

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde SBRT veya Cerrahi; Cerrah Görüşü

Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) or Surgery in Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: The Surgeon's Point of View

Dr. Soner GÜRSOY, Dr. Yeliz EROL

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

ÖZET

Cerrahi rezeksiyon, solunum fonksiyonları yeterli, erken evre ve rezeke edilebilir küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) standart tedavidir. Cerrahi tedavinin temel amacı, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından tam bir rezeksiyonun elde edilmesi olarak tanımlanmıştır. Tümörün operasyon öncesi ve operasyon sırasında evrenmesi, tümör (T) ve nodal (N) duruma göre rezeksiyona karar verilmesi önem arzeder. Lenf nodu tutulumu, sadece prognoz değil, aynı zamanda adjuvan tedavi endikasyonunu belirlemesi açısından da değer taşımaktadır. 2011 yılında adenokarsinoma in situ (ACI) ve minimal invaziv adenokarsinom (MIA) kavramlarını tanımlayan yeni bir multidisipliner adenokarsinom sınıflaması yayınlanmıştır. Bu sınıflama, son dönemlerde büyük tarama programları ile rastlanma sıklığı artan erken evre akciğer kanserlerine yaklaşımın yeniden gözden geçirilmesine neden olmuştur. Cerrahi bakış açısı, özellikle sublober rezeksiyonların ön planda tutulduğu daha sınırlı rezeksiyonlara doğru yön değiştirmiştir. Günümüzde, randomize olmayan çok sayıda çalışma, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ile sublober rezeksiyonun erken evre lezyonlarda kabul edilebilir bir cerrahi girişim yöntemi olduğunu bildirmektedir. Ancak takdir edilmelidir ki, bir cerrahi yöntemin kısa ve uzun süreli etkilerini belirlemek için, yaşam kalitesi parametreleri ve cerrahi kalite göstergelerinin ortaya konması önemlidir. Bu konuda bir standardizasyona ulaşılabilmesi için uluslararası veri tabanları temel dayanak noktasını oluşturmalıdır. Bu amaçla, önceden belirlenmiş risk faktörlerine göre, daha hassas mortalite ve morbidite hesaplamasına olanak tanıyan kapsamlı cerrahi verilere dayanan çalışmalar yol gösterici olacaktır. Kanıt temelli kılavuzlar, uygun evreleme ve tedavi algoritmalarını sağlamak için daha da geliştirilmelidir. Ancak bu sınıflandırmanın cerrahiye etkilerinin önemli olduğu da aşikardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, erken evre, cerrahi.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Soner GÜRSOY
SBÜ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
e-posta: grssoner@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.048

SUMMARY

Surgical resection remains the standard of care for functionally operable early-stage and resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC). The principal aim of surgical treatment for NSCLC is to obtain a complete resection which has been precisely defined by a working group of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Preoperative and intraoperative staging of lung cancer is of most importance to decide on the extent of resection according to the tumour (T) and nodal (N) status. Lymph-node involvement not only determines prognosis but also the administration of adjuvant therapy. In 2011, a new multidisciplinary adenocarcinoma classification was published introducing the concepts of adenocarcinoma in situ (ACI) and minimally invasive adenocarcinoma (MIA). This classification has led to a re-examination of the approach to early stage lung cancer, which has recently increased in incidence with large screening programs. Surgical perspective shifts to more limited resections such as sublobar resections. Numerous retrospective non-randomised studies suggest that sublobar resection may be an acceptable surgical treatment for early lung cancers, also when performed by VATS. However, it should be appreciated that in order to determine the short and long-term effects of a surgical procedure, it is important to demonstrate quality of life parameters and surgical quality indicators. International databases currently collect extensive surgical data, allowing more precise calculation of mortality and morbidity according to predefined risk factors. Centralisation of care has been shown to improve results. Evidence-based guidelines should be further developed to provide optimal staging and therapeutic algorithms. However, it is also clear that the surgical effects of this classification are important.

Keywords: Early stage, lung cancer, surgery.

GİRİŞ

Günümüzde, etkili tarama yöntemleri ile erken tanı sağlanabilen meme, kolon, prostat gibi ölümlü sonuçlanan kanserler göz önüne alındığında, ne yazık ki, akciğer kanseri riskini belirleyebilecek etkili yöntemler hala mevcut değildir. 1950'lerde küresel bir epidemiy olarak düşünölmeye başlanan akciğer kanseri hem erkekler hem de kadınlarda kanser nedeni ölümlerin en başında gelmeye devam etmektedir⁽¹⁾. National Cancer Institute (NCI) Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) verisinden elde edilen istatistiklere göre, 2008 yılında 215.020 kişinin (114.690 erkek ve 100.330 kadın) akciğer kanseri tanısı alacağını ve 161.840 kişinin bu nedenle öleceğini ön görölmektedir⁽²⁾. Bu insidans, 2003 yılında 173.000 kişinin akciğer kanseri tanısı alması ile belirginleşti. 2001'den 2005'e kadar, 20 yaş altında akciğer ve bronş kanseri tanısı konulmazken, tanıdaki ortalama yaş 71 yıldı. Hastaların ancak binde 2'si 20 ile 34 yaş arasındaydı. Kalan çoğunluğun sadece %35'inin 35 ve 44 yaş aralığında olduğu düşünöldüğünde, tanının ağırlıklı olarak 45 ile 84 yaş aralığında konduğu gösterilmiştir. Kayıtların iyi tutulduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde, yeni tanı konan küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %80'inin tanı konduğunda lokal veya uzak yayılım yapmış ve kür şansından uzak

olduğu bilinmektedir. Günümüzde, erken evre akciğer kanserlerinde elde edilen veriler, kür beklentisi olan hastalarda tedavinin ana bileşeninin hala cerrahi rezeksiyon olduğunu göstermektedir. Kür şansı olan hasta grubunun belirlenmesi ve bu konuda uluslararası standartların oluşturulması için halihazırda mevcut uluslararası evreleme sisteminde yararlanılmaktadır. Ancak son dönemlerde gelişen teknoloji ve bilgi akışındaki hız, çoğu hastalıkta olduğu gibi, erken evre akciğer kanserlerinin tedavisinde de kesin rol ve uygulama ile ilgili birçok tartışmayı beraberinde getirmektedir. Özellikle invaziv evreleme ve yeniden evreleme prosedürlerine dahil olan endosonografik tekniklerin kullanımı, doğru evreleme ve hasta seçiminde klinisyenleri oldukça rahatlatmıştır. Minimal invaziv cerrahi yöntemlerin yaygınlaşması da tanı ve tedavi kararlarında, spektrumun genişlemesine neden olmuştur. Günümüzde kullanımda olan evreleme sisteminin lokal yerleşim esaslarına göre belirlendiği ve sağkalım beklentisi doğrultusunda da tedavi modalitelerinin önerildiği bir gerçektir. Ancak sağkalım üzerinde lokalizasyon yanında tümör biyolojisi ve genetiğinin de rol oynadığı bilinmektedir. Bu konularda her geçen gün elde edilen yeni gelişmeler, bilinen gerçekler ve hatta kullanılan evreleme sistemi üzerinde revizyonlar yapılması gerekliliğini ortaya

koymaktadır. Bu nedenle hastalığın tanı ve tedavi algoritması belirlenirken, kişi ve tümöre ait faktörlerin göz önüne alındığı bireye özgü planlamanın başarı şansının yüksek olacağı bilinmelidir.

Preoperatif evreleme yöntemleri ile erken evre olarak değerlendirilen ve cerrahi tedavinin kür sağlayacağı düşünülen, solunum ve kardiyak rezervi yeterli hasta grubunda cerrah, IASLC tarafından önerildiği üzere tam bir rezeksiyonu planlamalıdır. Bu amaçla, mevcut ve halen kabul edilmekte olan veriler doğrultusunda, tümörün operasyon öncesi ve operasyon sırasında evrenmesini yapmalı, tümör (T) ve nodal (N) durumuna göre rezeksiyonun derecesine karar vermelidir. İntraoperatif evreleme sırasında, sistematik nodal diseksiyon yapılmalı, alt gruplara ayrılan hiler ve mediastinal lenf düğümleri değerlendirilmelidir. Lenf nodu tutulumunun, sadece prognoz için değil, aynı zamanda adjuvan tedavi endikasyonunun belirlenmesinde de etkili olduğu unutulmamalıdır. 2011 yılında adenokarsinoma sınıflamasında yeni kategoriler olarak bildirilen adenokarsinoma in situ (ACİ) ve minimal invaziv adenokarsinom (MİA) sınıflamasının cerrahiye yansması, rezeksiyonların çoğunlukla sublobar rezeksiyonlar yönünde planlanmasına neden olmuştur. Özellikle birleşik modalite rejiminin bir parçası olduğunda, cerrahi rezeksiyonun yaşam kalitesi üzerinde etkisi büyüktür. Kısa ve uzun süreli etkiler hakkındaki prospektif veriler de bu argümanları güçlendirmektedir.

Bu bölümde; erken evre akciğer kanserlerinde invaziv mediastinal evreleme ve yeniden evreleme, cerrahi rezeksiyon endikasyonları, intraoperatif evreleme, yeni adenokarsinom sınıflaması ve cerrahi sonuçları, akciğer rezeksiyonu sonrası yaşam kalitesi, rezeksiyon sonrası takip ve rekürrens incelenecektir.

İNVAZİV MEDIASTİNAL EVRELEME VE YENİDEN EVRELEME

Lenf Nodu Evrelemesinin Önemi

Uzak metastazların yokluğunda, akciğer kanseri olan bir hastanın prognozu, büyük ölçüde lokorejional lenf nodu tutulumuna bağlıdır. Patolojik evreleme, lokal ve mediastinal lenf nodu tutulumunun derecesini ölçmede altın standarttır. İpsilateral hiler veya intrapulmoner lenf nodu metastazları (N1), tam rezeksiyon ve adjuvan kemoterapi ile kombine edildiğinde, iyi bir uzun dönem sağkalım sağladığından cerrahiye engellemez. İpsilateral mediastinal lenf nodu metastazı (N2) ise sağkalım avantajı sağlamadığı için çoğunlukla kemoradyoterapi olmak üzere kombine modalite tedavisi ile tedavi edilmektedir. Sadece in-

düksiyon tedavisi sonrası down-stage olan sınırlı N2 hastalarda cerrahi rezeksiyon düşünülebilir. Kontrolateral mediastinal veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu (N3) olan hastalar, multimodal tedavilere rağmen uzun süreli bir sağkalım elde edilemediğinden, cerrahi girişim açısından uygun olmayan adaylar olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, gerek peroperatif gerekse operatif nodal evreleme ve lenf bezi diseksiyonu akciğer kanseri tedavisinde hayati bir öneme sahiptir. Günümüzde, noninvaziv ve minimal invaziv endosonografik evreleme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle, cerrahi invaziv evreleme ve yeniden evrelemenin rolü yeniden tanımlanmıştır. Halen kullanılmakta olan invaziv evreleme teknikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

İnvaziv Mediastinal Evreleme

Mediastinoskopi, 1959'da Carlens tarafından üst mediasteninin değerlendirilmesi ve doku biyopsisi için tanımlandı ve bugün hala geçerliliğini korumaktadır. Düşük morbidite (%2) ve mortalite (%0.08) ile uygulanabilmesine karşın genel anestezi gerektiren invaziv bir işlemdir. Yeni görüntüleme teknikleri, başlangıçta bilgisayarlı tomografi (BT), sonrasında pozitron emisyon tomografisi (PET) ve entegre PET-BT, takiben minimal invaziv endosonografik teknikler, endoskopik ultrasonografi (EUS) ve endobronşiyal ultrasonografi'nin (EBUS) tanımlanması ile mediastinoskopi ihtiyacı azalmış gibi görünmektedir. Ancak bu yöntemlerin yetersiz ya da kuşkulu kaldığı hallerde yine altın standart olma özelliğini korumaktadır. Mediastinoskopi ile sadece üst mediastendeki farklı nodal istasyonlardan büyük biyopsi örnekleri alınmaz, aynı zamanda primer akciğer kanserinin olası mediastinal uzantılarının da içeren tam bir değerlendirme sağlanır. Bu şekilde, ayrıntılı moleküler analiz için de yeterli doku örnekleri elde edilebilir.

Tablo 1. İnvaziv mediastinal evreleme ve yeniden evreleme teknikleri.

| |
|---|
| Servikal mediastinoskopi |
| Remediastinoskopi |
| Anterior mediastinoskopi (mediastinotomi) |
| Ekstended mediastinoskopi (servikal ve anterior girişim kombinasyonu) |
| Skalen lenf nodu biopsisi |
| Endobronşiyal ultrason (EBUS) |
| Endoskopik ultrason (EUS) |
| Video-yardımlı mediastinal lenfadenektomi (VAMLA) |
| Transservikal ekstended mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) |

Tablo 2. Mediastinal evreleme yöntemlerinin verimliliklerinin karşılaştırılması.

| LN | EBUS | EUS | Servikal mediastinoskopi | VAMLA TEMPLA | VATS | |
|----|------|-----|--------------------------|--------------|------|-----|
| | | | | | Sol | Sağ |
| 1 | + | + | + | + | - | - |
| 2R | + | - | + | + | - | + |
| 2L | + | + | + | + | - | - |
| 4R | + | - | + | + | - | + |
| 4L | + | + | + | + | - | - |
| 5 | - | - | - | + | + | - |
| 6 | - | - | - | + | + | - |
| 7 | + | + | + | + | + | + |
| 8 | - | + | - | + | + | + |
| 9 | - | + | - | - | + | + |

EBUS: Endobronşial ultrason, EUS: Özefajial ultrason, LN: Lenf nodu istasyonu, TEMPLA: Transservikal ekstended mediastinal lenfadenektomi, VAMLA: Video- yardımcı mediastinal lenfadenektomi, VATS: Video- yardımcı torasik cerrahi.

Endosonografi ile ulaşılabilen mediastinal lenf nodu istasyonları ile invaziv cerrahi evrelemenin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Anterior mediastinoskopi, daha önceden bir kosta kırıkdağının çıkarılması ile yapılan anterior mediastinotominin yerini almış olup, sol taraftaki 5 ve 6 no'lu anterior mediasten ve lenf nodu istasyonlarına erişimi sağlar. Bazı merkezler, aynı servikal insizyon ile servikal ve anterior mediastinoskopi kombinasyonu olarak tanımlanan genişletilmiş mediastinoskopi de deneyimlidir⁽³⁾. Ayrıca, ikinci insizyon ile supraklaviküler lenf nodu istasyonu da değerlendirilebilir. Ancak günümüzde birçok merkezde ipsilateral plevral boşluğun tam olarak incelenmesini sağlayan video-yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) sayesinde anterior mediastinoskopiye olan ihtiyaç azalmaktadır. Son dönemde, pozitif prediktif (PPV) ve negatif prediktif değeri (NPV) oldukça iyi olan mediastinoskopinin (%100 ve %96) video yardımcı ve ekstended uygulamaları da uygulamaya dahil edilmiştir. Video-yardımlı mediastinal lenfadenektomi (VAMLA) veya transservikal genişlemiş mediastinal lenfadenektomi (TEMPLA) ile geniş bir lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Bu yöntemlerin bildirilen yanlış negatiflik oranları son derece düşüktür^(4,5). "Medikal mediastinoskopi" olarak adlandırılan EBUS ve EUS kombinasyonunun, klasik servikal mediastinoskopiden daha fazla sayıda lenf nodu istasyonuna erişimi sağlayabilmesi ve lokal anestezi altında gerçekleştirilebilmesi büyük bir avantajdır. Patolog tarafından yapılan hızlı yerinde inceleme (frozen section uygulaması) doğruluğunu arttırır. Bu nedenle, invaziv olmayan testlerden sonra EBUS ve EUS halen tercih edilen tetkikler-

dir ve deneyimli ellerde yüksek doğruluk oranlarına sahiptir. Endosonografik ultrasonografi ve cerrahi evrelemenin karşılaştırıldığı çok merkezli randomize klinik ASTER çalışmasında rezeke edilebilen, şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK tanısı olan ve BT veya PET bulgularına dayanarak mediastinal evrelemesi yapılmış 241 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışmada nodal metastazlar; tek başına cerrahi evrelemede %35, endosonografide (EBUS ve EUS) %46, endosonografi ve cerrahi evreleme ile %50 oranlarında bulundu. NPV'ler sırasıyla %86, %85 (p= 0.47) ve %93 (p= 0.18) idi⁽⁶⁾. Yasufuku ve arkadaşlarının yaptığı, 153 hastaya ait prospektif bir çalışmada ise, mediastinal lenf nodu evrelemesinde ilk olarak EBUS seçilmiş, bunu mediastinoskopi izlemiş, her ikisi de negatif ise torakotomi yapılmış ve N2/N3 hastalığının prevalansı %35 olarak bulunmuştur. Negatif prediktif değerin EBUS ve mediastinoskopide sırası ile %91 ve %90 bulunması üzerine, EBUS'un mediastinoskopinin yerini alabileceği sonucuna da varılmıştır. Aynı merkezli son retrospektif çalışmada ise klinik N0 veya N1 hastalığın değerlendirilmesinde EBUS duyarlılıkları ve NPV'ler sırasıyla %76 ve %96 olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾. Literatürde, bu yöntemlerin doğruluk derecesini ölçmek adına yapılmış çalışmaların da olduğu bilinmektedir. BT veya PET-BT'de N2 şüphesi olan KHDAK'li 234 hastanın EBUS ve EUS verilerinin retrospektif derlendiği bir çalışmada, EUS ve EBUS negatif olan hastalara mediastinoskopi yapıldığında, N2 hastalık açısından yanlış negatiflik oranları EBUS için %28, EUS için %22 olarak bildirilmiştir⁽⁸⁾. Bir başka çalışmada ise mediastinal lenf nodu şüphesi ile EBUS yapılan, ancak negatif bulunan hastalarda,

mediastinoskopi ile saptanan N2 oranı %28 olarak saptamıştır⁽⁹⁾. Günümüzde non invaziv tetkikler ile mediastinal lenf nodu pozitifliği şüphesi ile EBUS/EUS yapılan ve negatif sonuç elde edilen hastalarda mediastinoskopi ile mediastinal nodal hastalıkların saptanmasında duyarlılık %93'lere çıkmıştır⁽¹⁰⁾. Sonuç olarak; EBUS-EUS negatif olan hastaların mediastinoskopi ile teyit edilmesinin zorunlu olduğu mesajını vermek doğru bir yaklaşım olacaktır. European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) kılavuzunda da "pozitif BT, PET ya da PET-BT bulguları var ise, sitolojik veya patolojik olarak doğrulanmalıdır" önerisine yer verilmiştir⁽¹¹⁾. Ancak tekniklerin hiçbirinden mükemmel sonuç beklenemez. Belki de asıl cevabının verilmesi gereken "yanlış negatiflik kabul edilebilir mi?" sorusudur. Klinik uygulamada hangi tanısal yöntemlerin hangi sırada kullanılabileceğine yönelik öneri Şekil 1'de özetlenmiştir.

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ REZEKSİYON

Komplet R0 Rezeksiyon

KHDAK'de cerrahi girişimin amacı, komplet (R0) rezeksiyon olmalıdır. Komplet rezeksiyon kavramı IASLC tarafından, makroskopik ya da mikroskopik tümör kalıntısı olmaksızın primer tümörün çıkarılması, bununla birlikte sistematik ya da lob spesifik lenf nodu diseksiyonu yapılması ve en üst seviyedeki lenf nodunun da negatif olması olarak tanımlandı⁽¹²⁾. Bu kriterleri karşılayan endikasyona sahip hasta grubunu da erken evre ve T3N1 olan hastalar oluşturmaktadır. Primer KHDAK'nde rezektabilite ve operabilite, tümörün klinik ve intraoperatif evrelemesi yanında hastanın fonksiyonel kapasitesine de bağlıdır. Detaylı kardiyopulmoner değerlendirme rezeksiyonun genişliğini belirlemek açısından önemli bir faktördür⁽¹³⁾. Rezektabl olmasına karşın operabilite

tesinde sorun olan ve cerrahi dışı yöntemler uygulanmak zorunda kalan hastalar ile kıyaslandığında, cerrahi yapılanlarda sağ kalım daha iyi bulunmuştur⁽¹⁴⁾.

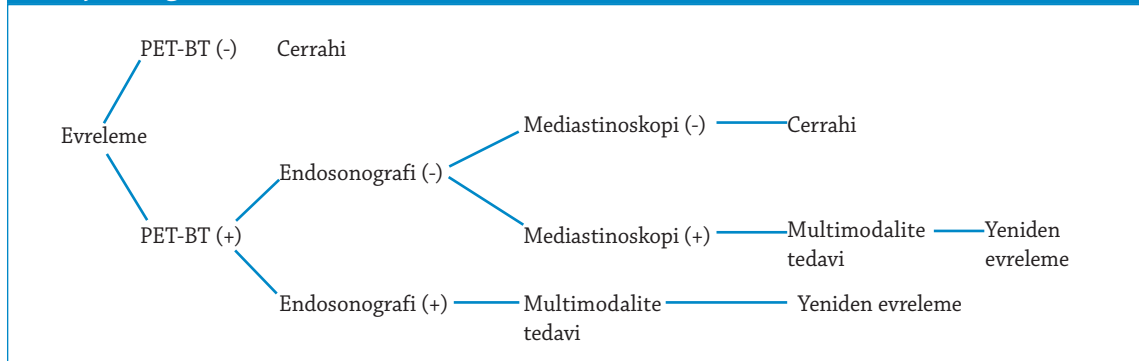
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Rezeksiyon Şekilleri

Üç ana grupta incelenebilir:

Standart rezeksiyonlar: Bu grupta, Lobektomi, bilobektomi ve pnömonektomi yer alır. 1940-1950 yıllarında, pulmoner ve kardiyak rezervi düşük hastalarda lobektomi yapılırken, diğerlerinde pnömonektomi tercih edilmiştir. Daha sonraki yıllarda komplet rezeksiyon kavramını karşıladığı takdirde lobektomi seçilmesi gereken standart rezeksiyon şekli olarak önerildi ve bu görüş günümüzde geçerliliğini korumaktadır. Kaldı ki, lobektomi ve pnömonektominin benzer sağkalım oranlarına sahip oldukları da gösterilmiştir.

Parankim koruyucu cerrahi: Bu ameliyatlarda proksimal ve distal olarak iki subgrupta incelenebilir. Proksimal olanlar, bronkoplastik ve trakeoplastik cerrahilerdir. Sağ üst lob bronş ayırımı tutan tümörlerde yapılan sağ sleeve rezeksiyonlar en sık yapılan bronkoplastik yöntemdir. Distal yöntemler ise segmentektomi ve wedge rezeksiyonları içermektedir. Tümörün tek loba sınırlı olduğu durumlarda lobektomi tercih edilen yöntemdir. Akciğer Kanseri Çalışma Grubu periferik T1N0 lezyonlarda sınırlı rezeksiyon ile lobektomiye karşılaştıran çalışmasında, hastalar, torakotomi ile sınırlı rezeksiyon ya da lobektomi olarak randomize edildi⁽¹⁵⁾. Bu iki grup karşılaştırıldığında, sınırlı rezeksiyon yapılanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, lokal rekürrensün üç kat, genel ölüm riskinin %30, kansere bağlı ölüm riskinin de %50 arttığı saptandı. Son dönemlerde, akciğer kanserinde geniş tarama programları ile erken evre akciğer kanserinde, özellikle GGO olarak adlandırılan

Şekil 1. Klinik uygulamada tanı ve tedavinin belirlendiği invaziv ve non-invaziv evreleme yöntemlerini içeren algoritma.



subsolid ya da nonsolid buzluca opasitelerinin saptanmasında ciddi bir artış izlenmektedir. Bu durum erken evre tümör cerrahisinde, sublobar rezeksiyon, segmentektomi ya da geniş wedge rezeksiyonunun rolünün tekrar gözden geçirilmesine ve önerilmesine neden olmuştur⁽¹⁶⁾. 2011 yılında adenokarsinoma insitu ve minimal invaziv adenokarsinom kavramlarını tanıtan yeni multidisipliner adenokarsinom sınıflaması, adenokarsinomların yönetiminde daha fazla tartışma alanı yaratacak ve alışkanlıkları değiştirebilecek gibi görünmektedir.

Ekstended rezeksiyonlar: Akciğer parankimi ile tümör invazyonu olan komşu organ ya da dokunun rezeksiyonu olarak tanımlanır. Örneğin; göğüs duvarı, diyafragma, sol atriyum, vena cava superior ya da superior sulkus tümörlerinde göğüs duvarının apeksinin rezeksiyonunu içerir. Cerrahi sınırların negatif olduğu R0 rezeksiyon için, ekstrapulmoner komşu alanın unblok rezeksiyonu önerilir.

Farklı torasik yaklaşımlar: Posterolateral torakotomi, akciğer kanseri rezeksiyonunda yapılan klasik insizyondur. Mümkünse latissimus dorsi kasının korunduğu, kas koruyucu torakotominin tercih edilmesi gereklidir. Özellikle bilateral üst lobektomi gerektiren akciğer kanserlerinde sternotomi insizyonu da tercih edilebilir. Son zamanlarda torasik boşluğa erişimde VATS kullanımı düşük operatif mortalite oranları ile yaygınlık kazanmıştır. Torakotomi ve VATS ile lobektomi yapılmış 13.619 hasta içeren bir veritabanında, morbidite VATS grubunda daha düşük iken, intraoperatif komplikasyonların VATS grubunda 1.6 kat daha fazla olduğu görülmüştür⁽¹⁷⁾. Son yapılan randomize ve non-randomize metaanaliz ve sistematik review çalışmaları, VATS ile lobektominin seçilmiş erken evre KHDAK hastalarda uygun bir cerrahi yöntem olduğunu gösterdi⁽¹⁸⁾. Günümüzde evre I tümörlerde VATS, lobektomi ya da periferik wedge rezeksiyonlarda standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Potansiyel fayda ve sınırlamaların iyi değerlendirilmesi durumunda, VATS ile segmentektomi de daha az yapılmasına karşın önerilmesi gereken bir yöntemdir^(19,20).

Intraoperatif Evreleme-Sistematik Lenf Nodu Diseksiyonu

Sağlıklı ve doğru bir patolojik evreleme için, intraoperatif detaylı sistematik lenf nodu diseksiyonunun yapılması önemlidir. Gerçekleştirilecek rezeksiyon tipine karar verilirken, cerrah birkaç stratejik noktayı dikkate alarak dikkatli bir intraoperatif değerlendirme yapmalıdır. Tümörün değerlendirilmesinde, pe-

riferik mi? Santral mi? Lenf nodu metastazı var mı? fissürü aşmış mı? sorularının cevapları verilmelidir. Frozen inceleme, şüpheli lenf nodlarını ya da doku-ya değerlendirerek rezeksiyon sınırlarını belirlemede yardımcı olur. Mümkünse lobektomi tercih edilmelidir. Pnömonektomi, ciddi solunum ve hemodinamik etkileri, lobektomi ile karşılaştırıldığında daha yüksek komplikasyon oranları nedeniyle "başı başına bir hastalık" olarak kabul edilir. Komplet rezeksiyon yapılabiliyorsa, sleeve rezeksiyon pnömonektomiye alternatif olarak düşünülmelidir⁽²¹⁾. Akciğer kanseri nedeniyle ameliyat olan 334 hastalık geniş bir seride, göğüs duvarı rezeksiyonunu da içeren komplet rezeksiyonda beş yıllık sağ kalım %32 iken, bu oran inkomplet rezeksiyonda %4, eksploratris torakotomi yapılanlarda ise %0 bulunmuştur⁽²²⁾. Çalışmada uzun sağkalım, asıl olarak lenf nodu tutulumu ve komplet rezeksiyonla ilişkili iken, göğüs duvarı invazyonu ile daha az ilişkili bulunmuştur. Bu da sistematik lenf nodu diseksiyonunun önemini bir kez daha ortaya koyması açısından önemlidir. Torakotomi sırasında sistematik lenf nodu diseksiyon tekniğini tarif eden bir çalışmada yazarlar, mediastinal, hiler ve lobar lenf bezlerinin diseksiyonunu, sağ tarafta üst (2R) ve alt (4R) paratrakeal, subkarinal⁽⁷⁾, paraözefageal⁽⁸⁾ ve inferior ligamandaki⁽⁹⁾ lenf nodlarının, sol tarafta ise aortikopulmoner, paraaortik ve alt paratrakeal (5,6,4L), 7, 8L ve 9L lenf nodlarının mutlaka rezeksiyonu olarak tanımlamışlardır⁽²³⁾. N1 hastalık ise, heterojen bir hastalık grubunu temsil eder. Binyüz-yetmişdört hasta içeren bir çalışmada oran %2 olarak rapor edilmiş ve bu hastalarda beş yıllık sağkalım %47.5 olarak bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Hastalar intralober N1⁽¹²⁾ ve ekstralober N1^(10,11) olarak ayrıldığında, intralober N1 için beş yıllık sağkalım %54, ekstralober N1 için %39 ve istatistiksel olarak da anlamlı olarak bildirilmiştir. Prognoz ise intralober N1 için N0 ile benzer iken, ekstralober N1 için tek istasyon N2 ile benzer olarak saptanmış. Bu N1 hastalık için tedavi önerisinde mutlak dikkate alınması gereken bir özellik olarak göz önünde tutulmalıdır.

YENİ ADENOKARSİNOM SINIFLAMASININ CERRAHİ SONUÇLARI

Yeni Sınıflama

2011'in başlarında IASLC, ATS ve ERS ortak çalışma grubu tarafından yayınlanan, yeni adenokarsinom sınıflamasında^(25,26), ≤ 3 cm, invazyon yapmamış ve pür lepidik baskın, soliter adenokarsinomlar adenokarsinom insitu (AIS), ≤ 0.5 cm invazyonu olanlar ise minimal invaziv adenokarsinom (MIA) olarak ayrılmış-

tır. MIA ve AIS'de tümör tam rezeke edildiğinde beş yıllık sağkalım %100 olduğu için bu ayrımın yapıldığı ifade edilmiştir. Günümüzde, spiral BT'nin kullanılması ve yüksek riskli popülasyonlara uygulanan tarama programlarıyla birlikte, nodüllere ve özellikle buzlu cam opasitelerine (GGO) ilgi artmıştır. Toraks BT'de saptanan GGO yüzdesi, tümör gölgesindeki kaybolma ve histogram analizindeki spesifik kriterlerin, yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Halen, PET ve PET-BT taraması ve spesifik tümör belirteçlerinin rolü de değerlendirilmektedir. Şu anki yoğun araştırmaların konusu ise sublober rezeksiyon olarak adlandırılan anatomik segmentektomi ya da wedge rezeksiyon gibi sınırlı rezeksiyonların tedavideki etkinliklerinin araştırılması yönündedir.

Akciğer Kanserinde Sublober (Sınırlı) Rezeksiyon

Günümüzde, küçük boyutlu akciğer kanserlerinin saptanma oranlarının artması nedeniyle, evre I akciğer kanserinde lobektomi, özellikle ≤ 2 cm tümörlerde tekrar sorgulanmaktadır. Son yıllarda, erken evre akciğer kanserinde, sublober rezeksiyonunun yeterli bir cerrahi olabileceğini gösteren çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğu randomize değil ve retrospektiftir⁽²⁸⁻³⁰⁾. Birçok çalışma; ≤ 2 cm tümörler için lobektomi ve sublober rezeksiyon arasında sağkalım ve lokorejyonel nüks açısından fark olmadığını göstermektedir. BT'de GGO şeklinde tümörü olan hastalarda rezeksiyon sonrası beş yıllık sağ kalım %100 olarak bildirilmiştir⁽³¹⁻³⁴⁾. Bununla birlikte, GGO lezyonların sınırlı rezeksiyonundan sonra, olası cerrahi sınır rekürrensleri tanımlanmıştır⁽³⁵⁾. İki review ve bir metaanaliz; özellikle ≤ 2 cm pür AIS'da sublober rezeksiyonunun lobektomi ile karşılaştırılabilir sağkalım ve nüks oranları sağladığına karar vermiştir⁽³⁶⁻³⁸⁾. Bu nedenle sublober rezeksiyon, özellikle GGO veya MIA'lar için kabul edilebilir bir cerrahi yöntemdir. BT'de solid görünümlü ≤ 2 cm tümörler invaziv karsinom oldukları için lobektomi standart cerrahi olarak kabul edilmektedir. Kesin öneride bulunabilmek için Japon Klinik Onkoloji Grubu'nun (JCOG) 0802, Kuzey Amerika ve Avrupa Onkoloji (IEO) Enstitüsü'nün CALGB 140503 gibi geniş randomize çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi gereklidir. Bu çalışmalarda, ≤ 2 cm tümörlü hastalar lobektomi ve sublober rezeksiyon olarak randomize edilmiştir.

Anatomik segmentektominin, geniş wedge rezeksiyona benzer ya da daha iyi sonuç sağlayıp sağlamadığı ise henüz kesin olarak belirlenmemiştir. GGO'nun BT bulguları histopatoloji ile korele edildiğinde, bu

lezyonların çoğu neoplastik büyümenin noninvaziv formlarına karşılık gelir^(31-34,39). Japonya'da yapılan yeni bir prospektif çalışmada (JCOG 0201), radyolojik olarak noninvaziv periferik akciğer karsinomu; ≤ 2 cm ve ≤ 0.25 konsolidasyon olarak tanımlandı⁽⁴⁰⁾. Son kılavuzlar ve geniş randomize görüntüleme çalışmalarında; BT'de AIS ya da MIA'dan şüphelenilen ≤ 500 mm³ %100 pür GGO ya da ≤ 10 mm nodüllerin acil cerrahi rezeksiyon yerine, yakın takip edilmesi gerektiğini belirtmektedir^(41,42). Dikkate alınması gereken spesifik BT bulguları; boyut, atenuasyon, şekil ve büyüme oranıdır.

Erken Evre Adenokarsinomda Sistemik Lenf Nodu Diseksiyonu

Çok erken evre adenokarsinomun bazı subtiplerinde, özellikle pür GGO lezyonlarında sistemik lenf nodu diseksiyonu her zaman gerekemeyebilir⁽⁴³⁾. İtalyan COSMOS tarama çalışmasının son analizleri, erken evrede (PET'de < 2.0 SUVmax klinik N0 akciğer kanseri ve patolojik olarak nodül çapı ≤ 10 mm) nodal tutulum riski düşük olduğundan sistemik lenf nodu diseksiyonu yapılmayabileceğini gösterdi⁽⁴⁴⁾. Japonya'da yapılan prospektif bir çalışmada, spesifik tedavi algoritması önerilmiştir. Bu çalışmada, herhangi bir subtip ya da pür GGO ≤ 10 mm nodülü her hasta kendi içinde değerlendirilerek ve gözlemlenmiş, boyut ya da yoğunluk artışı olanlar rezeke edilmiştir. 11-15 mm olan GGO lezyonlara segmentektomi ve lenf nodu örnekleme, 11-15 mm olan solid lezyonlara ve 16-20 mm'lik GGO lezyonlara ise segmentektomiye lenf nodu diseksiyonu eklenmiş, 16-20 mm'lik solid lezyonlar ise lobektomi ve lenf nodu diseksiyonu ile rezeke edilmiştir. Bu algoritmada, sınırlı rezeksiyonda beş yıllık hastaliksız sağkalım %98 olarak bulundu⁽⁴⁵⁾. İlerideki dönemlerde, bu konudaki çalışmaların, görülme sıklığı giderek artan erken evre lezyonlarda takip ve tedavi kriterlerinde revizyonlar oluşturacak şekilde artacağını söylemek çok da yanlış olmayacaktır.

Akciğer Kanseri Rezeksiyonu Sonrası Yaşam Kalitesi

Mortalite ve majör morbidite oranları hastaya önemli bilgiler sunsa da, bu veriler cerrahi yaklaşımların karşılaştırılması ve hastaların beklentileri için yetersizdir. Hastalar postoperatif komplikasyonları kabul edebilmelerine karşın postoperatif yaşam kalitesi (QoL) bozukluklarını kabul etmeye hazır değildirler. Bazı yayınlar, erken evre akciğer kanserinde ameliyat sonrası yaşam kalitesini belirleyen faktörlere odaklanmaktadır. Bu anlamda, rezeksiyon genişliği, cerrahi yaklaşım, yaş ve sigara içme durumunun önemli

olduğu düşünülmüştür⁽⁴⁶⁾. Şüphesiz, rezeksiyon genişliği yaşam kalitesinde önemli bir etkiye sahiptir. Lobektomi ve pnömonektomi sonrası yaşam kalitesini değerlendiren veriler, her iki rezeksiyondan sonra yaşam kalitesinin fiziksel komponentindeki sınırlamanın pnömonektomide daha belirgin olduğu konusunda hemfikirlerdir. Ancak prosedür parankim koruyucu olsa da sublober rezeksiyon sonrası yaşam kalitesi hakkında yayınlar nadirdir. Evre I ciddi amfizemi olan ve sublober rezeksiyon yapılan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, yaşam kalitesinin fiziksel komponentinde, akciğer hacmindeki azalmanın etkisiyle önemli düzelmelerin olduğunu bildirilmiştir⁽⁴⁷⁾. Yine farklı akciğer rezeksiyonları sonrası yaşam kalitesindeki değişimin prospektif olarak tanımlandığı bir çalışmada, yaşam kalitesinin fiziksel komponentinin lobektomi ve sublober rezeksiyonda benzer olduğunu gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾. Yaşam kalitesini değerlendirmede, torakotominin kas koruyucu olup olmaması, minimal invaziv olup olmaması da etkili olabilmektedir. Avantajlarından söz edilirken çokça bahsedilmesine karşın VATS'ın yaşam kalitesi açısından torakotomiye göre avantajlarının değerlendirildiği bir çalışmada, avantajın postoperatif erken dönemde görüldüğü ancak postoperatif dördüncü günden sonra yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediği bildirilmektedir. Yetmiş yaş altı ve üstü hastaların yaşam kalitesi (QoL) açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda, preoperatif, yaşlı hastalarda yaşam kalitesi puanının, fiziksel komponent için emosyonel komponentten daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak postoperatif üçüncü ayda ise, iki hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadığı ifade edilmiştir. Bir başka çalışmada ise, her iki grupta da QoL'deki başlangıç noktasına dönüşde benzer bir paralel azalmanın olduğu gösterildi. Ancak genç hastalarda, QoL fiziksel komponent postop altıncı ayda başlangıç noktasına dönerken, ≥ 70 yaş hastalarda azalma 6-12. ayda olmaktadır⁽⁴⁹⁾. Sigara içmenin postoperatif yaşam kalitesi üzerine altıncı aydaki etkisinin araştırıldığı çalışmalarda ise akciğer kanseri sonrası sigara içen hastaların, sigarayı bırakan veya içmemiş hastalarla kıyaslandığında, QoL duygusal komponentinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük olduğunu ifade edilmektedir. Ancak sigara içme durumunun, postoperatif QoL için prediktif bir değer olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bilinenleri destekler şekilde, yakın zamanda yapılan bir çalışmada da akciğer kanseri operasyonundan önce herhangi bir zamanda sigaranın bırakılmasının faydalı olduğu sonucuna varılmıştır⁽⁵⁰⁾. Cerrahi öncesinde sigara içimi, semptom skorları gibi yaşam kalitesi skorlarında

da uzun süreli bozulmaya neden olmaktadır. Sigara içimi direkt hastanın kontrolünde olan birkaç prognostik faktörden biri olduğu için, bu çalışma akciğer kanseri cerrahisi öncesi sigarayı bırakmayı desteklemek için değerli bilgiler sunmaktadır. Akciğer kanseri ameliyatı sonrası QoL üzerine, indüksiyon ve adjuvan kemoterapi ya da radyoterapinin etkisi üzerine devam eden tartışmalar da mevcuttur. Bazı yazarlar, cerrahi yapılan ve cerrahi yapılmayan akciğer kanserli hastalarda, kemoterapinin QoL üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, cerrahi olmayan hastalarda, hasta tedaviye yanıt vermiyor ise, kemoterapi-QoL ilişkisine dair sonuçları daha kötü bulmuşlardır. Erken evre akciğer kanseri nedeniyle cerrahi olan hastalarda, postoperatif kemoterapinin, yaşam kalitesinin daha kötü olmasında risk faktörü olduğunu bildiren çalışmaların yanında, adjuvan kemoterapinin, altıncı aydaki QoL üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ifade eden ciddi çalışmalar da çalışmalarda mevcuttur. Akciğer kanseri cerrahisi sonrası yaşam kalitesi ile ilgili birçok soru olmasına rağmen, QoL, uygun hasta danışmanlığı verileri ve hastalar için gerçekçi postoperatif hedefler ile oluşturulabilir. Akciğer kanseri hastalarının yönetimindeki asıl zorluk, sadece prognozu iyileştirmek değil aynı zamanda QoL'nin korunması veya artırılması gibi gözükmektedir.

Akciğer Rezeksiyonu Sonrası Takip ve Rekürrens

KHDAK'li cerrahi hastalar, primer tümörün nüksmesi ve yeni primer akciğer kanserlerinin gelişmesi için risk altındadır. Her ne kadar nüks oranı zamanla azalsa da, ilk tanı ve tedaviden sonra nüks ya da yeni primer tümör görünebilir. İlk üç yıldaki çoğu nüks, tedavi başarısızlığı olarak düşünülebilir. Bu vakalar, özellikle çok erken klinik nüksleri olanlar, muhtemelen yetersiz başlangıç evreleme, tanımayan tamamlanmamış rezeksiyon veya her ikisini de temsil ederler. Bazı özelliklerin nüks belirleyicileri olduğunu ifade edilmiştir. Bu çok değişkenli bağımsız değişkenler; başlangıç semptomları, vasküler invazyon, plevral invazyon, yüksek mitotik indeks ve tümör büyüklüğü > 3 cm olarak belirlenmiştir. Günümüzde, tam rezeksiyonu takiben erken evre KHDAK'li hastalarda, lokal nüks, uzak metastazdan daha az oranda görülmektedir. Önemli olan, başarılı bir rezeksiyonun ardından yaşam boyu takibin yapılabilmesidir. Hastaların rezeksiyon sonrası fizik muayene ve kontrastlı BT taramalarının nasıl ve hangi aralıklarla yapılacağını belirleyen ve standardize eden çeşitli kılavuz ve öneriler mevcuttur. Merkezler genellikle bu tavsiyelere uymakta ve algoritmalarını bireysel farklılıklar olmakla birlikte belirli bir standartta uygulamaya

çalışmaktadırlar. Genellikle, rezeksiyondan sonraki ilk iki yıl boyunca her dört ila altı ayda bir yapılması önerilmektedir. Ancak merkezler arasında küçük çaplı farklılıkların da olması doğal karşılanmalıdır. Cerrahlar, hastaların rutin takiplerini kendisi yapamasa bile, Ulusal Kapsamlı Kanseri Merkezi ya da kılavuzlar tarafından önerilen en az takip süresini almasını sağlamakla yükümlüdürler.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistic, 2007*. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
2. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/based_on_november_2007_seer_data_submission_posted_to_the_seer_web_site, 2008.
3. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. *Extended cervical mediastinoscopy: Mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 1043-6.
4. Witte B, Hurtgen M. *Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)*. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 367-9.
5. Zielinski M, Hauer L, Hauer J, et al. *Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy (TEMLA) for staging of non-small-cell lung cancer (NSCLC)*. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79: 196-206.
6. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. *Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: A randomized trial*. *JAMA* 2010; 304: 2245-52.
7. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. *A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1393-400.
8. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, et al. *The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 427-34.
9. Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, et al. *Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration*. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1753-7.
10. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. *Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal TNM Classification of malignant tumours*. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.
11. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. *ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 1-8.
12. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. *Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition*. *Lung Cancer* 2005; 49: 25-33.
13. 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.
14. Reif MS, Socinski MA, Rivera MP. *Evidence-based medicine in the treatment of non-small-cell lung cancer*. *Clin Chest Med* 2000; 21: 107-20.
15. 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.
16. Asamura H, Suzuki K, Watanabe S, et al. *A clinicopathological study of resected subcentimeter lung cancers: A favorable prognosis for ground glass opacity lesions*. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1016-22.
17. Gopaldas RR, Bakaeen FG, Dao TK, et al. *Video-assisted thoracoscopic versus open thoracotomy lobectomy in a cohort of 13,619 patients*. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1563-70.
18. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. *Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of videoassisted thoracic surgery lobectomy for early-stage nonsmall-cell lung cancer*. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2553-62.
19. Swanson SJ. *Segmentectomy for lung cancer*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 22: 244-9.
20. Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A, et al. *Anatomic segmentectomy for stage I non-small-cell lung cancer: Comparison of video-assisted thoracic surgery versus open approach*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1318-25.
21. Van Schil PE, Brutel de la Riviere A, Knaepen PJ, et al. *Long-term survival after bronchial sleeve resection: Univariate and multivariate analyses*. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1087-91.
22. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, et al. *Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 188-93.
23. Graham AN, Chan KJ, Pastorino U, Goldstraw P. *Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 246-51.
24. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F, et al. *Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung*. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1572-6.
25. Travis WD, Brambilla E, Van Schil P, et al. *Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification*. *Eur Respir J* 2011; 38: 239-43.
26. 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.
27. Ikeda K, Awai K, Mori T, et al. *Differential diagnosis of ground-glass opacity nodules: CT number analysis by three-dimensional computerized quantification*. *Chest* 2007; 132: 984-90.
28. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. *Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: A 13-year analysis*. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 408-15.
29. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. *Survival following lobectomy v.s limited resection for stage I lung cancer: A meta-analysis*. *Br J Cancer* 2005; 92: 1033-7.
30. Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al. *Radical sublobar resection for small-sized nonsmall cell lung cancer: a multicenter study*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 769-75.

31. 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.
32. 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.
33. Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, et al. Pathologic N0 status in pulmonary adenocarcinoma is predictable by combining serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 325-30.
34. Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, et al. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: Histopathological minimal invasion and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 198-206.
35. Yoshida J, Ishii G, Yokose T, et al. Possible delayed cutend recurrence after limited resection for ground-glass opacity adenocarcinoma, intraoperatively diagnosed as Noguchi type B, in three patients. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 546-50.
36. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009; 33: 426-35.
37. Blasberg JD, Pass HI, Dornington JS. Sublobar resection: A movement from the Lung Cancer Study Group. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1583-93.
38. Fan J, Wang L, Jiang GN, Gao W. Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a metaanalysis of published studies. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 661-8.
39. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: Correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology* 2001; 220: 803-9.
40. Suzuki KKT, Asakawa T, Kusumoto M, et al. A prospective study to evaluate radiological diagnostic criteria by thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (JCOG 0201). *J Thorac Oncol* 2011; 6: 751-6.
41. 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.
42. 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.
43. Nomori H, Iwatani K, Kobayashi H, et al. Omission of mediastinal lymph node dissection in lung cancer: its techniques and diagnostic procedures. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 12: 83-8.
44. Veronesi G, Maisonneuve P, Pelosi G, et al. Screening detected lung cancers: Is systematic nodal dissection always essential? *J Thorac Oncol* 2011; 6: 525-30.
45. Kodama K, Higashiyama M, Takami K, et al. Treatment strategy for patients with small peripheral lung lesion(s): Intermediate-term results of prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1068-74.
46. Paul E, Van Schil, Bram Balduyck, Miche le De Waele, et al. Surgical treatment of early-stage non-small-cell lung cancer. *EJC Suppl* 2013; 11: 110-22.
47. Pompeo E, De Dominicis E, Ambrogi V, et al. Quality of life after tailored combined surgery for stage I non-small-cell lung cancer and severe emphysema. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1821-7.
48. Saad IA, Botega NJ, Toro IF. Evaluation of quality of life of patients submitted to pulmonary resection due to neoplasia. *J Brasil Pneumol* 2006; 32: 10-5.
49. Burfeind Jr WR, Tong BC, O'Branski E, et al. Quality of life outcomes are equivalent after lobectomy in the elderly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 597-604.
50. Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A, et al. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 1432-7.