

AKCİĞER KANSERİ VE KOAH BİRLİKTELİĞİ

COMORBIDITIES IN LUNG CANCER: COPD

Muhammet Reha Çelik

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

e-mail: rehacelik@yahoo.com

DOI: 10.5152/tcb.2015.069

Özet

Akciğer kanseri sıklıkla, tedavi seçeneklerinin uygulanmasında zorluklara neden olan bir veya daha fazla kronik hastalıkla birliktelik gösterir. Bu komorbid hastalıklardan biri olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğer kanseri, tüm dünyada yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan iki hastalıktır. KOAH hastalarındaki bozulmuş akciğer fonksiyonları nedeniyle, bu hastalarda gelişen akciğer kanseri çoğu zaman cerrahi tedaviye uygun olmamaktadır. Erken dönem akciğer kanserinde standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Opere edilebilir akciğer kanseri olgusunun tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi kar-zarar analizidir. KOAH gibi komorbiditesi olan yüksek riskli hastalarda elde edilen fayda, beklendiği kadar yüksek olmayabilir. Gerek lobektomi gerekse sublobar rezeksiyonlarda, VATS veya minimal invazif cerrahi yöntemler öncelikle düşünülmelidir. KOAH'ın, Evre I akciğer kanseri hastalarında lobektomi sonrası komplikasyon riski ve kötü prognoz açısından önemli bir belirleyici faktör olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu hastalara yaklaşım multidisipliner olmalıdır. Bu hasta grubunda daha iyi tedavi sonuçları elde edebilmek için yeni teknikler ve teknolojilerin geliştirilmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, KOAH, komorbidite, rezeksiyon, VATS, lobektomi, segmentektomi

Abstract

Patients who develop lung cancer often have one or more comorbidities that causes difficulties in considering treatment options. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer cause significant morbidity and mortality worldwide. However, significant number of lung cancer patients with COPD are considered to be inoperable due to abnormalities in pulmonary functions. Surgical resection is the standart therapy in early stage lung cancer. Evaluation of the treatment options in operable lung cancer is a benefit analysis and may not be high as expected. Minimally invasive surgery or VATS should be strongly considered in both lobectomy and sublobar resections. COPD is a major predictive factor for postoperative complications and poor prognosis in stage I lung cancer after lobectomy. Patients should be evaluated in a multidisciplinary fashion. It is necessary to develop advanced techniques and technologies in order to achieve better results in this group of patients.

Keywords: Lung Cancer, COPD, comorbidity, resection, VATS, lobectomy, segmentectomy

GİRİŞ

Akciğer kanseri sıklıkla, tedavi seçeneklerinin uygulanmasında zorluklara neden olan bir veya daha fazla kronik hastalıkla birliktelik gösterir. Bu komorbid hastalıklardan biri olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğer kanseri tüm dünyada yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan iki hastalıktır (1, 2). KOAH, zararlı gaz ve partiküllere maruziyet sonrası havayolları ve akciğer parankiminde anormal inflamasyonla ortaya çıkan, genellikle ilerleyici ve kalıcı hava

akımı kısıtlanması ile karakterize, alevlenmeler ve eşlik eden hastalıklar ile şiddeti artan, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (3).

KOAH, artmış akciğer kanseri riski ve birçok pulmoner ve ekstrapulmoner belirtiler ile seyrederek (4). Akciğer kanserli olan hastaların %50-80'inde KOAH bulunmaktadır ve bu iki hastalık arasındaki ilişki, sigara içme yoğunluğundan bağımsızdır (5). Bunun yanı sıra Anthonissen ve ark. (6), 5887 asemptomatik hava yolu tıkanıklığı bulunan KOAH hastalarını dahil ettikleri çalışmada (The Lung Health Study), KOAH'lı

hastalarda en sık görülen ölüm sebebinin akciğer kanseri olduğunu (%33) bildirmişlerdir. KOAH'da mortalite nedenlerini araştıran ilk geniş ve uluslararası klinik çalışma TORCH çalışmasıdır (7). Bu çalışmada, üç yıllık takip süresi içerisinde ölen 911 KOAH hastasında ölüm nedenleri bildirilmiştir. Buna göre KOAH hastalarında en sık görülen ölüm nedenleri sırasıyla solunum yetmezliği (%35), kardiyovasküler hastalıklar (%26) ve kanser (%21) olarak rapor edilmiştir. Tüm ölümlerin %40'ı KOAH ile ilişkili bulunmuş olup, bu hastaların, ölüme neden olan hastalığı eşlik eden KOAH olması muhtemelen atlatılabileceği şeklinde yorumlanmıştır (8). Bu çalışmalar arasındaki farklılık, The Lung Health Study araştırmacılarının hava akımı kısıtlılığı düşük olan hafif KOAH'lı hastaları dahil etmesinden kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak, hafif ve orta şiddette KOAH'lı hastalarda en sık ölüm sebebi akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar iken, ilerlemiş KOAH'ı ($FEV_1 < \%60$) olan hastalarda solunum yetmezliği öne çıkan ölüm nedeni olarak saptanmıştır (9, 10).

KOAH hastalarındaki bozulmuş akciğer fonksiyonları nedeniyle, bu hastalarda gelişen akciğer kanseri çoğu zaman cerrahi tedaviye uygun olmamaktadır. Akciğer rezeksiyonunda perioperatif ölüm ve postoperatif kardiyopulmoner komplikasyon risklerinin belirlenmesi için solunum fonksiyon testleri kullanılmaktadır ve postoperatif tahmini FEV_1 değerinin %30'un altında olması yüksek risk olarak bildirilmiştir (11, 12). Değişik çalışmalarda, FEV_1 'in tahmini % değeri uzun hastanede kalış süresi (13), majör morbidite (14) ve hastanede gerçekleşen mortalite ile ilişkili bulunmuştur (15). Evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise, KOAH'lı hastalarda yüksek lokal nüks nedeniyle sağ kalım sonuçlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (16). Güncel bir çalışmada ise KOAH'ın Evre I akciğer kanseri hastalarında lobektomi sonrası komplikasyon riski ve kötü prognoz açısından önemli bir belirleyici faktör olduğu saptanmıştır (17). Bu hasta grubunda daha iyi tedavi sonuçları elde edebilmek için yeni teknikler ve teknolojilerin geliştirilmesi gereklidir.

KOAH HASTALARINDA AKCİĞER KANSERİ GELİŞME SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH hastalarında akciğer kanseri gelişme riski son 30 yıldır vurgulanmaktadır (18). Her ne kadar bütün ürünlerinin kullanılması her iki hastalıkta da sık görülse de, bundan bağımsız bir risk söz konusudur. Risk oranları değişik çalışmalarda gerek küçük örneklem sayıları ve gerekse değişik araştırma metotları kulla-

nılması nedeniyle birbirinden farklı bildirilmiştir. 2011 yılında yayınlanan bir meta-analizde, akciğerde daha önce gelişmiş bir hastalık bulunmasının akciğer kanseri için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. 1960 ve 2010 yılları arasında yayınlanan 39 çalışmanın verileri, altta yatan KOAH, amfizem, kronik bronşit ve tüberküloz gibi hastalıkların varlığında akciğer kanseri gelişme sıklığının arttığını, özellikle spirometrik veya radyolojik yöntemlerle tanı konulan KOAH hastalarında bu oranın çok daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur (19).

Kiri ve ark. (20), KOAH hastalarında akciğer kanseri görülme sıklığını gözlemlemişler ve genel popülasyona kıyasla KOAH hastalarında yıllık akciğer kanseri görülme sıklığının en az 4-5 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. 13 yıllık çalışma süresince, akciğer kanserinin yıllık görülme sıklığında hem genel popülasyonda (10000 erkekte 10'dan 15'e, 10000 kadında 5'den 10'a), hem de KOAH'lı hastalarda (10000 erkekte 45'ten 64'e, 10000 kadında 29'dan 48'e) artış olduğunu göstermişlerdir. Çalışma genel popülasyona kıyasla KOAH hastalarında 3 yıllık akciğer kanseri sağ kalım oranlarının daha kötü olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla %26 ve %15).

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (3) evrelendirmesine göre Evre I-IV KOAH hastası 2507 olgu, akciğer kanseri insidansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla median 60 ay boyunca takip edilmiştir. İnsidans yoğunluğu daha önceki yayınlarda bildirilenden belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (16.7/1000 kişi-yıl) (21). Akciğer kanseri gelişen hastalarda, hava yolu obstrüksiyonunun daha düşük olduğu, daha ciddi hiperinflasyon bulunduğu, karbon monoksit difüzyon testi (DL_{CO}) ve vücut kitle endeksi (BMI) değerlerinin daha düşük olduğu, hastaların daha yoğun sigara içicisi olduğu gözlenmiştir. Daha önce inanılan aksine, akciğer kanseri gelişme riski ile hava yolu tıkanıklığının ciddiyeti ters orantılı bulunmuştur (22). Ağır KOAH hastalarında, immun sistemdeki aşırı aktivite hastalığı ağırlaştırırken, akciğer kanseri oluşumuna karşı koruyucu etki oluşturduğu ileri sürülmüştür.

Yakın zamanda yapılan prospektif çalışmalar, akciğer kanseri olgularının % 65-70'inde kanser tanısından önce KOAH teşhis edildiğini göstermektedir (23). KOAH ile akciğer kanseri arasındaki yakın ilişki, her iki hastalık için ortak risk faktörleri ve patofizyolojik mekanizmaları akla getirmektedir ve yapılan çalışmalarla detaylı şekilde ortaya konmuştur (24).

Kronik inflamasyonun diğer organlarda malignite oluşumunda etkin rolü olduğu bilinmektedir. KOAH'da izlenen kronik hava yolu inflamasyonunun da akciğer kanseri gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir.

Sigara dumanına bağlı hava yolu inflamasyonunun, epitelyal hücrelerde hasar ve bu hasarın tamiri sırasında hücrelerin hızlı bir şekilde yıkılıp yeniden yapılmasına neden olduğu, bunun neticesinde de DNA hataları ve karsinogenezin gerçekleştiği düşünülmektedir. İnhal kortikosteroidler ile tedavi edilen KOAH hastalarında akciğer kanseri gelişme riskinin daha düşük olduğunun gözlenmesi bu hipotezi desteklemektedir (25, 26). Her ne kadar KOAH varlığında tüm akciğer kanseri hücre tipleri gelişebilse de, hava yolu obstrüksiyonu özellikle skuamöz hücreli akciğer kanserinin gelişmesi ile ilişkilidir (27).

KOAH prevalansı yaşla birlikte artar ve özellikle 60 yaşın üzerinde en yüksek düzeye ulaşır (3). Benzer şekilde, akciğer kanseri insidansı 50 yaşın altında nispeten düşük olup, özellikle 60 yaşından sonra hızla artar (28). Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde özellikle 60 yaşından sonra katlanarak artan bir risk söz konusudur. Çok değişkenli analizler kullanıldığında, yaş ve paket-yıl sayısındaki artışa bağlı olarak 2-3 kat daha fazla akciğer kanserine yakalanma riski bulunduğu tespit edilmiştir (23). Bunun yanı sıra, KOAH'lı hastalarda akciğer kanserine yakalanma riski, KOAH gelişmemiş sigara içicisi hastalara oranlar 2-5 kat daha fazladır (29).

Akcığer kanseri de KOAH'a benzer şekilde, gelir düzeyi ve eğitim seviyesi düşük toplum kesiminde daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır (30). Hem KOAH'lı hastaların hem de akciğer kanserli hastaların % 85-90'ında sigara kullanım öyküsü mevcuttur. Ancak, KOAH ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiye, bir kofaktör olarak sigaranın rolü olduğunu gösteren bir bulgu saptanamamıştır (25).

Akcığer kanseri veya KOAH gelişimine neden olabilecek genetik değişiklikler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Kromozom 6q üzerindeki genetik lokusun gerek akciğer kanseri riski ve gerekse akciğer fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde kromozom 12 üzerindeki genetik odaklar akciğer kanseri, KOAH ve düşük akciğer fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (31). Nikotinik asetilkolin reseptör genlerini kodlayan kromozomda (15q24/25) oluşan değişikliğin akciğer kanseri için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Diğer çalışmalarla 15q24/25 lokusunun, paket-yıl sigara kullanılmasından bağımsız olarak, ciddi amfizem gelişimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Akciğer kanseri gelişmesinin bu kromozom bölgesindeki değişiklik ile doğrudan ilgili olup olmadığı, ya da nikotin bağımlılığı ve KOAH yoluyla dolaylı olarak akciğer kanseri gelişip gelişmediği kesin değildir. Öte yandan alfa-1 antitripsin eksikliği taşıyıcılarında akciğer kanseri gelişme riskinin iki kat artmış olduğu gösterilmiştir (32).

KOAH'LI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Erken evre akciğer kanserinde standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Bununla birlikte evre I-II küçük hücreli dışı akciğer kanserli yaşlı hastaların yaklaşık %20'sinde, kötü pulmoner fonksiyonlar veya komorbiditeler nedeniyle, tedavi amaçlı cerrahi uygulanamamaktadır (33). Akciğer kanseri hastalarında perioperatif majör morbidite ve mortalite nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir (14). Kozower ve ark. (14) Society of Thoracic Surgeons (STS) veritabanını kullanarak yaptıkları bu araştırmaya göre, hasta yaşındaki 10 yıllık artış, vücut kitle endeksindeki (BMI) 10 kg/m² fazlalık, FEV₁ değerlerinde beklenenin %10'u veya daha fazla düşüklük olması, neoadjuvan kemoterapi uygulanmış olması, kreatinin değerinin 2 mg/dl veya daha yüksek olması ya da dializ ihtiyacının bulunması, Zubrod performans değerlerinin 2 veya daha yüksek ve benzer şekilde ASA performans değerlerinin 3 veya daha yüksek olması, bilobektomi veya pnömonektomi uygulanması

Tablo 1. Akciğer kanseri hastalarında perioperatif majör morbidite ve mortalite nedenleri

Major Morbidite (8%)	Mortalite (2%)
Performans durumu	Performans durumu
ASA skoru (4 veya 5)	ASA skoru
Pnömonektomi veya bilobektomi (vs wedge rezeksiyon)	Diyaliz ihtiyacı
Lobektomi, sleeve lobektomi veya segmentektomi (vs wedge rezeksiyon)	Pnömonektomi or bilobektomi (vs wedge rezeksiyon)
İndüksiyon kemoradyoterapi	Kreatinin >2
Diyaliz ihtiyacı	İndüksiyon kemoradyoterapi
Kreatinin >2	Patolojik evre IV
Steroid kullanımı	Steroid kullanımı
Torakotomi vs VATS	Yaş
Konjestif kalp yetmezliği	Acil vs elektif vaka
Aktif sigara içiciliği	Erkek cinsiyet
Yaş	BMI (ters orantılı)
BMI (ters orantılı)	FEV ₁ (ters orantılı)
Koroner arter hastalığı	
FEV ₁ (ters orantılı)	

ASA: American Society of Anesthesiologists; VATS: video yardımlı torakoskopik cerrahi; BMI: vücut kitle endeksi; FEV₁: birinci saniye zorlu ekspiratuar kapasite

yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Morbidite ve mortalite oranlarının preoperatif FEV₁ değerleri ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir.

Erken evre akciğer kanserlerinde küratif tedavi için; sistematik lenf nodu diseksiyonu ile birlikte lobektomi uygulanması önerilir. Lobektomi için postoperatif komplikasyon görülme oranı %30-40, operatif mortalite oranları %1-5 arasında bildirilmiştir ancak altta yatan akciğer hastalığı olanlarda bu oranlar yükselmektedir (34-36). Solunumsal olarak, güvenle akciğer rezeksiyonu yapılabilmesi için, tahmini FEV₁ ve tahmini DL_{CO} değerlerinin \geq %80 olması gerekir. KOAH hastalarında ölçülen parametreler genellikle bu değerlerde değildir. Bu nedenle KOAH hastalarının, ileri medikal değerlendirmeye alınmaksızın operasyona alınmaları önerilmez (37). Anatomik rezeksiyonlar için güvenli sınır olarak kabul edilen değerler Tablo 2’de gösterilmiştir (38). Bu hastalar için tahmini postoperatif FEV₁ değerlerinin 1000 ml veya üzerinde olması, ya da normal değerlerin %30-40’ından fazla olması güvenli rezeksiyon sınırı olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde, tahmini postoperatif DL_{CO} değerinin %40’ın üstünde olması da cerrahi için güvenilir sınır olarak kabul edilmiştir (37, 39). Lobektomi sonrası morbidite ve mortalite sebepleri içerisinde en başta solunum yetmezliği gelmektedir. İlerlemiş akciğer hastalığı bulunan hastalardaki sağ kalım, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak azalmaktadır. KOAH’lı hastalarda FEV₁ değerinin %35’den düşük olması, takip eden her yıl için %10 ek mortalite (5 yıllık sağ kalım %50) oluşturmaktadır (40-43). Hastaların ameliyat öncesi akciğer fonksiyonları ne kadar iyi ise, postoperatif dönemde de aynı oranda iyi seyrettiği gözlenmiştir. Postoperatif akciğer fonksiyonlarının tahmininde etkilenen ve çıkarılacak akciğer alanlarının oluşturacağı risk hesabı için radyonüklid görüntüleme ve kantitatif bilgisayarlı tomografi gibi birçok yöntem kullanılabilir. Postoperatif fonksiyonların tahmin edilmesinin güvenilirliği, amfizemin yaygınlığı ve dağılımı, çıkarılacak olan akciğer alanı, hastanın genel durumu ve preoperatif hazırlığın doğru yapılmasına bağlıdır (44). Son yayınlarda, video-yardımlı torasik cerrahi (VATS) ile yapılan lobektomi ameliyatlarının morbiditeyi azalttığı (40, 41, 44), bu nedenle solunum fonksiyon testlerinin, VATS lobektomi sonrası gelişebilecek komplikasyonları doğru değerlendiremeyeceği öne sürülmüştür (42). Öte yandan sadece KOAH varlığı, akciğer dışı organ ameliyatlarında postoperatif pulmoner komplikasyonların gelişme ihtimalini 2 kat artırırken, toraksa yönelik cerrahi yapılmasında bu risk 4 kat artmaktadır (45).

Postoperatif morbidite ve mortalite riskini belirleyen ve bunu göz önüne alarak tedavi planlaması yapılma-

Tablo 2. Anatomik rezeksiyonlar için güvenli sınır kabul edilen değerler

Kriter	Değer
Preoperatif FEV ₁	>1.5 L veya >%80 (tahmin edilenin)
Preoperatif DL _{CO}	>%80 (tahmin edilenin)
VO _{2max}	>15 mL/kg/dak
Tahmini postoperatif FEV ₁	>%40 (tahmin edilenin)
Tahmini postoperatif DL _{CO}	>%40 (tahmin edilenin)

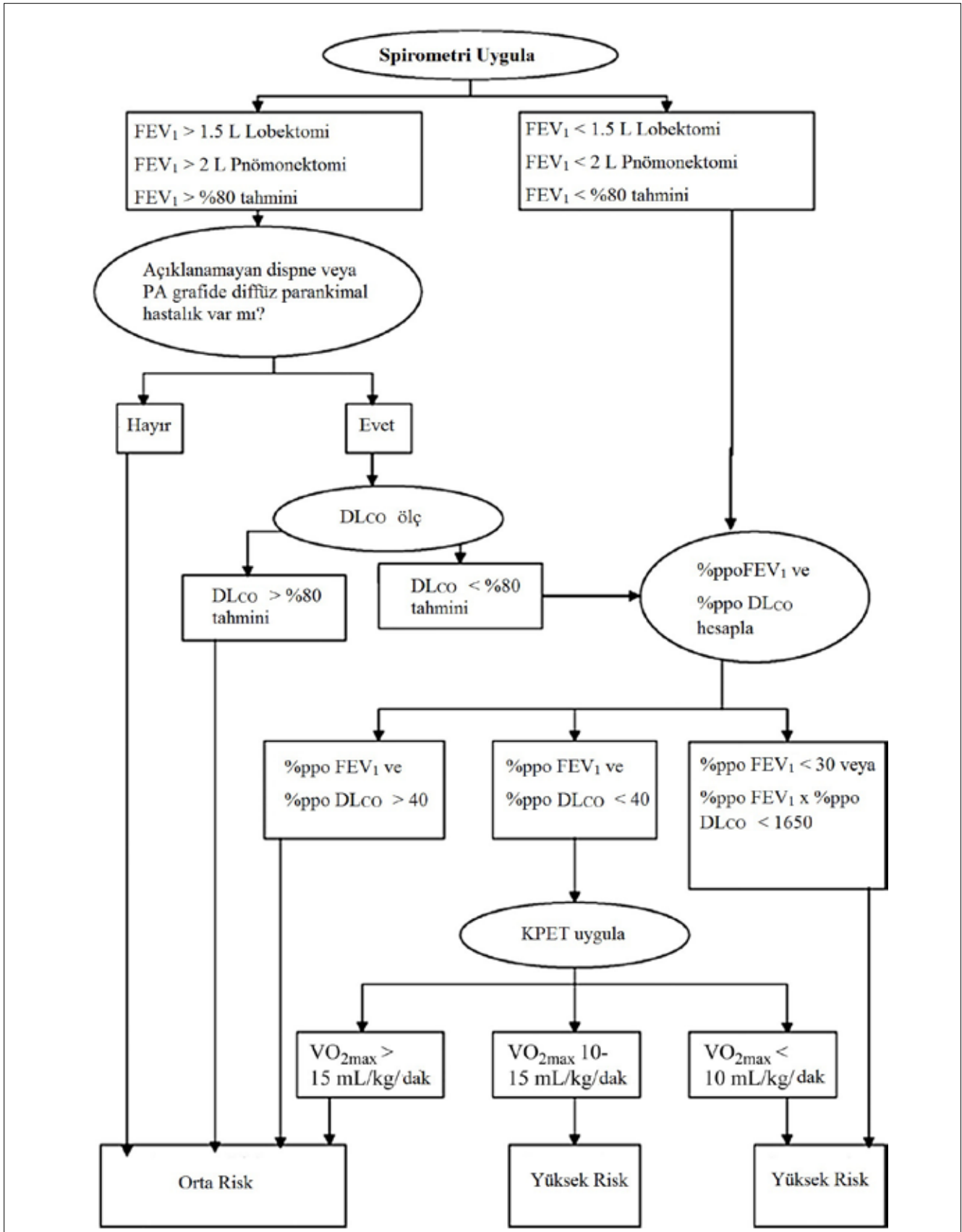
FEV₁: birinci saniye zorlu ekspiratuar kapasite; DL_{CO}: karbon monoksit difüzyon testi; VO_{2max}: maksimum oksijen uptake

sını amaçlayan birden fazla sayıda algoritma yayınlanmıştır (11, 12, 46). Bu algoritmalar kullanılarak yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve hatta gereğinde cerrahi dışı tedavilere yönlendirilmesi önerilmiştir (Şekil 1, 2). Bununla birlikte, evre I akciğer kanseri tedavisiz bırakıldığında ortalama 18 ay sağ kalım olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (47). Cerrahi ve anestezi teknikleri her geçen gün gelişmektedir ve bu kılavuzların sürekli yenilenmesi gerekmektedir.

Kılavuzlardan elde edilen bilgiler genel olarak değerlendirildiğinde, özellikle KOAH’lı hastalar gibi solunum fonksiyonları kötü olan olgularda, morbidite ve mortalite risklerini belirlemek amacıyla en sık tahmini postoperatif FEV₁ (ppo FEV₁) ve tahmini postoperatif DL_{CO} (ppoDL_{CO}) verileri kullanılmaktadır (48). ppo FEV₁ ve ppoDL_{CO} değerlerinden birinin %40’dan düşük olmasının yüksek perioperatif morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle neoadjuvan terapi alan hastalarda bu değerlerin daha da düşeceği göz önüne alınmalıdır. Ancak yine de bu değerler cerrahi seçeneği dışlamak için yeterli değildir. Tümörün basısına bağlı ateletazi alanlarının ventilasyon/perfüzyon kusuru oluşturabileceği ve rezeksiyon sonrası pulmoner fonksiyonlarda belirgin değişiklik oluşmayabileceği akıld tutulmalıdır. Solunum fonksiyonlarında düşük değerler saptanan hastalarda preoperatif değerlendirilmede ek testlerin ve kan gazı ölçümlerinin uygulanması gereklidir.

Kardiopulmoner egzersiz testleri (KPET) ile egzersiz sırasında EKG değişiklikleri, kalp atım hızı, dakika solunum sayısı ve oksijen uptake değerleri ölçülerek değerlendirilir ve maksimal oksijen tüketimi (VO_{2max}) değerleri saptanır (12). VO_{2max} 15 mL/kg/dak’dan düşük ise hasta cerrahi için yüksek riskli kabul edilir (49) ve yüksek perioperatif mortalite riski bulunduğu bildirilmiştir (50).

En basit uygulanabilen testlerden biri olan “merdiven çıkma” testinde, hastalara kendi belirledikleri



Şekil 1. Preoperatif değerlendirme için American College of Chest Physicians (ACCP) kılavuzu

testlerinden yola çıkarak, tümörün yerleşim yeri ve etkili segmentlerin durumu gibi diğer faktörler de etkili olduğu için, normal ve yüksek risk arasında belirgin bir sınır çizmek mümkün olmayabilir. Bununla birlikte tahmini postoperatif değerler %40'dan düşük olması artmış riske işaret eder ve her hasta için bireysel değerlendirme yapmak gereklidir (12).

Postoperatif DL_{CO} ilk 24 saat içerisinde %25-30 kadar düşüklük gösterir ve preoperatif değerlerin %80-90'ına geri dönmesi için en az 2 ay gereklidir (44). Düşük DL_{CO} postoperatif morbidite ve uzamış yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkilidir ve FEV₁'de olduğu gibi, komplikasyon gelişme riski her 10 puanlık düşüş için %10-20 artar (59, 60). Düşük DL_{CO} değerleri aynı zamanda yüksek operatif mortalite ile de ilişkilidir. Her 10 puanlık düşüş operatif mortalite riskinde %20-35 artışa neden olmaktadır (60). Cerrahi rezeksiyona kontrendikasyon oluşturacak kesin bir alt değer oluşturmak mümkün değilse de ppoDL_{CO} %40'ın altında ise yüksek riskten bahsedilebilir (11).

KOAH'LI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA CERRAHİ

Erken dönem akciğer kanserinde standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Opere edilebilir akciğer kanseri olgusunun tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi karar analizidir. KOAH gibi komorbiditesi olan yüksek riskli hastalarda elde edilen fayda beklendiği kadar yüksek olmayabilir. Bu nedenle bu hastalara yaklaşım multidisipliner olmalıdır. National Comprehensive Cancer Network kılavuzunda cerrahi tedavinin prensipleri bildirilmiştir (61). Anatomik pulmoner rezeksiyonlar küçük hücreli dışı akciğer kanserinde hastaların çoğunda tercih edilmelidir. Eğer sublobar rezeksiyonlar uygulanacaksa (segmentektomi veya wedge rezeksiyon) parankimal cerrahi sınır tümörden 2 cm veya daha fazla uzakta ya da tümör çapından daha geniş mesafede olmalıdır. Sublobar rezeksiyonda aynı zamanda N1 ve N2 lenf nodu istasyonları uygun şekilde örneklenmelidir. Segmentektomi tercih edilen yöntem olmalıdır. Sublobar rezeksiyon Tablo 3'de verilen kriterlere uygun hastalarda tercih edilmelidir. Gerek lobektomi ve gerekse sublobar rezeksiyonlarda, VATS veya minimal invazif cerrahi yöntemler öncelikle düşünülmelidir. Sleeve lobektomi gibi akciğer koruyucu ameliyatlara pnömonektomiye tercih edilmelidir.

Komorbid hastalığı olmayan akciğer kanseri olgularında anatomik lobektomi sublobar rezeksiyonlara (segmentektomi veya wedge rezeksiyon) tercih edilmelidir (62, 63). Her iki yöntemin karşılaştırıldığı tek randomize çalışmada, lobektomi ile sağ kalım oranlarının daha yük-

Tablo 3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre sublobar rezeksiyon tercih edilecek durumlar

Kötü solunum rezervi ya da lobektomiye kontrendikasyon oluşturacak majör komorbiditeler

Aşağıdaki özelliklerden en az birini gösteren 2 cm veya daha küçük pulmoner nodül

- o Saf Adenokarinoma in situ histolojisi
- o Bilgisayarlı tomografide nodül %50 veya daha büyük oranda buzlu-cam görünümünde
- o Radyolojik takiplerde uzun ikiye katlanma (doubling) zamanı (≥ 400 gün)

Tablo 4. Sublobar rezeksiyon uygulamalarında The American College of Surgery Oncology Group (ACOSOG) "yüksek risk" kriterleri

Bir majör veya iki minör kriterin sağlanması gereklidir

Majör Kriterler

- o FEV₁ < % 50 (tahmin edilen)
- o DL_{CO} < % 50 (tahmin edilen)

Minör Kriterler

- o Yaş 75
- o FEV₁ veya DL_{CO} %50 - %60
- o Pulmoner hipertansiyon (PA sistolik > 40 mmHg)
- o LV fonksiyonu < %40
- o PaO₂ < 55 mmHg
- o PaCO₂ > 45 mmHg

FEV₁: birinci saniye zorlu ekspiratuar kapasite; DL_{CO}: karbon monoksit difüzyon testi; PA: pulmoner arter basıncı; LV: sol ventrikül; PaO₂: parsiyel oksijen basıncı; PaCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı

sek (5 yıllık sağ kalım %73 ve %56) ve nüks oranlarının daha düşük (5 yıllık nüks %63 ve %78) olduğu gösterilmiştir (63). Daha güncel serilerde, cerrahi sınırlara ve lenf nodu diseksiyonuna daha dikkatli yaklaşılması gerektiği bildirilmiş, adjuvan brakiterapi uygulaması ile eş değer sağ kalım ve nüks oranları bildirilmiştir (64-68). Bunun yanı sıra, değişik çalışmalarda 75 yaşın üstündeki hastalarda lobektominin sağ kalım avantajının olmadığı gibi, segmentektomi uygulanan hastalarda daha düşük nüks oranları ile daha düşük morbidite ve mortalite saptandığı bildirilmiştir (69, 70).

The American College of Surgery Oncology Group (ASOCOG) erken evre akciğer kanseri tedavisinin belirlenmesine yönelik çok sayıda ve çok merkezli faz III çalışmalar başlatmıştır. ASOCOG z4032, z4033 ve z4099 (71) çalışmaları, akciğer kanserli hastaları belirleyen "yüksek risk" kriterleri doğrultusunda çalışmalara

dahil etmiştir (Tablo 4). ASOCOG z4032 çalışmasında, yüksek risk nedeniyle lobektomi yapılamayan hastalarda sublobar rezeksiyonlar, brakiterapi ile birlikte uygulanan sublobar rezeksiyonlar ile karşılaştırılmıştır. Henüz sağ kalım analizleri yayınlanmamış olan çalışmanın, postoperatif 30 ve 90 gün sonunda morbidite ve mortaliteyi gösteren sonuçları açıklanmıştır (72). Sublobar rezeksiyon ile brakiterapinin kabul edilebilir 30 ve 90 gün morbidite ve mortalite ile uygulanabileceğini bildirmişlerdir. ASOCOG z4099 çalışması ise, lobektomi için yüksek riskli kabul edilen evre-I akciğer kanserli hastalarda sublobar rezeksiyon ve stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) uygulamalarını karşılaştırmıştır ancak sonuçları henüz yayınlanmamıştır.

Halen kanser cerrahisi ile uğraşan merkezler arasında yüksek riskli hastanın belirlenmesi konusunda bir konsensus oluşturulamamıştır. Bahsedilen çalışmaların tamamlanması ile yüksek riskli hastalarda yapılan uygulamaların sağ kalım üzerinde etkisi daha netleşebilecektir. Puri ve ark. (73), on yıllık süre içerisinde takip edilen 1066 hastadan, ASOCOG kriterlerine uygun olarak yüksek risk grubu dahil olduğu halde lobektomi uygulanan 194 hastada, postoperatif morbidite ve mortalitede anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır.

Postoperatif morbidite ve mortalitede en sık neden pulmoner komplikasyonlardır. Pulmoner komplikasyonların postoperatif FEV₁ düşüklüğü ile ilişkili olması nedeniyle Raviv ve ark. (74), KOAH ve akciğer kanseri birlikteliği olan ve tedavide cerrahi uygulanan serilerin sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bu derlemede, birçok çalışma ile solunum fonksiyonlarındaki tahmini ve gerçek değişikliklerin, amaç hacim küçültücü cerrahi olmasa da KOAH nedeniyle ciddi olarak etkilenebileceği vurgulanmıştır. KOAH'lı hastalarda FEV₁ değerlerinin çok az değiştiği, hatta bazı çalışmalarda iyileştiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, lobektomi uygulanan akciğer kanseri hastalarında KOAH'ı olanlarda olmayanlara göre FEV₁ kaybının daha az olduğu ve buna bağlı olarak VO_{2max} değerlerinin KOAH'ı olmayan hastalarla benzer oranlarda düştüğü hatta FEV₁ değerleri en düşük KOAH'lı hastalarda VO_{2max} değerlerinde iyileşme olabildiği gösterilmiştir (75). Aynı derlemede, üst lob baskın, heterojen amfizemli hastalarda, üst ve orta lob yerleşimli tümörlerde üst lobektomi uygulanması önerilmiş, eş zamanlı hacim küçültücü wedge rezeksiyonlar uygulanmasının KOAH'lı hastalarda ek fayda sağlayabileceğinden bahsedilmiştir. Lobektomiye uygun olmayan hastalarda ise segmentektominin wedge rezeksiyona tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Akciğer kanseri ve KOAH gibi komorbiditelerin bir arada olduğu yüksek riskli hastalarda, stereotaktik vücut radyoterapi (SBRT) ve radyofrekans ablasyon

(RFA) tedavilerinin, akciğer rezeksiyonuna uygun olmadığı düşünülen seçilmiş hasta gruplarında uygulanabileceği bildirilmiştir (25). Bununla birlikte, her iki yöntem için de, literatürde yayınlanmış sağ kalım analizlerini de içeren prospektif çalışmalar henüz yoktur. KOAH varlığında, RFA'de izlenen yüksek pnömotoraks oranları nedeniyle SBRT tercih edilmelidir. Çok merkezli faz III çalışmaların tamamlanması ile KOAH ve diğer komorbid durumları olan hastalarda bu teknolojilerin yaygın ve güvenli şekilde kullanılabilirliği anlaşılabilir (71).

SONUÇ

Akciğer kanseri ve KOAH, ölüme neden olan hastalıklar içerisinde en başta yer almaktadır. Tek başına veya bir arada yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreden bu hastalıkların sık görülen birlikteliği, en iyi tedavinin hastalıklara neden olan ortak etkenlerden korunma olduğunu göstermektedir. Her iki hastalıkta da erken tanı, multidisipliner tedavi uygulamaları ve minimal invazif yaklaşımlar sağ kalım oranlarını artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Minino AM. Death in the united states. NCHS Data Brief 2009;64:1-8.
2. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with copd: A summary of the ats/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23:932-46. [\[CrossRef\]](#)
3. Vestbo J, Hurd SS, Rodriguez-Roisin R. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of copd (gold)--why and what? Clin Respir J 2012;6:208-14. [\[CrossRef\]](#)
4. Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. Copd as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. COPD 2008;5:235-56. [\[CrossRef\]](#)
5. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. Copd prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. Eur Respir J 2009;34:380-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: A randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Vestbo J. The torch (towards a revolution in copd health) survival study protocol. Eur Respir J 2004;24:206-10. [\[CrossRef\]](#)
8. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in copd: Operations of the torch clinical endpoint committee. Thorax 2007;62:411-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in copd-related hospitalizations in the united states, 1979 to 2001. Chest 2005;128:2005-11. [\[CrossRef\]](#)

10. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in copd: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57. [\[CrossRef\]](#)
11. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41. [\[CrossRef\]](#)
12. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e166S-90S.
13. Wright CD, Gaissert HA, Grab JD, O'Brien SM, Peterson ED, Allen MS. Predictors of prolonged length of stay after lobectomy for lung cancer: A society of thoracic surgeons general thoracic surgery database risk-adjustment model. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1857-1865; discussion 1865.
14. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, et al. Sts database risk models: Predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2010;90:875-881; discussion 881-873.
15. Bernard A, Rivera C, Pages PB, Falcoz PE, Vicaut E, Dahan M. Risk model of in-hospital mortality after pulmonary resection for cancer: A national database of the french society of thoracic and cardiovascular surgery (epithor). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:449-58. [\[CrossRef\]](#)
16. Sekine Y, Yamada Y, Chiyo M, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and tumor recurrence in patients with stage ia lung cancer after complete resection. *Ann Thorac Surg* 2007;84:946-50. [\[CrossRef\]](#)
17. Yoshida Y, Kage H, Murakawa T, et al. Worse prognosis for stage ia lung cancer patients with smoking history and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015;21:194-200. [\[CrossRef\]](#)
18. Caplin M, Festenstein F. Relation between lung cancer, chronic bronchitis, and airways obstruction. *Br Med J* 1975;3:678-80. [\[CrossRef\]](#)
19. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e17479. [\[CrossRef\]](#)
20. Kiri VA, Soriano J, Visick G, Fabbri L. Recent trends in lung cancer and its association with copd: An analysis using the uk gp research database. *Prim Care Respir J* 2010;19:57-61. [\[CrossRef\]](#)
21. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-- incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:913-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60:570-5. [\[CrossRef\]](#)
23. Young RP, Hopkins RJ, Gamble GD. Clinical applications of gene-based risk prediction for lung cancer and the central role of chronic obstructive pulmonary disease. *Front Genet* 2012;3:210. [\[CrossRef\]](#)
24. Adcock IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: New molecular insights. *Respiration* 2011;81:265-84. [\[CrossRef\]](#)
25. Schroedel C, Kalhan R. Incidence, treatment options, and outcomes of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:131-7. [\[CrossRef\]](#)
26. Miller YE, Keith RL. Inhaled corticosteroids and lung cancer chemoprevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:636-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Papi A, Casoni G, Caramori G, et al. Copd increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004;59:679-81. [\[CrossRef\]](#)
28. Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr, et al. American cancer society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin* 2013;63:107-17. [\[CrossRef\]](#)
29. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose ct of the chest. *Chest* 2007;132:1932-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, Shapiro SD, Dubinett SM. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: Needs and opportunities for integrated research. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:554-9. [\[CrossRef\]](#)
31. Schwartz AG, Ruckdeschel JC. Familial lung cancer: Genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:16-22. [\[CrossRef\]](#)
32. Yang IA, Holloway JW, Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 5):S454-62.
33. Bach PB, Cramer LD, Warren JL, Begg CB. Racial differences in the treatment of early-stage lung cancer. *N Engl J Med* 1999;341:198-205. [\[CrossRef\]](#)
34. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from the society of thoracic surgeons general thoracic surgery database: The surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:247-54. [\[CrossRef\]](#)
35. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: Initial results of the randomized, prospective acosog z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1013-9. [\[CrossRef\]](#)
36. Little AG, Rusch VW, Bonner JA et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2051-6. [\[CrossRef\]](#)
37. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998;11:198-212. [\[CrossRef\]](#)
38. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994;105:753-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Burke JR, Duarte IG, Thourani VH, Miller JI, Jr. Preoperative risk assessment for marginal patients requiring pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1767-73. [\[CrossRef\]](#)
40. Schipper PH, Diggs BS, Ungerleider RM, Welke KF. The influence of surgeon specialty on outcomes in general thoracic surgery: A national sample 1996 to 2005. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1566-72. [\[CrossRef\]](#)
41. Flores RM, Park BJ, Dycoco J, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (vats) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:11-8. [\[CrossRef\]](#)

42. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoroscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1044-51. [\[CrossRef\]](#)
43. Goodney PP, Lucas FL, Stukel TA, Birkmeyer JD. Surgeon specialty and operative mortality with lung resection. *Ann Surg* 2005;241:179-84.
44. Brunelli A, Refai M, Salati M, Xiume F, Sabbatini A. Predicted versus observed fev1 and dlco after major lung resection: A prospective evaluation at different postoperative periods. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1134-9. [\[CrossRef\]](#)
45. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:581-95. [\[CrossRef\]](#)
46. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65(Suppl 3):iii1-27. [\[CrossRef\]](#)
47. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American college of chest physicians and society of thoracic surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage i non-small cell lung cancer. *Chest* 2012;142:1620-35. [\[CrossRef\]](#)
48. David EA, Marshall MB. Physiologic evaluation of lung resection candidates. *Thorac Surg Clin* 2012;22:47-54, vi. [\[CrossRef\]](#)
49. Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005;127:1159-65. [\[CrossRef\]](#)
50. Kasikcioglu E, Toker A, Tanju S, et al. Oxygen uptake kinetics during cardiopulmonary exercise testing and postoperative complications in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2009;66:85-8. [\[CrossRef\]](#)
51. Brunelli A, Monteverde M, Al Refai M, Fianchini A. Stair climbing test as a predictor of cardiopulmonary complications after pulmonary lobectomy in the elderly. *Ann Thorac Surg* 2004;77:266-70. [\[CrossRef\]](#)
52. Bolton JW, Weiman DS, Haynes JL, Hornung CA, Olsen GN, Almond CH. Stair climbing as an indicator of pulmonary function. *Chest* 1987;92:783-8. [\[CrossRef\]](#)
53. Pollock M, Roa J, Benditt J, Celli B. Estimation of ventilatory reserve by stair climbing. A study in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1993;104:1378-83. [\[CrossRef\]](#)
54. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Borri A, Salati M, Fianchini A. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. *Chest* 2002;121:1106-10. [\[CrossRef\]](#)
55. Benzo RP, Sciruba FC. Oxygen consumption, shuttle walking test and the evaluation of lung resection. *Respiration* 2010;80:19-23. [\[CrossRef\]](#)
56. Brunelli A, Varela G, Rocco G, et al. A model to predict the immediate postoperative fev1 following major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:783-6. [\[CrossRef\]](#)
57. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Predicted versus observed fev1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:644-8. [\[CrossRef\]](#)
58. Bobbio A, Chetta A, Carbognani P, et al. Changes in pulmonary function test and cardio-pulmonary exercise capacity in copd patients after lobar pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:754-8. [\[CrossRef\]](#)
59. Ferguson MK, Gaissert HA, Grab JD, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: The predictive role of diffusing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1297-302. [\[CrossRef\]](#)
60. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1158-64. [\[CrossRef\]](#)
61. Principals of surgical therapy in NSCLC. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/h scl.pdf. 9/29/2015.
62. Bilfinger TV, Baram D. Sublobar resection in nonsmall cell lung carcinoma. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:292-6. [\[CrossRef\]](#)
63. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. 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. [\[CrossRef\]](#)
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. [\[CrossRef\]](#)
65. Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:769-75. [\[CrossRef\]](#)
66. Santos R, Colonias A, Parda D, et al. Comparison between sublobar resection and 125iodine brachytherapy after sublobar resection in high-risk patients with stage i non-small-cell lung cancer. *Surgery* 2003;134:691-7. [\[CrossRef\]](#)
67. 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;84:926-32. [\[CrossRef\]](#)
68. Sawabata N, Ohta M, Matsumura A, et al. Optimal distance of malignant negative margin in excision of nonsmall cell lung cancer: A multicenter prospective study. *Ann Thorac Surg* 2004;77:415-20. [\[CrossRef\]](#)
69. Kilic 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. [\[CrossRef\]](#)
70. 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;128:237-45. [\[CrossRef\]](#)
71. Crabtree T, Puri V, Timmerman R, et al. Treatment of stage i lung cancer in high-risk and inoperable patients: Comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (rtog 0236), sublobar resection (acosog z4032), and radiofrequency ablation (acosog z4033). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:692-9. [\[CrossRef\]](#)
72. 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. [\[CrossRef\]](#)
73. Puri V, Crabtree TD, Bell JM, et al. National cooperative group trials of "High-risk" Patients with lung cancer: Are they truly "High-risk"? *Ann Thorac Surg* 2014;97:1678-83. [\[CrossRef\]](#)
74. Raviv S, Hawkins KA, DeCamp MM, Jr, Kalhan R. Lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: Enhancing surgical options and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1138-46. [\[CrossRef\]](#)
75. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, West KJ, Waller DA. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage i lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:675-9. [\[CrossRef\]](#)