

AKCİĞER KANSERİNDE SINIRLI REZEKSİYON: GÜNÜMÜZDEKİ ROLÜ

Alan Dart Loon Sihoe

Division of Cardiothoracic Surgery, Department of Surgery, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China

e-posta: adls1@lycos.com

Çeviri: Mehmet Oğuzhan Özyurtkan

e-posta: moozyurtkan@hotmail.com

doi:10.5152/tcb.2012.XX

Özet

Akciğer kanserinde, anatomik olmayan wedge rezeksiyon veya anatomik segmentektomi gibi sublobar rezeksiyonlar birkaç on yıldır uygulanmaktadır. Bu tür rezeksiyonların primer akciğer kanserinin ana tedavisi haline gelememesinin sebebi, 20. yüzyılın son dönemlerindeki çalışmalarda, konvansiyonel lobektomiye göre sürvi ve lokorejyonel nüks açısından daha aşağı sonuçlar sunduğunun gösterilmiş olmasıdır. Ancak yakın dönemlerde klinik kanıtlar bunun tersini öne sürmektedir. Akciğerin periferinde yerleşen, iki santimetre çaptan küçük boyutlu tümörlere sahip seçilmiş hastalarda, sublobar rezeksiyon sonrası sürvinin lobektomi sonrasındakine yaklaştığı gösterilmiştir. Daha önemlisi, adenokarsinom sınıflandırmasının son revizyonu, bu tür bir cerrahiden sonra potansiyel olarak iyi sonuçlarla ilişkili olan sublobar rezeksiyona aday kişilerin [adenokarsinom-in situ (AIS) veya minimal invaziv adenokarsinom (MIA)] belirlenmesine çok yardımcı olmuştur. Sublobar rezeksiyondan fayda görecek hastaların seçim kriterlerinin düzeltilmesi sublobar rezeksiyona günümüzdeki ilginin artmasına yardımcı olmuştur. Son dönem kanıtları, sublobar rezeksiyonun lobektomiden daha az morbidite sunduğunu göstermede daha az başarılıdır. Ancak lobektomiyle bu tür bir mukayese ana fikir olmamalıdır. Günümüzdeki kanıtlar basitçe akciğer kanserinin rutin tedavisinde sublobar rezeksiyonun lobektomiye bir rakip olduğunu desteklememektedir. Buna karşılık sublobar rezeksiyonun, lobektomiye yeterince uygun olmayan hastalarda, güvenilir ve uygulanabilir olduğu kanıtlanmıştır. Bu anlamda sublobar rezeksiyonun rolü, cerrahiye uygun bulunmayan seçilmiş hastalara yine de cerrahi tedavi umudu sunmak olabilir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, segmentektomi, sublobar rezeksiyon, wedge rezeksiyon

GİRİŞ

Yirminci yüzyılın ortalarında, pnömonektomi akciğer kanserinin tedavisinde tercih edilen cerrahi işlem olarak yerini almıştı. Dr. Everts Graham'ın öncülük ettiği bu işlem, böylesine kötü hastalığa sahip bir hastanın tedavisinde en iyi şans olarak büyük oranda kabul görmüştü (1). Dr. Ochsner ve DeBakey gibi göğüs cerrahisi dünyasının önde gelen akademi üyeleri daha sonra şöyle ilave etmişlerdir: "Akciğer kanserinde basit lobektomi uygulanması, tıpkı meme kanserinde göğsün kısmi çıkarılması ve bölgesel lenf bezlerinin çıkarılmaması kadar mantıksızdır. Teknik olarak, total pnömonektominin lobektomiye göre çok daha cerrahi ve anatomik bir işlem olduğu söylenebilir. İkinci işlem olsa olsa geçici bir operasyondan ibarettir." (2).

Buna rağmen lobektomi, Graham'ın ilk pnömonektomisinden 20 yıldan da uzun süre önce, 1912 yılında başarıyla uygulanmıştır, fakat pnömonektominin daha üstün olduğu düşüncesi o kadar sağlam şekilde kabul edilmişti ki, bunu ortadan kaldırmak için birkaç on yıllık kanıt gerekmiştir.

Bugün kesin olarak eminiz ki akciğer kanserinde varsayılan operasyon lobektomi olmalıdır. Lobektomi kanser tedavisinde eşit derecede etkilidir ve pnömonektomiye göre daha az mortalite ve morbidite içerir. Cerrahi rezeksiyonun genişliğinin ötesinde, şimdilerde cerrahlar akciğer kanserli hastanın prognozunu belirlemede hastalığın evresinin en önemli belirteç olduğunu kavramışlardır. Lobektomi, kanser tedavisinde kusursuz bir operasyon olarak, cidden pnömonektominin rolünü üstlenmiştir.

Ama bir düşünür şöyle iddia edebilir: “Eğer lobektomi pnömonektomiye göre daha az travma yarattığından dolayı tercih ediliyorsa, neden burada durmak gerekir? Cerrahi etkiyi mesela bir sublobar rezeksiyon uygulayarak neden daha da düşürmeyelim ki?” Sublobar rezeksiyon hastanın solunumunu kötü yönde daha az etkileyecek ve (en azından wedge rezeksiyon gibi) teknik olarak daha basit ve ideal olarak minimal invaziv cerrahi yaklaşımı tamamlayan bir operasyondur. Buna karşılık, karşıt görüşler bunun bir basamak ötesindedir. Eğer daha az bir kısım rezekte edilirse, operasyonun onkolojik yeterliliği riske atılmış olabilecek ve daha azalmış bir morbiditenin, hastalığın tedavisinin yetersiz verilmiş olmasının önünde olmayacağı doğrulanacaktır.

Yıllar içerisinde klinik kanıtlar genelde ikinci görüşü desteklemiştir. Günümüzde çoğu göğüs cerrahi lobektominin, herhangi bir sublobar rezeksiyona göre, hala akciğer kanserinin tedavisinde çok daha başarı sunduğunu onaylayacaktır. Ancak bizler akciğer kanseri patolojisini daha iyi idrak ettikçe, her kanserin aynı olmadığını gitgide kavramaktayız. Kanserlerin bazıları daha az ölümcüldür ve dolayısıyla daha sınırlı bir cerrahi yöntemle tedavilerinin verilebileceği düşünülebilir. Ayrıca daha az invaziv cerrahi yaklaşımlar geliştirerek cerrahiye ulaşımı genişlettiğimizde, genel olarak torakotomiye uygun bulunmayan hastaları artık video-yardımlı toraks cerrahisi (VYTC) kategorisine uygun hale gelmektedirler. Bu hastalar lobektomi yerine sublobar rezeksiyon olurlarsa daha mı fayda görürler? Bundan dolayı, sublobar rezeksiyonlarla ilgili deneylere son yıllarda amansız bir eğilime tanık olmaktadır. Bunu, bu konudaki yayın ve tartışma sayılarındaki ani artış göstermektedir. Ama bu ilgi ve maceraperestlik, sublobar rezeksiyonu destekleyen klinik kanıtlarla onaylanmış mıdır? Sublobar rezeksiyon, tıpkı lobektominin pnömonektominin yerini almasında olduğu gibi, ikna edici şekilde lobektominin ayağını kaydıracak mıdır veya sublobar rezeksiyon her zaman için sadece bir niche operasyon olarak mı kalacaktır?

Bu makale akciğer kanserinde sublobar rezeksiyonu iyi ve kötü yönde destekleyen tarihsel kanıtları gözden geçirecek ve bu cerrahi yaklaşımın günümüzdeki rolünün ne olabileceğini gösterecek yakın döneme ait klinik kanıtlara odaklanacaktır. Wedge rezeksiyon ve segmentektominin nasıl yapıldıklarına dair teknik özellikler bu makalenin konusu dışındadır, ancak bu konu başka yerlerde kolaylıkla okunabilir (3).

TARİHSEL BAKIŞ AÇISI

Bin dokuz yüzlü yılların ortalarına değin, sublobar rezeksiyonlarla ilgili gerçekte tüm klinik kanıtlar retrospektif vaka serilerinden gelmekteydi. Bin dokuz

yüz yetmiş üç yılında, bronkojenik karsinom sebebiyle segmentektomi geçiren 69 hastalık bir seri %56’lık bir 5-yıllık sürvi gösterdi (4). Read ve ark. (5) 1990 yılında lobektomi geçiren 131 ve sublobar rezeksiyon geiren 113 (107 segmentektomi dahil) T1N0 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastasını karşılaştırdılar. Çalışma kolları arasında kansere özgü sürvi açısından bir fark bulamadılar, sublobar grupta tahmin edilen oran %92 kadar yüksekti. Kodama ve ark 1977’de lobektomi geçiren 77 ve segmentektomi ile lenf nodu diseksiyonu geçiren 46 hastayı karşılaştırdılar (6). Yine aynı şekilde, lobektomi grubundaki %88’lik orana karşılık segmentektomi grubunda 5-yıllık sürvi %93 idi ve sürvide bir fark saptanmadı. Umut verici sonuçlara rağmen, yapılan çalışmalarda eksikliklerden dolayı sublobar rezeksiyonların lobektomiden üstün veya en azından eşit olduğu hakkında güvenilir bir sonuç çıkarmak zordu. Örneğin bazı ilk çalışmalar rezeksiyonu evre I hastalığa sınırlamamıştı; bazı çalışmalarda sublobar rezeksiyon için kabul ve ret kriterleri değişkendi ve hiçbir çalışmada kansere özgü sürvi göz önüne alınmamıştı. Bunun sonucu olarak sublobar rezeksiyonların rolünü öne çıkaracak klinik kanıtlar yetersizdi.

Bin dokuz yüz doksan beş yılında Lung Cancer Study Group tarafından, T1N0 KHDAK’da sublobar rezeksiyon ile lobektomi karşılaştıran tek randomize çalışma yayınlandı (7). Oldukça alıntı yapılan bu çalışmada, sublobar rezeksiyon geçiren 122 hasta (82 segmentektomi dahil) lobektomi geçiren 125 hastayla karşılaştırıldı. Sonuçlar gösterdi ki sublobar grupta, istatistiksel anlamlılığa yakın şekilde ($p=0.08$), yıllık ölüm oranı %30 daha fazlaydı. Ancak sublobar grupta lokorejyonel nüks oranı lobektomi grubuna göre sarsıcı şekilde %300 daha yüksekti ($p=0.008$) ve wedge rezeksiyon sonuçları segmentektomiye göre daha da kötüydü. Bu sonuç onkolojik tedavide sublobar rezeksiyonun yetersiz olduğu korkularını o dönemde doğruladı. Bu yayın sıklıkla sublobar rezeksiyonların kullanımını eleştirmek amacıyla kullanıldı ve takip eden yıllar boyunca akciğer kanserinde bu yaklaşımın kullanılması cerrahlar arasında değişkenlik gösterdi. Buna rağmen, daha dikkatli incelemeler bu çalışmada lenf nodu örneklemeyle ilgili tutarlı bir protokol olmadığını gösterdi ve bundan dolayı sublobar gruptaki kötü nüks oranının ne kadarının yetersiz bir akciğer rezeksiyonundan ne kadarının gizli nodal yayılımlardan kaynaklandığını belirtmek zordur. Bu çalışmada T1N0 olduğu varsayılan hastaların kabaca dörtte birinin aslında mediyastinal nodal tutulum açısından pozitif oldukları söylenir. Şaşırtmayacak şekilde, son yıllarda artarak yayınlanan takip eden çalışmalar sayesinde, sublobar rezeksiyona ilgi artış gösterdi.

Nakamura ve ark. (8) 2005 yılında, şu ana dek bilinen tek sublobar rezeksiyon sonuçlarının ana meta-analizini

yayınladılar. Meta-analiz için, aralarında 12 retrospektif vaka serisini ve yukarıda değinilmiş olan Lung Cancer Study Group'un randomize çalışmasını kapsayan, toplam 14 çalışma seçilmişti. Sublobar rezeksiyon toplam 903 hastaya, konvansiyonel lobektomi 1887 hastaya uygulanmıştı. Sonuçta üç çalışma lobektominin daha yüksek sürvi sunduğu sonucuna varırken diğer 13 çalışma bir fark bulamamıştı. Sublobar rezeksiyon ve lobektomi hastalarının rezeksiyon sonrası 1, 3 ve 5. yıllarındaki kombine sürvi farklarının sırasıyla %0.7, 1.9 ve 3.6 oldukları bulundu. Her ne kadar bu farklılıklar lobektomi lehine olsalar da, bu birleştirilmiş farkların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçta, bu nedenden dolayı, yayınlanan veriler evre I akciğer kanserinde sublobar rezeksiyonun lobektomiyle kıyaslanabilir olduğunu gösterdi.

Yakın zamanda De Zoysa ve ark. (9) bu konuda bir sistematik literatür taraması yaptılar. Yazarlar sublobar rezeksiyon konulu, aralarında 2005 meta-analizinden sonra yayınlanan 8 çalışmanın da yer aldığı, 16 çalışmayı ele aldılar. Yazarlar üç çalışmanın sublobar rezeksiyon hastalarında azalmış bir sürvi gösterdiğini fark ettiler. Ancak ileri analizler sublobar rezeksiyon hastalarının daha yaşlı olduklarını ve lenf nodu örnekleme sinin sınırlı olduğunu gösterdi. Bu değişkenlerin ayarlanması sonrasında yazarlar sürvide anlamlı bir fark bulamadılar. Yine yazarlar altı çalışmanın tümör boyutunun önem arz eden bir durum olduğunu gösterdiğini fark ettiler. Bu çalışmalarda, sadece iki santimetreye kadar çapı olan tümörlerde sublobar rezeksiyon lobektomiyle karşılaştırılabilir bir sürvi sunmuştu. Bundan daha büyük tümörlerde lobektomi daha üstün görünüyordu. Üç çalışma sublobar rezeksiyonda artmış lokorejyonel nüks gösterdi. Diğer yandan üç çalışma da gösterdi ki sublobar rezeksiyon akciğer kanseri cerrahisi sonrası morbiditeyi ciddi düşürmekteydi, komplikasyon oranında düşme, hastanede kalış süresinde azalma ve akciğer fonksiyonunun daha korunduğu raporlanmıştı.

Halbuki yukarıdaki meta-analiz ve sistematik derlemenin her ikisinde de, yazarlar sonuçların yorumlanmasına çok dikkat edilmesini önermekteydiler. Bazı çalışmalar sadece kansere özgü sürvi belirtmekteydi ve bu yüzden genel sürviye odaklanan meta-analiz, sublobar grup lehine ön yargılı düşünülmesine neden olmuş olabirdi. Çalışmaların çoğu randomize olmadığı için, çalışma kollarındaki, operasyon öncesi hastanın risk faktörleri, farklı histolojiye ait veya farklı boyutlardaki tümörler gibi konularda ön yargılı seçimler yapılmış olabirdi. Ayrıca, tıpkı az önce belirtildiği üzere, çoğu çalışma tutarlı bir lenf nodu örnekleme protokolü belirlememişti. Bu yüzden, meta-analiz ve sistematik derlemenin ikisinin de titizliğine rağmen, sublobar rezeksiyonun günümüzdeki rolü üzerine hala sorular bulunmaktadır.

SUBLOBAR REZEKSİYON İÇİN SON DÖNEM KANITLAR

Yukarıdaki Lung Cancer Study Group'un 1995 randomize çalışmasından beri, sublobar rezeksiyon üzerine yayınlanan yazıların geniş bir kısmının bu stratejinin faydalarını ortaya çıkarmaya meyilli olduklarını söylemek uygundur. Bu yayınlar değerlendirilirken, kaçınılmaz bir şekilde bazı derecelerde yayınsal ön yargıların var olduğu gerçeği, yayınların klinik anlamlılıklarını azaltmamalıdır. Bugün, seçilmiş akciğer kanserli hastalarda sublobar rezeksiyonların faydalı olabilecekleri konusunda samimi bir görüş vardır. Sublobar rezeksiyon lehine olan kanıtlar geniş bir şekilde iki kategoriye ayrılabilirler: (i) sublobar rezeksiyonların operasyon sonrası morbiditeyi düşürdüğüne yönelik kanıtlar; ve (ii) akciğer kanseri için sublobar rezeksiyonun lobektomiyle eşdeğer sürvi sunduğuna yönelik kanıtlar.

(I) Düşük morbiditeye yönelik kanıtlar

Lung Cancer Study Group randomize çalışmasında, sublobar rezeksiyondan 12-18 ay sonrasında, FEV₁ değerindeki ortalama düşüşün %5.18 olduğu bulunmuştu (7). Lobektomi sonrasında ise bu oran %11.09 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.041). Bu zamandan beri, takip eden çalışmalar sublobar rezeksiyonun akciğer fonksiyonlarını daha fazla koruduğunu doğruladı. Kenan ve ark. (10) lobektomi geçiren 147 hasta ile segmentektomi geçiren 54 hastayı karşılaştırdı. Lobektomi, cerrahiden bir yıl sonra FEV₁, FVC, MVV ve difüzyon kapasitesinde daha anlamlı bozulmalarla ilişkiliydi. Buna karşılık segmentektomi geçiren hastalar sadece difüzyon kapasitelerinde azalma yaşamışlardı. Diğer bir çalışmada Harada ve ark, cerrahiden 2 ve 6 ay sonra, operasyon öncesi ve sonrası FEV₁ ve FVC oranlarının, segmentektomi yapıldığında, lobektomi uygulanan benzer hastalarla karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha iyi olduklarının gösterdiler (sırasıyla p=0.0006 ve p=0.0007) (11).

Akciğer fonksiyonlarının korunmasına ilave olarak, sublobar rezeksiyonla genel morbidite ayrıca azaltılabilir. Bu, özellikle alışılmış lobektomiye kaldırmayacak yaşlı hastalar için önemli mesajlar içerebilir. Kılıç ve ark. (12) 75 yaşından büyük hastalarda segmentektominin operasyon sonrası majör komplikasyon oranını %25.5'ten %11.5'e düşürebildiğini belirtmişlerdir (p=0.02). Her ne kadar fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, operasyona yönelik mortalite segmentektomi için %1.3 ve lobektomi için %4.7 idi. Daha yakın bir dönemde Okami ve ark., (13) 75 yaş ve üstü evre IA KHDAK hastalarında 74 standart lobektomiyle 54 sublobar rezeksiyonun sonuçlarını karşılaştırdılar. Çoğu

vakada hastalar düşük kardiyopulmoner fonksiyonları yüzünden sublobar rezeksiyon için seçilmişlerdi. Buna rağmen, sublobar rezeksiyon grubundaki hastalar lobektomi grubundakilerle benzer mortalite ve morbidite oranlarına ve takipte benzer genel sürvi oranlarına sahip oldular. Bu tür çalışmalar, genelde hiçbir cerrahi tedavi önerilemeyen hastalarda sublobar rezeksiyonun bir şans sunabileceğini ve esas olarak palyatif veya konservatif tedavilere alternatif olabileceğini önermektedir.

(II) Lobektomiye benzer sürvi sunmasına yönelik kanıtlar

Lung Cancer Study Group randomize çalışmasında sublobar rezeksiyon %17'nin üstünde bir lokorejyonel nüks ile ilişkiliydi (7). Bunu takip eden çalışmalar tutarlı bir şekilde segmentektominin lokorejyonel nüks oranının sadece %2-8 olduğunu gösterdiler (6, 14-16). Bu oranlar Lung Cancer Study Group çalışmasının lobektomi grubundaki oranlara ya benzer şekildeydi ya da daha iyiydi. Bu yazının yazım aşaması esnasında yayınlanan, çok yakın dönem vaka serilerinin birinde, Donohue ve ark. (17) anatomik segmentektomi uygulanan T1a lezyonlu evre IA hastalarında lokal nüksün %5, uzak nüksün %13 olduğunu bildirdiler. Bu hastaların 5-yıllık nükssüz sürvileri %69'du. İyileşme gösteren bu sonuçlardan daha önemlisi, sublobar rezeksiyon sonrası daha iyi sürvi ile ilişkili bazı potansiyel faktörlerin şimdi gitgide belirlenebilir olduğu gerçeğiydi. Bunlar arasında tümör boyutunun <2 cm olması, cerrahi sınırın yeterliliğinin daha garantiye alınabilmesi, uygun ise wedge rezeksiyon yerine segmentektomi yapılabilmesi ve her tür sublobar rezeksiyona nodal diseksiyonun dahil edilmesi sayılabilir.

Küçük tümörler için sublobar rezeksiyonla daha iyi sonuçlar sunan erken dönem çalışmalardan yukarıda bahsedilmişti. Yakın dönemde Fernando ve ark. (18) sublobar rezeksiyon geçiren 124 hastanın sonuçlarını lobar rezeksiyon geçiren 167 hastanıninkilerle karşılaştırdılar. İki santimetreden küçük tümörlerde sublobar rezeksiyon ile lobar rezeksiyon grupları arasında sürvi farkı mevcut değildi. Buna karşılık büyük tümörlerde (2-3 cm), medyan sürvi lobektomi grubunda anlamlı şekilde daha iyiydi (70'e karşılık 44.7 ay, $p=0.003$). Okada ve ark. (19) evre I KHDAK'lı 778 hastayı incelediler. Tümör çapı 2 cm'den küçük veya eşit olan evre I hastalıkta, hastaların kansere özgü 5-yıllık sürvileri, lobektomi, segmentektomi veya wedge rezeksiyondan hangisi yapılırsa yapılsın, farklı değildi. Çapı 21-30 mm olan tümörlerde lobektomi ve segmentektomi geçiren hastalarda 5 yıllık kansere özgü sürvi farklı değildi (%87.4'e karşılık %84.6). Ancak çapı 30 mm'den

büyük tümörlerde 5 yıllık kansere özgü sürvi lobektomi sonrasında %81.3, segmentektomi sonrasında sadece %62.9 idi ($p=0.00492$).

Yakın dönemde, Kates ve ark. (20) tarafından yapılan bir çalışmada ABD'de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) kayıtları kullanılıp boyutu 1cm'ye kadar olan evre I KHDAK'lı 668 sublobar rezeksiyon ve 1402 lobektomi geçiren hasta belirlendi. Eğilim skoru analizi kullanılarak her iki tedavi grubundaki hastaların temel karakteristik özelliklerinin potansiyel farklılıklarının ayarlanması sonrasında, çalışma gruplarında hastaların genel ve akciğer kanserine özgü sürvi oranlarının istatistiksel olarak farklı olmadıkları bulundu. Bu sonuç daha küçük tümörlerde sublobar rezeksiyonu destekler gibidir. Ancak aynı SEER veritabanını kullanan ve aynı yıl yayınlanan diğer bir çalışma bu bulguları onaylamakta yetersiz kalmıştır (21). Hatta 14473 evre I adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom hastasına yönelik daha geniş bir kohorta bakıldığında, yazarlar lobektomi geçirenlerin, tümör boyutuna bakılmaksızın, daha iyi genel ve kansere özgü sürvi oranlarına sahip olduklarını buldular. Hatta tümör boyutu 2 cm veya daha az olan hastaları karşılaştırdıklarında, sürvi analizleri lobektominin, sublobar rezeksiyona göre, daha iyi genel ve kansere özgü sürvi sunduğunu doğruladı (sırasıyla $p=0.0002$ ve $p=0.0047$). Tümör boyutu ve sublobar rezeksiyonun ilişkisi halen kesin tespit edilememiştir.

Yeterli cerrahi sınırın önemine yönelik en iyi kanıt El-Sherif ve ark'nın (22) KHDAK hastalarında uygulanan 55 wedge ve 26 segment rezeksiyonunu ele aldıkları çalışmadan gelmektedir. Rezeksiyon sınırı 1 cm'nin altında olan 41 hastanın 6'sında (%14.6) lokal nüks meydana gelmiştir. Halbuki rezeksiyon sınırı 1 cm veya daha üstü olan gruptaki 40 hastanın sadece üçünde (%7.5) lokal nüks meydana gelmiştir ($p=0.04$).

Son yıllarda sublobar rezeksiyonda en yaygın olarak değer verilen prognoz faktörü, wedge rezeksiyon yerine segmentektominin performansı olarak görülmektedir. Evre I KHDAK'lı 87 hastalık bir çalışmada, 31 hastaya wedge rezeksiyon ve 56 hastaya segmentektomi uygulanmıştı (23). Wedge rezeksiyonla karşılaştırıldığında, segmentektomi sonrasında anlamlı bir şekilde daha az lokorejyonel nüks ($p=0.001$) ve daha iyi kansere bağlı sürvi vardı ($p=0.016$). Yakın zamanda, Nakamura ve ark., (24) aralarında 269 lobektomi, 38 segmentektomi ve 84 wedge rezeksiyon bulunan, klinik olarak evre I KHDAK'lı 411 hastalık bir kohortu incelediler. Wedge rezeksiyon hastalarında sürvi daha kötüydü. Lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyon için 5-yıllık sürviler sırasıyla %82.1, %87.2 ve %55.4 idi. Lobektomiye karşılaştırıldığında wedge rezeksiyonun risk oranı 4.30'du. Yukarıda değinilen

Okada'nın çalışmasında [19], tümörün 30 mm'den az olduğu durumlarda her ne kadar lobektomi veya segmentektomi geçiren hastalarda sürvi oranları farklı olmasa da, bu boyuttaki bir tümörlü hastalarda 5-yıllık kansere özgü sürvi anlamlı şekilde kötüydü (%39.4, $p < 0.0001$).

Buna ek olarak yukarıda bahsi geçen El-Sherif ve ark.'ın (22) çalışmasında, segmentektomi, rezeksiyon sınırı 1 cm'ye eşit veya bundan daha fazla olan 40 hastanın 19'una (%47.5) uygulanırken, sınırı 1 cm'den küçük olan 41 hastanın sadece 7'sine (%17) uygulanmıştı. Segmentektominin wedge rezeksiyona göre sunduğu sürvi avantajının, segmentektomi uygularken daha belirgin şekilde yeterli rezeksiyon sınırlarının elde edilmesi veya tam tersi olduğu şeklinde, en azından kısmen açıklanabilirliğine dayalı bir varsayımda bulunulabilir. Buna ilaveten, küçük boyutlu tümörlerle daha iyi prognoz olmasının, aynı şekilde daha geniş bir rezeksiyon sınırı elde edilmesi şansının yüksekliği ile alakalı olduğu önerilmiştir.

Bir sublobar rezeksiyonun başarısının, giderek artan şekilde kabul gören, olası önemli diğer bir faktörü, yeterli lenf nodu örneklemesinin veya diseksiyonunun ihtiyacıdır. Yakın dönem bir çalışmada, primer tümörün 2 cm veya daha küçük çapta olduğu KHDAK'lı sublobar rezeksiyon geçiren 154 ve lobektomi geçiren 84 hastayı incelendi (25). Sonuçlar tam olarak sublobar rezeksiyon lehine değildi. Lobektomi, daha uzun sürvi ($p=0.0027$) ve nüksüz sürvi ($p=0.0496$) ile daha az lokal nüks ($p=0.1117$) ile ilişkiliydi. Buna rağmen, lobektomi hastalarıyla, cerrahi esnasında mediastinal lenf nodu örneklemesi yapılan sadece bu 45 sublobar rezeksiyon hastası karşılaştırıldığında, bu farklılıklar artık mevcut olmamaktaydı.

YENİ IASLC/ATS/ERS ADENOKARSİNOM SINIFLANDIRMASININ SUBLOBAR REZEKSİYONLARA ETKİSİ

Sublobar rezeksiyonun günümüzdeki rolü hakkındaki tartışmalar, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) çalışma gruplarının sundukları adenokarsinomun son sınıflandırmasına değinilmeden tamamlanmış olmaz (26). Bu sınıflandırma adenokarsinom-in situ (AIS) ve minimal invaziv adenokarsinomun (MIA), sırasıyla küçük (≤ 3 cm) ve invazyon göstermeyen veya ≤ 0.5 cm'den az invazyon gösteren sadece lepidik büyümeden oluşan soliter adenokarsinomlar şeklindeki yeni kategorilerini takdim etmektedir. Bu iki yeni kategori esasında bronkioloalveolar karsinom (BAK) teriminin yerini almıştır ve eğer tam rezeke edildilerse %100 veya ona

yakın bir 5 yıllık hastaliksız sürviye sahip oldukları için sunulmuşlardır (27). Yeni sınıflandırmanın önemi, AIS ve MIA tanımlarının, yukarıdaki klinik kanıtlarla belirlenen ve sublobar rezeksiyon için en uygun olanlar olarak değerlendirilen küçük ve az agresif tümör türleriyle tamamiyle her zaman çakışmasındandır. AIS ve MIA'nın nasıl en iyi şekilde tanımlarının koyulabileceğinin değerinin bilinmesi, bu tür sınırlı rezeksiyon için hasta seçimine son derece yardımcı olacaktır.

Yıllar boyunca, BAK, BT taramasında "buzlu cam opasitesi" (BCO) görünmesine doğrudan bağlanmıştır. Görüntüleme ve histopatolojiyi birleştiren klinik çalışmalar tutarlı bir şekilde, hepsi olmasa da, çoğu BCO'yu, özellikle adenokarsinom türünden olan, pre-invaziv, invaziv olmayan veya tümöral büyümenin erken formları ile bağlantılı bulmuştur (28, 29). Başka türlü söylemek gerekirse, BT'deki bir BCO, aslında AIS veya MIA tanısının onaylayıcısı olabilir. Son dönem bir prospektif çalışmada, BT'de ≤ 2 cm boyutlu, hacmine göre sert kısım oranı ≤ 0.25 olan bir tümörün bulunması invaziv olmayan periferik akciğer adenokarsinomunun veya AIS'nin radyolojik tanısı anlamında kullanılmıştır (30).

Bilgisayarlı tomografideki bir BCO'nun, tedavi yönünü sublobar rezeksiyona çevirmeye faydalı olabileceğinin kanıtları mevcuttur (27). Lobektomi BT'de solid görüntü veren lezyonlar (2 cm'den küçük olsalar bile) için hala standart cerrahi tedavi olarak düşünülmektedir, çünkü bu tür tümörler sıklıkla invaziv karsinom olmaya meyillidir. Diğer yandan, son kılavuzlar ve geniş, randomize çalışmalardan çıkan sonuçlar ≤ 10 mm'lik veya ≤ 500 mm³lük, BT'de açık şekilde %100 BCO lezyonu olan küçük nodüllerin AIS veya MIA olarak değerlendirilmeleri önerirler ve bundan dolayı bu lezyonlar acilen lobektomi yerine sublobar rezeksiyon uygulanması veya yakın takip için uygun olabilirler (31, 32). Rami-Porta ve Tsuboi'nin yakın bir çalışmasında, HRCT'de nodal tutulum olmaksızın saf BCO olarak fark edilen küçük ve lokalize BAK'lara yönelik lobektomi veya sublobar rezeksiyon uygulanmış olan, 9 vaka serisi belirlenmiştir (33). Bu lezyonlar şimdilerde AIS veya MIA olarak sınıflandırılmaktadırlar. Bu lezyonlar için 5-yıllık sürvi oranı, bir seri haricinde, %100 idi ve takipte nüks görülmemişti. Açık olarak bu vakalar lobektomi kadar sublobar rezeksiyonla da tedavi edilmişlerdi. Lung Cancer Study Group'un diğer bir sistematik derlemesinde şu sonuca varılmıştır: "2 cm'den küçük ve BCO yoğunluğu %50'den fazla olan tümörlerde N1 veya N2 lenf nodu metastazı olması olağan dışıdır. Bu tümörlerde sınırlı rezeksiyon sonrası 5-yıllık sürvi, nüks olmaksızın, yaklaşık %100'dür ve bundan dolayı böyle hastaların, sınırlı rezeksiyon için en uygun adaylar oldukları eninde sonunda kanıtlanmış olabilir." (34).

Japonya'dan son bir çalışma, yukarıdaki önerilerin pratiğe uygulanmasını gösterir (35). Bu çalışma, tümör boyutu 2 cm veya daha küçük olan klinik T1N0M0 adenokarsinom hastalarını, yüksek çözünürlüklü BT'deki görüntülerine dayanarak, "hava içeren tip" ve "solid yoğunluktaki tip" olarak ikiye ayırmıştır. Hava içeren tümör yaygın olarak BCO'ya karşılık gelmektedir. Evre IA adenokarsinom için sublobar rezeksiyon geçiren 123 hastanın ele alındığı bir kohortta, 5 yıllık genel ve nüksüz sürvi oranları sırasıyla hava içeren tip tümörlerde %95 ve %100, buna karşılık solid yoğunluktaki tip tümörlerde %69 ve %57'di. Her iki sürvi oranı da, solid yoğunluktaki tüplere göre hava içeren tip tümörlerde anlamlı şekilde iyiydi ($p<0.0001$).

SUBLOBAR REZEKSİYON İÇİN HASTA SEÇİMİ

Yukarıdaki kanıtlardan anlaşılacağı üzere, eğer seçilmiş hastalara sublobar rezeksiyon sunuluyorsa, lobektomiye eşdeğer etkinlikte kanser tedavisine erişmek mümkün gibi görülmektedir. Seçim kriterleri tümörün 2 cm'den (mümkünse 3 cm'den) küçük olması, 1 cm'den fazla bir rezeksiyon sınırına erişebilme imkanı olması ve wedge rezeksiyon yerine segmentektominin uygulanabilir olmasıdır. Bu düşünceye imkan sağlayan bilgiler, akciğer kanseri görüntülemesi için kullanılan standart BT'den kolaylıkla elde edilebilir. Başarılı bir sublobar rezeksiyon uygulamak için gerekli belirteçler BT'de şu şekildedir: lezyonun akciğer parenkiminin dış üçte birlik kısmında olması, lezyonun 3cm'den küçük olması ve endobronşiyal tutulum kanıtı olmaması (36). Bu şartlar sağlanmadığında sublobar rezeksiyonları denemek, yetersiz rezeksiyon sınırı olması, stapler hatında ayrılma ve stapler kullanılması sonrasında kalan akciğer parenkiminin bükülmesi risklerini potansiyel olarak artırır. BT'nin AIS'yi ayırt etmedeki potansiyel rolüne bağlı yapılan yukarıdaki tartışma, sublobar rezeksiyondan en iyi fayda görecektir hastaların belirlenmesindeki diğer bir ortaya çıkan faktördür.

Buna ek olarak, sublobar rezeksiyonu destekleyen tüm klinik kanıtların özellikle sadece evre I KHDAK hastalarıyla ilişkili olduğu hatırlanmalıdır. Sublobar rezeksiyonların, daha ilerlemiş hastalığı olan hastalarda sürvide herhangi bir yarar sunduğunu öneren hiçbir iyi kanıt yoktur. Bu yüzden her türlü çaba, metastazı dışlamak amacıyla doğru evrelemeyi sağlamaya yönelik olmalıdır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) kesinlikle önerilir. Ancak, buna ters şekilde, birçok sublobar rezeksiyon adayında, sıklıkla metabolik olarak çok aktif olmayan ve kendini PET'te zayıf gösteren AIS olabilir. Bu yüzden, eğer mümkünse hastayı, içinde en azından göğüs hastalıkları ve radyoloji uzmanlarının olduğu, multidisipliner bir ekiple incelemek önerilmektedir. Bir

sublobar rezeksiyon denemeden önce çoğu hastada mediastinoskopi ve/veya endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), mediasteninin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.

Sublobar rezeksiyon adayının belirlenmesinde diğer bir ana husus ise adayın sıklıkla, lobektomiye uygun görülmediği veya yüksek riskli görüldüğünden dolayı, sublobar rezeksiyon için düşünülmesidir. Spirometre, arter kan gazı analizi ve hatta karbon monoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) belirlenmesini içeren, tam akciğer fonksiyon testi şarttır. Tıpkı lobektomide olduğu gibi, çıkarılacak segment veya wedge hacmini göz önüne alacak şekilde operasyon sonrası FEV₁ değerinin tahmin edilmesi, operasyon sonrası morbiditenin belirlenmesinde faydalı bir ilk basamaktır (37). Hastanın akciğer fonksiyonuna yönelik şüpheler kalması halinde, çıkarılması planlanan segmentin hastanın solunumuna rölatif katkısını belirlemek için ventilasyon/perfüzyon nükleer sintigrafisi (VQ taraması) kullanılmalıdır. Her ne kadar hedef segmentin zayıf katkısı rezeksiyonu teşvik etse de, eğer tüm lob yine de geniş olarak fonksiyonel değilse, kişi hala sublobar rezeksiyon yerine bu durumda lobektominin mi tercih edilmesi gerektiğini düşünebilir. Akciğer durumunun yanı sıra, hastanın operasyon öncesi kardiyak durumunun da değerlendirilmesi gerektiği söylenmeden geçilmemelidir.

ADJUVAN TEDAVİNİN ROLÜ

Sublobar rezeksiyon sonrası potansiyel lokorejyonel nüks hakkındaki endişe yüzünden, bu konuda adjuvan tedavi her zaman merak konusu olmuştur. Bin dokuz yüz seksenler gibi erken dönemlerde, düşük akciğer kapasiteli akciğer kanserli hastalara uygulanan geniş wedge veya segment rezeksiyonu sonrasında lokorejyonel nüksü düşürmek amacıyla operasyon sonrası radyoterapi önerilmekteydi (38). Ancak yakın dönem klinik kanıtları, evre I KHDAK için uygulanan sublobar rezeksiyon sonrasında, ilave lokal-rejyonel tedavi uygulanmayanlarla kıyaslandığında, external beam radyasyon tedavisinin anlamlı şekilde kötü medyan genel ve hastalığa özgü sürvi ile ilişkili olduğu gösterdi: sırasıyla 31 ve 45 aya karşılık 51 ve 98 ay ($p<0.001$) (39). Bundan dolayıdır ki bu tür adjuvan tedaviye yönelik günümüzde istek genel olarak azdır.

Bunu yerine, günümüzde en sık tartışılan adjuvan tedavi operasyon esnasında brakiterapi verilmesidir. Her ne kadar sublobar rezeksiyon sonrasında bu metod nispeten az sayıda cerrah tarafından uygulanmaktaysa da, ortaya çıkan kanıtlar seçilmiş hastalarda ümit vericidir. Yakın dönemde Fernando ve ark. (18)

evre I KHDAK için sublobar rezeksiyon uygulanmış 124 hastanın 60'ına (%48) brakiterapi verdiler. Brakiterapi, iyot 125 tohumlarının bir parça poliglikonat yama üzerine emdirilmesinden oluşuyordu ve önerilen doz olan 0.5 cm derinliğinde 10000-12000 cGy'ye ulaşmak amacıyla, stapler hattı üzerine yerleştirilmişti. Ortalama 34.5 aylık bir takip sonucunda brakiterapi lokal nüks oranını %17.2'den %3.3'e düşürdü ($p=0.012$). Birdas ve ark. (40) 167 evre IB KHDAH hastasını ele aldılar ve lobektomi geçiren 126'sını, stapler hattı üzerinde iyot 125 brakiterapisi ilave edilen 41 sublobar rezeksiyon hastasıyla karşılaştırdılar. Sublobar gruptaki hastaların operasyon öncesi akciğer fonksiyonlarının anlamlı şekilde daha kötü olmasına rağmen, sublobar rezeksiyona eklenen brakiterapinin lobektomiyle benzer lokorejyonel nüks, hastalısız sürvi ve genel sürvi oranları verdiğini buldular. Operasyon öncesi sınırlı solunum kapasitesi olan evre I KHDAK'lı 224 hastanın ele alındığı yakın döneme ait çok merkezli bir randomize çalışmada, sadece sublobar rezeksiyon uygulananlar ile buna ek olarak operasyon esnasında brakiterapi verilenler karşılaştırıldı. Doksan günlük takip sonucunda brakiterapinin güvenli olduğu, ciddi istenmeyen solunumsal yan etkilerin artışıyla veya FEV₁, DLCO veya dispne skorunda herhangi bir azalmayla ilişkili olmadığı anlaşıldı (41, 42). Bu makale yayına hazırlanırken, ilgili bu randomize çalışmanın sürvi ile ilgili verileri henüz yayınlanmamıştı.

GELECEKTEN BEKLENTİLER

Yukarıda değinilen, sublobar rezeksiyon için klinik kanıtların özetinde de görülebileceği gibi, hala birçok soru mevcuttur. Eldeki kanıtların çoğu sadece retrospektif vaka serilerinden gelmektedir. Bu serilerin nodal diseksiyon için farklı protokolleri, farklı hasta seçim kriterleri ve farklı sonuç ölçütleri (sürvi anlamına gelen farklı tanımlamalar) olabilir. Bundan dolayı, yayınlanmış sonuçlardaki böylesine farklılıklar, günümüzde sublobar rezeksiyonların büyük ölçüde kabul edilmesinin anahtar engellerinden biridir. Bu konuya değinmek için geniş ölçekli prospektif randomize çalışmalara son derece ihtiyaç vardır. Bu tür iki çalışma halen sürmektedir. Bunlardan bir tanesi the Cancer and Lymphoma Group B (CALBG 140503) çalışması olup çapı 2 cm'den küçük, perifer yerleşimli evre IA KHDAK tümörlerinde lobektomi ve sublobar rezeksiyonu karşılaştırmayı hedeflemiştir (43). Bu çalışma 1200'ün üzerinde hasta toplamayı amaçlamaktadır ve bu yazının yazıldığı dönemlerde hasta toplama döneminin sonuna gelinmiş bulunmaktaydı. Halen sürmekte olan diğer ana randomize çalışma the Japan Clinical

Oncology Group ve the West Japan Oncology Group çalışmasıdır [JCOG0802/WJOG4607L] (44). İlgili çalışma geniş şekilde CALBG çalışmasına benzerdir ve küçük boyutlu (çapı 2 cm'yi aşmayan) perifer yerleşimli KHDAK'lı 1100 hastayı toplamayı amaçlamaktadır. Her iki çalışma arasındaki anahtar bir farklı nokta, sublobar rezeksiyon çalışma kolunda Japon çalışmasında segmentektominin, buna karşılık CALBG'de segmentektomi ve wedge rezeksiyonun her ikisinin de belirlenmiş olmasıdır. Bu iki önemli çalışmanın sonuçları, akciğer kanserinde lobektomiye göre sublobar rezeksiyonun gelecekteki klinik rolünü belirlemeye yardımcı olmayı vaad etmektedir.

Geleceği düşünürsek, sublobar rezeksiyonun rolüne meydan okuyan olaylardan biri alternatif tedavi yöntemlerinin aynı zamanda ortaya çıkmış olmasıdır. Stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SVRT) ve radyofrekans ablasyon (RFA) veya mikrodalga ablasyon (MDA) gibi ablasyon tedavileri, seçilmiş hastalarda KHDAK tedavisi için belirlenmiştir (45, 46). Bu yöntemler, gerçekte cerrahi dışı ve rezeksiyon uygulanmayan yöntemler olduklarından dolayı, sublobar rezeksiyondan daha az morbidite vaad ederler. Bununla beraber, sublobar rezeksiyon ile bu alternatif tedavi yaklaşımlarının karşılaştırması oldukça zordur, çünkü cerrahi ve medikal onkolojik çalışmalarda morbidite sonuç ölçütleri ve hatta tedavi sonrası hayat kalitesi değerlendirmeleri oldukça değişkenlik göstermektedirler. Aynı şekilde sublobar rezeksiyon, RFA/MDA, SVRT verilen hastalar arasında da sürviyi güvenilir şekilde karşılaştırmanın zorluğu kanıtlanmıştır. Yayınlanmış çalışmalar günümüzde geniş yelpazede farklı sonuçlar sunmaktadırlar. Bazıları birinci yılda her üç yöntemde de benzer sürvi olduğunu öne sürerler, ama diğerleri sublobar rezeksiyonun uzun dönemde daha üstün olduğunu önerirler (47). Diğer taraftan, Hollanda'dan yakın dönem bir eğilim skoru eşleştirme çalışması, SVRT'nin, bırakın tek başına sublobar rezeksiyonu, VYTS lobektomiyle karşılaştırıldığında bile daha iyi lokorejyonel kontrol sunduğunu öne sürecek kadar ileri gitmiştir (48). Yine de, böylesine yavan karşılaştırmalar, SVRT ve RFA/MDA çalışmalarındaki doğal seçim ön yargılarına bağlı şekilde güvenilir değildirler, çünkü cerrahi dışı yöntemlerle oldukça kötü durumdaki hastalara tedavi verilmektedir.

Sublobar rezeksiyonu SVRT ile karşılaştıran yukarıdaki bu konuların bazılarını gönderme yapmak için, yeni bir prospektif, çok merkezli randomize çalışma yakın dönemde ABD'de başlamıştır (49). ACOSOG Z4099 çalışması, majör akciğer cerrahisi için yüksek riskli olduğu varsayılan klinik evre IA ve seçilmiş evre IB olan 420 hastayı kaydetmeyi hedeflemektedir.

Çalışmada, hastalar ya, operasyon esnasında iyot 125 brakiterapisi eşliğinde veya değil, sublobar rezeksiyon (wedge rezeksiyon veya anatomik segmentektomi) ya da ayrı olarak 2-8 günde 3 bölümde SVRT alanlar olarak randomize edildiler. Ölçek ve metodoloji, sublobar rezeksiyonun SVRT'ye göre göreceli sürvi faydalarını ve bunu izleyen morbiditeyi daha iyi anlamayı umut etmektedir; ama çalışmanın bitiş tarihinin 2014 olacağı tahmin edilmesi ve tedavi sonrası sürvi verileri için beklenene olunması yüzünden, kesin sonuçların elde edilmesi için daha bir süre vardır.

Buna rağmen RFA/MDA ve SVRT, yayınlanan sürvi verilerini göz önüne alınmasa bile, temel ve kaçınılmaz olarak iki konu tarafından sınırlandırılacaktır. İlk olarak, rezeksiyon dışı yöntemlerle hiçbir zaman tümörün %100'ünün yok edildiğini garantiye alan bir güvenilir yöntem yokken, sublobar rezeksiyonla lezyon tam olarak çıkarılabilir ve sınırların değerlendirilmesi yapılabilir. İkinci olarak, rezeksiyon dışı yöntemlerde, gizli nod metastazlarını dışlayacak lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmesi şansı bulunmamaktadır. Bu iki konunun klinik önemi gelecekteki klinik çalışmalarla çözümlenmelidir. Ancak o zaman yüksek riskli akciğer kanseri hastalarının tedavisinde cerrahi dışı tedavilere karşılık sublobar rezeksiyonun göreceli rolleri saptanabilir.

SONUÇ

Lobektomi, erken evre KHDAK'da tercih edilen tedavi şekli olarak sıkı sıkıya kendini sağlama almış haldedir. Sublobar rezeksiyonu hesaba katan işe yarar kanıtların miktarı ve kalitesi, şu an akciğer kanserinin klinik tedavisinin bu yöne doğru kayması gerekliliğini desteklememektedir. Kanıtlar genelde retrospektif vaka serilerindeki çok az hasta sayısından gelmektedir. Belki de devam eden CALBG ve Japon randomize çalışmaları sublobar rezeksiyonun gelecekteki rolünü aydınlatmaya yardımcı olabilirler. Ama günümüzde elimizde olan verilerle, sublobar rezeksiyon çok seçilmiş bir KHDAK hasta popülasyonu için faydalı bir alternatif tedavi olarak sabit kalmaktadır. Bu popülasyon şöyle tariflenmiştir:

- I. Pulmoner veya diğer komorbiditeler sebebiyle lobektomiye kaldıramama;
- II. Çapı 2 cm'ye kadar olan küçük tümörler;
- III. Akciğerdeki tümörün periferde yerleşimi;
- IV. Sadece doğrulanmış evre IA hastalık olması;
- V. BT görüntülemesinde baskın olarak BCO görünümü olması.

Bu kriterlere uyan hastalar için sublobar rezeksiyon potansiyel olarak kabul edilebilir hastaliksız sürvi oranları sunar. Ayrıca bu oranlar, seçim kriterlerinin sürekli

geliştirilmesi ve cerrahinin anahtar elemanlarının artan şekilde kabul görmesiyle (geniş sınırlar, segmentektominin tercih edilmesi) daha da yükselebilir gibi görünmektedir. Brakiterapi gibi adjuvan tedavinin potansiyel avantajı günümüzde hala kesin kanıt istemektedir, yine de, eğer uygulanırsa, böylesine bir adjuvan tedavi şim-diye kadar az zarar vermektedir.

Daha az kesin olan, sublobar rezeksiyonun lobektomiye oranla daha az morbidite sunup sunmadığıdır. Ancak bazı görüşlere göre bu nokta tartışma konusudur. Günümüzde sublobar rezeksiyon lobektomiye karşılaştırılmamalıdır, çünkü lobektomiye uygun akciğer kanserli hastalar elbette ki sublobar rezeksiyon değil lobektomi geçirmelidirler. Bunun yerine, sublobar rezeksiyon, lobektomiye uygun olmayan ve kendilerine radyoterapi veya sadece palyatif tedavi önerilen hastalarda karşılaştırılmalıdır. RFA/MWA ve SBRT gibi, daha gelişmelerinin çok erken dönemlerinde olan alternatiflerle, en azından kanıtlar konvansiyonel cerrahi dışı tedavilerle karşılaştırıldığında daha iyi bir prognoz sunduğunu göstermektedir. Bu manada, sublobar rezeksiyonun günümüzdeki rolü, aksi taktirde hiç şansı olmayan böylesine hastalara umut hediye etmektir.

KAYNAKLAR

1. Horn L, Johnson DH, Everts A, Graham and the first pneumonectomy for lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3268-75. [\[CrossRef\]](#)
2. Ochsner A, DeBakey M. Primary pulmonary malignancy: treatment by total pneumonectomy - analysis of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. *Surg Gyn Obst* 1939;68:435-51.
3. Sihoe ADL, Yim APC. Video-Assisted Pulmonary Resections. In: *Thoracic Surgery* (3rd Edition). Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD, Rice TW, Pearson FG (Eds). Elsevier, Philadelphia, USA, 2008:970-88.
4. Jensik RJ, Faber LP, Milloy FJ, Monson DO. Segmental resection for lung cancer - a fifteen-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:563-72.
5. Read R, Yoder G, Schaeffer R. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990;49:391-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:347-53. [\[CrossRef\]](#)
7. Ginsberg R, Rubinstein L. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg* 1995;60:615-22. [\[CrossRef\]](#)
8. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs. limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:1033-7. [\[CrossRef\]](#)
9. De Zoysa MK, Hamed D, Routledge T, Scarci M. Is limited pulmonary resection equivalent to lobectomy for surgical

- management of stage I non-small-cell lung cancer? *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2012;14:816-20. [\[CrossRef\]](#)
10. Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH Jr, et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:228-33. [\[CrossRef\]](#)
 11. Harada H, Okada M, Sakamoto T, et al. Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2041-5. [\[CrossRef\]](#)
 12. Kılıç A, Schuchert MJ, Pettiford BL, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1662-6. [\[CrossRef\]](#)
 13. Okami J, Ito Y, Higashiyama M, et al. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1651-7. [\[CrossRef\]](#)
 14. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:924-8. [\[CrossRef\]](#)
 15. Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:769-75. [\[CrossRef\]](#)
 16. Bando T, Yamagihara K, Ohtake Y, et al. A new method of segmental resection for primary lung cancer: intermediate results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:894-9. [\[CrossRef\]](#)
 17. Donahue JM, Morse CR, Wigle DA, et al. Oncologic efficacy of anatomic segmentectomy in stage IA lung cancer patients with T1a tumors. *Ann Thorac Surg* 2012;93:381-8. [\[CrossRef\]](#)
 18. Fernando HC, Santos RS, Benfield JR, et al. Lobar and sublobar resection with and without brachytherapy for small stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:261-7. [\[CrossRef\]](#)
 19. Okada M, Nishio W, 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* 2005;129:87-93. [\[CrossRef\]](#)
 20. Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer ≤ 1 cm in size: a review of SEER data. *Chest* 2011;139:491-6. [\[CrossRef\]](#)
 21. Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, et al. Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: a population-based analysis. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1943-50. [\[CrossRef\]](#)
 22. 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. [\[CrossRef\]](#)
 23. Sieneł W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:728-34. [\[CrossRef\]](#)
 24. Nakamura H, Taniguchi Y, Miwa K, et al. Comparison of the surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:137-41. [\[CrossRef\]](#)
 25. Wolf AS, Richards WG, Jaklitsch MT, et al. Lobectomy versus sublobar resection for small (2 cm or less) non-small cell lung cancers. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1819-25. [\[CrossRef\]](#)
 26. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85. [\[CrossRef\]](#)
 27. 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. [\[CrossRef\]](#)
 28. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer* 2001;33:17-25. [\[CrossRef\]](#)
 29. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1635-9. [\[CrossRef\]](#)
 30. Suzuki K, Koike T, Asakawa T, et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol* 2011;6:751-6. [\[CrossRef\]](#)
 31. Godoy MC, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology* 2009;253:606-22. [\[CrossRef\]](#)
 32. Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9. [\[CrossRef\]](#)
 33. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009;33:426-35. [\[CrossRef\]](#)
 34. Blasberg JD, Pass HI, Donington JS. Sublobar resection: a movement from the Lung Cancer Study Group. *J Thorac Oncol* 2010;5:1583-93.
 35. 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. [\[CrossRef\]](#)
 36. Pettiford B, Landreneau RJ. Role of sublobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer. In: *Thoracic Surgery (3rd Edition)*. Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD, Rice TW, Pearson FG (Eds). Elsevier, Philadelphia, USA, 2008: 869-78.
 37. Iizasa T, Suzuki M, Yasufuku K, et al. Preoperative pulmonary function as a prognostic factor for stage I non-small cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1896-903. [\[CrossRef\]](#)
 38. Miller JI, Hatcher CR Jr. Limited resection of bronchogenic carcinoma in the patient with marked impairment of pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1987;44:340-3. [\[CrossRef\]](#)
 39. Rineer J, Schreiber D, Katsoulakis E, et al. Survival following sublobar resection for early-stage non-small cell lung cancer with or without adjuvant external beam radiation therapy: a population-based study. *Chest* 2010;137:362-8. [\[CrossRef\]](#)
 40. Birdas TJ, Koehler RPM, Colonias A, et al. Sublobar resection with brachytherapy versus lobectomy for stage 1B non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;81:434-9. [\[CrossRef\]](#)
 41. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, et al. The impact of adjuvant brachytherapy with sublobar resection on pulmonary function and dyspnea in high-risk patients with operable disease: Preliminary results from the Ameri-

- can College of Surgeons Oncology Group Z4032 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:554-62. [\[CrossRef\]](#)
42. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, et al. Thirty- and ninety-day outcomes after sublobar resection with and without brachytherapy for non-small cell lung cancer: Results from a multicenter phase III study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1143-51. [\[CrossRef\]](#)
 43. Cancer and Leukemia Group B. Comparison of different types of surgery in treating patients with stage IA non-small cell lung cancer. NCT00499330. *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2007. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499330?term=CALGB+140503&rank=1>. Updated April 19, 2012.
 44. Nakamura K, Saji H, Nakajima R, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L) *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:271-4. [\[CrossRef\]](#)
 45. Fernando HC. Radiofrequency ablation to treat non-small cell lung cancer and pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 2008;85:780-4. [\[CrossRef\]](#)
 46. Cesarati JA, Pennathur A, Rosenstein BS, et al. Stereotactic radiosurgery for thoracic malignancies. *Ann Thorac Surg* 2008;85:785-91. [\[CrossRef\]](#)
 47. Fernando HC, Schuchert M, Landreneau R, Daly BT. Approaching the high-risk patient: sublobar resection, stereotactic body radiation therapy, or radiofrequency ablation. *Ann Thorac Surg* 2010;89:2123-7. [\[CrossRef\]](#)
 48. Senan S, Versteegen NE, Palma D, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, Mollema R, van Tets W F, Warner A, Joosten JJA, Amir MI, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Oosterhuis JW. Stages I-II non-small cell lung cancer treated using either lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) or stereotactic ablative radiotherapy (SABR): outcomes of a propensity score-matched analysis. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 7009).
 49. American College of Surgeons Oncology Group. A Randomized Phase III Study of Sublobar Resection (+/- Brachytherapy) versus Stereotactic Body Radiation Therapy in High Risk Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ACOSOG-Z4099/RTOG-1021, NCT01336894. *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2011. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=698986&version=HealthProfessional&protocolsearchid=10478199#skiptocontent>. Updated May 26, 2012.