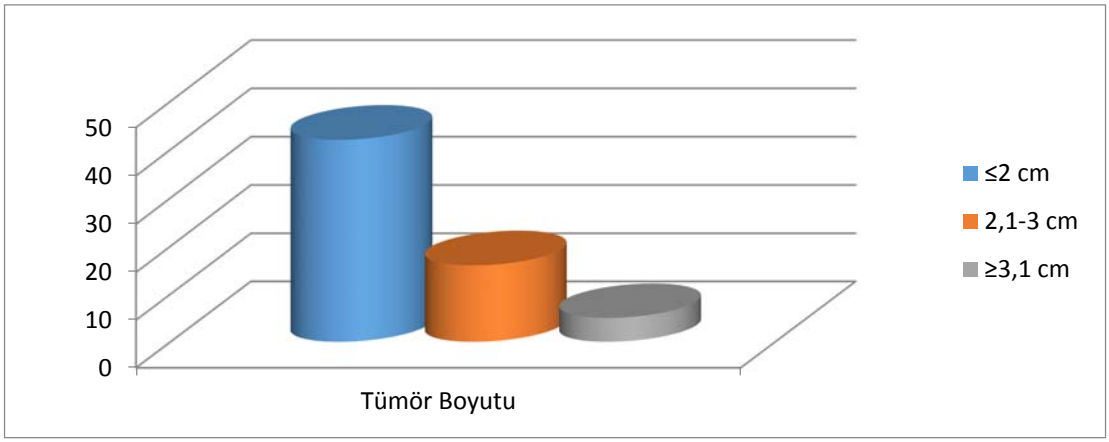
karşılaşılan en sık komplikasyon uzamış hava kaçağıydı (n:9 %14,2). Yara yeri enfeksiyonu (%6,3), aritmi (%6,3), pnömoni (%3,2), ampiyem (%1,6), miyokardial enfarkt (MI) (%1,6) karşılaşılan diğer komplikasyonlardı. Hastalarımızın 1'i (%1,6) postoperatif 3. gün MI nedeni ile exitus oldu.

SR uygulanan hastalar SFT değerlerine göre 4 gruba ayrıldı. FEV1 <%40 grubunda hasta yoktu, %40-60 grubunda 11, %61-79 grubunda 11, ≥%80 grubunda 23 hasta mevcuttu. 18 hastanın SFT değerlerine ile ulaşılamadı.

Sublobar rezeksiyonun gerekçesine göre 2 grup oluşturuldu. İlk grubu komorbid hastalık ve SFT kısıtlılığından dolayı sublobar rezeksiyon uygulananlar (n:27 %42,9); 2. grubu ise lobektomiyi tolere edebilecek durumda olup sublobar rezeksiyon uygulananlar (n:36 %57,1) oluşturdu.

Tümör boyutu 7-50 mm arasında değişmekle birlikte ortalaması 20,5 mm, ortancası ise 20 mm idi. Tümörler ≤2 cm, 2,1-3 cm, ≥3,1 cm olarak 3 gruba ayrıldı. İlk grupta 42 olgu (%66,7), 2. grupta 16 olgu (%25,4) ve 3. grupta ise 5 olgu (%7,9) mevcuttu.

Cerrahi sınırın tümöre uzaklığı 0-15 mm arasında değişmekle birlikte ortalama 5 mm, ortancası ise 4 mm idi. Cerrahi sınır ≤1 cm ve >1 cm olarak 2 gruba ayrıldı. İlk grupta 32 (%50,8), 2. grupta ise 31 olgunun (%49,2) olduğu görüldü. Hastaların 55'inde (%87,3) cerrahi sınır mikroskopik olarak negatifken (R0), 8'inde (%12,7) cerrahi sınırda mikroskopik olarak tümör olduğu rapor edildi (R1).



Şekil 4.7. Tümör boyutuna göre % dağılımlar

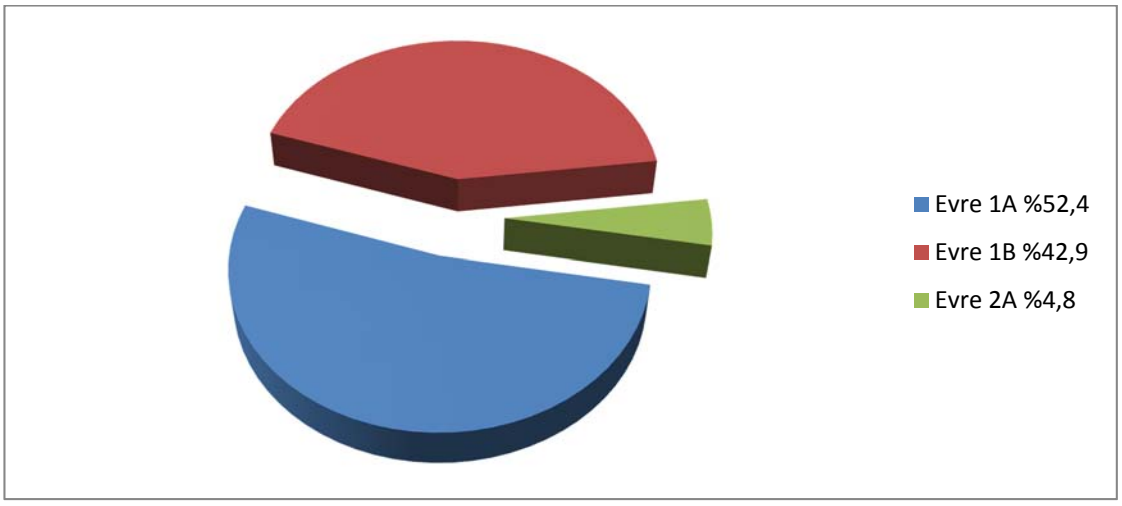
Histopatolojik incelemeler sonucu tümör boyutlarına bakıldığında hastalarımızın T1a, T1b ve T2a evrelerinde toplandıkları görüldü. T1a'da 29 (%46), T1b'de 4 (%6,3), T2a'da ise 30 (%47,6) hasta mevcuttu. Patolojik N sınıflaması incelendiğinde N0 grubunda 60 (%95,2), N1 grubunda 3 (%4,8) hasta izlendi.

Viseral plevra invazyonu olguların 27'sinde (%42,9), vasküler invazyon 6'sında (%9,5) ve lenfatik invazyon 4'ünde (%6,3) pozitif olarak saptandı.

Tümör diferansiasyonu 16 (%25,4) hastada belirlenemedi. Tümörlerin 20 (%31,7) olguda iyi diferansiasyon, 15 (%23,8) olguda orta diferansiasyon, 12 (%19) olguda ise kötü diferansiasyon gösterdiği rapor edildi.

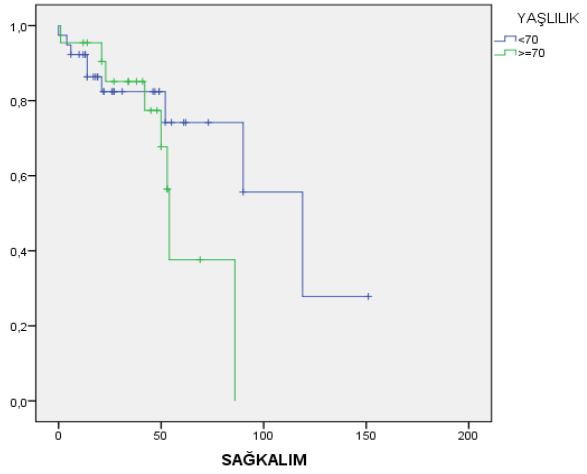
Evrelere bakıldığında hastaların Evre 1A, 1B ve 2A gruplarına dağıldığı görüldü. Evre 1A'da 33 (%52,4), evre 1B'de 27 (%42,9) ve evre 2A'da 3 (%4,8) hasta bulunmaktaydı.

Cerrahi sonrası hastalarımızın 16'sı adjuvan (%26,7) KT, 2'si (%3,3) RT ve 8'i (%13,3) KRT aldı.



Şekil 4.8. Hastaların evrelere göre % dağılımı

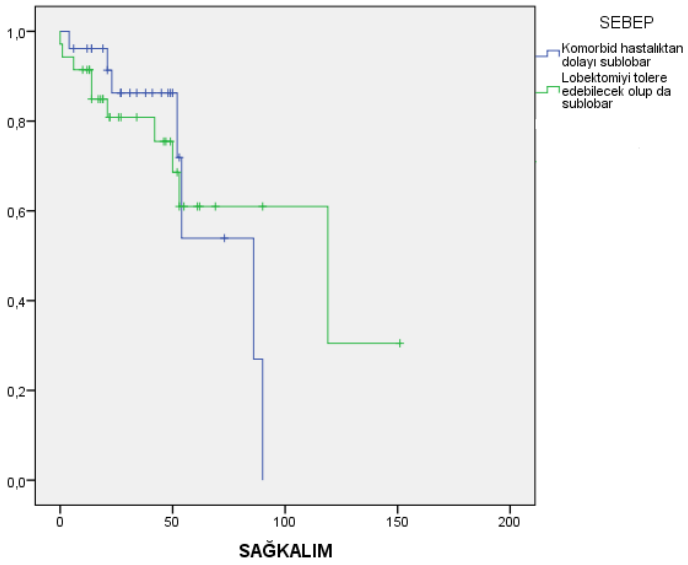
Sağkalım analizlerinde sigara içiciliğinin etkili olmadığı görüldü (p: 0,486). Yaş grupları arasında da anlamlı fark yoktu (p: 0,234).



Şekil 4.9. Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalım

SFT açısından hastaların sağkalımları sıralanacak olursa; FEV1 %40-60 grubunda 72 ay, %61-79 grubunda 65 ay, ≥%80 grubunda 104,6 aydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,726).

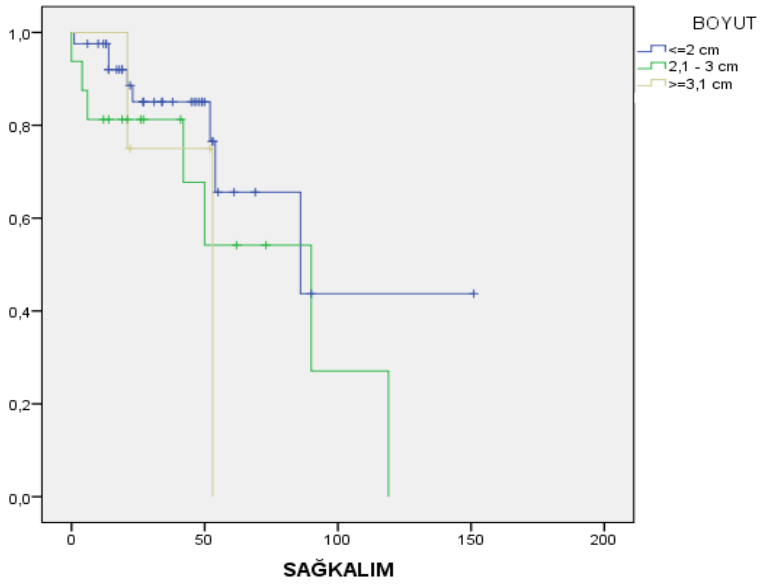
Sublobar rezeksiyonun gerekçesine göre ilk grupta (SFT kısıtlılığı ve/veya komorbid hastalık var) ortalama sağkalım 66,9 ay ve ikinci grupta (SFT normal ve/veya komorbid hastalık yok) 94 ay olarak bulundu. Sublobar rezeksiyon gerekçesine göre ayrılan 2 hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,855).



Şekil 4.10. Sublobar rezeksiyon sebebine göre 5 yıllık sağkalım

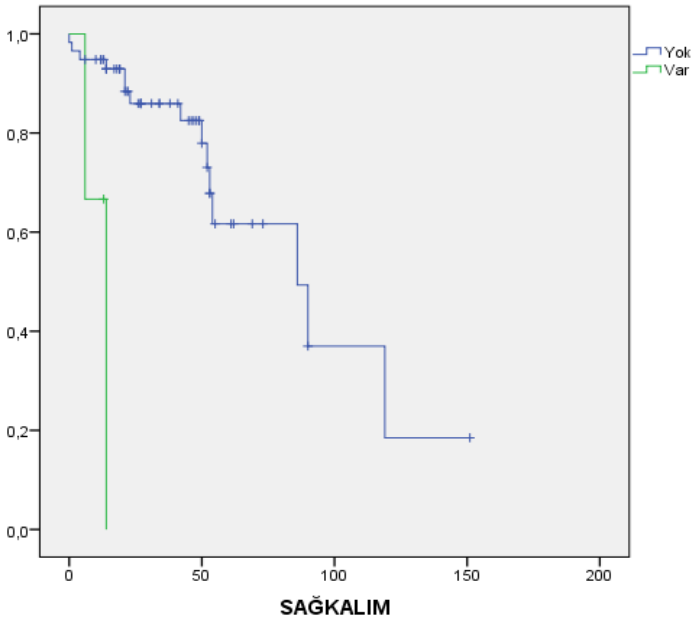
Segmentektomi yapılan grupta ortalama sağkalım 117,5 ay iken; wedge rezeksiyon uygulanlarda 74,7 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,368).

Hücre tipi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p:0,808). Tümör diferansiasyonu açısından da sağkalım analizlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p: 0,325). Tümör boyutu açısından ortalama sağkalım ≤2 cm grubunda 97,5 ay, 2,1-3 cm grubunda 69,6 ay, ≥3,1 cm grubunda ise 45 ay olarak hesaplandı. Tümör boyutunun da sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak saptanamadı (p: 0,302).



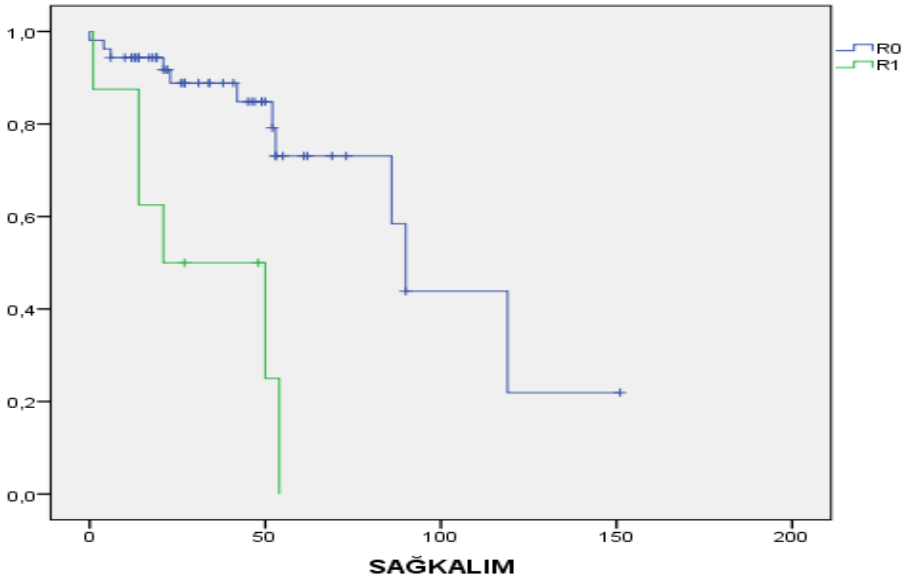
Şekil 4.11. Tümör boyutuna göre 5 yıllık sağkalım

Tümörün cerrahi sınıra uzaklığı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,066). Fakat, bu sonuç neredeyse anlamlıydı. Viseral plevra invazyonunun ve vasküler invazyonun sağkalıma etkili olmadığı (sırasıyla p: 0,356; p:0,565) görülürken; lenfatik invazyon olmayan grupta sağkalımın anlamlı derecede iyi olduğu saptandı (p<0,01).



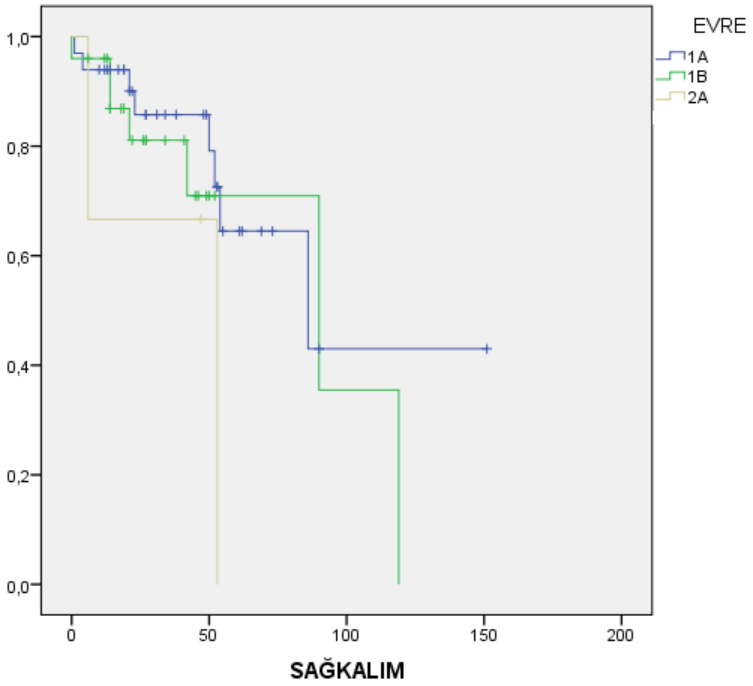
Şekil 4.12. Lenfatik invazyona göre 5 yıllık sağkalım

R0 grubunda ortalama sağkalım 74,1 ay, R1 grubunda ise 32,2 ay idi. Sağkalımın R0 grubunda, R1 grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi olduğu görüldü ($p<0,01$).



Şekil 4.13. Komplet rezektabiliteye göre 5 yıllık sağkalım

Ortalama sağkalımlar T1a'da 94,7 ay, T1b'de 55,7 ay ve T2a'da 68,4 aydı. T evre sağkalım analizlerinde gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmadı (p: 0,507). N0 grubunda ortalama sağkalım 86,4 ay ve N1 grubunda 37,3 aydı. N evre sağkalım azalizlerinde de gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,110). Evre 1A'da ortalama sağkalım 96,4 ay, evre 1B'de 80,8 ay, evre 2A'da 37,3 aydır. Evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,209).



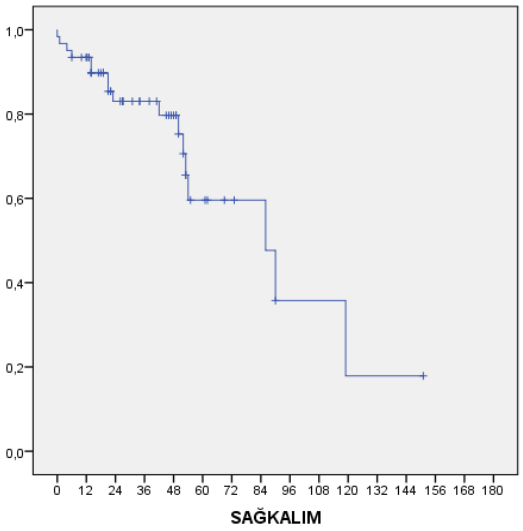
Şekil 4.14. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım

Adjuvan tedavi alan grupta ortalama sağkalım 91,5 ay, almayan grupta ise 83,5 ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,472).

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri

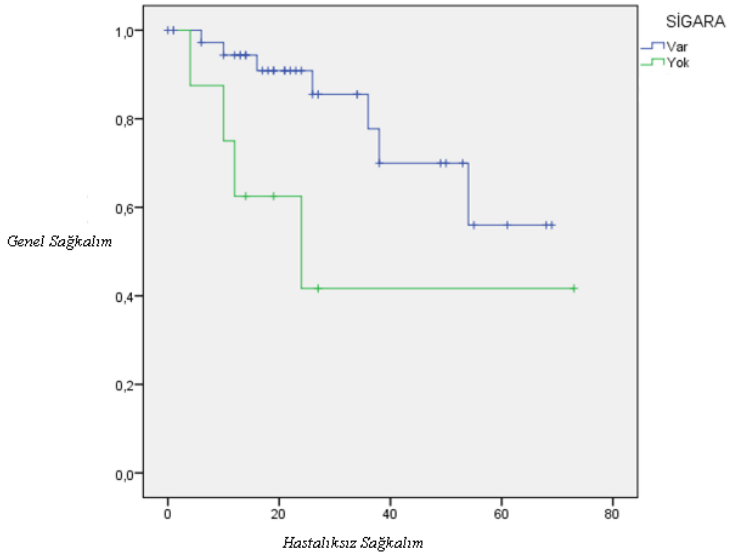
Hasta Özellikleri	Alt Gruplar	n ,%	Sağkalım (ay)	p
Yaş	<70	39 (%61,9)	98	0,234
	≥70	24 (%38,1)	58,8	
Cinsiyet	Kadın	11 (%82,5)	107,1	0,257
	Erkek	52 (%82,5)	74,5	
Sigara İçiciliği	Var	50 (%79,4)	93,5	0,486
	Yok	13 (%20,6)	67,9	
Ek Hastalıklar	Var	42 (%66,7)	71,6	0,463
	Yok	21 (%33,3)	108,4	
Rezeksiyon Tipi	Segmentektomi	13 (%20,6)	117,5	0,368
	Wedge Rezeksiyon	50 (%79,4)	74,7	
Rezeksiyon Sınırı	R0	55 (%87,3)	94,1	**<0,01***
	R1	8 (%12,7)	32,2	
Hücre Tipi	Yassı hücreli karsinom	17 (%27)	79,8	0,808
	Adenokarsinom	32 (%50,8)	82,8	
	Bronkoalveoleoler karsinom	9 (%14,3)	50,2	
	Diğer	5 (%7,9)	82,3	
Tümör Boyutu	≤ 2 cm	42 (%66,7)	97,5	0,302
	2,1-3 cm	16 (%25,4)	69,6	
	≥3,1 cm	5 (%7,9)	45	
Cerrahi Sınıra Uzaklık	≤1 cm	32 (%50,8)	58,5	0,066
	>1 cm	31 (49,2)	103,6	
Viseral Plevra İnvazyonu	Var	27 (%42,9)	94,7	0,356
	Yok	36 (%57,1)	74,4	
Lenfatik İnvazyon	Var	4 (%6,3)	11,3	**<0,01***
	Yok	59 (%93,7)	85,8	
Vasküler İnvazyon	Var	6 (%9,5)	22	0,565
	Yok	57 (%90,5)	83,9	
Patolojik T evre	T1a	29 (%46)	94,7	0,507
	T1b	4 (%6,3)	55,7	
	T2a	30 (%47,6)	68,4	
Patolojik N evre	N0	60 (%95,2)	86,4	0,110
	N1	3 (%4,8)	37,3	
Evre	1A	33 (%52,4)	96,4	0,209
	1B	27 (%42,9)	80,8	
	2A	3 (%4,8)	37,3	
Sublobar Rezeksiyon Sebebi	Grup 1	27 (%42,9)	66,9	0,855
	Grup 2	36 (%57,1)	94	

Çalışmamızda ortalama sağkalım 83,3 ay olarak hesaplandı. Ortanca değeri ise 86 ay idi. Sağkalım analizlerinde 2 yıllık genel sağkalım %83, 5 yıllık genel sağkalım %59,6 olarak bulundu.



Şekil 4.15. Sublobar rezeksiyonlar için 5 yıllık total sağkalım

Hastalıksız sağkalım (HS) analizlerinde; operasyon tarihinden ilk lokal nüks tespit edilene kadar geçen süre HS olarak değerlendirildi. Sigara içiciliğinin HS üzerinde etkili olduğu görüldü. Sigara içemeyen grupta ortalama HS 54,3 ay iken, içen grupta 38,6 ay idi. HS sigara içmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha iyi idi (p: 0,034).

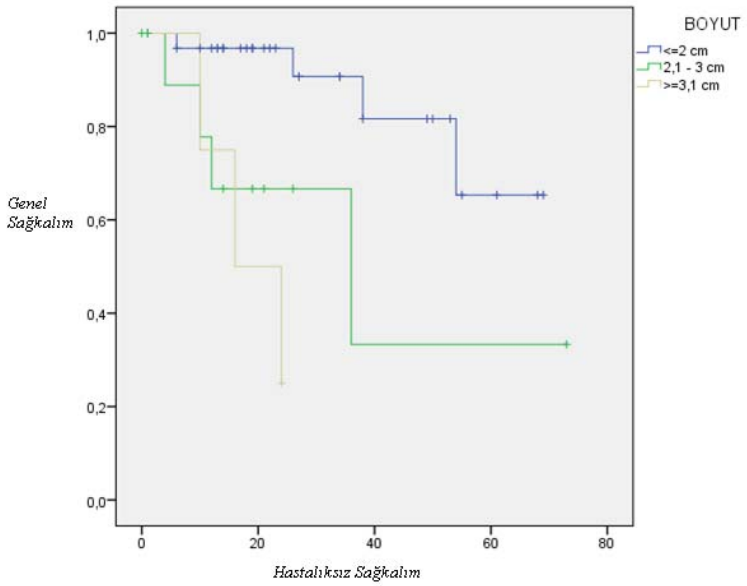


Şekil 4.16. Sigara grupları arasında hastalıksız sağkalım

Hücre tipleri arasında HS açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p: 0,394). SR tiplerine bakıldığında; ortalama HS segmentektomi grubunda 38,6 ay, wedge rezeksiyon grubunda 54,5 ay idi. Rezeksiyon tipi için de gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p: 0,655).

Tümörün cerrahi sınıra uzaklığına göre ortalama HS; ≤1 cm grubunda 47,9 ay, >1 cm grubunda 56,3 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı HS farkı izlenmedi (p: 0,632).

Tümörlerin ≤2 cm, 2,1-3 cm, ≥3,1 cm olarak ayrıldığı 3 grup için ortalama HS'lar sırasıyla 59,1 ay, 39,2 ay, 18,5 ay idi. Tümör boyutu küçüldükçe HS'ın istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı görüldü (p<0,01).

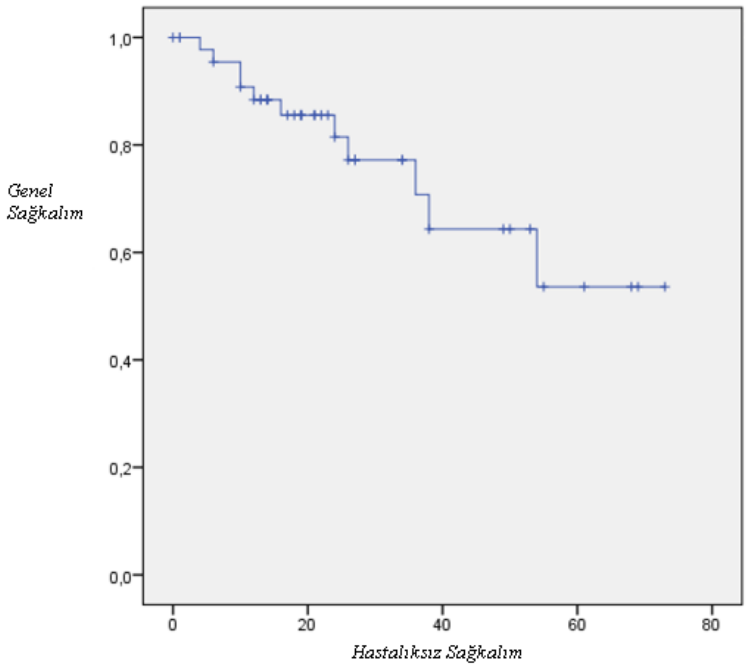


Şekil 4.17. Tümör boyutuna göre hastalıksız sağkalım

Evreler için ise HS analizlerinde hastalar; evre 2A'da az sayıda hasta bulunmasından dolayı, evre 1A ve diğer olarak 2 grupta incelendi. Ortalama HS ilk grupta 60,1 ay, 2. grupta 41,3 ay idi. HS'ın evre 1A'da istatistiksel olarak anlamlı ölçüde iyi olduğu görüldü (p: 0,042).

Sublobar rezeksiyonun gerekçesine göre ilk grupta ortalama HS 66,9 ay ve 2. grupta 94 ay olarak bulundu. Sublobar rezeksiyon gerekçesine göre ayrılan 2 hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı HS farkı izlenmedi (p: 0,973).

Çalışmamızda ortalama HS 53,2 ay olarak hesaplandı. Sağkalım analizlerinde 2 yıllık HS %81,5 ve 5 yıllık HS %53,6 olarak bulundu.



Şekil 4.18. Sublobar rezeksiyonlar için 5 yıllık hastalıksız sağkalım

Tablo 4.2. Hastalıksız sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler

	Gruplar	**''p'' değeri**
Sigara İçiciliği	Var	**0,34**
	Yok	
Tümör Boyutu	≤2 cm	**0,01**
	2,1-3 cm	
	≥3,1 cm	
Evre	1A	**0,42**
	1B-2A	

5. TARTIŞMA

Primer AK tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen kanser tipidir. Sigara kullanım alışkanlığının ve içilen miktarın artışı, sanayileşme ile artan çevre kirliliği, göçler ve kentleşme AK'nin insidans ve mortalitesindeki dramatik artışın sorumlusudur. Tüm kanser ölümleri içinde, AK'nin, her iki cinste en sık ölüm nedeni olduğu ve tüm kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin de %17,8'inden sorumlu olduğu bilinmektedir (14). İnsidansının 35-40'lı yaşlardan sonra hızlı bir artış gösterdiği görülür. En sık başvuru nedeni %75'le öksürüktür. Bunu göğüs ağrısı ve dispne izler. Bizim çalışmamızda olguların yaşları 39-81 arasında değişmekle birlikte, yaş ortalamaları 64,52 idi. Hastalık en sık başka hastalıklara bağlı tetkikler sırasında saptanmış idi (%28,6). Bu bulgu bize; nispeten daha küçük boyutlu lezyonların koinsidental olarak saptandığını göstermektedir. En sık semptom dispne idi (%15,4).

Yaşlı hastalarda lobektomi ve SR'ı karşılaştıran bir çalışmada; gruplar arasında anlamlı 5 yıllık sağkalım farkı bulunamamıştır (sırasıyla %60,9-%63,4 p: 0,558) (47). Benzer şekilde, Mery ve ark. da yaşlı hastalarda, erken evre tümörlerde SR'ın tedaviye etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında lobektomi ve SR grupları arasında 75 yaş üzeri hastalarda anlamlı sağkalım farkı saptamamışlardır. Fakat aynı çalışmada genç hastalarda sağkalımın lobektomi grubunda anlamlı olarak iyi olduğu görülmüştür (48). Yaşlılık durumuna göre hastalarımızı yaş<70 ve yaş≥70 olarak 2 gruba ayırdık. <70 yaş grubunda 39 (%61,9), ≥70 yaş grubunda 24 (%38,1) hasta mevcuttu. Yayınlara paralel şekilde yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptamadık (p: 0,234). Fakat sağkalım, <70 yaş grubunda ortalama 98 ay, ≥70 yaş grubunda 68,8 ay olarak hesaplandı. Burada istatistiksel olmasa da klinik olarak fark göze çarpmaktadır. Yaş; rezeksiyon tipi için hasta seçiminde mutlak bir kriter değildir. Önemli olan; yaşla beraber komorbiditenin artmasından, solunum fonksiyonlarının azalmasından ve iyileşme sürecinin uzamasından dolayı hasta seçiminde etkili olduğunun bilinmesidir.

Sigara içmek AK'nde iyi bilinen bir risk faktörüdür (49). Sigara bağlantılı AK'nin daha agresif ve kötü sağkalıma sahip olması gibi konular hala açık değildir. Koike ve ark. SR sonrasında lokorejyonel nüks için risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmalarında sigara içiciliğini hastalık bağımsız sağkalım için önemli bir faktör olduğunu saptamışlardır (50). Bu bulgulara bakarak ağır sigara içiciliği öyküsünün, postoperatif kötü prognoz için basit bir klinik belirteç olduğu kanısına varılabilir. Bizim çalışmamızda; 63 hastanın 50'si (%79,4) hayatının bir döneminde sigara kullanmış, 13'ü (%20,6) hiç sigara kullanmamıştı ve aralarında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p: 0,486). Fakat HS sigara içmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde iyi idi (p: 0,034).

Tümör histolojisi, SR'da hasta seçimi için uygun kriterlerden biri olabilir. Buzlu cam dansitesindeki nodüller genelde preinvaziv ya da minimal invaziv erken evre adenokanserler ile ilgilidir. Bunlar segmente sınırlı olduklarında sublobar rezeksiyon için uygun olabilirler (51). SR invaziv tümörlerde de sonradan yapılabilecek rerezeksiyonlar için parankimi koruyup kabul edilebilir sağkalım sağlarken, lezyonun komplet rezeksiyonunu da gerçekleştirebilir (52). Dembitzer ve ark.'nın 2011 IASLC/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) adenokanser sınıflamasını temel alarak yaptıkları çalışmalarında, lobektomi ve sublobar gruplar arasında histolojik subtipleri karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda lobektomi histolojik subtiplerin hiçbirinde wedge/segmentektomi grubuna üstünlük sağlayamamıştır (p: 0,770). Araştırmacılar ≤2 cm ve invaziv histolojideki tümörlerde sınırlı rezeksiyon yapılabileceğini vurgulamışlardır (53). Bizim çalışmamızda 17 (%27) olgu yassı hücreli karsinom, 32 (%50,8) olgu adenokarsinom, 9 olgu (%14,3) bronkoalveoler karsinom (eski sınıflandırmaya göre), 5 (%7,9) olgu diğer tipler (3 hasta büyük hücreli karsinom, 2 hastada alt tiplendirme yapılamadığından KHDAK) olarak ayrıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,808). Benzer şekilde HS için gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p: 0,394). Yayınlarda iyi prognozlu olmalarından dolayı minimal invaziv adenokanserler; SR için tercihen önerilse de çalışmamızda hücre tipleri arasında sağkalım farkı izlenmemesi, SR'da bu konuda daha esnek davranılabileceğini göstermektedir.

Wedge rezeksiyon ve segmentektomi; erken evre KHDAK'li hastalarda uygulanabilir ve pulmoner fonksiyonları korurlar. Fakat bazı yayınlarda SR lobektomi ile karşılaştırıldığında, artmış lokal rekürrens riskini beraberinde getirdiği görülmüştür (6,54). Landreneau ve ark. yüksek riskli, operabl KHDAK'li hastalarda wedge rezeksiyon ve segmentektomiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında; parankimal sınıra uzaklığın segmentektomide daha iyi olduğunu (1,5 cm-0,8 cm, p: 0,0001) belirtmişlerdir. Sınırın >1 cm olduğu grup segmentektomide daha fazladır (%70-%44, p: 0,0006). Aynı çalışmada hastaların büyük kısmına wedge rezeksiyon uygulanmış ve birçok hastaya da VATS yapılmıştır. Sürpriz olarak cerrahi sınır ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu açısından açık ve kapalı prosedürler arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Evre artışı, segmentektomilerde wedge rezeksiyona karşı fazla bulunmuş olsa da bu sonuç wedge rezeksiyon grubunun büyük kısmında lenf nodu diseksiyonu yapılmamasına bağlanmıştır (55). Ameliyat sırasında hastalara girişim yolu ve rezeksiyon tipi gözetmeksizin mediastinal lenf bezi örneklemesi uygulandı.

Tsutani ve ark. evre 1A buzlu cam dansiteli nodülü olan adenokarsinomlu hastalarda cerrahi prosedür seçimi için lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyonu karşılaştırmışlardır. 3 yıllık nüks bağımsız sağkalımda, T1a hasta grubunda gruplar arasında fark izlenmezken; T1b hasta grubu incelendiğinde segmentektomi grubu wedge rezeksiyon grubundan anlamlı olarak iyidir (56). Bizim çalışmamızda hastaların 50'sine (%79,4) wedge rezeksiyon, 13'üne (%20,6) segmentektomi uygulandı. Segmentektomi yapılan grupta ortalama sağkalım 117,5 ay iken wedge rezeksiyon uygulanan grupta 74,7 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,368). HS analizlerinde de; segmentektomi grubunda ortalama HS 38,6 ay ve wedge rezeksiyon grubunda 54,5 ay olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel HS farkı yoktu (p: 0,655). Ancak; bu fark istatistiksel olarak saptanmamış olsa da, klinik olarak sağkalım segmentektomi grubunda aşikar olarak iyidir.

Kodama ve ark. akciğer fonksiyonları iyi (n: 63) ve kötü (n: 17) olup SR uygulanan hastalar ile lobektomi uygulanan (n: 77) evre 1A KHDAK hastalarını karşılaştırmışlardır. Solunum rezervi iyi olan grupta; SR ve lobektomi grupları

arasında lokal rekürrens ve 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Kötü olan hasta grubunda ise lokal rekürrens SR uygulananlarda anlamlı ölçüde yüksektir. Fakat bu çalışmada, akciğer fonksiyonları iyi olup SR uygulanan hastaların tümör boyutları daha küçüktür ayrıca, akciğer fonksiyonları kötü olan hiçbir hastaya komplet lenf nodu diseksiyonu uygulanmamıştır. Araştırmacılar; evre 1A KHDAK'nde mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılması şartıyla segmentektominin yeterli bir yaklaşım olacağını vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda hastalar FEV1 değerlerine göre 4 gruba ayrıldı. Ortalama sağkalım FEV1: %40-60 grubunda 72 ay, %61-79 grubunda 65 ay, ≥%80 grubunda 104,6 aydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,726). Sublobar rezeksiyonun gerekçesine göre ise hastalar 2 gruba ayrıldı. Komorbid hastalıklardan ve SFT kısıtlılığından dolayı sublobar rezeksiyon uygulanan 27 (%42,9) hasta, lobektomi tolere edebilecek durumda olupta sublobar rezeksiyon uygulanan 36 (%57,1) hasta mevcuttu. İlk grupta ortalama sağkalım 66,9 ay ve ikinci grupta 94 ay olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,855). Güncel yaklaşımda; komorbidite kriterlerinin SR için net olmaması ve gelişen solunum fizyoterapisi yöntemleri ile değişiklik gösterebilmesi bu konuda net sınırlar çizilmesini engellemektedir. Bu konuda daha net kriterlere ve kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Tümör boyutu KHDAK'nde genel kabul görmüş prognostik faktörlerden biridir. Sublobar rezeksiyon ile küçük boyutlu tümörlerde lobektomi ile benzer onkolojik sonuçlar elde edildiğine dair yayınlar mevcuttur (57). Fan ve ark. yayınladıkları meta-analizde 20 yıllık süreçte yayınlanan, Evre 1 KHDAK'ni konu alan, lobektomi ve sublobektomi protokollerinin karşılaştırıldığı toplam 24 uygun yayını değerlendirmişlerdir. Sonuçlara göre tümörün <2 cm olduğu Evre 1A KHDAK'nde lobektomi ve sublobektomi grupları arasında anlamlı total sağkalım farkı yoktur (p: 0,970). Evre 1 hastaların bütünü incelendiğinde lobektomi grubunda sağkalımın anlamlı olarak iyi olduğu görülmüştür (p: 0,0006) (58). Benzer çalışmalarda sublobar rezeksiyonlar için <1 cm tümörlerde lokal rekürrens ve sağkalımda fark izlenmediği bildirilmiştir (59). Fernando ve ark. ise 2 cm'den küçük tümörlerde lobektomi ve sublobar gruplar arasında sağkalım farkı yok iken, 2-3 cm boyutlu tümörlerde sağkalımın lobektomi grubunda anlamlı olarak iyi olduğu

sonucuna varmışlardır (60). Bizim çalışmamızda tümör boyutu 7-50 mm arasında değişmekle birlikte ortalaması 20,5 idi. Tümör büyüklüğü açısından hastalar ≤2 cm, 2,1-3 cm ve ≥3,1 cm olarak 3 gruba ayrıldı. Ortalama sağkalım, ilk grupta 97,5 ay, 2. grupta 69,6 ay ve 3. grupta 45 ay idi. Sağkalım analizlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p: 0,302). Genel sağkalım açısından hasta grupları arasında istatistiksel olmasa da klinik bir fark göze çarpmaktadır. Ortalama HS'lar ilk grupta 59,1 ay, 2. grupta 39,2 ay ve 3. grupta 18,5 ay idi. Tümör boyutu küçüldükçe HS'ın istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzadığı görüldü (p<0,01). Çalışmamızda 5 cm boyuta ulaşan tümörlere SR uygulanmasına rağmen; boyut ve T evre grupları arasında sağkalım farkı izlenmemesi, uygun hastalarda tümör boyutunun SR için mutlak kontraendikasyon olmadığını gösterebilir. Bununla beraber tümör boyutu nüks için prognostik faktördür.

Sublobar rezeksiyonlarda güvenli cerrahi sınırın nasıl oluşturulması gerektiği sıkça akla gelen bir sorudur. Burada unutulmaması gereken en geniş sınırın en iyi yaklaşım olacağıdır. Bu aşamada bazı yazarlar cerrahi sınırın negatif olduğunun intraoperatif olarak sitoloji ile doğrulanması gerektiğini önerirler (61). Daha yaygın görüş ise en az 1 cm'lik cerrahi sınırın gerekli olduğudur. Sawabata ve ark. ise lokal rekürrens riskini en aza indirmek için maksimum tümör çapından daha geniş bir cerrahi sınır bırakılması gerektiğini savunmuşlardır (62). 1 cm'lik sınırın ölçü alındığı güncel çalışmalarda ise sınırın ≥1 cm olmasının azalmış , <1 cm olmasının ise artmış lokal rekürrens sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (63,64). Bizim çalışmamızda 63 hastanın 55'inde (%87,3) cerrahi sınır mikroskobik olarak negatif iken (R0), 8 hastada (%12,7) cerrahi sınırda mikroskobik olarak tümör izlendi (R1). R0 grubunda ortalama sağkalım 74,1 ay, R1 grubunda 32,2 ay idi. Sağkalım analizinde cerrahi sınır negatif olan R0 grubunda sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi olduğu görüldü (p<0,01). Cerrahi sınırın tümöre uzaklığına bakıldığında 0-15 mm arasında değişmekle birlikte ortalama 5 mm idi. Yine cerrahi sınıra uzaklık açısından hastalar ≤1 cm ve >1 cm olarak 2 gruba ayrıldı. 32 olgu (%50,8) ≤1 cm, 31 olgu (%49,2) >1 cm grubunda bulunmaktaydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,066). HS için de gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p: 0,632).

Akciğer kanserinde N ve T iyi bilinen prognostik faktörlerdir. Cao ve ark.'nın meta-analiz çalışmasında birçok yayında SR için seçilen hastaların büyük kısmının T1aN0 hastalar olduğu izlenmektedir. Seçili kriterler hasta grubunun büyük kısmını Evre 1A yaparken aslında Evre 1B'de bile hasta sayısının kısıtlı olduğu söylenebilir (65). Altorki ve ark. lobar ve sublobar gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı bulamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmada Evre 1 hasta sayısı sublobar grupta 49 (%92) ve lobar grupta 252 (%86) olarak verilmiştir. Aynı çalışmada gruplar arasında patolojik veriler açısından anlamlı fark izlenmemişken, lokal rekürrens sıklığının sublobar grupta yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. (%19-%12, p: 0,15). Bütün lokal nükslerin ise wedge rezeksiyon uygulanan hastalarda olduğu izlenmiştir (66). Bizim çalışmamızda T1a, T1b ve T2a olmak üzere 3 hasta grubu izlendi. T1a grubunda 29 (%46) hasta, T1b grubunda 4 (%6,3) hasta, T2a grubunda 30 (%47,6) hasta yer aldı. Ortalama sağkalımlar T1a'da 94,7 ay, T1b'de 55,7 ay ve T2a'da 68,4 aydı. Sağkalım azalizlerinde gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,507). Patolojik N sınıflaması incelendiğinde N0 grubunda 60 (%95,2) hasta, N1 grubunda 3 (%4,8) hasta izlenmiştir. N0 grubunda ortalama sağkalım 86,4 ay ve N1 grubunda 37,3 aydır. Bu analizde sağkalım N0 grubunda daha iyi gözükmesine rağmen istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı izlenmemiştir (p: 0,110). Bu anlamsızlık N1 hasta grubunda sayının kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Koike ve ark. SR sonrası lokorejyonel risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmalarında çok değişkenli analizlerle wedge rezeksiyon, mikroskopik pozitif cerrahi sınır, viseral plevra invazyonu ve lenfatik invazyonun lokorejyonel nüks için bağımsız risk faktörleri olduğunu belirtmişlerdir (50). Higgins ve ark. KHDAK'nde lenfovasküler invazyonun evreleme ve adjuvan terapi için etkilerini araştırdıkları çalışmalarında viseral plevra invazyonu ve lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (p=0,08) (67). Tsutani ve ark.'nın Evre 1A KHDAK'nde lobektomi ve sublobar rezeksiyonların onkolojik sonuçlarını değerlendirdikleri çok merkezli çalışmalarında; hastalıksız sağkalım ve total sağkalımda gruplar arasında anlamlı sağkalım izlenmezken (p: 0,14), 2 grup arasında plevral invazyon açısından da anlamlı fark izlenmemiştir (p: 0,45) (68). Bizim çalışmamızda viseral plevra invazyonu 27 (%42,9) hastada pozitif iken, 36 (%57,1) hastada saptanmadı. Viseral

plevra invazyonu olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı yoktu (p: 0,356).

Lenfovasküler invazyon olumsuz prognostik faktör ve bazı malignitelerde adjuvan tedavi için endikasyon belirleyicidir. Higgins ve ark.'nın çalışmasında tek değişkenli analizlerde lenfovasküler invazyon bölgesel lenf nodu invazyonu ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (67). Koike ve ark. lenfatik invazyonun sublobar rezeksiyon sonrası lokorejyonel nüks için bağımsız risk faktörü olduğunu söylemişlerdir (50). Bizim çalışmamızda lenfatik ve vasküler invazyon ayrı ayrı değerlendirilmiş olup; vasküler invazyon 57 (%90,5) hastada negatif iken, 6 (%9,5) hastada pozitifti. Vasküler invazyon olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı istatistiksel sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,565). Lenfatik invazyon 59 (%93,7) hastada yok iken, 4 (%6,3) hastada vardı. Lenfatik invazyon olan grupta ortalama sağkalım 11,3 ay, olmayan grupta ise 85,8 aydı. İnvazyon olmayan grupta sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede iyiydi ($p<0,01$).

De Zoysa ve ark. sistemik literatür taraması sonucunda elde ettikleri SR konulu 16 literatürü karşılaştırmışlardır. 3 çalışmada SR grubunda azalmış sağkalım söz konusudur. Ancak; ileri analizler SR grubu hastaların daha yaşlı olduklarını ve lenf nodu örneklemesinin sınırlı olduğunu göstermiş, bu değişkenlerin ayarlanması sonrası sağkalımda anlamlı bir fark saptanmamıştır. 6 çalışmada tümör boyutunun önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmiş ve bunlardan sadece 2'si lobektomiye eşdeğer sağkalım sunmuştur. 3 çalışma SR'da artmış lokorejyonel rekürrens göstermiştir. Yine 3 çalışmada, SR ile cerrahi morbidite anlamlı olarak düşük, hastanede kalış süresi azalmış ve akciğer fonksiyonları daha iyi korunmuştur (69). Çalışmamızda evrelere bakıldığında hastaların evre 1A, 1B ve 2A'ya dağıldığı görülür. Evre 1A'da 33 (%52,4), evre 1B'de 27 (%42,9) ve evre 2A'da 3 (%4,8) hasta bulunmaktaydı. Evre 1A'da ortalama sağkalım 96,4 ay, evre 1B'de 80,8 ay, evre 2A'da 37,3 ay olarak hesaplandı. Evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p: 0,209) fakat sağkalımın evre artımı ile gittikçe azaldığı dikkat çekti. HS analizlerinde gruplar; evre 2A'da az sayıda hasta bulunması nedeniyle evre 1A ve diğer olarak 2'ye ayrıldı. Evre 1A'da HS'ın istatistiksel olarak anlamlı ölçüde iyi olduğu görüldü (p: 0,042).

6. SONUÇ

Günümüzde anatomik rezeksiyonlar evre 1 KHDAK'nin cerrahi tedavisinde standart tedavi yöntemidir. Çalışmamızda wedge rezeksiyon sayısı fazla olmasına rağmen 5 yıllık sağkalımın %59,6 olması ve rezeksiyon tipleri arasında anlamlı fark izlenmemesi; erken evre seçili vakalarda wedge rezeksiyunu da kapsayan SR'ın güvenle uygulanabileceğini ve benzer sonuçlar elde edilebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda; yaş, sigara içiciliği, komorbid hastalık varlığı, rezeksiyon tipi, tümör boyutu, hücre tipi, cerrahi sınıra uzaklık, viseral plevra invazyonu, patolojik T ve N, evre ve rezeksiyon sebebi grupları arasında anlamlı sağkalım farkı izlenmemiştir. Fakat ortalama sağkalımlar incelendiğinde grupların birçoğunda klinik olarak aşikar farklılık mevcuttur. Buna karşın R0 ve R1 grupları arasında anlamlı klinik ve istatistiksel sağkalım farkı görülmüştür. Ayrıca lenfatik invazyon olmayan grupta sağkalım anlamlı olarak iyidir. Lenfatik invazyon; SR sonrası sağkalım için negatif prognostik faktördür.

Bu sonuçlara bakarak; >70 yaş, erkek cinsiyet, sigara içicisi olmak, komorbid hastalıkların varlığı, wedge rezeksiyon, >2 cm tümör boyutu, cerrahi sınırın ≤1 cm olması, viseral plevra invazyonu, patolojik T ve N evresinin artması, ileri evre ve FEV1<%80 olması istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak genel sağkalımı azaltmaktadır.

HS analizlerinde ise; sigara içicisi olmak, >2 cm tümör boyutu ve evre 1A'dan daha ileri evrelerde olmak SR sonrasında HS'ı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısaltmaktadır. Rezeksiyon tipi açısından gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı hastalıksız sağkalım farkı yoktur.

Erken evre tümörler için; komplet rezeksiyon ve lenf nodu evrelemesi yapmak koşulu ile seçili hastalarda SR (segmentektomi ve wedge rezeksiyon) güvenle uygulanabilirler. Pulmoner veya diğer komorbiditeler sebebi ile lobektomiyi tolere edemeyen hastalarda ya da mümkünse <2 cm, periferik yerleşimli, endobronşiyal tutulumu olmayan erken evre KHDAK'nde SR tercih edilebilir.

ÖZET

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Sublobar Rezeksiyonlar

Akciğer kanseri dünya genelinde en önemli sağlık sorunlarından biridir. Hastalık tanı konulduğunda yüksek oranda ileri evrededir. Akciğerde sınırlı lezyonu olan hastalarda cerrahi, primer ve en etkili tedavi şeklidir. Güncel yaklaşımda lobektomi ve pnömonektomi; rezeksiyonu tolere edebilecek primer AK hastalarında standart operasyonlardır. Bazı araştırmacılar ise seçili hasta gruplarında SR'ın lobektomiye benzer sonuçlar vereceğini savunmaktadır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda AK ön tanısı veya tanısı ile Ocak 2001- Ağustos 2013 tarihleri arasında opere edilerek SR uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, hastanede yatış süresi, sigara içiciliği, cerrahi sınır, visseral plevra invazyonu, tümörün cerrahi sınıra uzaklığı, tümör boyutu, patolojik N durumları, hücre tipi, tümör lokalizasyonu, nüks vb. açısından incelenerek sağkalım üzerine etkileri belirlenmeye çalışıldı.

Çalışmaya alınan 63 hastanın 52'si (%82,5) erkek, 11'i (%17,5) kadın olup yaş ortalamaları 64,52 idi. En sık semtom dispne (%15,8) idi. SR için hasta seçiminde kabul gören kriterler olan yaş, komorbid hastalık varlığı, SFT kısıtlılığı, tümör boyutu, tümör histolojisi, rezeksiyon tipi gibi kriterler için gruplar arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmadı. R0 grubunda ortalama sağkalım 74,1 ay, R1 grubunda ise 32,2 ay idi. Sağkalımın R0 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi olduğu görüldü ($p<0,01$). Benzer şekilde lenfatik invazyon olmayan grupta sağkalımın anlamlı derecede iyi olduğu saptandı ($p<0,01$).

Erken evre tümörlerde komplet rezeksiyon koşulu ile SR'lar uygulanabilirler. Lenfatik invazyon; SR sonrası sağkalım için negatif prognostik faktördür. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör histolojisi, cerrahi sınırın tümöre uzaklığı ve rezeksiyon tipleri göz önüne alındığında SR'lar erken evre KHDAK'nde uygun cerrahi tekniklerdir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, Sublobar rezeksiyonlar

SUMMARY

Sublobar Resection In Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer

Lung cancer (LC) is one of the most important health problems around the world. The disease is generally in a highly advanced stage at the time of diagnosis. In patients with limited lesions in the lung, surgery is the primary and most effective form of treatment. Lobectomy and pneumonectomy are the standard operations in LC patients who can tolerate resection. Some researchers defend the claim that sublobar resections (SR) have similar results as lobectomy in a selected group of patients.

The patients who were operated by SR with the diagnosis or preliminary diagnosis of LC were evaluated retrospectively in the Department of Thoracic Surgery in Ankara University Faculty of Medicine between January 2001 - August 2013. Age, gender, comorbid diseases, smoking status, surgical margins, visceral pleural invasion, tumor margin distance, tumor size, pathologic N status, cell type, tumor localization were recorded and the effect of these factors on survival were analysed.

Fifty two of the 63 patients in the study were male (82.5%) and 11 were female (17.5%) and their ages ranged from 39 to 81, and the average age was 64.52. Patients were admitted to our clinic mostly with the complaint of dyspnea (15.8%). There were no statistically significant difference in survival between the groups of the criteria accepted for selecting patients for SR such as age, comorbid disease, lung function limitation, tumor size, tumor histology, type of resection. Median survival was 74.1 months in the group R0, and 32.2 months in the group R1. Survival in the group R0, was better compared with the R1 group, which was found to be statistically significant ($p < 0.01$). Similarly, survival was found to be significantly better ($p < 0.01$) in the group without lymphatic invasion.

SR is a proper approach in early stage tumors with the condition of complete resection. Lymphatic invasion is a negative prognostic factor for survival after SR. SR is an appropriate surgical technique in the early stages of NSCLC considering the age, gender, comorbid diseases, tumor location, tumor size, tumor histology, tumor from the surgical margin and resection types.

Key words: Lung cancer, sublobar resections

KAYNAKLAR

1. Fell SC, Kirby TJ. Segmenter resection. In Pearson FG (ed); Thoracic Surgery. New York: Churchill Livingstone, 2002; 991-1001.

2. Kramer R: Bronchoscopic localization of lung abscess. Ann Otol Rhinol Laryngol 1932; 41: 1210-20.

3. Churchill E: Segmental pneumonectomy in bronchiectasis. Ann Surg 1939; 109:481-99.

4. Jensik RJ, Faber LP, Milloy FJ, Manson DO: Segmental resection for lung cancer: A fifteen-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 66: 563-72.

5. Jensik RJ. The extent of resection for localized lung cancer: segmental resection. In Kittle CF (ed). Current controversies in thoracic surgery. Philadelphia: Saunders 1986; 175-82.

6. Ginsberg RJ, Rubenstein LV: Randomized trials of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995; 60: 615-22; discussion 622-3.

7. Kimura J, Deutsch GH. Key mechanisms of early lung development. Pediatr Dev Pathol 2007; 10: 335-47.

8. Moore KL, Persaud TVN: Solunum sistemi. İç: Müftüoğlu S, Atilla P, Kaymaz F, çeviri ed. Embriyoloji ve doğum defektlerinin temelleri. Ankara. Güneş Tıp Kitapevi, 2009: 129-37.

9. Abraham L Kierzenbaum: Histology and cell biology An introduction to pathology. Philadelphia: Elsevier; 2007; 371-96.

10. Webel E R: How to make an alveolus. Eur Respir J 2008; 31: 515-22.

11. Am Physiol Soc: Refresher course for teaching respiratory physiology. Adv Physiol Education 1997; 18: s-59.

12. Esmer AF, Şen T, Tekdemir İ. Toraks anatomisi. Ökten İ, Kavukçu H.Ş. Editörler. Göğüs Cerrahisi. İstanbul Tıp Kitapevi. 2013(2)2: 59-71.

13. Elhan A. Solunum sistemi. Elhan A, Arıncı K. Editörler. Anatomi. Güneş Kitapevleri LTD. ŞTİ. 2001; 3(1): 284-310.

14. World Health Organization [internet sitesi]. İnternational Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN 2008, Section of Cancer Information. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 (http://globocan.iarc.fr/).

15. http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm.GLOBOCAN 2005.

16. Göksel T, Yıldız P, Altın S, ve ark. Akciğer Kanseri. İç: Metintaş M, ed. Türkiye'de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri, Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık; 2010: 55-70.

17. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132(3):29-55.

18. Coultas DB, Samet JM. Occupational lung cancer. Clin Chest Med 1992; 13:341-54.

19. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı {internet sayfası]. Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü. 2005 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. Web adresi: (http://www.kanser.gov.tr/index.php)

20. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press, 2004.

21. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association fort he Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011;6:244-285.

22. Van Schil PE, Asamura H, Rusch VW, et al. Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification. Eur Respir J 2012;39:478-86.

23. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, loboratory tests and paraneoplastic syndromes. Chest 2003; 123: 97-104.

24. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006; 7 (Ek 2): 1-37.

25. Collins GL, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung Cancer: Diagnosis and management. Am Fam Physician 2007; 75: 56-63.

26. International Association For The Study Of Lung Cancer, Staging Handbook in Thoracic Oncology. Goldstraw P executive ed. Editorial Rx Pres Orange Park, FL, USA, 2009.

27. Harpole DH, Onaitis M, Present concepts in the molecular biology of lung cancer. In: Shields TW, Locicero J, Reed C, Feins RH eds. General Thoracic Surgery 7th edition. Philadelphia: Williams and Wilkins 2009: 1345-49.

28. Reed C, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Shields TW, Locicero J, Reed C, Feins RH eds. General Thoracic Surgery 7th edition. Philadelphia: Williams and Wilkins 2009: 1375-88.

29. Goldstraw P. E05; IASLC staging Project: The IASLC lung cancer staging Project; the history. J Thorac Oncol 2007; 2:s226-7.

30. Gibbons D, Pisters KM, Johnson F, Eapen GA. Non small cell lung cancer. In The MD Anderson Manual of Medical Oncology. Eds: Kantarjian HM, Wolff R, Koller CA. 2nd ed. McGraw-Hill Companies, Inc. China. 2011; p: 346-81.

31. Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, Iannuzzi M, et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage1-2 non-small cell lung cancer. Chest. 2005;128: 1461-7.

32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3. 2012. www.nccn.com

33. Oizumi H, Kato H, Endoh M, et al. Techniques to define segmental anatomy during segmentectomy. Ann Cardiothorac Surg 2014; 3(2): 170-75.

34. Nakayama H, Yamada K, Saito H, et al. Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated

with features on computed tomographic imaging. Ann Thorac Surg 2007;84: 1675-9.

35. Shiraishi T, Shirakusa T, Iwasaki A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) segmentectomy for small peripheral lung cancer tumors: intermediate results. Surg Endosc 2004;18: 1657-62.

36. Nomori H, Mori T, Ikeda K, et al. Segmentectomy for selected cT1N0M0 non-small cell lung cancer: a prospective study at a single institute. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144: 87-93.

37. Oizumi H, Kanauchi N, Kato H, et al. Anatomic thoracoscopic pulmonary segmentectomy under 3-dimensional multidetector computed tomography simulation: a report of 52 consecutive cases. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:678-82.

38. Oizumi H, Endoh M, Takeda S, et al. Anatomical lung segmentectomy simulated by computed tomographic angiography. Ann Thorac Surg 2010; 90: 1382-3.p

39. H. Nomori and M. Okada, Illustrated anatomical segmentectomy for lung cancer. Springer Japan 2012.

40. Horinouchi H, Nomori H, Nakayama T, et al. How many pathological T1N0M0 non-small cell lung cancers can be completely resected in one segment? Special reference to high-resolution computed tomography findings. Surg Today. 2011;41: 1062–6.

41. Okada M, Mimura T, Ikegaki J, et al. A novel video-assisted anatomic segmentectomy technique: selective segmental inflation via bronchofiberoptic jet followed by cautery cutting. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:753-8.

42. Kamiyoshihara M, Kakegawa S, Ibe T, et al. Butterfly-needle video-assisted thoracoscopic segmentectomy: a retrospective review and technique in detail. Innovations 2009;4: 326-30.

43. Oizumi H, Kato H, Sadahiro M, et al. Slip knot bronchial ligation method for thoracoscopic lung segmentectomy. Ann Thorac Surg. 2014; 97(4): 1456-8.

44. Oizumi H, Kato H, Fukaya F, et al. A posterior approach for lateral posterior basal bisegmentectomy of the lower lobes. The Journal of the Japanese Association for Chest Surgery 2011;25: 235-7.

45. Rena O, Boldorini R, Papalia E, et al. Metastasis to subsegmental and segmental lymph nodes in patients resected for non-small cell lung cancer: prognostic impact. Ann Thorac Surg. 2014; 97(3): 987-92.

46. Nomori H. Sentinel node mapping in lung cancer. The Japanese experience. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2009;21: 316–22.

47. Liu T, Liu H, Li Y. Early lung cancer in the eldery: sublobar resection provides equivalent long-term survival in comparison with lobectomy. Contemp Oncol 2014; 18(2): 111-15.

48. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, et al: Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance epidemiology and end-results database. Chest 2005; 128:237-245.

49. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. Oncogene 2002; 21: 7435-51.

50. Koike T, Yoshiya K, Tsuchida M, et al. Risk factor analysis of locoregional recurrence after sublobar resection in patients with clinical stage IA non–small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;146:372-8.

51. Yoshida J, Nagai K, Yokose T, et al: Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: Fifty case experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129:991-996.

52. Koike T, Togashi K, Shirato T, et al: Limited resection for non-invasive bronchoalveolar carcinoma diagnosed by intra-operative pathologic examination. Ann Thorac Surg 2009; 88: 1106-1111.

53. Dembitzer F, Flores R, Parides M, et al. Impact of Histologic Subtyping on Outcome in Lobar vs Sublobar Resections for Lung Cancer A pilot Study. Chest 2014; 146(1): 175-81.

54. Sienel W, Stremmel C, Kirschbaum A, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA nonsmall cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins: implications for patient selection for segmentectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:522–7.

55. Kent M, Landrebeau R, Mandrekar S, et al. Segmentectomy versus wedge resection for non-small cell lung cancer in high-risk operable patients. Ann Thorac Surg 2013;96: 1747–55.

56. Tsutani Y, MiyataY, NakayamaH, et al. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. Chest 2014 Jan;145(1):66-71.

57. Okada M, Nishio M, Sakamoto T, et al: Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: The role of segmentectomy as a type of lesser resection. J Thorac Cardiovasc Surg 129: 87-93, 2005.

58. Fan J, Wang L, Jiang G, et al. Sublobectomy Versus Lobectomy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer, A Meta-Analysis of Published Studies. Ann Surg Oncol 2012; 19: 661-8.

59. Ketchedjian A, Daly B, Landreneau R, et al: Sublobar resection for the subcentimeter pulmonary nodule. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2005; 17: 128-133.

60. Fernando HC, Santos R, Benfield JR: Lobar and sublobar resection with and without brachytherapy for small stage IA non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129:261-267.

61. Higashiyama M, Kodama K, Takami K: Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins in patients undergoing limited surgery for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125:101-107.

62. Sawabata N, Ohta M, Matsumura A, et al: Optimal distance of malignant negative margin in excision of non-small cell lung cancer: A multicenter prospective study. Ann Thorac Surg 2004; 77: 415-420.

63. Schuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, et al: Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2007; 84: 926-933.

64. El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, et al: Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14: 2400-5.

65. Cao C, Gupta S, Chandrakumar D, et al. Meta-analysis of intentional sublobar resections versus lobectomy for early stage non-small cell lung cancer. Ann Cardiothorac Surg 2014; 3(2): 134-41.

66. Altorki NK, Yip R, Hanaoka T, et al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 147:754-64.

67. Higgins K, Chino J, Ready N, et al. Lymphovasculer Invasion in Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications for Staging and Adjuvant Therapy. J Thorac Oncol. 2012;7: 1141-7.

68. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: Propensity score–matched analysis in a multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;146:358-64.

69. De Zoysa MK, Hamed D, Roudledge T, et al. Is limited pulmonary resection equivalent to lobectomy for surgical management of stage 1 non-small-cell lung cancer? Interact Cardio Vasc Thorac Surg 2012;14: 816-20.