

**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI  
ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI  
VE GÖĞÜS CERRAHİSİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**MALİGN HAVA YOLU DARLIKLARINDA  
GİRİŞİMSEL BRONKOSKOPİK İŞLEMLERDEN ARGON  
PLAZMA KOAGÜLASYON+MEKANİK TÜMÖR REZEKSİYONU  
YÖNTEMİ İLE KRİYOEKSTRAKSİYON YÖNTEMİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Derya ÖZAYDIN  
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2013**

## İÇİNDEKİLER

---

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| Özet ve anahtar sözcükler ..... | v   |
| Abstract and keywords.....      | vii |
| Kısaltmalar ve simgeler.....    | ix  |
| Tablo başlıkları.....           | x   |
| Resim başlıkları.....           | xii |

---

|                                                           |        |
|-----------------------------------------------------------|--------|
| Giriş.....                                                | 1      |
| Genel bilgiler.....                                       | 3      |
| Girişimsel Bronkoskopi Tarihçesi.....                     | 4      |
| Girişimsel Bronkoskopi Endikasyonları.....                | 5      |
| Girişimsel Bronkoskopi Ünitesindeki Temel Gereçler.....   | 7      |
| Endobronşial Tedavi Yöntemleri.....                       | 8      |
| Argon Plazma Koagülasyon.....                             | 11     |
| Argon Plazma Koagülasyon + Mekanik Tümör Rezeksiyonu..... | 15     |
| Kriyoterapi .....                                         | 17     |
| Kriyoekstraksiyon (=Kriyorekanalizasyon).....             | 21     |
| <br>Gereç ve yöntem.....                                  | <br>23 |
| Bulgular.....                                             | 26     |
| Tartışma.....                                             | 42     |
| Sonuç .....                                               | 50     |
| Kaynaklar.....                                            | 52     |

Eđitimime yaptıkları katkıları, asistanlığım süresince esirgemedikleri ilgi ve desteklerinden dolayı tüm klinik şeflerime ve uzman doktorlarıma saygılarımı sunar, her birine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Asistan eğitimim sürecinde maddi-manevi desteğini esirgemeyen, tezimi yazmama vesile olan Dr. Zafer Aktaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştđım ve desteklerini benden esirgemeyen tüm değerli ve çalışkan asistan arkadaşlarım, değerli hemşire ve diğer yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## ÖZET

Malign endobronşiyal ekzofitik hava yolu darlığı olan hastalarda, erken hava yolu açıklığı sağlamada kullanılan, argon plazma koagülasyon+mekanik tümör rezeksiyonu (APC+MTR) yöntemi ile kriyoekstraksiyon (=kriyorekanalizasyon) (KE) yönteminin avantajları, dezavantajları, başarı oranları, komplikasyon sıklığı, restenoz oranları ve sağ kalıma etkileri karşılaştırılmıştır.

Hastanemizde 2005-2012 yılları arasında malign hava yolu darlığı olan ve girişimsel bronkoskopi endikasyonu konarak genel anestezi altında rijit bronkoskopi tekniği ile KE işlemi yapılan 52 ve APC+MTR işlemi yapılan 37, toplam 89 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

APC+MTR yöntemiyle 37 hastanın 36'sında (%97,3), KE yöntemiyle 52 hastanın 42'sinde (%80,8) açma başarısı sağlandı. Malign endobronşiyal ekzofitik hava yolu darlıklarını açmada APC+MTR yöntemi KE yönteminden daha başarılı bulundu ( $p=0,023$ ).

Bronşun distaline doğru invazyon yapmış olan tümörlerde APC+MTR yönteminde 20 darlığın 19'unda (%95,0) açma başarısı gösterirken, KE yönteminde 29 darlığın sadece 19'unda (%65,5) açma başarısıyla sonlandı. Distal bronş tutulumu olan tümörlerde APC+MTR yönteminin açma başarısı anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,017$ ).

Kullanılan yöntemden bağımsız olarak toraks BT'de ölçülen endobronşiyal tümör uzunluğu 4,5 cm ve üzeri olan hastalarda girişimsel bronkoskopik işlemlerde başarısızlık olasılığı artıyordu ( $p=0,036$ ). Başarılı işlemlerden sonra KT ve /veya RT vermek işlem sonrası sağ kalımı arttırıyordu ( $p=0,042$ ). Total atelektazinin varlığı toplam sağ kalımı azalttığı için kötü prognostik faktördü ( $p=0,002$ ). Endobronşiyal ekzofitik darlıkları açma başarısının toplam sağ kalıma etkisi olmadığını bulduk ( $p=0,260$ ).



KE yöntemi APC+MTR yöntemi kadar açma başarısı göstermese de hızlı hava yolu açıklığı sağlamada kullanılabilir bir yöntemdir. KE yöntemi distal bronş tutulumu olan tümörlerde kullanılmamalıdır.

Malign endobronşiyal ekzofitik hava yolu darlıklarında hava yolu açıklığı sağlamak için APC+MTR yöntemi KE yöntemine tercih edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Argon Plazma Koagülasyon, Mekanik Tümör Rezeksiyonu, Krioeostraksiyon, Kriorekanalizasyon, Girişimsel Bronkoskopi.



## ABSTRACT

### **Comparison Of Argon Plasma Coagulation Therapy and Mechanical Tumor Resection (APC+MTR) with Cryoextraction (=cryorecanalisation) (CE) for Malignant Airway Obstruction.**

Early airway recanalisation methods APC + MTR and CE were compared to advantage, disadvantage, success, mortality, restenosis, complication and survival benefit in patients with malignant exophytic endobronchial airway obstruction.

A total of 89 patients who underwent APC+MTR or CE procedures for malignant airway obstruction between 2005 and 2012 were retrospectively analyzed. Of the 89 patients, 37 patients were treated with APC and 52 with CE.

Thirty-six (97.3%) of 37 patients and 42 (80%) of 52 patients were successfully recanalised with APC+MTR and CE, respectively. APC+MTR procedure was found to be more successful for recanalisation of malignant endobronchial exophytic airway obstruction compared with CE ( $p=0,023$ ).

In 19 (95%) of 20 obstructions with distal bronchial involvement who underwent APC+MTR, recanalisation was achieved. CE was successful only in 19 (65.5%) of 29 patients with distal bronchial involvement. Recanalisation success of APC+MTR was significantly high in tumors with distal bronchial involvement ( $p=0.017$ ).

In patients of endobronchial tumor length higher than 4.5 cm measured with thoracal tomography, the probability of interventional bronchoscopic process failure found to be increased ( $p = 0.036$ ), regardless of the procedure. Application of chemotherapy and/or radiotherapy after successful process was seen to be increased survival ( $p = 0.042$ ). The presence of total atelectasis reduced survival ( $p=0.002$ ). We found no effect of recanalisation of endobronchial exophytic obstruction on overall survival ( $p=0,260$ ).

APC + MTR should be preferred to CE, to provide recanalisation of airway in malignant endobronchial exophytic airway obstruction.

Key words: Argon Plasma Coagulation, Mechanical Tumor Resection, Cryoextraction, Cryorecanalisation, Interventional Bronchoscopy



**KISALTMALAR**

APC-MTR: Argon plazma koagölasyon-mekanik tümör rezeksiyonu, Argon plasma coagulation-mechanical tumor resection

KE: Kriyoelekstraksiyon=Kriyorekanalizasyon

CE: Cryoextracion, cryorecanalisation

MTR: Mekanik tümör rezeksiyonu

L: Lazer

EC: Elektrokoter

APC: Argon plazma koagölasyon

PDT: Fotodinamik tedavi

KTP : Potassium Titanyl Phosphate

Nd-YAG : NeoDymium-Yttrium Aluminium Garnet

YAP : Yttrium Aluminium Pevroskite

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

BT: Bilgisayarlı tomografi

## **TABLO BAŞLIKLARI**

**Tablo 1:** Fiberoptik ve rijid bronkoskopinin karşılaştırılması

**Tablo 2:** Akciğer kanserleride girişimsel bronkoskopi endikasyonları ve kullanılan yöntemler

**Tablo 3:** Akciğer kanserlerinde girişimsel bronkoskopik tedavi sonuçları

**Tablo 4:** APC endikasyonları

**Tablo 5:** Hastaların girişimsel işlem öncesi bazı özellikleri

**Tablo 6:** İşlem öncesi değerlendirilen bazı parametrelerin işlem başarısına etkileri

**Tablo 7:** İşlem sırasında değerlendirilen bazı parametrelerin işlem başarısına etkileri

**Tablo 8:** İşlem sırasında oluşan komplikasyonlar

**Tablo 9:** Total atelektazi komplikasyon ilişkisi

**Tablo 10:** İşlem tipine göre restenoz oranları

**Tablo 11:** İşlem sonrası restenoz oranları

**Tablo 12:** Girişimsel işlemde bazı parametrelerin işlem sonrası sağkalıma etkileri

**Tablo 13:** Girişimsel işlemlerde bazı özelliklerin işlem sonrası sağkalıma etkileri

**Tablo 14:** İşlem sonrası sağkalıma etkisi olabilecek bazı parametreler

**Tablo 15:** Toplam sağkalıma etkisi olabilecek bazı parametreler

**Tablo 16:** İşlem başarısına göre toplam sağkalıma etkisi olabilecek bazı parametreler

**Tablo 17:** Girişimsel işlemlerde toplam sağkalıma etkisi olabilecek bazı özellikler



## RESİM BAŞLIKLARI

**Resim 1:** Intraluminal,ekstraluminal ve mikst tip lezyonlar

**Resim 2:** APC cihazı

**Resim 3:** APC etkileri

**Resim 4:** APC ile tümör vaporizasyonu

**Resim 5:** APC-MTR uygulaması

**Resim 6:** Kriyoterapi cihazı ve propları

**Resim 7:** Kriyoterapi uygulaması



## GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). Uluslararası Kanser Örgütü'nün verilerine göre dünyada her yıl akciğer kanserine 1 095 000'i erkek, 513 000'i kadın olmak üzere toplam 1 608 00 kişi yakalanmakta ve her yıl 1 378 000 kişi akciğer kanseri nedeni ile yaşamını kaybetmektedir (2). ABD'de akciğer kanseri, kanserden ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Erkeklerde kanserden ölümlerin %29'u, kadınlarda %26'sı akciğer kanserine bağlı gelişmektedir. Yine ABD'de erkeklerde yeni kanser olgularının %14'ü, kadınlarda %14'ü akciğer kanserine bağlıdır (3). Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı verilerinde ise 2008 yılında Türkiye'de akciğer kanseri insidansı erkeklerde yüzbinde 69,2 ile tüm kanserler içinde birinci sırada, kadınlarda ise yüzbinde 8,2 ile beşinci sırada yer almaktadır (<http://kanser.thsk.gov.tr/index.php/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>). Akciğer kanserinde uzun sağ kalım süresine sahip tek hasta grubu, erken evrede tanı konulan rezektabl tümörü olan olgulardır. Ancak akciğer kanseri olgularının çoğu hastaneye başvurduğunda ileri evrededir (4).

Akciğer kanserli olguların % 20-30'unda hastalığın seyri sırasında hava yolu obstruksiyonuna bağlı semptomlar gelişmekte ve bu hastalarda ölümlerin %40'ı lokal hastalığın komplikasyonlarına bağlı olmaktadır (5,6). Santral hava yolu tümörü olan akciğer kanserli olgularda hastalığın seyri sırasında hava yolu obstruksiyonuna bağlı nefes darlığı, öksürük, hemoptizi gibi semptomlar görülebilmekte; postobstrüktif pnömoni ve solunum yetmezliği gibi ölümcül komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Akciğer kanserli olguların tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi gibi standart tedavi protokollerinin bir parçası olarak endobronşial tedavi günümüzde kullanılmaktadır.

Girişimsel bronkoskopik işlemler, santral hava yollarında (trakea, ana bronşlar) tıkanmaya neden olan; dispne, atelektazi, hemoptizi, pnömoni gibi yaşamı tehdit eden semptomlara yol açan tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Girişimsel bronkoskopik işlemleri uygulamada temel amaç, semptomların kontrolü ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Seçilmiş vakalarda bu işlemler sağ kalımda iyileşme sağlarlar, küratif etki ancak erken evre tümörlerde görülür.



Malign hava yolu darlıklarının tedavisinde, rijit veya fleksibl bronkoskopi kullanılarak uygulanan birçok endobronşial tedavi yöntemi vardır (dilatasyon, mekanik tümör rezeksiyonu, lazer, elektrokoter, argon plazma koagülasyon, kriyoterapi, fotodinamik tedavi ve brakiterapi) Bu araştırmada, akciğer kanserine bağlı hava yolu darlığı olan hastalarda, erken hava yolu açıklığı sağlamada kullanılan, iki hızlı yöntemin kombine edilmesiyle oluşan argon plazma koagülasyon + mekanik tümör rezeksiyonu (APC+MTR) yöntemi ile yeni bir yöntem olan kriyorekanalizasyon (=kriyoekstraksiyon) (KE) yönteminin avantajları, dezavantajları, komplikasyon sıklığı, başarı oranları, restenoz oranları karşılaştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri ve metastatik akciğer tümörleri, hava yolu içine ekzofitik olarak büyüyerek dispne, hemoptizi, öksürük ve postobstrüktif pnömoni ile seyretmektedir (7,8). Bu gibi durumlarda endobronşial tedavi yöntemleri klinik stabilizasyonu sağlayarak mortalite ve morbiditeyi azaltır, uygulanacak kemoterapi ve radyoterapiye olanak sağlar ve palyatif olarak semptomları iyileştirir. Endobronşial tedavi yöntemlerinin bu etkilerinin yanı sıra erken evre akciğer kanserlerinde ve benign lezyonlarda küratif etkileri de mevcuttur (9). Son 20 yıldaki teknik gelişmeler ile birçok çeşit bronkoskopik tedavi yöntemi geliştirilmiştir (10, 11).

Bu hasta grubunda en iyi tedavi yaklaşımını belirlemek hastaların komorbid hastalıkları ve ileri evrede olmaları nedeniyle oldukça zordur (12).

Santral hava yolu darlıkları benign ya da malign nedenlere bağlı gelişebilir. Malign nedenlere bağlı obstruksiyonlar sıklıkla bronkojenik karsinomaya bağlı gelişir, bunu ösofagial ve tiroid kanserleri izler. Primer trakeal kanserler %70-80 skuamoz hücreli karsinom ve adenoid kistik karsinoma bağlı gelişir (13). Az sayıda epidemiyolojik veri olmasına rağmen benign hava yolu darlıklarına en sık nedenleri postentübasyon stenozlar, yabancı cisim aspirasyonları ve trakeomalazi-bronkomalazidir.

Hastalarda semptomların ortaya çıkması, tümörün yerleşimine, progresyon düzeyine ve altta yatan hastalığa bağlıdır. Hastaların semptomları yabancı cisim aspirasyonlarında olduğu gibi hızlı, malign obstruksiyonlarda olduğu gibi yavaş gelişebilir. Bazı hastalar nefes darlığı, vizing atakları ile gelebilir ve bu hastalara yanırlıkla kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı konulabilir. Kronik hava yolu obstruksiyonlarında semptomlar ortaya çıktığında solunum işi artar, hava açlığı artar (14). Trakeal obstruksiyonlarda vizing ve stridor ortaya çıkabilir, trakeal semptomlar özellikle trakea lümeni 5 mm'nin altına indiğinde ortaya çıkar. Tek taraflı vizing ise ana karina altındaki obstruksiyonlarda gözlenir (15,16).

- Girişimsel pulmonolojistlere başvuran hastaların çoğu terminal dönem akciğer kanserli olgular ve ya kemoterapiden fayda göremeyen hastalardır. Tedavi planı dikkatlice yapılmalı ve optimal fayda hedeflenmelidir (17).

### **Girişimsel Bronkoskopi Tarihçesi**

Girişimsel pulmonolojinin tarihi başlangıcı, 1897 yılında Gustav Killian tarafından translaringeal yolla yabancı cisim çıkarılmasına kadar uzanmaktadır. Killian bu işlemleri kendi geliştirdiği rijid bronkoskop aracılığıyla yapmıştır. Killian bu yöntemi 1898 yılında direkt bronkoskopi adıyla duyurmuştur. Killian, trakeobronşiyal stenozlarda kullanılmak üzere metal ve lastik stentler geliştirmiştir. 1914 yılında larenks kanserinde endoluminal brakiterapi uygulamıştır (18).

İkeda 1962 yılında fiberoptik bronkoskopu üretmiştir. Rijid tüpün içinden fiberoptik bronkoskopu geçirerek 2 sistemi kombine etmiştir (19,20).

1980 ve 1990'lı yıllarda malign hava yolu darlıklarına bağlı semptom ve komplikasyonları gidermek amacıyla, özellikle J.F.Dumon tarafından bronkoskopi sistemleri, stentler ve stent uygulama araçları geliştirilmiştir (17,19,20).

Bronkoskopi sıklıkla tanısal amaçlı kullanılmakla beraber, son yıllarda tedavi amaçlı girişimsel bronkoskopi yöntemlerinin klinik kullanımı artış göstermektedir. Girişimsel bronkoskopinin gelişimsel tarihinde rijid bronkoskopi önemli bir yer tutar. Rijid bronkoskopi yabancı cisim çıkarılması, masif hemoptizi kontrolü, stent uygulaması, tümör ablasyonu ve hava yolu darlıklarının dilatasyonu amacıyla uzun zamandır kullanılmaktadır (19). Son yıllardaki teknolojik gelişmeler girişimsel bronkoskopik tekniklerin fiberoptik bronkoskoplarla kullanılabilmesini sağlamıştır. Günümüzde her iki bronkoskopi tekniği de başarıyla girişimsel bronkoskopide kullanılmaktadır. Her ikisinin de birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları vardır (Tablo -1).

Tablo -1. Fiberoptik ve rijit bronkokoskoping karşılaştırılması "-" =yok, "+"= en kötü, "++++" = en iyi

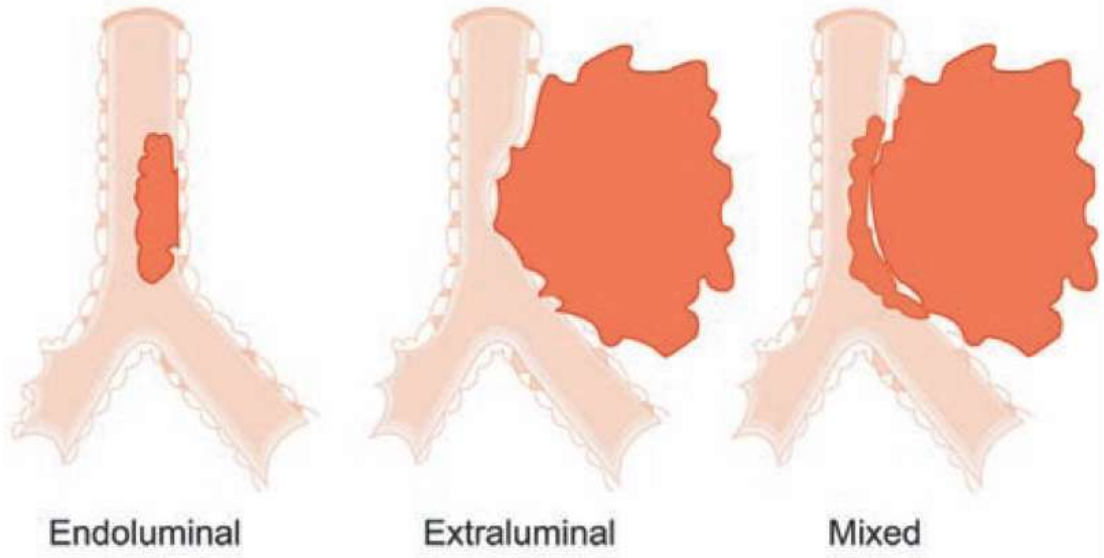
|                                | <b>Rijit bronkoskop</b> | <b>Fleksibl bronkoskop</b> |
|--------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Aspirasyon olanağı             | ++++                    | +                          |
| Kanamamanın kontrolü           | ++++                    | +                          |
| Biyopsi materyalinin büyüklüğü | ++++                    | +                          |
| Periferden biyopsi alma şansı  | +                       | ++++                       |
| Hastanın toleransı             | ++                      | ++++                       |
| Anestezi                       | Genel anestezi          | Lokal anestezi             |
| Uygulama sırasında risk        | ++                      | ++++                       |
| Uygulayıcının tercihi          | +                       | ++++                       |
| Uygulama maliyeti              | +                       | ++++                       |
| Enstrüman dayanıklılığı        | +++                     | +                          |
| Endikasyon genişliği           | ++++                    | ++                         |
| Bronkoalveoler lavaj           | -                       | +                          |
| Tedavi edici bronkoskopi       | +++                     | ++                         |

## Girişimsel Bronkoskopi Endikasyonları

### 1. Malign Hava Yolu Darlığı

Akciğer kanseri olgularında, stridor, nefes darlığı, solunum yetmezliği gibi ölümcül komplikasyonlar geliştiğinde acil müdahale gerektirir (17). Ciddi nefes darlığı gelişen olguların %50'sinden fazlasında santral hava yollarında obstrüksiyon mevcuttur (21). Ciddi nefes darlığı semptomu ile başvuran hastalarda kitle lezyonunun intraluminal, ekstraluminal ve ya mikst tipte olup olmadığının ayrımın yapılması endobronşiyal tedavi seçimi için önemlidir (Resim-1).

Günümüzde intraluminal lezyonlarda rijid ve ya fleksibl bronkoskop kullanılarak lezyonun koagülasyonu ardından mekanik yöntemlerle çıkarılması işlemi tercih edilirken, ekstraluminal lezyonlarda stent uygulaması kullanılmaktadır (21).



Resim -1:İntraluminal,ekstraluminal ve mikst tip tümöral lezyonlar

## 2. Küratif Amaçlı Tedaviler

### a) Benign Durumlar

Hava yollarını etkileyen benign tümörler (hamartom, kondrom, papillomatozis vb.) veya yabancı cisim çıkarılması gibi durumlarda, girişimsel bronkoskopik teknikler daha az invaziv olması nedeniyle cerrahi tedaviye tercih edilmektedir (22).

### b) Rölatif Benign Durumlar

İntraluminal tümörü olan olgularda endobronşial tedavi, akciğer kanserinde diğer tedavi modelleri ile birlikte kullanılabilir. Post obstruktif pnömoniye engellemek için uygulanan başlangıç girişimsel bronkoskopisinden sonra opere edilen ve postoperatif patolojik incelemede tümöre rastlanmayan olgular mevcuttur (23).

### c) Erken Evre Akciğer Kanserleri

Erken evre akciğer kanserlerinde girişimsel bronkoskopik yöntemlerin başarısı çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. Büyük hava yollarındaki, süperfisiyal tip, YRBT'de görülmeyen, EBUS ile kıkırdak kartilajını aşmamış, 1 cm'den küçük, distal ucu görülebilen erken evre skuamoz hücreli kanser için fotodinamik tedavi

(PDT) küratif etkisi ile cerrahi tedaviye alternatif olarak gösterilmektedir. (21,24-26). Erken evre akciğer kanserlerinde PDT, Brakiterapi, Elektrokoter ve Kriyoterapi %70'in üzerinde erken tam yanıt ve %50'nin üzerinde uzun dönem tam yanıt sağlayan başarılı girişimsel bronkoskopik yöntemlerdir (26,27).

Operasyonu reddeden veya ek hastalıkları nedeniyle medikal inoperabl olan erken evre akciğer kanserli olgularda küratif tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

### **Girişimsel Bronkoskopi Ünitesinde Temel Gereçler**

Girişimsel bronkoskopi sırasında komplikasyonları azaltmak için eğitimli personel, yeterli ekipman, yeterli sedasyon ve anestezi, sterilizasyon önemlidir. Girişimsel bronkoskopi yapılacak ameliyathane odasında çok çeşitli ekipmana ihtiyaç duyulabilir ancak bulunması gereken temel gereçler:

1. Rijid Bronkoskoplar: Büyük hava yollarında tümör temizlenmesi, trakeabronşial dilatasyon, lazer bronkoskopi, stent yerleştirilmesi, masif hemoptizi kontrolü ve yabancı cisim çıkarılması için kullanılır.

2. Fiberoptik bronkoskoplar: Rijit bronkoskopun ulaşamadığı distal alanlara ulaşabilmek ve cihazların fleksibl proplarıyla girişimsel işlem yapabilmek için kullanılır.

3. Ekipman ve Personel: Bu ekipte bronkoscopist, iki hemşire, anestezi uzmanı, tekniker olmakla beraber patolog, göğüs cerrahı ve onkoloji uzmanı ile iş birliği yapılmalıdır.

- a. En az 2 bronkoskop, forseps, fırça, TBIA iğneleri, stentler bulunmalıdır. Lazer ve/veya elektrokoter, argon plazma koagülatör ve kriyoterapi cihazları bulunmalıdır.
- b. Anestezi cihazı bulunmalıdır.
- c. C-kollu skopi, endobronşiyal ultrason cihazı gelişmiş ünitelerde bulunabilir.

## Endobronşial Tedavi Yöntemleri:

Malign hava yolu darlıklarında, rijit ve flexibl bronkoskop kullanılarak yapılan birçok endobronşial tedavi yöntemi mevcuttur. Acil hava yolu darlıklarında erken hava yolu açıklığı sağlamada dilatasyon, mekanik tümör rezeksiyonu (MTR), lazer (L), elektrokoter (EC), argon plazma koagülasyon (APC), stent uygulamaları ve bu yöntemlerin kombinasyonu kullanılmaktadır. Acil olmayan malign hava yolu darlıklarında ise geç etkileri nedeni ile kriyoterapi, fotodinamik tedavi (PDT) ve brakiterapi kullanılmaktadır (21,28-30). Kriyoprobun yeni bir kullanım şekli ile ortaya çıkan kriyoekstraksiyon (KE) yöntemi ve iki bilinen hızlı hava yolu açıklığı sağlama metodunun bir arada kullanılmasıyla oluşan argon plazma koagülasyon + mekanik tümör rezeksiyonu (APC+MTR) yöntemi ise son yıllarda erken hava yolu açıklığı sağlamada kullanılmaktadır.

Akciğer kanserlerinde endikasyonlara göre uygulanmakta olan endobronşial tedavi yöntemleri tablo-2 de özet halinde verilmiştir. Bu yöntemler sıklıkla ayrı ayrı kullanılmakla beraber, bazı durumlarda birlikte kullanılabilir.

Tablo-2. Akciğer kanserlerinde girişimsel bronkoskopi endikasyonları ve kullanılan yöntemler

| Endikasyonlar                                     | Lazer yardımcı rezeksiyon | Yüksek frekanslı elektrokoter | PDT          | Kriyoterapi | Silikon stentler | Brakiterapi  |
|---------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------|-------------|------------------|--------------|
| Akut dispne ile birlikte trakeal tümör            | ++++                      | +++                           | NO           | NO          | NO               | NO           |
| Akut dispne olmadan trakeal ve ya bronşiyal tümör | ++++                      | ++++                          | +            | +++         | NO               | +++          |
| Distal tümör                                      | Fiberoskop                | +++                           | +++          |             | NO               | ++++         |
| İnfiltratif tümör                                 | NO                        | ++                            | ++++         | ++          | NO               | ++++         |
| Erken evreler                                     | +                         | +++                           | +++          | ++++        | NO               | ++++         |
| Koagülasyon                                       | +++hemen                  | +++hemen                      | +//+gecikmiş | ++++        | Mümkün           | ++++gecikmiş |
| Eksternal bası                                    | NO                        | NO                            | NO           | NO          | ++++             | ++           |

(PDT:Fotodinamik terapi; NO:endikasyon yok; +:hafif pozitif; ++:kuvvetli pozitif; +++:çok kuvvetli pozitif; ++++:son derece kuvvetli pozitif)



Akciğer kanserlerinde uygulanan girişimsel bronkoskopik tedavilerin sonuçları tablo-3 de özetlenmiştir.

Tablo- 3. Akciğer kanserlerinde girişimsel bronkoskopik tedavi sonuçları

| Sonuçlar               | Lazer yardımcı rezeksiyon | Yüksek frekanslı elektrokoter | PDT              | Kriyoterapi  | Silikon stentler | Brakiterapi  |
|------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------|--------------|------------------|--------------|
| Hemoptizi kontrolü     | %60                       | %90                           | %50-60           | %65-86       | Mümkün           | %80          |
| Semptom düzelmesi      | %80-90                    | %50-60                        | %70              | %66          | %90              | %85          |
| SFT düzelmesi          | %85                       | %73                           | %18-25           | %50          | %71              | %80          |
| Hava yolu temizlenmesi | %90,hemen                 | %84,hemen                     | %50-60, gecikmiş | %75,gecikmiş | %90,hemen        | %80,gecikmiş |
| Fayda süresi(ay)       | 2-3                       | ND                            | 6-8              | 3-4          | 4                | 6.5          |
| Tekrarlayabilirlik     | Evet                      | Evet                          | Evet             | Evet         | Evet             | Evet         |
| Küratif etkiler        | Evet                      | Evet(%80)                     | Evet(%77-85)     | Evet(%81)    | Hayır            | Evet(%84)    |

(PDT:Fotodinamik tedavi,SFT:Solunum fonksiyon testi,ND:Yapılmadı)

**1. Hava Yolu Dilatasyonu:** Proksimal hava yolu darlıklarında rijit bronkoskopun giderek artan çaplardaki teleskopları kullanılarak uygulanır. Distal hava yolu darlıklarında ise fiberoptik bronkoskop içinden geçirilen balon kateterin dışardan enjektör yardımıyla dereceli olarak şişirilmesi ile kademeli olarak dilatasyon sağlanır. İşlem floroskopi altında uygulanır. Hızlı yanıt alınır ancak geçici yarar sağladığından tekrarlamak gerekebilir (31).

**2. Mekanik Tümör Rezeksiyonu (MTR):** Hava yolu darlıklarına müdahalede tarihi bir yöntemdir. Rijit bronkoskopun keskin kenarı veya rijit pensler ile tümörün endobronşiyal rezeksiyonu işlemidir. Başarı oranı yüksektir ancak malign hava yolu darlıklarında komplikasyonlarının fazlalığı ve kısa sürede restenoz gelişmesi gibi nedenlerle rutin uygulamada kullanılmamıştır. Son yıllarda diğer endobronşiyal tedavi yöntemleriyle kombine edilerek kullanılmasıyla yeniden gündeme gelmiştir (30,32).

**3. Lazer Tedavisi (L):** Tekrarlayan kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarına dirençli, semptomatik, rezektabl olmayan, ekzofitik tümörü olan olguların tedavisinde kullanılan en sık yöntemdir. Hava yolu açıklığı sağlamada



acil ve ya elektif şartlarda kullanılabilir. Enerji kaynağı olarak KTP (Potassium Titanyl Phosphate), diyot, Nd-YAG (NeoDymium-Yttrium Aluminium Garnet) ve YAP (Yttrium Aluminium Pevroskite) tipi lazerler kullanılır. En sık kullanılan Nd-YAG tipidir. Tümör buharlaştırmada (vaporizasyon) en etkili sıcak yöntemdir (33-35).

**4. Endobronşial Elektrokoter (EC):** Endobronşial lezyonu olan olgularda, elektrik akımı uygulaması ile dokuları koagüle etmek veya buharlaştırmak için kullanılan tekniktir. Acil durumlarda ve ya elektif olarak kullanılabilir. Yüksek amper-düşük voltaj elektrik akımı koagülasyon amacıyla, düşük amper-yüksek voltaj elektrik akımı ise kesme amacıyla uygulanır. Akım sırasıyla probdan, hastadan ve hastaya yapıştırılan nötral plaktan geçer. Hastaların endotrakeal tümörlerinin küçültülmesi ve hava yolu açıklığı sağlamada başarılı bir yöntemdir (35-37).

**5. Brakiterapi:** Endobronşial brakiterapi kapsüllü radyoaktif kaynağın tümör içine ve ya yanına geçici olarak konulması ile uygulanan lokal radyasyon tedavisidir. Primer akciğer kanseri ve ya bronş içi metastazı nedeni ile endobronşial lezyonlu hastalar ve cerrahi sonrası rezidü tümörlü hastalar brakiterapi için uygun hastalardır (38,39).

**6. Fotodinamik Tedavi (PDT):** Fotosensitizasyon ve ışıklandırma olarak 2 aşamada gerçekleşir. Fotosensitizasyon aşamasında hastaya uygun bir fotosensitize edici ajan (PhotfrinR) intravenöz olarak verilir. Işıklandırma aşamasında ise, önceden sensitize edilmiş tümörün spesifik dalga boyundaki ışığa maruz bırakılmasıdır. Genel etki tümör nekrozudur (40).

**7. Trakeobronşial stentler:** Stent uygulamaları, striktürlü ve ya kısmen tıkanmış hava yollarını açmak, zayıflamış kartilajı desteklemek (trakeomalazi) ve ya fistülleri kapatmak için kullanılan metal tel, plastik kauçuk (genellikle silikon) ve ya bu iki bileşenin kombinasyonundan (hibrit) elde edilen tüp şeklindeki aletlerin trakeobronşial sisteme yerleştirilmesidir. Özellikle dıştan basıya bağlı hava yolu

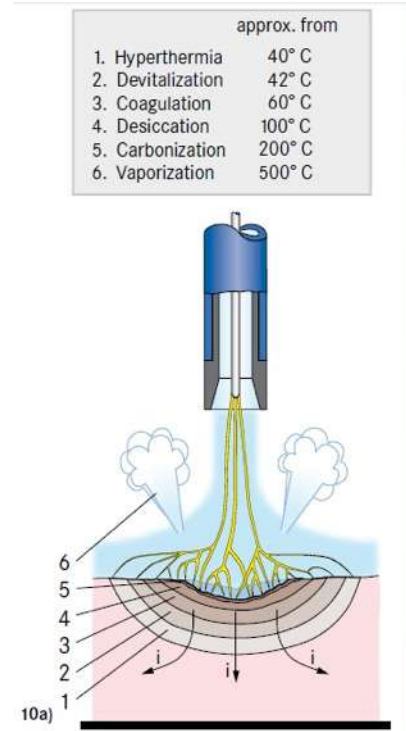
darlıklarında bariyer etkisinden faydalanılır. Hava yolunun uzunluğuna bağlı değişik çap ve boyutlarda düz, J, Y şeklinde, polimer, metal ve hibrit şeklindedir. Hava yolu stentleri trakeayı, ana bronşları ve lobar bronşları tıkayan lezyonların tedavisinde kullanılır. Uygulama, töropotik etkisinden çok palyasyon amaçlı kullanılır (41,42).

### 8.Argon Plazma Koagülasyon (APC)

Argon plazma koagülasyon yöntemi ilk kez 1990'lı yılların başında gastrointestinal endoskopide polipektomi sonrası başarılı hemostaz sağlanması sonrası kullanıma girmiştir (43). Endoskopik işlemlerde kullanılmaya başladıktan sonraki 5 yıl içerisinde endobronşial lezyonların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (44,45). APC dokuya temas etmeden kullanılan bir elektrocerrahi yöntemidir (28,35,46,47). Cihazın bölümleri; monopolar elektrokoter jeneratörü, APC ünitesi, argon gazı içeren tüp, topraklama plağı, ayak pedalı bronkoskop kanalından geçecek kateterden (fleksibl/rijid) oluşur (Resim-2).



Resim-2. APC cihazı



Resim-3. APC etkileri (ERBE internet sayfası)

Ayak pedalı ile tetikleme yapıldığında, argon gazı yüksek frekanslı elektrotta sahip olan kateterin ucuna doğru gider (35,47,48). Argon gazı, yüksek voltajlı elektriksel alan oluştuğunda iyonize hale dönüşür. Bir gaz iyonize olup, elektronlarını iletebilir hale geldiğinde plazma adını alır ve argon gazı da plazma halini alıp kateterin içindeki elektrotta oluşan elektrik akımını hedef dokuya iletir. Argon plazma, elektrot ile hedef doku arasında bir ark oluşturur ve doku ile kateter arasında temassız elektriksel akıma neden olur. Bu işlem sırasında ısı enerjisi oluşur ve oluşan ısı, derecesine bağlı olarak doku hücrelerinde 40 C'de hipertermi, 42 C'de devitalizasyon, 60 C'de koagülasyon, 100 C'de desikkasyon (=kuruma), 200 C'de karbonizasyon (=kömürleşme) ve 500 C'de vaporizasyona (=buharlaştırma) sebep olur (Resim-3). Bu sayede doku yıkımı gerçekleşir (35,46,47).

Akımın üretilmesi için kapalı devreye ihtiyaç vardır ve APC kateteri doku yüzeyinden 1 cm den fazla uzakta olursa açık devre oluşur, akım üretilmez (46). APC kateteri uygun yönlendirilirse üretilen akım iletken yüzeye geçer, daha az dirençli yüzeyden geniş yüzey alanına dağılır (46,47). Etkilenen dokunun hacmi ve derinliği; uygulanan voltaja, uygulama süresine, dokunun yoğunluğuna ve nemine bağlıdır (46).

APC yöntemi malign hava yolu darlıklarında endobronşiyal ekzofitik lezyonları vaporize etmede lazer yönteminden daha az başarılı bulunmuştur. Bu nedenle daha çok büyük hava yollarındaki kanamalarda hemostaz sağlama amacıyla kullanılmıştır (29,44-47,50).

### **APC Uygulama Tekniği**

APC fleksibl veya rijid bronkoskop ile uygulanabilir. Rijid bronkoskop uygulanacak ise genel anestezi tercih edilmelidir. İşlem sırasında standart bronkoskopik teknik ve monitörizasyon ile derin sedasyon ve lokal anestezi prosedürü uygulanır. Fleksibl bronkoskop kullanılacak ise hava yolu açıklığını sağlamak için endotrakeal tüp kullanılabilir (35). İşleme başlamadan önce hastanın kol yada bacağına topraklama plağı takılmalıdır. İşlem sırasında hastaya verilecek oksijen seviyesi minimum olacak şekilde, inspire ettiği havadaki oksijen fraksiyonu

%40'ın altında tutulmalıdır veya APC tetiklemeleri sırasında oksijen seviyesi düşürülmelidir.

Güç ayarları 30-80W, argon akım hızı 0,3-2 L/dk arasında ayarlanmalıdır. Kateterin ucu bronkoskoptan çıktıktan sonra yanık oluşumunu önlemek için bronkoskoptan 0,5-1 cm uzak tutulmalı, kateter ucu ile hedef doku arasındaki mesafe 1 cm'den az olmalı, dokuya temas ettirilmemelidir (35,46,47). Argon plazma, hedef dokuya 1-3 saniye süreyle kesik ateşleme yapacak şekilde uygulanmalıdır. APC ile vaporizasyon yapılırken ortamı kuru tutmak ve ortaya çıkan dumanı almak için aspirasyon çalıştırılmalıdır (Resim-4).

APC ile doku debulkingi yapılırken, oluşan debris ve skar dokusu forceps, aspirasyon ve/veya kriyoprobun kriyoadheziv etkisi yardımıyla uzaklaştırılmalı ve taze dokuya APC uygulanmalıdır (46,47). APC de homojen akım üretilmesi nedeni ile doku üzerindeki etkisi belirli düzeylerde sınırlı kalır. Koagülatif etkinin homojen dağılması nedeni ile hemostaz sağlamada güvenilirdir. Hava yolu perforasyon riski azdır (35,47).



Resim-4: APC ile tümör vaporizasyonu

### APC Endikasyonları

APC işleminin başarılı olması için uygun hasta seçimi önemlidir. Bronkoskopun lezyonun bulunduğu alana ulaşması gerekmektedir (28,46). Hava yolunu tıkayan, öksürük ve pnömoniye neden olan endobronşial lezyonlar en sık endikasyondur (35,49). APC işlemine en uygun lezyon; distal lümenin görülebildiği, endobronşial kısmı fazla polipoid lezyonlardır (35,46,47). Bu işlem akciğerin lezyon distalinde kalan kısmı halen fonksiyonel olduğu durumlarda başarılı olur (47). Nd-YAG lazer, APC ve elektrokoter endobronşial lezyonların tedavisinde birbirleriyle benzer etkinlik gösterirken, APC hemostaz sağlamada daha etkindir (29,44,47,50).

APC diğer yöntemlerle ulaşılamayan, kıvrımlarda yer alan ve havayollarından keskin açı ile ayrılan üst lobların apikal ve posterior segmentleri ile alt lobun apikal segment lezyonlarının tedavisi için uygun bir yöntemdir (35,51). APC işlemi, benign poliplerin temizlenmesi, malign hastalıklarda palyatif tedavi ve stent içi granülasyon dokusu debridmanı amacıyla kullanılabilir. Postentübasyon sonrası trakeal stenozu olan ve cerrahiyi reddeden ve ya inoperabl olgularda APC ile stenozun başarıyla açıldığına dair olgu sunumları mevcuttur (52).

APC işleminin yabancı cisim çıkarılması ve ya mukus plağı temizlenmesinde kullanımı yoktur. Ancak Jabbardarjani ve arkadaşlarının bildirdiği bir olguda APC ile yabancı cisimin bulunduğu yerden başarıyla çıkarıldığı belirtilmiştir (53). Erken evre akciğer kanserlerinin tedavisinde küratif etkisi net değildir. Ancak, APC ile intraluminal bronşial tedavi uygulamasının daha sınırlı rezeksiyon yapılmasına olanak sağladığı rapor edilmiştir (54,55)

APC işleminin endikasyonları tablo-4 de verilmiştir (35).



Tablo-4. APC Endikasyonları

**MALİGN TÜMÖRLER**

Primer akciğer kanseri  
Endobronşial metastazlar  
Tipik karsinoid tümör

**BENİGN TÜMÖRLER**

Papillom,  
Fibrom,  
Lipom,  
Hamartokondrom

**DARLIKLAR**

Anastomoz (akciğer nakli, rezeksiyon cerrahisi)  
Postentübasyon  
Trakeostomi  
Granülomatoz hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz, wegener granülomatozu)  
İnhalasyon yaralanması  
Radyasyon tedavisi  
Granülasyon dokusu

**DİĞER**

Kanama (endobronşial lezyona bağlı),  
Amiloidoz

**APC Kontrendikasyonları**

Hava yollarının dıştan bası ile daraldığı durumlarda APC kontrendikedir (35). Aritmi nedeniyle pace-maker ve ya internal defibrilator kullanan hastalarda APC uygulaması, kalp pillerinin ayarını bozabilir, bu nedenle kontrendikedir. Ancak, APC uygulanması gereken pace maker kullanan hastalar kardiyoloji bölümüne danışılarak işlem planlanmalı ve işlem sırasında düşük voltaj kullanılması tercih edilmelidir (46,56). Silikon ve ya metalik kaplı stent kullanan hastalarda, APC stentin yanmasına neden olabileceğinden kullanılmamalıdır (56).

## **APC Komplikasyonları**

Hava yolu perforasyonuna bağlı pnömomediastinum, cilt altı amfizemi, pnömotoraks, hava yolunda yanma gibi komplikasyonlar işlem tecrübeli bronkoskopistler tarafından uygulandığında %1'in altındadır (35,44). Tümör çıkarılması esnasında en sık gelişen komplikasyon hafif düzeyde kanamadır, masif kanama nadir görülür (35). Stentlerin alev alması, elektrik şoku ve gaz embolisi diğer nadir komplikasyonlardandır (57).

### **9.Argon Plazma Koagülasyon + Mekanik Tümör Rezeksiyonu (APC+MTR):**

APC yöntemi endobronşiyal lezyonları vaporize etmede Nd:YAG lazere göre daha zayıf etkisi olması ve daha az açma başarısı göstermesi nedeniyle uzun yıllar görünür alandan gelişen kanamaları durdurma amacıyla kullanılmıştır (29,44,47,50).

Son yıllarda ısı etkisi ile çalışan lazer (L), elektrokoter (EC) veya APC ile endobronşiyal egzofitik lezyonu vaporize etmek yerine bu cihazları daha düşük güçlerde çalıştırarak lezyonu koagüle etmek ve koagüle olan tümörü rijit bronkoskopun kenarıyla keserek veya rijit penslerle kopartarak tümörü uzaklaştırmak (mekanik tümör rezeksiyonu MTR) şeklinde uygulamalarla çok daha başarılı ve güvenli açma işlemleri yapılmaya başlamıştır. Böylece L+MTR, EC+MTR, APC+MTR gibi kombine yöntemler keşfedilmiştir. Prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada karşılaştırılan 5 yöntemden en başarılısı APC+MTR bulunmuştur (30).

### **APC+MTR Uygulama Tekniği**

Yöntemin APC kısmı APC yönteminde anlatıldığı gibidir. Endobronşiyal egzofitik hava yolu darlığı yapan tümörlere APC 40-60 watt gücüne ayarlanarak 1-3 saniye sürelerle kesik kesik ateşleme yapılır. Amaç tümör dokusunu 60 C'ye kadar ısıtarak koagüle etmektir. Tümörde koagülasyon sağlandıktan sonra tümör

dokusu ya rijit bronkoskopun kenarı ile kesilir veya rijit penslerle kopartılarak dışarı çıkartılır. Oluşan kanama APC ile durdurulur. Pıhtı temizliğinden sonra gerekiyorsa işlem aynı sıra ile tekrarlanır (Resim-5).

### **APC+MTR Endikasyonları**

Benign veya malign endobronşiyal ekzofitik hava yolu darlığı yapan tümörlerde hava yolu açıklığı sağlama amacıyla kullanılmaktadır.

### **APC+MTR Kontrendikasyonları**

APC+MTR kontrendikasyonları APC kontrendikasyonları ile benzerdir.

### **APC+MTR Komplikasyonları**

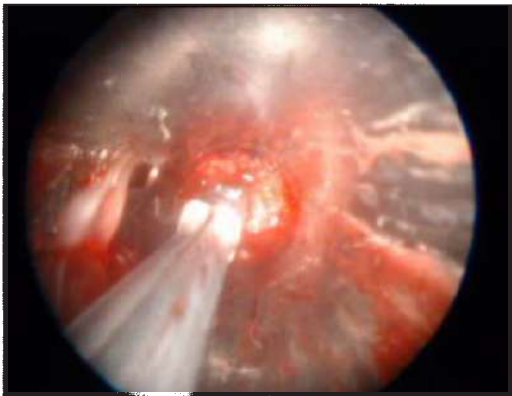
APC+MTR uygulamasının komplikasyonları APC ile benzerdir.



1) Sağ ana bronş kitle



2) APC ile koagülasyon



3) Rijit pens ile MTR



4) İşlem sonu

Resim-5. APC+MTR uygulama tekniği



## 10. Kriyoterapi

Kriyoterapi, sitotoksik etki ile dokuları dondurarak destrükte etmesi nedeniyle endobronşial tümör tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Soğuk uygulamasının analjezik ve antiinflamatuvar etkileri yüzyıllardır bilinmektedir. İşlemin geçmişi Hipokrat tarafından ortopedik yaralanmalara soğuk uygulamasına kadar uzanmaktadır (58). 1968 yılında ilk kez akciğerde karsinomatöz lezyonu olan bir hastaya uygulanmıştır (59). İşlem, anestezi altında rijid bronkoskopi ile veya sedasyon ve lokal anestezi altında fiberoptik bronkoskopi ile uygulanabilir. Kriyoterapi endobronşial tümör tedavisinde hem güvenli hem de göreceli olarak ucuz bir yöntemdir.

Kriyoterapi aşırı soğukun sitotoksik etkisi ile biyolojik dokuların destrüksiyonu işlemidir. Dondurma yöntemi ile dokuları destrükte etme işlemi sırasında birçok seviye etkilenir (moleküler seviye, hücresel seviye, yapısal seviye). Dondurma işleminin hücre düzeyinde yaşama etkisi soğutma derecesi, tekrarlanan dondurma-çözülme siklusu ve çözülme derecesi ile ilişkilidir (60,61). Dondurma işlemi esnasında oluşan fiziksel etki, -5 derecenin altındaki ısılarda tümör hücrelerinde solid durum ve ya komplete kristalizasyon şeklinde gerçekleşir (62). Tekrarlanan soğutma işlemleri esnasında çeşitli fiziksel ve kimyasal olaylar gerçekleşir. Bu sikluslar esnasında hücreleri deforme eden ekstraselüler kristalizasyon, intraselüler kristalizasyon, selüler dehidratasyon intraselüler elektrolitik konsatrasyonu yükseltir, membran lipoproteinlerini denatüre eder ve termik şoka neden olur (63,64). Dokuların soğuğa karşı sensitivitesi mikrosirkülasyon olayına dayanır. Kriyoterapi sonrası doku infarktı birkaç dakika ile saatler içinde oluşur. Eritme işlemi sonrası sirkülasyon kesilir ve kriyoterapinin indüklediği tromboz birçok faktörün bir sonucudur.

Bu faktörler:

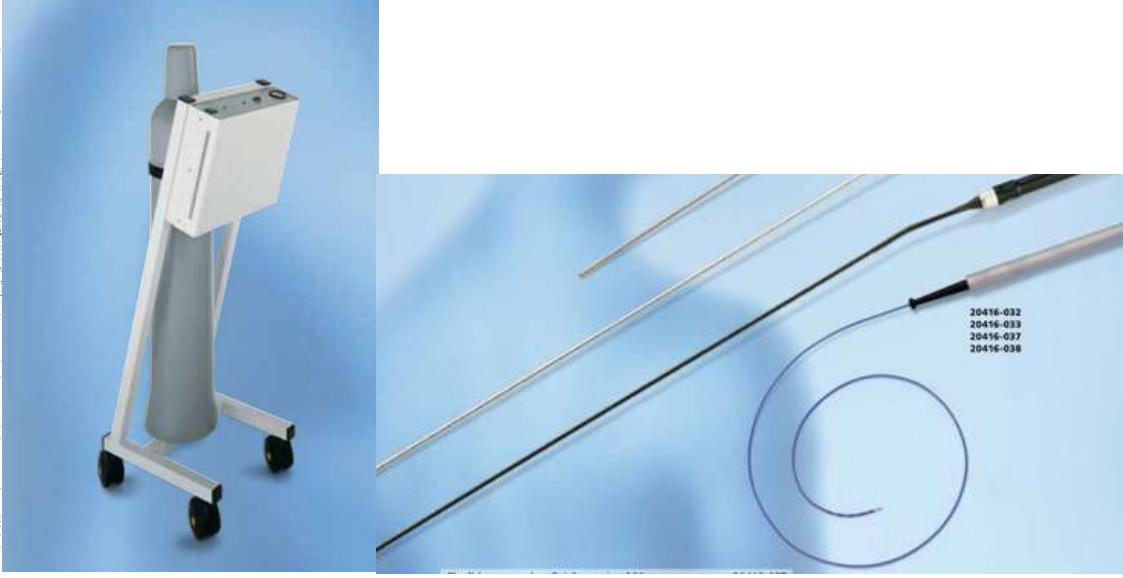
- 1) arteriyel vazokonstrüksiyon
- 2) vasküler endotel modifikasyonu
- 3) vasküler geçirgenlik artışı
- 4) kan viskozitesinde artış
- 5) intrakapiller basınç ve kan volumünde azalma

6)trombosit agregasyonu şeklindedir. Tam vasküler tromboz 6-12 saat sonra ortaya çıkar ve böylece lokal enfarktın uyarılması ile fiziksel hücre yıkımı tamamlanır (65-67).

Sonuç olarak, kriyoterapi geç doku nekrozuna yol açan sitotoksik etkisi ile, bronş yapısını destekleyen dokunun (kollajen, kıkırdak ve kötü damarlanmış dokular kriyo rezistandır) soğuk direnci ile periferik dokulara zarar vermeden gecikmiş tümör yıkımını sağlar (68).

### **Kriyoterapi Uygulama Tekniği**

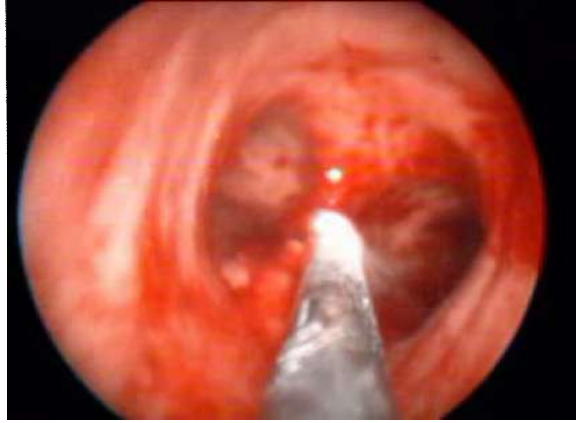
Kriyoterapi işleminde kullanılan 2 tip prob vardır: Azot protoksit'li (nitroz oksit, N<sub>2</sub>O) kriyoproblar ve çok güçlü fakat tehlikeli sıvı azotlu (nitrojenli) problar (Resim-6). Soğutma, bir gazın yüksek basınçlı bölgeden aniden düşük basınçlı bölgeye genleşmesi ile Joule-Thompson ilkesine göre gerçekleşir. Çapı 2-3 mm olan esnek kriyoproblar esnek fiberoptik bronkoskopta, sert kriyoproblar ise sert/rijid bronkoskopta kullanılır. Sert kriyoprobun, ayak pedalı ve ya sapındaki tetik, soğutma sonrasında probun hemen ve aktif erimesini sağlar. Bu durum, sert kriyobu esnek kriyoproba göre işlem süresi açısından üstün kılar (69,70). Dokuların dondurulmasını sadece 1 cm'lik prob ucu sağlamaktadır, probun geri kalan kısmı yalıtımlıdır. Probun ucunda elde edilen sıcaklık -40 derecenin altındadır ve bu 1-2 saniyede elde edilir. Prob 50 bar basınçtaki saf N<sub>2</sub>O tüpüne bağlıdır (71,72). Kriyoterapi işlemi yaklaşık 20-45 dakika sürer ve ardından 8-10 gün sonra fiberoptik bronkoskopta forseps yardımı ile çıkartılır (Resim 7).



Resim-6: Kriyoterapi Cihazı ve Propları (ERBE internet sayfasından alınmıştır)



Trakea posterior duvar mikst lezyon



Kriyoterapi

Resim-7: Kriyoterapi uygulaması

### Kriyoterapi Endikasyonları

Kriyoterapi, bronş karsinomları, karsinoidler, adenoid kistik karsinomlar ve ya granülomlar gibi selüler (hücre içeren) ve iyi damarlanmış tümörlerde çok etkilidir. Akciğer kanserlerinde hücre tipinden veya endoluminal açıdan bağımsız olarak kriyoterapi etkinliği yaklaşık %75'e ulaşmaktadır. Bronş duvarında ki tümör hücrelerine karşı derin ve güvenli sitotoksik etkisine bağlı olarak, bu yöntem adenoid kistik karinom gibi düşük gradeli tümörlerin tedavisi ile in situ ve mikroinvaziv karsinomları tedavi etmede güvenle kullanılabilir (71-74).

### **Kriyoterapi Kontrendikasyonları**

Kollajen dokusu, kötü selüler tümörler ve fibröz skarlar kriyoterapiye duyarlı değildir. Bu nedenle fibromların, lipomların veya postentübasyon darlıklarının tedavisinde tek başına kriyoterapi endike değildir. Kriyoterapi bronşial ağacın dıştan bası ile daralması tedavisinde kontrendikedir.

### **Kriyoterapi Komplikasyonları**

Kriyoterapi, çevresel tedavi sonrasında bile perforasyon veya rezidü stenoz riski olmayan güvenli bir yöntemdir. Kriyoterapinin bilinen iki yan etkisi vardır.

1.Kriyoterapiden hemen sonra görülen geçici ateş (İşlem sırasında verilen kortikosteroidle önlenabilir.)

2.Kriyoterapi sonrası nekrotik materyalin hava yolundan uzaklaştırılması bir sorun oluşturmaktadır. Bu materyal hava yolunda tıkanmaya neden olabilir, öksürük ve nefes darlığı gelişebilir. Bu nedenle kriyoterapiden 8-10 gün sonra temizlik bronkoskopisi gerekebilir.

### **11.Kriyoelektroksizyon (=Kriyoelektroanalizasyon)**

Kriyoterapinin malign hava yolu darlıklarında klasik kullanımı endobronşiyal ekzofitik lezyonun kriyopropla dondurulup bırakılması ile soğukun sitotoksik etkisinden faydalanarak tümör nekrozu sağlanması prensibine dayanmaktadır. Tedavi edici etkisi 8-10 gün sonra ortaya çıkmakta, genellikle temizlik bronkoskopisi gerektirmektedir. Bu nedenle erken hava yolu açıklığı sağlamada kullanılmamaktadır (75).

Aşırı soğuk temas ettiği maddelerde sıvı içeriğin donmasına ve maddenin soğuk kaynağına yapışmasına neden olur. Bu fiziksel etkiye "cryo adhesive = donarak yapışma" etki denir. 2004 yılında malign hava yolu darlıklarında

kriyoprobun kriyo adeziv etkisinden faydalanarak erken hava yolu açıklığı sağlama yöntemi tanımlanmış ve yöntemle kriyorekanalizasyon (=kriyoekstraksiyon) adı verilmiştir (76).

### **Kriyoekstraksiyon Uygulama Tekniği**

Kriyoekstraksiyon işleminde hastalar entübe edilerek oksijenizasyonu ve sedasyonu sağlanır. Hastalar pulse oksimetre, EKG ve kan basıncı yönünden monitorize edilir. Kriyoprob flexible ve ya rijid bronkoskop içerisinden ilerletilerek tümör içine yerleştirilir ve 5-20 saniyelik dondurma işlemi başlatılır. Donarak proba yapışan tümör parçası hafif traksiyonla ana kitleden ayrılır ve bronkoskop eşliğinde dışarı çıkartılır. Tekrarlayan işlemlerle tümör temizliği sağlandıktan sonra kanama kontrolü yapılarak işleme son verilir.

Kriyoekstraksiyon yönteminde kullanılan probun normal kriyoterapi probundan farkı daha kalın ve dondurulmuş dokuyu çekebilmek için daha dayanıklı olması ve probun daha geniş yüzey alanı olması nedeni ile daha fazla dondurma gücünün olmasıdır. (76-78).

### **Kriyoekstraksiyon Endikasyonları**

Bu yöntem malign endobronşiyal ekzofitik hava yolu darlıklarında erken hava yolu açıklığı sağlamada kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar kriyoekstraksiyon yönteminin erken hava yolu açıklığı sağlamada güvenilir bir yöntem olduğunu kanıtlamış ve rehberlerde yer almasını sağlamıştır (77-79).

Yöntem endobronşiyal benign tümörlerin bronkoskopik rezeksiyonunda, yabancı cisim çıkartılmasında ve pıhtı temizliğinde de faydalıdır (80-82). Endobronşial ve trakeobronşial lezyonların biyopsisinde kullanılmaktadır (79,83,84).

**Kriyoekstraksiyon Kontrendikasyonları**

Kriyoterapi yöntemiyle aynıdır.

**Kriyoekstraksiyon Komplikasyonları**

Kanama ve perforasyon dışında komplikasyon bildirilmemiştir (77-79).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmanın amacı malign hava yolu darlıklarına müdahalede kullanılan girişimsel bronkoskopik yöntemlerden Kriyorekstraksiyon (KE) yöntemi ile Argon Plazma Koagülasyon + Mekanik Tümör Rezeksiyonu (APC+MTR) yönteminin darlıkları açma başarıları, komplikasyonları, restenoz oranları ile sağ kalıma etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Hastanemizde 2005-2012 yılları arasında malign hava yolu darlığı olan, girişimsel bronkoskopi endikasyonu konarak rijit bronkoskopi tekniği ile Kriyorekstraksiyon veya APC+MTR işlemleri yapılmış hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Fiberoptik bronkoskopi tekniğiyle yapılan girişimsel işlemler, malignitelere yönelik diğer girişimsel işlemler (kriyoterapi, APC, stent, hemoptizilere müdahale) ve benign lezyonlara yapılan müdahaleler çalışma dışı tutuldu.

Bu zaman aralığında hava yolu darlığı olan tüm hastaların preoperatif bilgisayarlı toraks tomografileri çekilerek, darlığın yeri, darlık derecesi, uzunluğu ve infiltratif özellikleri incelendi. Büyük damar invazyonu olan veya dıştan bası yapan tümörlere, koagülasyon anomalisi olan veya trombosit sayısı düşük olan hastalara, gebelere, 18 yaşından küçük olanlara ve bilgilendirilmiş onamı imzalamayanlara işlem yapılmadı.

Hastalardan anestezi ve girişimsel işlem için bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalar sedatif premedikasyon yapılarak ameliyathaneye alındı. Elektrokardiogram, invaziv arteriyel kan basıncı, oksijen satürasyonu ve arteriyel kan gazları işlem boyunca monitörize edildi. Oksijenasyonu takiben sedasyon ve anestezi için opioid ve/veya midazolam intravenöz bolus olarak verildi.

Intravenöz propofol (50-100 µg/kg/dk) infüzyonu başlandı, atracurium besilat nöromüsküler blokaj için verildi. Hastaların solunumu rijit bronkoskop bir adaptörle jet ventilatöre bağlanarak yüksek frekanslı jet ventilasyon tekniğiyle sağlandı (Acutronic Medical Systems, Mistral Universal Jet Ventilator, Hirzel, Switzerland). Solunum hızı 300-350/dk, inspiryum zamanı %40-50, çalışma basıncı 1,5-2 bar ve FiO<sub>2</sub> %100 olarak ayarlandı.



Hastalar rijit bronkoskopa ("Hemer"scope, 43 cm uzunluk 9,5 mm  $\varnothing$  veya 35 cm uzunluk 12 mm  $\varnothing$ , Richard Wolf Medical Instruments Corporation, Illinois, USA) entübe edildiler. Genel anestezi altında yüksek frekanslı jet ventilasyonla solutuldu. Rijit bronkoskopun içinden geçirilen rijit kriyoprop (53 cm uzunluk, 2,5 mm  $\varnothing$ , ERBE, Medizintechnik, GmbH, Tübingen, Germany) veya rijit APC probu (50 cm uzunluk, 2,3 mm  $\varnothing$ , ERBE, Medizintechnik, GmbH, Tübingen, Germany) ile kriyoekstraksiyon veya APC yapıldı. APC uygulanan hastalarda MTR için rijit bronkoskopun keskin ucu, optik rijit pens (Excavator XL, 47,4 cm uzunluk 9 mm  $\varnothing$ , Richard Wolf Medical Instruments Corporation, Illinois, USA) veya rijit bronkoskop forsepsleri kullanıldı.

İşlem sırasında görülecek komplikasyonlardan kanamalar hafif, orta ve ciddi kanamalar olarak sınıflandı (77). Soğuk NaCl %0,9 (2-4 C<sup>0</sup>), adrenalin (1mg/10 ml NaCl %0,9) ile duran kanamalar hafif, bronş blokürü veya APC ile durdurulabilen kanamalar orta, kan transfüzyonu, taze donmuş plazma, vazopressör desteği veya kurtarıcı cerrahi operasyon gerektiren kanamalar ciddi kanamalar olarak tasnif edildi. Diğer görülen komplikasyonlar kaydedildi.

İşlem sonu ekstübasyonu takiben hastalar Göğüs Cerrahisi Yoğun Bakım ünitesinde takip edildiler. Posteroanterior akciğer grafileri çekildi, arteriyel kan gazları alındı. Tüm hastalar (işlem öncesi veya sonrası) rehberlerde belirtilen evrelerine uygun kemoterapi ve veya radyoterapi aldılar.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle incelenirken ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testiyle araştırıldı.

Kategorik risk faktörlerinin işlem sonrası sağkalım ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin 1 haftalık, 3 aylık ve 1 yıllık sağkalım hızları, ortalama yaşam süresi ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı.

$p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Hastanemizde 2005-2012 yılları arasında malign hava yolu darlığı olan, girişimsel bronkoskopi endikasyonu konarak rijit bronkoskopi tekniği ile Kriyoekstraksiyon yapılan 52 ve APC+MTR yapılan 37, toplam 89 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. APC+MTR grubunda ortalama yaş  $60,4 \pm 9,2$  idi. Hastaların 33'ü erkek 4'ü kadındı. Tümör patolojilerine baktığımızda 36'sı küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (18 nonsmall cell karsinom, 14 skuamöz hücreli karsinom, 4 adeno karsinom) ve 1'i atipik karsinoid tümördü. Hastalık evrelerine göre KHDAK'ların 18'i evre 3B, 18'i evre 4 idi. 1 atipik karsinoid tümör kendi evresi ile evrelendi. Girişimsel bronkoskopik tedavi öncesi malignitelere yönelik diğer tedavilere baktığımızda hastaların 14'ü kemoterapi, 7'si kemoterapiye ilaveten radyoterapi almıştı. Hastaların 16'sında total atelektazi mevcuttu. Hastalık başlangıcından itibaren girişimsel bronkoskopik tedavi yapılincaya kadar geçen süre ortalama  $25,5$  (1-192) haftaydı. Kriyoekstraksiyon grubunda ise ortalama yaş  $58,6 \pm 10,2$  ydi. Hastaların 44'ü erkek 8'i kadındı. Tümör patolojilerine baktığımızda 50'si küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (13 nonsmall cell karsinom, 32 skuamöz hücreli karsinom, 5 adeno karsinom), 1'i küçük hücreli ca ve 1'i serviks ca idi. Hastalık evrelerine göre KHDAK'ların 26'sı evre 3B, 24'ü evre 4 idi. 1 küçük hücreli ca ve 1 serviks ca kendi evresi ile evrelendi. Girişimsel bronkoskopik tedavi öncesi malignitelere yönelik diğer tedavilere baktığımızda hastaların 24'ü kemoterapi, 12'si kemoterapiye ilaveten radyoterapi almıştı. Hastaların 24'ünde total atelektazi mevcuttu. Hastalık başlangıcından itibaren girişimsel bronkoskopik tedavi yapılincaya kadar geçen süre ortalama  $7$  (0-144) haftaydı. İki grup hasta arasında yaş, cinsiyet, patolojik tanı, hastalık evreleri, işlem öncesi kemoterapi ve/veya radyoterapi almış olmaları, total atelektazi varlığı, hastalık başlangıcından girişimsel bronkoskopik tedavi uygulanana kadar geçen süre gibi özellikler açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. İki gruptaki hastalar benzer özellikler gösteriyorlardı. Hastaların işlem öncesi özellikleri ve karşılaştırmalı istatistikleri Tablo-5 de verilmiştir.

Tablo-5: Hastaların girişimsel işlem öncesi özellikleri.

| <b>İşlem Öncesi Hasta Özellikleri</b> | <b>APC+MTR<br/>(n=37)</b> | <b>KE<br/>(n=52)</b> | <b>p-değeri</b> |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                      | 60,4±9,2                  | 58,6±10,2            | 0,388           |
| <b>Cinsiyet</b>                       |                           |                      | 0,754           |
| <i>Erkek</i>                          | 33 (%89,2)                | 44 (%84,6)           |                 |
| <i>Kadın</i>                          | 4 (%10,8)                 | 8 (%15,4)            |                 |
| <b>Patoloji</b>                       |                           |                      |                 |
| <i>KHDAK</i>                          | 36 (%97,3)                | 50 (%96,2)           |                 |
| <i>Atipik Karsinoid</i>               | 1 (%2,7)                  | -                    |                 |
| <i>Serviks Ca</i>                     | -                         | 1 (%1,9)             |                 |
| <i>Small Cell Ca</i>                  | -                         | 1 (%1,9)             |                 |
| <b>Evre</b>                           |                           |                      | 0,941           |
| <i>3B</i>                             | 18 (%48,6)                | 26 (%50,0)           |                 |
| <i>4</i>                              | 18 (%48,6)                | 24 (%46,2)           |                 |
| <i>Kendi Evresi</i>                   | 1 (%2,7)                  | 2 (%3,8)             |                 |
| <b>İşlem Öncesi KT</b>                | 14 (%37,8)                | 24 (%46,2)           | 0,434           |
| <b>İşlem Öncesi RT</b>                | 7 (%18,9)                 | 12 (%23,1)           | 0,637           |
| <b>İşlem Öncesi KT veya RT</b>        | 14 (%37,8)                | 24 (%46,2)           | 0,434           |
| <b>Total Atelektazi</b>               | 16 (%43,2)                | 24 (%46,2)           | 0,786           |
| <b>İşleme Veriliş Haftası</b>         | 25,5 (1-192)              | 7 (0-144)            | 0,068           |

KHDAK = Küçük hücre dışı akciğer kanseri, KT= Kemoterapi, RT = Radyoterapi

Girişimsel işlem öncesi değerlendirilen bazı parametrelerin işlem başarılarına etkisi incelenerek cihaz seçimini etkileyecek bir kriter elde edilmeye çalışıldığında APC+MTR yönteminde işlem öncesi KT ve/veya RT alan hastalarda başarılı işlem sayısının 13, olmayanlarda başarılı işlem sayısının 23 olduğu görüldü. Total atelektazisi olanlarda başarılı işlem sayısı 15, olmayanlarda başarılı işlem sayısı 21'di. İşlem öncesi çekilen toraks BT 'de başarılı işlemlerde tümör boyu 3,0 (1,0-4,5) cm olarak ölçüldü. Kriyoekstraksiyon grubunda ise işlem öncesi KT ve/veya RT alan hastalarda başarılı işlem sayısının 18, olmayanlarda başarılı işlem sayısının 24 olduğu görüldü. Total atelektazisi olanlarda başarılı işlem sayısı 18, olmayanlarda başarılı işlem sayısı 24'dü. İşlem öncesi çekilen toraks BT 'de başarılı işlemlerde tümör boyu 3,0 (0,5-8,0) cm olarak ölçüldü. İşlem öncesi değerlendirilen parametrelerden hiçbirisi başarılı işlem için cihaz seçimi konusunda istatistiki anlamlı sonuç vermedi. Kullanılan yöntemden bağımsız olarak başarısız işlemlerde BT'de ölçülen tümör boyutu [4,5 cm (1,0-5,0)] başarılı işlemlerdeki tümör boyutundan [3,0 cm (0,5-8,0)] anlamlı olarak uzun bulundu ( $p=0,036$ ) (Tablo 6).

Tablo-6:İşlem öncesi değerlendirilen bazı parametrelerin işlem başarısına etkileri

| <b>İşlem Öncesinde Değerlendirilen Parametrelerin İşlem Başarısına Etkileri</b> | <b>APC+MTR</b> | <b>KE</b>     | <b>p-değeri</b> |                |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|-----------------|----------------|
| <b>İşlem Öncesi KT Almayan</b>                                                  |                |               | 0,117           |                |
| <i>Başarısız</i>                                                                | -              | 4 (%14,3)     |                 |                |
| <i>Başarılı</i>                                                                 | 23 (%100,0)    | 24 (%85,7)    |                 |                |
| <b>İşlem Öncesi KT Alan</b>                                                     |                |               | 0,227           |                |
| <i>Başarısız</i>                                                                | 1 (%7,1)       | 6 (%25,0)     |                 |                |
| <i>Başarılı</i>                                                                 | 13 (%92,9)     | 18 (%75,0)    |                 |                |
| <b>İşlem Öncesi RT Almayan</b>                                                  |                |               | 0,226           |                |
| <i>Başarısız</i>                                                                | 1 (%3,3)       | 6 (%15,0)     |                 |                |
| <i>Başarılı</i>                                                                 | 29 (%96,7)     | 34 (%85,0)    |                 |                |
| <b>İşlem Öncesi RT Alan</b>                                                     |                |               | 0,245           |                |
| <i>Başarısız</i>                                                                | -              | 4 (%33,3)     |                 |                |
| <i>Başarılı</i>                                                                 | 7 (%100,0)     | 8 (%66,7)     |                 |                |
| <b>İşlem Öncesi KT veya RT Almayan</b>                                          |                |               | 0,117           |                |
| <i>Başarısız</i>                                                                | -              | 4 (%14,3)     |                 |                |
| <i>Başarılı</i>                                                                 | 23 (%100,0)    | 24 (%85,7)    |                 |                |
| <b>İşlem Öncesi KT veya RT alan</b>                                             |                |               | 0,227           |                |
| <i>Başarısız</i>                                                                | 1 (%7,1)       | 6 (%25,0)     |                 |                |
| <i>Başarılı</i>                                                                 | 13 (%92,9)     | 18 (%75,0)    |                 |                |
| <b>Total Atelektazi Yok</b>                                                     |                |               | 0,125           |                |
| <i>Başarısız</i>                                                                | -              | 4 (%14,3)     |                 |                |
| <i>Başarılı</i>                                                                 | 21 (%100,0)    | 24 (%85,7)    |                 |                |
| <b>Total Atelektazi Var</b>                                                     |                |               | 0,210           |                |
| <i>Başarısız</i>                                                                | 1 (%6,3)       | 6 (%25,0)     |                 |                |
| <i>Başarılı</i>                                                                 | 15 (%93,8)     | 18 (%75,0)    |                 |                |
| <b>BT'de tümör uzunluğu (cm)</b>                                                |                |               |                 | <b>Genel *</b> |
| <i>Başarısız</i>                                                                | 4,5 (4,5-4,5)  | 4,2 (1,0-5,0) | -               | 4,5 (1,0-5,0)  |
| <i>Başarılı</i>                                                                 | 3,0 (1,0-4,5)  | 3,0 (0,5-8,0) | 0,984           | 3,0 (0,5-8,0)  |
| <b>p-değeri (b)**</b>                                                           |                |               |                 | <u>0,036</u>   |

KT = Kemoterapi, RT = Radyoterapi, BT = Toraks Bilgisayarlı Tomografisi,

\*Genel=Kullanılan yöntemden bağımsız olarak tümör uzunluğunun başarılı ve başarısız işlemlere göre ortalama uzunluğu (cm)

\*\*p-değeri (b)= Kullanılan yöntemden bağımsız olarak tümör uzunluğunun başarılı ve başarısız işlemlerde karşılaştırılması

İşlem sırasında açma başarısını etkileyen parametrelere bakıldığında APC+MTR yöntemi 37 hastanın 36'sında (%97,3) malign hava yolu darlığını açmada başarılı oldu. Kriyoekstraksiyon yöntemi ise 52 hastanın 42'sinde (%80,8) açma başarısı gösterdi. Malign hava yolu darlıklarını açmada APC+MTR yöntemi Kriyoekstraksiyon yöntemine göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,023$ ) üstündü. Obstrüksiyonun tam (%100) veya parsiyel (%50-99) olması iki yöntemin açma başarıları arasında fark yaratmıyordu. Tümörün distale doğru uzanımı ve görünür alanın distaline invazyon yapmış olması APC+MTR yönteminde 20 darlığın 19'unda (%95) başarılı açma işlemiyle sonlanırken, Kriyoekstraksiyon yönteminde 29 darlığın sadece 19'unda (%65,5) işlem başarısına neden oldu. Distal bronş tutulumu olan tümörlerde APC+MTR yönteminin açma başarısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,017$ ). Obstrüksiyonun tam (%100) veya parsiyel (%50-99) olması iki yöntemin açma başarıları arasında fark yaratmıyordu ( $p=0,122$ ,  $p=0,243$ ) ( Tablo 7).

Tablo-7:İşlem sırasında değerlendirilen parametrelerin işlem başarısına etkileri

| İşlem Sırasında Değerlendirilen Parametrelerin İşlem Başarısına Etkileri | APC+MTR (n=37) | KE (n=52)   | p-değeri     |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|--------------|
| <b>Kullanılan Yöntem</b>                                                 |                |             | <u>0,023</u> |
| Başarısız                                                                | 1 (%2,7)       | 10 (%19,2)  |              |
| Başarılı                                                                 | 36 (%97,3)     | 42 (%80,8)  |              |
| <b>Distal Tutulum Var</b>                                                |                |             | <u>0,017</u> |
| Başarısız                                                                | 1 (%5,0)       | 10 (%34,5)  |              |
| Başarılı                                                                 | 19 (%95,0)     | 19 (%65,5)  |              |
| <b>Distal Tutulum Yok</b>                                                |                |             | -            |
| Başarısız                                                                | -              | -           |              |
| Başarılı                                                                 | 17 (%100,0)    | 23 (%100,0) |              |
| <b>Tam Obstrüksiyon</b>                                                  |                |             | 0,122        |
| Başarısız                                                                | 1 (%4,8)       | 7 (%22,6)   |              |
| Başarılı                                                                 | 20 (%95,2)     | 24 (%77,4)  |              |
| <b>Parsiyel Obstrüksiyon</b>                                             |                |             | 0,243        |
| Başarısız                                                                | -              | 3 (%14,3)   |              |
| Başarılı                                                                 | 16 (%100,0)    | 18 (%85,7)  |              |



Girişimsel işlemler sırasında görülen işlem durdurmayı gerektirecek peroperatif komplikasyonlar açısından bakıldığında APC+MTR yönteminde toplam komplikasyon sayısı 37 olguda 7 (%18,9)'dir [Orta derecede kanama 4 (%10,8), kardiyovasküler komplikasyonlar 3 (%8,1)]. Kriyoekstraksiyon yönteminde ise toplam komplikasyon sayısı 52 olguda 14 (%26,9)'dür [masif kanama 2 (%3,8), orta derecede kanama 9 (%17,3), kardiyovasküler komplikasyonlar 3 (%5,8)]. İşlem durdurmayı gerektiren komplikasyonlar APC+MTR işleminde açma başarısızlığıyla sonlanmamış, kriyoekstraksiyon yönteminde ise 14 işlemde 5 açma başarısızlığına neden olmuştur (1 masif kanama, 4 orta dereceli kanama). Peroperatif işlem durdurmayı gerektirecek komplikasyon görülme olasılığı ve çeşitliliği açısından APC+MTR yöntemiyle kriyoekstraksiyon yöntemi arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo-8:İşlem sırasında oluşan komplikasyonlar

| <b>İşlem Sırasında Oluşan Komplikasyonlar</b> | <b>APC+MTR (n=37)</b> | <b>KE (n=52)</b> | <b>p-değeri</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|
| <b>Komplikasyon</b>                           | 7 (%18,9)             | 14 (%26,9)       | 0,381           |
| Masif Kanama                                  | -                     | 2 (%3,8)         | 0,509           |
| Orta Derece Kanama                            | 4 (%10,8)             | 9 (%17,3)        | 0,392           |
| Aritmi                                        | 1 (%2,7)              | 3 (%5,8)         | 0,638           |
| Hipertansiyon                                 | 1 (%2,7)              | -                | 0,416           |
| Hipotansiyon                                  | 1 (%2,7)              | -                | 0,416           |

İşlem öncesi total atelektazinin varlığı komplikasyon görülme olasılığını etkilememektedir (Tablo 9).

Tablo 9:Total atelektazi komplikasyon ilişkisi

| <b>Total atelektazi – Komplikasyon ilişkisi</b> | <b>APC+MTR (n=37)</b> | <b>KE (n=52)</b> | <b>p-değeri</b> |
|-------------------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|
| <b>Total Atelektazi Yok</b>                     |                       |                  | 0,482           |
| Komplikasyon Yok                                | 18 (%85,7)            | 21 (%75,0)       |                 |
| Komplikasyon Var                                | 3 (%14,3)             | 7 (%25,0)        |                 |
| <b>Total Atelektazi Var</b>                     |                       |                  | 1,000           |
| Komplikasyon Yok                                | 12 (%75,0)            | 17 (%70,8)       |                 |
| Komplikasyon Var                                | 4 (%25,0)             | 7 (%29,2)        |                 |
|                                                 |                       |                  |                 |

Girişimsel işlem sonrası açma başarısı sağlanan APC+MTR yöntemindeki 36, kriyoekstraksiyon yöntemindeki 42 hastanın 6 hafta süreyle restenoz olmadan hava yolu açıklığının devam ettirme oranlarına baktığımızda; APC+MTR yönteminde 36 hastanın 31 (%86,1)'inde ve kriyoekstraksiyon yönteminde 42 hastanın 39 (%92,9)'unda başarılı işlemlerden sonraki 6. haftada restenoz görülmediğini saptadık. Başarılı işlemlerden sonra iki yöntemin 6 hafta süreyle hava yolunun açık kalması olasılıkları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

Tablo 10:İşlem tipine göre restenoz oranları

| <b>İşlem Sonrası Açma Başarısı<br/>Sağlanan Olgular</b> | <b>APC+MTR<br/>(n=36)</b> | <b>KE<br/>(n=42)</b> | <b>p-değeri</b> |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------|
| <b>6 Hafta Açık Kalma Olasılığı</b>                     | 31 (%86,1)                | 39 (%92,9)           | 0,460           |

İşlem sonrası restenoz oranları incelendiğinde; başarısız işlemlerde açılmayan bir hava yolunun tekrar daralması mümkün olmadığından ve çalışma sonlandığı anda halen hayatta olan hastalarda ölümlerine kadar restenoz gelişme ihtimali olduğundan başarısız işlem yapılan hastalar ve çalışma sonlandığında hayatta olan hastalar restenoz oranlarının hesaplanmasında her iki grup hasta sayılarından düşülmüştür. Hesaplamalar başarılı işlem yapıp çalışma sonlandığında hayatta olmayan hastalar üzerinden yapılmıştır. APC+MTR yönteminde 1'i, başarısız işlem olduğu, 9'u da çalışma sonlandığı anda hayatta olduğu için toplam 10 hasta, kriyoekstraksiyon yönteminde 10'u başarısız işlem, 2'si de çalışma sonlandığı anda hayatta olduğu için toplam 12 hasta çalışma dışında tutuldu.

Yapılan hesaplamalarda APC+MTR yönteminde 27 başarılı işlemde 6 (%22,2) restenoz görülürken restenoza kadar geçen süre ortalama 14 (3-71) haftaydı. Kriyoekstraksiyon yönteminde ise 40 başarılı işlemde 14 (%35,0) restenoz görülürken restenoza kadar geçen süre ortalama 17 (2-112) haftaydı. İki yöntem arasında restenoz oranları ve restenoza kadar geçen süre açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Restenoz gelişmesini engelleme etkisi olabilecek tedavilerden işlem sonrası KT ve/veya RT alma oranları açısından bakıldığında APC+MTR grubunda 27 hastanın 22 (%81,5)'sine kriyoekstraksiyon grubunda 40 hastanın 25 (%62,5)'ine işlem sonrası KT ve/veya RT verilmişti. İşlem sonrası KT

ve/veya RT alma oranları açısından iki grup arasında fark yoktu. İşlem sonrası KT ve/veya RT verilmesinin restenoz gelişmesi üzerine etkisine bakıldığında; işlem sonrası ek tedavi verilmesinin iki yöntem arasında restenoz gelişmesini engelleyici istatistiksel anlamlı bir farkının olmadığı bulundu (Tablo-11).

Tablo-11:İşlem sonrası restenoz oranları

| Restenoz                                  | APC+MTR<br>(n=27) | KE<br>(n=40) | p-değeri |
|-------------------------------------------|-------------------|--------------|----------|
| <b>Restenoz Oranları</b>                  | 6 (%22,2)         | 14 (%35,0)   | 0,262    |
| <b>Restenoza Kadar Geçen Süre (hafta)</b> | 14 (3-71)         | 17 (2-112)   | 0,494    |
| <b>İşlem Sonrası KT veya RT alma</b>      | 22 (%81,5)        | 25 (%62,5)   | 0,096    |
| <b>İşlem Sonrası KT veya RT alan</b>      |                   |              | 0,234    |
| Restenoz Yok                              | 16 (%72,7)        | 14 (%56,0)   |          |
| Restenoz Var                              | 6 (%27,3)         | 11 (%44,0)   |          |
| <b>İşlem Sonrası KT veya RT almayan</b>   |                   |              | 0,539    |
| Restenoz Yok                              | 5 (%100,0)        | 12 (%80,0)   |          |
| Restenoz Var                              | -                 | 3 (%20,0)    |          |

Girişimsel işlem için değerlendirilen bazı özelliklerin işlem sonrası sağ kalıma etkilerine bakıldığında; Total atelektazi bulunmayan olgularda işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve bir yıllık sağkalım oranları sırasıyla %85,7, %66,9, %26,7 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 34,9 hafta); total atelektazi bulunanlarda %70,0,%44,3,%0,0 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 18,8 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı, total atelektazi bulunmayan olgularda yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı uzundu (p=0,023). Başarısız işlemlerin işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %72,7, %63,6, %31,8 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 40,2 hafta ) olarak; başarılı işlemlerde sırasıyla %79,5, %55,9, %14,9 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 27,0 hafta) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,280). İşlem sonrası KT veya RT almayanlarda işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları %62,5, %49,1, %11,2 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 22,5 hafta) olarak; KT veya RT alanlarda %34,0, %59,8, %19,6

(%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 31,1 hafta) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,079$ ) (Tablo 12).

Tablo 12: Girişimsel işlemde bazı parametrelerin işlem sonrası sağkalıma etkileri

| İşlem Sonrası Sağkalım          | Sağkalım Hızları % |         |          | Ortalama Yaşam Süresi<br>(%95 Güven Aralığı) | Log-Rank | p-değeri     |
|---------------------------------|--------------------|---------|----------|----------------------------------------------|----------|--------------|
|                                 | 6 Hafta            | 3 Aylık | 1 Yıllık |                                              |          |              |
| <b>Total Atelektazi</b>         |                    |         |          |                                              | 5,17     | <u>0,023</u> |
| <i>Yok</i>                      | 85,7               | 66,9    | 26,7     | 34,9 (24,9-44,8)                             |          |              |
| <i>Var</i>                      | 70,0               | 44,3    | HY       | 18,8 (13,7-24,0)                             |          |              |
| <b>İşlem Sonucu</b>             |                    |         |          |                                              | 1,16     | 0,280        |
| <i>Başarısız</i>                | 72,7               | 63,6    | 31,8     | 40,2 (20,9-59,5)                             |          |              |
| <i>Başarılı</i>                 | 79,5               | 55,9    | 14,9     | 27,0 (19,9-34,1)                             |          |              |
| <b>İşlem Sonrası KT veya RT</b> |                    |         |          |                                              | 3,07     | 0,079        |
| <i>Yok</i>                      | 62,5               | 49,1    | 11,2     | 22,5 (10,3-34,7)                             |          |              |
| <i>Var</i>                      | 84,6               | 59,8    | 19,6     | 31,1 (23,5-38,9)                             |          |              |

Yine girişimsel işlemlerde bazı özelliklerin işlem sonrası sağkalım özelliklerine bakıldığında, başarısız işlemlerde KT veya RT almayanlarda işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100,0, %100,0, %100,0 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 96 hafta); KT veya RT alanlarda sırasıyla %70,0, %60,0, %24,0 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 33,9 hafta) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,098$ ). Başarılı işlemlerde ise KT veya RT almayanlarda işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %60,9, %46,8, %0,0 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 14,9 hafta); KT veya RT alanlarda sırasıyla %87,3, %59,8, %19 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 30,8 hafta) olarak saptandı ve iki grup arasında KT veya RT alanlar lehine istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ( $p=0,042$ ). Başarılı işlemlerden sonra KT ve/veya RT alanlar almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun yaşıyorlardı (Tablo 13).

Tablo 13: Girişimsel işlemlerde bazı özelliklerin işlem sonrası sağkalıma etkileri

| İşlem Sonrası<br>Sağkalım | Sağkalım Hızları % |         |          | Ortalama Yaşam<br>Süresi<br>(%95 Güven Aralığı) | Log-<br>Rank | p-<br>değeri |
|---------------------------|--------------------|---------|----------|-------------------------------------------------|--------------|--------------|
|                           | 6 Hafta            | 3 Aylık | 1 Yıllık |                                                 |              |              |
| <b>Başarısız İşlem</b>    |                    |         |          |                                                 | 2,74         | 0,098        |
| <i>KT veya RT Yok</i>     | 100,0              | 100,0   | 100,0    | 96 (96-96)                                      |              |              |
| <i>KT veya RT Var</i>     | 70,0               | 60,0    | 24,0     | 33,9 (17,4-50,3)                                |              |              |
| <b>Başarılı İşlem</b>     |                    |         |          |                                                 | 4,13         | <u>0,042</u> |
| <i>KT veya RT Yok</i>     | 60,9               | 46,8    | HY       | 14,9 (9,7-20,1)                                 |              |              |
| <i>KT veya RT Var</i>     | 87,3               | 59,8    | 19,0     | 30,8 (21,8-39,8)                                |              |              |

Yine işlem sonrası sağkalıma etkisi olabilecek bazı özellikler değerlendirildiğinde evreden bağımsız olarak işlem tipi olarak APC+MTR uygulanan hastalarda işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %86,5, %63,6, %21,0 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 33,1 hafta); KE uygulanan hastalarda sırasıyla %73,1, %51,9, %14,0 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 25,1 hafta) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,190$ ). Evre 3B olgularda APC+MTR uygulananlarda işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık yaşam süresi sırasıyla %83,3, %71,4, %39,1 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 44,8 hafta); KE uygulananlarda sırasıyla %73,1, %53,8, %7,7 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 22,3 hafta) olarak saptandı ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Evre 3B olgularda APC+MTR uygulananlar KE uygulananlara göre işlem sonrası anlamlı olarak daha uzun yaşıyordu ( $p=0,039$ ). Evre 4 hastalarda APC+MTR uygulananlarda işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık yaşam süresi oranları sırasıyla %88,9, %54,2, %6,0 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 22,1 hafta); KE uygulananlarda sırasıyla %75,0, %54,2, %20,8 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 29,1 hafta) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,453$ ). Kendi evresi olarak evrelenen hastalarda işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık yaşam süresi APC+MTR uygulanan hastalarda sırasıyla %100,0, %100,0, %0,0; KE uygulanan hastalarda sırasıyla %50,0, %0,0, %0,0 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 4,5 hafta) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,225$ ).

Başarısız işlemlerde işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık yaşam süresi APC+MTR uygulananlarda sırasıyla %0,0, %0,0, %0,0 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 4,0 hafta), KE uygulananlarda sırasıyla %80,0, %70,0, %35 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 43,8 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,155$ ). Başarılı işlemlerde APC+MTR uygulananlarda işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık yaşam süresi oranları sırasıyla %88,9, %65,4, %21,6 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 33,9 hafta) olarak; KE uygulanan hastalarda sırasıyla %71,4, %47,6, %8,9 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 20,7 hafta) olarak saptandı ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Başarılı işlemlerde APC+MTR uygulananlar işlem sonrası daha uzun yaşıyordu ( $p=0,031$ ). KT veya RT almayan grupta APC+MTR uygulananlarda işlem sonrası 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında sırasıyla %75, %45, %0,0 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 19,9 hafta) olarak; KE uygulananlarda sırasıyla %56,0, %50, %6,2 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 17,7 hafta) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,223$ ). KT veya RT alan grupta 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları APC+MTR uygulananlarda sırasıyla %89,7, %68,5, %22,7 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 34,6 hafta) olarak; KE uygulananlarda sırasıyla %80,6, %52,8, %17,2 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 28,3 hafta) olarak saptandı ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,427$ ) (Tablo 14).



Tablo 14:İşlem sonrası sağkalıma etkisi olabilecek bazı parametreler

| İşlem Sonrası<br>Sağkalım | Sağkalım Hızları % |         |          | Ortalama Yaşam<br>Süresi<br>(%95 Güven Aralığı) | Log-<br>Rank | p-<br>değeri |
|---------------------------|--------------------|---------|----------|-------------------------------------------------|--------------|--------------|
|                           | 6 Hafta            | 3 Aylık | 1 Yıllık |                                                 |              |              |
| <b>İşlem Tipi</b>         |                    |         |          |                                                 | 1,71         | 0,190        |
| APC+MTR                   | 86,5               | 63,6    | 21,0     | 33,1 (22,2-44,0)                                |              |              |
| KE                        | 73,1               | 51,9    | 14,0     | 25,1 (17,1-33,1)                                |              |              |
| <b>Evre 3B</b>            |                    |         |          |                                                 | 4,24         | <u>0,039</u> |
| APC+MTR                   | 83,3               | 71,4    | 39,1     | 44,8 (24,3-65,3)                                |              |              |
| KE                        | 73,1               | 53,8    | 7,7      | 22,3 (12,2-32,4)                                |              |              |
| <b>Evre 4</b>             |                    |         |          |                                                 | 0,56         | 0,453        |
| APC+MTR                   | 88,9               | 54,2    | 6,0      | 22,1 (12,6-31,5)                                |              |              |
| KE                        | 75,0               | 54,2    | 20,8     | 29,2 (16,7-41,7)                                |              |              |
| <b>Kendi Evresi</b>       |                    |         |          |                                                 | 1,47         | 0,225        |
| APC+MTR                   | 100,0              | 100,0   | HY       | HY                                              |              |              |
| KE                        | 50,0               | HY      | HY       | 4,5 (0,0-11,4)                                  |              |              |
| <b>Başarısız İşlem</b>    |                    |         |          |                                                 | 2,02         | 0,155        |
| APC+MTR                   | HY                 | HY      | HY       | 4,0 (4,0-4,0)                                   |              |              |
| KE                        | 80,0               | 70,0    | 35,0     | 43,8 (24,0-63,3)                                |              |              |
| <b>Başarılı İşlem</b>     |                    |         |          |                                                 | 4,63         | <u>0,031</u> |
| APC+MTR                   | 88,9               | 65,4    | 21,6     | 33,9 (22,9-45,0)                                |              |              |
| KE                        | 71,4               | 47,6    | 8,9      | 20,7 (12,4-29,0)                                |              |              |
| <b>KT veya RT Yok</b>     |                    |         |          |                                                 | 1,49         | 0,223        |
| APC+MTR                   | 75,0               | 45,0    | HY       | 19,9 (7,9-32,0)                                 |              |              |
| KE                        | 56,2               | 50,0    | 6,2      | 17,7 (6,4-29,1)                                 |              |              |
| <b>KT veya RT Var</b>     |                    |         |          |                                                 | 0,63         | 0,427        |
| APC+MTR                   | 89,7               | 68,5    | 22,7     | 34,6 (22,5-46,7)                                |              |              |
| KE                        | 80,6               | 52,8    | 17,2     | 28,3 (18,0-38,5)                                |              |              |

Olguların bazı özelliklerine göre girişimsel işlem uygulanan olguların toplam sağkalım özelliklerine bakıldığında; Total atelektazi saptanmayan olgularda 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları %100,0, %85,6, %52,0 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 72,1 hafta), total atelektazi saptanan olgularda sırasıyla %87,5, %67,5, %22,5 (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 22,5 hafta) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.



Total atelektazi saptanmayan olgular daha uzun yaşıyordu ( $p=0,002$ ). Başarısız işlemlerde toplam sağkalıma bakıldığında 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %81,8, %81,8, %51,1 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 74,8 hafta), başarılı işlemlerde sırasıyla %96,1, %76,8, %37,3 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 54,7 hafta) saptadı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,260$ ). İşlem sonrası KT veya RT almayan olgularda toplam yaşam süresine bakıldığında 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları %95,8, %87,3, %35,3 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 62,2 hafta), işlem sonrası KT ve ya RT alanlarda sırasıyla %93,8, %73,8, %40,5 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 54,2 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,737$ ) (Tablo 15).

Tablo 15: Toplam sağkalıma etkisi olabilecek bazı parametreler

| Toplam Sağkalım                 | Sağkalım Hızları % |         |          | Ortalama Yaşam Süresi<br>(%95 Güven Aralığı) | Log-Rank | p-değeri     |
|---------------------------------|--------------------|---------|----------|----------------------------------------------|----------|--------------|
|                                 | 6 Hafta            | 3 Aylık | 1 Yıllık |                                              |          |              |
| <b>Total Atelektazi</b>         |                    |         |          |                                              | 9,29     | <u>0,002</u> |
| Yok                             | 100,0              | 85,6    | 52,0     | 72,1 (53,5-90,6)                             |          |              |
| Var                             | 87,5               | 67,5    | 22,5     | 37,8 (28,3-47,2)                             |          |              |
| <b>İşlem Sonucu</b>             |                    |         |          |                                              | 1,27     | 0,260        |
| Başarısız                       | 81,8               | 81,8    | 51,1     | 74,8 (33,6-115,9)                            |          |              |
| Başarılı                        | 96,1               | 76,8    | 37,3     | 54,7 (42,4-67,0)                             |          |              |
| <b>İşlem Sonrası KT veya RT</b> |                    |         |          |                                              | 0,11     | 0,737        |
| Yok                             | 95,8               | 87,3    | 35,3     | 62,2 (35,0-89,3)                             |          |              |
| Var                             | 93,8               | 73,8    | 40,5     | 54,2 (42,4-65,9)                             |          |              |

Toplam sağkalım sürelerine etkisi olabilecek bazı özelliklere bakıldığında, başarısız işlemlerde KT ve ya RT almayanlarda 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında sırasıyla %100,0, %100,0, %100,0 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 240,0 hafta), KT veya RT alanlarda %80,0, %80,0, %45,7 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 56,1 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

( $p=0,102$ ). Başarılı işlemlerde KT veya RT almayanlarda 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık yaşam süresi sırasıyla %96,5, %86,7, %63,9 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 52,9 hafta), KT veya RT alanlarda sırasıyla %96,4, %72,7, %39,5 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 54,0 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,892$ ) (Tablo 16).

Tablo 16: İşlem başarısına göre toplam sağkalıma etkisi olabilecek parametreler

| Toplam Sağkalım        | Sağkalım Hızları % |         |          | Ortalama Yaşam Süresi<br>(%95 Güven Aralığı) | Log-Rank | p-değeri |
|------------------------|--------------------|---------|----------|----------------------------------------------|----------|----------|
|                        | 6 Hafta            | 3 Aylık | 1 Yıllık |                                              |          |          |
| <b>Başarısız İşlem</b> |                    |         |          |                                              | 2,67     | 0,102    |
| <i>KT veya RT Yok</i>  | 100,0              | 100,0   | 100,0    | 240,0 (240,0-240,0)                          |          |          |
| <i>KT veya RT Var</i>  | 80,0               | 80,0    | 45,7     | 56,1 (34,9-77,3)                             |          |          |
| <b>Başarılı İşlem</b>  |                    |         |          |                                              | 0,02     | 0,892    |
| <i>KT veya RT Yok</i>  | 95,6               | 86,7    | 63,9     | 52,9 (31,6-74,2)                             |          |          |
| <i>KT veya RT Var</i>  | 96,4               | 72,7    | 39,5     | 54,0 (40,5-67,5)                             |          |          |

Olguların toplam sağkalımına etkisi olabilecek parametrelere bakıldığında, APC+MTR uygulanan grupta 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %97,3, %86,2, %61,1 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 74,1 hafta), KE uygulanan grupta sırasıyla %92,3, %71,1, %25,2 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 46,7 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı, APC+MTR yapılan grupta toplam sağkalım daha uzundu ( $p=0,017$ ). Evre 3B olgularda APC+MTR uygulanan olgularda 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %94,4, %88,5, %65,5 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 82,3 hafta), KE uygulanan hastalarda sırasıyla %96,1, %73,1, %13,7 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 36,2 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı, evre 3B olgularda APC+MTR uygulananlarda toplam sağkalım daha uzun olarak saptandı ( $p=0,005$ ). Evre 4 olgularda APC+MTR uygulananlarda 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları %100,0, %83,3, %55,6 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 64,4 hafta), KE uygulananlarda sırasıyla %87,5, %70,8, %33,3 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 53,9 hafta)

saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,536$ ). Kendi evresi olarak evrelenen grupta APC+MTR uygulananlarda 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık yaşam süresi sırasıyla %100,0, %100,0, %0,0 olarak, KE uygulananlarda sırasıyla %100,0, %50,0, %50,0 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 33,5 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,479$ ). Başarısız işlemlerde APC+MTR uygulananlarda 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100,0, %100,0, %0,0 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 40,0 hafta), KE uygulananlarda sırasıyla %80,0, %80,0, %57,1 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 79,0 hafta) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,198$ ).

Başarılı işlemlerde APC+MTR uygulananlarda 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %97,2, %85,8, %63,5 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 75,6 hafta), KE uygulananlarda %95,2, %69,0, %17,9 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 38,5 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı, APC+MTR uygulanan hastalarda başarılı işlem yapılmışsa yaşam süresi anlamlı olarak uzun olarak izlendi ( $p=0,001$ 'den küçük). KT veya RT almayan grupta APC+MTR uygulananlarda 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık yaşam süresi oranları sırasıyla %100,0, %85,7, %71,4 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 97 hafta), KE uygulananlarda sırasıyla %93,7, %87,5, %25 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 51,9 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,248$ ). KT ve ya RT alan grupta APC+MTR uygulananlarda 6 hafta, 3 ay ve 1 yıllık yaşam süresi oranları sırasıyla %96,5, %86,2, %59,1 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 67,6 hafta), KE uygulananlarda sırasıyla %91,7, %63,9, %25,8 olarak (%95 güven aralığında ortalama yaşam süresi 43,7 hafta) saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, KT veya RT alan grupta APC+MTR uygulananlarda toplam yaşam süresi daha uzun saptandı ( $p=0,041$ ) (Tablo 17).

Tablo 17: Girişimsel işlemlerde toplam sağkalıma etkisi olabilecek özellikler

| Toplam Sağkalım        | Sağkalım Hızları % |         |          | Ortalama Yaşam Süresi<br>(%95 Güven Aralığı) | Log-Rank | p-değeri         |
|------------------------|--------------------|---------|----------|----------------------------------------------|----------|------------------|
|                        | 6 Hafta            | 3 Aylık | 1 Yıllık |                                              |          |                  |
| <b>İşlem Tipi</b>      |                    |         |          |                                              | 5,66     | <u>0,017</u>     |
| APC+MTR                | 97,3               | 86,2    | 61,1     | 74,1 (52,5-95,7)                             |          |                  |
| KE                     | 92,3               | 71,1    | 25,2     | 46,7 (33,1-60,4)                             |          |                  |
| <b>Evre 3B</b>         |                    |         |          |                                              | 8,02     | <u>0,005</u>     |
| APC+MTR                | 94,4               | 88,5    | 65,5     | 82,3 (52,4-112,2)                            |          |                  |
| KE                     | 96,1               | 73,1    | 13,7     | 36,2 (27,1-45,4)                             |          |                  |
| <b>Evre 4</b>          |                    |         |          |                                              | 0,38     | 0,536            |
| APC+MTR                | 100,0              | 83,3    | 55,6     | 64,4 (37,7-91,2)                             |          |                  |
| KE                     | 87,5               | 70,8    | 33,3     | 53,9 (30,8-76,9)                             |          |                  |
| <b>Kendi Evresi</b>    |                    |         |          |                                              | 0,50     | 0,479            |
| APC+MTR                | 100,0              | 100,0   | HY       | HY                                           |          |                  |
| KE                     | 100,0              | 50,0    | 50,0     | 33,5 (0,0-77,6)                              |          |                  |
| <b>Başarısız İşlem</b> |                    |         |          |                                              | 1,66     | 0,198            |
| APC+MTR                | 100,0              | 100,0   | HY       | 40,0 (40,0-40,0)                             |          |                  |
| KE                     | 80,0               | 80,0    | 57,1     | 79,0 (33,8-124,1)                            |          |                  |
| <b>Başarılı İşlem</b>  |                    |         |          |                                              | 10,52    | <u>&lt;0,001</u> |
| APC+MTR                | 97,2               | 85,8    | 63,5     | 75,6 (53,3-97,8)                             |          |                  |
| KE                     | 95,2               | 69,0    | 17,9     | 38,5 (27,2-49,7)                             |          |                  |
| <b>KT veya RT Yok</b>  |                    |         |          |                                              | 1,33     | 0,248            |
| APC+MTR                | 100,0              | 85,7    | 71,4     | 97,0 (19,8-174,3)                            |          |                  |
| KE                     | 93,7               | 87,5    | 25,0     | 51,9 (25,7-78,2)                             |          |                  |
| <b>KT veya RT Var</b>  |                    |         |          |                                              | 4,18     | <u>0,041</u>     |
| APC+MTR                | 96,5               | 86,2    | 59,1     | 67,6 (49,1-86,1)                             |          |                  |
| KE                     | 91,7               | 63,9    | 25,8     | 43,7 (29,1-58,2)                             |          |                  |

## TARTIŞMA

Çalışmamızda malign hava yolu darlıklarında erken hava yolu açıklığı sağlamada yeni bir yöntem olan kriyoekstraksiyon yöntemini APC+MTR yöntemi ile karşılaştırarak avantaj, dezavantajlarını bulmak ve kullanılabilirliğini ortaya koymayı hedefledik.

Çalışmanın retrospektif olmasına ve işlemler öncesi hastalara randomizasyon yapılmamasına rağmen malign hava yolu darlığı nedeniyle girişimsel bronkoskopi endikasyonu konarak işleme alınan hastaların genel özelliklerinin birbirine benzemesi nedeniyle APC+MTR kolundaki hastalarla Kriyoekstraksiyon kolundaki hastalar benzer özellikler gösteriyorlardı. İki grup hasta arasında yaş, cinsiyet, patolojik tanı, hastalık evreleri, işlem öncesi kemoterapi ve/veya radyoterapi almış olmaları, total atelektazi varlığı, hastalık başlangıcından girişimsel bronkoskopik tedavi uygulanana kadar geçen süre gibi çalışma sonucunu etkileyebilecek özellikler açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Malign hava yolu darlıklarında girişimsel bronkoskopik yöntemlerle semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması birincil amaçtır. Yaşam süresinin uzatılması ise ikinci planda yer almaktadır. Santral malign hava yolu darlıklarında semptomlar, hava yolu çapı normalin %50'sinin altına indiğinde görülmektedir. Bu nedenle %50'den fazla hava yolu darlığı yaratan malign tümörler girişimsel bronkoskopi endikasyonu olarak belirlenmiştir (21). Girişimsel bronkoskopik işlemlerde hava yolunun %50'den fazla genişletilmesi peroperatif başarı olarak değerlendirilmektedir (44,76). Çalışmamızda girişimsel işlem sonrası malign hava yolu darlığı bulunan bronşun olması gereken normal çapına göre %50'den fazla genişlemesi ve distalinde sağlam bronşların izlenmesi işlem başarısı olarak kabul edildi. %50'den az genişletmeler ve/veya darlık distalinde sağlam bronşa ulaşamamak işlem başarısızlığı olarak değerlendirildi.

Girişimsel işlem öncesi (preoperatif) hasta özelliklerinin işlem başarısına etkileri açısından APC+MTR yöntemiyle KE yöntemi karşılaştırıldığında başarılı işlemi öngörecektir bir yöntem seçme kriteri belirlenemedi. İşlem öncesi KT ve/veya RT almış olmak, total atelektazinin varlığı, işlem öncesi çekilen BT'de tümörün



endoluminal boyutu iki yöntem karşılaştırıldığında başarı olasılıklarını etkilemiyordu. Kullanılan yöntemden bağımsız olarak başarılı işlemlerde 3,0 cm ölçülen tümör boyutuyla karşılaştırıldığında başarısız işlemlerde tümör boyutu (4,5 cm) anlamlı olarak uzundu. Lazer yöntemiyle yapılan çalışmalarda santral, endobronşiyal ekzofitik, boyutu 4 cm'den kısa ve distal endobronşiyal lümeni görülebilen lezyonlarda lazer tedavisi ile başarı oranı %90'ın üzerinde bulunmuştur (10,85,86). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde APC+MTR ve KE yöntemlerinde 4,5 cm lik endobronşiyal lezyon varlığı işlem başarısını anlamlı olarak düşürüyordu.

Girişimsel işlem sırasında (peroperatif) hasta özelliklerinin işlem başarısına etkileri açısından APC+MTR yöntemiyle KE yönteminin karşılaştırıldığında APC+MTR yönteminin %97,3'lük açma başarısıyla KE yöntemine göre (%80,8) anlamlı derecede üstün olduğunu belirledik ( $p=0,023$ ). Elektrokoter, Lazer, APC gibi sıcak yöntemler iyi hemostaz sağladıkları için obstrüksiyon yapan tümörlerde mekanik tümör rezeksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Bu yöntemlerin mekanik tümör rezeksiyonu ile kombine edilmesi tek başlarına kullanılmalarından daha başarılı sonuçlar vermektedir. Tek başına APC yöntemi kullanıldığında malign hava yolu darlığını açma başarısı %54-91 arasında değişkenlik gösterirken, APC+MTR yönteminin açma başarısı %96 oranlarına ulaşmaktadır (30,44,88,89). Son yıllarda APC+MTR yöntemi malign endobronşiyal ekzofitik darlıkları açmada en iyi yöntem olarak tanımlanmaktadır (30). Çalışmamızda APC+MTR yöntemi ile malign endobronşiyal ekzofitik darlıklarda %97,3 lük açma başarısı elde ettik. Bu değer literatürle uyumluydu. KE yönteminde ise yapılan çalışmalarda malign endobronşiyal ekzofitik darlıkları açma başarısı %72-91 arasında değişiyordu (76,77,87). Çalışmamızda bu değeri literatürle uyumlu (%80,8) bulduk. Çalışmamızda malign hava yolu darlıklarında hava yolu açıklığı sağlamak için APC+MTR yönteminin tercih edilmesi gerektiği sonucuna varıldı. KE yönteminin APC+MTR yöntemi kadar açma başarısı göstermese de hızlı hava yolu açıklığı sağlamada MTR (%76), EC (%88-89), APC (%54-91), L (%50-80) gibi diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında kullanılabilir bir yöntem olduğu düşünüldü.

İşlem sırasında değerlendirilen bir özellik de tümörün darlığın bulunduğu alandan bronş distaline doğru uzanım göstermesinin açma başarısına etkisidir.

Distal bronş tutulumu olması KE yönteminde APC+MTR yöntemine göre açma başarısını anlamlı olarak düşürüyordu ( $p=0,017$ ). KE yönteminde açma başarısızlığıyla sonlanan işlemlerin tamamında distal bronş tutulumu mevcuttu. APC+MTR yöntemi için distal bronş tutulumu olması açma başarısını etkilemezken, KE yönteminde görülen açma başarısızlığı daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu bulundu (76,87). Peroperatif distal bronş tutulumu olan tümörlerde KE yöntemi kullanılmaması gerektiği sonucuna varıldı.

İşlem sırasında değerlendirilen özelliklerden obstrüksiyonun derecesi APC+MTR yöntemi ve KE yöntemi arasında açma başarısı açısından fark yaratmıyordu. Obstrüksiyonun tam veya parsiyel olması iki yöntemin de açma başarılarını etkilemiyordu. Bu bulgular literatürle uyumluydu (87).

Girişimsel işlem sırasında işlem sonlandırmayı gerektirecek komplikasyon görülme olasılığı ve çeşitliliği açısından APC+MTR yöntemiyle KE yöntemi arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda işlem sonlandırmayı gerektirecek komplikasyonlar kanamalar ve kardiyovasküler sistem komplikasyonlarıdır. Görünür alandan kaynaklanan kanamaları %100 durdurma başarısı gösteren APC cihazı endobronşiyal ekzofitik darlıkları açma işleminde kullandığımız yöntemin (APC+MTR) bir parçası olduğu için işlemler sırasında kanama komplikasyonunun düşük olması beklenen bir durumdur (50). KE yönteminde ise aşırı soğuk, uygulanan dokuda, donarak probun ucuna yapışan alanla donmayan alan arasındaki sınır bölgede vazokonstrüksiyon ve kapiller mikrotrombüslere neden olur. Bu etki nedeniyle KE yönteminde kanama komplikasyonunun az olduğu düşünülmektedir (73).

Kanama komplikasyonu için 4 dereceli skorlama sistemi kullanılmıştır (77).

- 1) Yok: Kanama olmaması veya aspirasyonla duran kanama olması
- 2) Hafif kanama: Soğuk serum fizyolojik (+4 °C) veya adrenalin + serum fizyolojik (1/10000) instilasyonu ile duran kanama,
- 3) Orta dereceli kanama: Bronş blokürü veya APC ile duran kanama
- 4) Ciddi kanama: Kan transfüzyonu, vazopressör kullanımı, kurtarıcı cerrahi işlem gerektiren veya ölümle sonuçlanan kanama



Kanama olmaması veya hafif kanama olması neredeyse her girişimsel işlemde görüldüğünden ve işlem durdurmayı gerektirmediğinden çalışmamıza alınmamıştır.

Çalışmamızda işlem durdurmayı gerektirecek orta dereceli kanama komplikasyonu APC+MTR kolunda %10,8, KE kolunda %17,3 oranında görülmüş ve her ikisinde de kanamalar APC yöntemi ile durdurulmuştur. Yapılan çalışmalarda APC veya APC+MTR yöntemlerinde hiç orta dereceli kanama komplikasyonu yayınlanmamıştır (44,50,88). Bu durum APC kullanılan yöntemlerde hava yolu açıklığı sağlamada kullanılan aletle, orta dereceli kanamayı durdurmada kullanılan aletin aynı olması nedeniyle oluşan orta dereceli kanamaların işlem sırasında komplikasyon olarak kaydedilmediğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da APC+MTR yönteminde orta dereceli kanamalar APC ile kolaylıkla durdurulmuş ve işlem sonlandırmayı gerektirse de işlem başarısızlığıyla sonuçlanmamıştır. KE yönteminde ise APC ile durdurulan orta dereceli kanamalar yayınlarda %8-25 oranında görülmektedir (76,77,87). Bizim serimizdeki oran da (%17,3) yayınlarla uyumludur. APC+MTR yöntemiyle karşılaştırıldığında her ne kadar istatistiksel anlamlı orta derecede kanama komplikasyonu oluşturmada da KE yönteminde görülen yüksek oranda orta dereceli kanamalar ancak APC cihazı ile durdurulabildiğinden girişimsel bronkoskopi biriminde tek başına kriyoterapi cihazı girişimsel işlem yapmak için yeterli değildir. Birimde mutlaka hemostaz sağlayacak bir cihaz örneğin APC cihazı da olmalıdır.

Çalışmamızda ciddi kanama APC+MTR kolunda hiç görülmezken KE kolunda %3,8 oranında görülmüştür. İki yöntem arasında ciddi kanama gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur. Ciddi kanama nedeniyle kurtarıcı cerrahi işlem ihtiyacı ya da işlem sırasında ölüm görülmemiştir. KE yönteminde gelişen iki ciddi kanamada hastalar çift lümenli endotrakeal tüple entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyona alınmış, yoğun bakımda kan transfüzyonları ve medikal tedavileri yapılmış, 24 saat invaziv mekanik ventilatörde takip edildikten sonra ameliyathanede ekstübe edilerek kanamaları APC ile kontrol altına alınmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da KE yöntemiyle oluşabilecek ciddi

kanamaların klinisyenler için korkutucu olabileceği düşünülmektedir. Literatürde KE yöntemiyle oluşan ciddi kanama hiç yayınlanmamıştır (76,77,87).

Kardiyovasküler sistem komplikasyonlarında APC+MTR yöntemiyle KE yöntemi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. APC+MTR yönteminde işlem sırasında her birinden birer tane olmak üzere operasyon şartlarında düzeltilemeyen aritmi (%2,7), vazopressör ihtiyacı olan hipotansiyon (%2,7) ve gliserol trinitrat ile kontrol edilemeyen hipertansiyon (%2,7) gelişmiş, KE yönteminde ise 3 (%5,8) hastada operasyon şartlarında düzeltilemeyen aritmi gelişmiş ve işlemlere son verilmiştir. Hava yolu darlıklarına APC yöntemiyle müdahale edilen 389 hastalık bir seride %6,2 oranında aritmi saptanmış ve bu değer çalışmamızdaki aritmi görülme sıklığı ile uyumlu bulunmuştur. İşlem sonrası kardiyoloji konsültasyonları ve uygun ilaçlarla tüm hastalar stabil hale gelmişlerdir. İşlem sonlandırmayı gerektiren kardiyovasküler yan etkilerin hiç birisi işlem başarısızlığıyla sonuçlanmamıştır. İşlem sonlandırmayı gerektirse de işlem başarılarına etkisi olmadığından, az sayıda görülmelerinden ve işlem sonrası kolayca kontrol edilebilmelerinden dolayı bir çalışma dışında yayınlarda kardiyovasküler sistem yan etkilerinden söz edilmemektedir. Hava yolu darlıklarına APC yöntemiyle müdahale edilen 389 hastalık bir seride %6,2 oranında aritmi saptanmış ve bu değer çalışmamızdaki aritmi görülme sıklığı ile uyumlu bulunmuştur (44,50,76,77,87-89).

Total atelektazi oluşturan ana bronş tam tıkanmalarının, hem etkilediği sahanın fazlalığı, hem de elimizdeki mevcut tetkik yöntemleriyle tıkanıklık arkasındaki bronş sisteminin sağlık durumu hakkında pek az ön bilgi sahibi olabilmemiz nedeniyle işlem komplikasyonlarını arttırması beklenmektedir. Yayınlardaki en geniş seriyi içeren malign obstrüktif atelektazilere APC+MTR ve kriyoterapi ile girişimsel bronkoskopi yapılmış bir çalışmada %3,4 ciddi kanama ve %0,8 ölüm bildirilmiştir (90). Çalışmamızda total atelektazinin varlığı APC+MTR yöntemiyle KE yöntemi arasında komplikasyon gelişme riski açısından istatistiksel anlamlı bir fark yaratmıyordu ( $p=1,000$ ).

Çalışmamızda başarılı işlemlerden sonra açılan hava yollarının 6 hafta süreyle açık kalma olasılıkları arasında APC+MTR yöntemiyle KE yöntemi arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,460$ ). APC+MTR yönteminde %86,1, KE

yönteminde ise %92,9 oranında 6 hafta süreyle hava yolları açık kalıyordu. Yapılan prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada 5 farklı yöntemde 6 hafta açık kalma olasılıkları MTR %0, L %60, APC %72, L+MTR %72, APC+MTR %70 olarak bulunmuştur (30). Çalışmada tek başına MTR uygulandığında 6 hafta sonunda tüm hastalarda restenoz oluşmuştur. Yaklaşık yüz yıldır endobronşiyal ekzofitik malign tümörlere müdahale yöntemi olarak bilinmesine rağmen MTR'nun sık kullanılmamasının nedenlerinden biri de erken restenozdur. APC+MTR yöntemimizdeki 6 hafta açık kalma oranı literatürle uyumluydu. KE yöntemimizdeki %92,9 değeri çalışmamızda (istatistiksel olarak anlamlı farkı olmasa da) diğer tüm hızlı hava yolu açıklığı sağlayan yöntemlerdeki 6 hafta açık kalma oranlarından daha yüksek bir değer olarak bulundu. KE yönteminde yöntem gereği kriyoprobun kriyo adheziv etkisinden faydalanarak hızlı debulking işlemi yapıyor olsak da işlem sırasında kriyoprobun rezidü duvar lezyonları üzerine kriyoterapi etkisi yapmış olabileceği, bu sayede tümörlerde geç büyümeye neden olabileceği ve bu nedenle açılan hava yolunun 6 hafta açık kalma olasılığının diğer yöntemlerdekinden daha fazla olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda başarılı işlemlerden sonra APC+MTR yöntemiyle KE yöntemi arasında restenoz oranları ve restenoza kadar geçen süre arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. APC+MTR yönteminde %22,2, KE yönteminde %35 oranında restenoz saptadık. Yapılan çalışmalarda KE yönteminde restenoz oranı %17,2-28,0 olarak bulunmuştur (76,87). Çalışmamızda restenoza kadar geçen süreler APC+MTR yönteminde ortalama 14 (3-71) hafta, KE yönteminde ise ortalama 17 (2-112) haftaydı. Yapılan bir çalışmada KE yönteminde restenoza kadar geçen süre ortalama 20 (4-104) hafta bulunmuştur (87). Yayınlarda girişimsel bronkoskopik işlemlerde ortalama fayda süresi 2-3 ay (8-12 hafta) olarak belirtilmektedir (87,91). Çalışmamızdaki ortalama değerler literatürle uyumluydu.

Restenoz gelişmesini engelleme etkisi olabilecek tedavilerden işlem sonrası KT ve/veya RT alma oranları açısından iki grup arasında fark yoktu. İşlem sonrası KT ve/veya RT verilmesinin restenoz gelişmesi üzerine etkisine bakıldığında; işlem sonrası ek tedavi verilmesinin iki yöntem arasında restenoz gelişmesini engelleyici istatistiksel anlamlı bir farkının olmadığı bulundu ( $p=0,234$ ). Yayınlarda işlem

sonrası KT ve/veya RT verilmesinin restenoz oranlarını azalttığı yönünde bir bilgiye rastlanmadı. Literatürde başarılı girişimsel bronkoskopik işlemlerden sonra KT ve/veya RT verilmesinin restenoza kadar geçen süreyi uzattığı belirtilmektedir (91, 92). Çalışmamızda bu süreyi hesaplamadık.

Çalışmamızdaki sağ kalım analizlerinde işlem sonrası sağ kalım ve toplam sağ kalım değerlendirildi. Kullanılan yöntemlerden bağımsız olarak, işlem başarısının işlem sonrası ve toplam sağ kalıma etkisi olmadığını bulduk. Akciğer kanserlerinde girişimsel bronkoskopik yöntemlerdeki başarılı hava yolu açma işlemlerinin tek başına toplam sağ kalımı arttırmadığı bilinmektedir. Çalışmamızdaki veri literatürle uyumluydu (12,21,29,51,93)

Kullanılan yöntemlerden bağımsız olarak işlem sonrası KT ve/veya RT verilmesinin işlem sonrası ve toplam sağ kalıma etkisi olmadığını bulduk ancak başarısız işlemlerden sonra KT ve/veya RT verilmesinin işlem sonrası sağ kalıma etkisi olmazken, başarılı işlemlerden sonra KT ve/veya RT verilmesi işlem sonrası sağ kalımı anlamlı derecede uzatıyordu (14,9 haftaya karşılık 30,8 hafta,  $p=0,042$ ). Literatürde tek yöntemle yapılmış başarılı işlemlere eklenen KT ve/veya RT'nin tek başına aynı yöntemle yapılan işlemlere göre ortalama yaşam süresini uzattığı yönünde yayınlar mevcuttur (92,94,95). Çalışmamızdaki bulgularla hava yolu açma işlemi başarılı ise devam tedavisi olarak KT ve/veya RT verilmesi gerektiği sonucuna vardık.

Çalışmamızda total atelektazinin varlığı hem işlem sonrası hem de toplam sağ kalım süresini anlamlı olarak kısaltıyordu ( $p=0,023$ ,  $p=0,002$ ). Total atelektazisi olmayan hastaların işlem sonrası 1 yıllık sağ kalım olasılığı %26,7 ve ortalama yaşam süreleri 34,9 haftayken (%95 güven aralığı 24,9-44,8), total atelektazisi olan hastalardan işlem sonrası 1 yıl yaşayan yoktu ve ortalama yaşam süreleri 18,8 hafta (%95 güven aralığı 13,7-24,0) ile sınırlıydı. Toplam sağ kalım açısından bakıldığında; total atelektazisi olmayan hastaların 1 yıllık sağ kalım olasılığı %52 ve ortalama yaşam süreleri 72,1 haftayken (%95 güven aralığı 53,3-90,6), total atelektazisi olan hastalarda 1 yıllık sağ kalım olasılığı %22,5 ve ortalama yaşam süreleri 37,8 hafta (%95 güven aralığı 28,3-47,2) olarak bulundu. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kullanılan TNM sınıflamasının en önemli özelliği benzer sağ kalım oranlarına sahip tümör, nodül ve metastaz gruplarının

aynı evreye alınmasıdır. T ye bağılı sınıflamada T arttıkça evre artmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Total atelektazi varlığı mevcut TNM sınıflamasında tümör çapından bağımsız olarak T3 tümörler arasında yer almaktadır (96). Çalışmamızda (literatürle uyumlu olarak) total atelektazi varlığı hem işlem sonrası hem de toplam sağ kalım süresini anlamlı olarak kısaltıyordu ve küçük hücre dışı akciğer kanserleri için kötü prognostik faktördü.

APC+MTR ve KE yöntemlerinin sağ kalım üzerine etkilerini karşılaştırdığımızda,

1) APC+MTR yöntemi uygulanan hastalar, KE yöntemi uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun yaşıyorlardı (74,1 haftaya 46,7 hafta,  $p=0,017$ ).

2) APC+MTR yöntemi uygulanan ve işlem sonucu başarılı olan hastalar, KE yöntemi uygulanan ve işlem sonucu başarılı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun yaşıyorlardı (75,6 haftaya 38,5 hafta,  $p<0,001$ ). İşlem sonucu başarısız olan hastalarda iki yöntemin sağ kalım süreleri arasında fark yoktu ( $p=0,198$ )

3) Evresi 3B olan ve APC+MTR yöntemi uygulanan hastalar, evresi 3B olan ve KE uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun yaşıyorlardı (82,3 haftaya 36,2 hafta  $p=0,005$ ). Evre 4 hastalarda ise iki yöntemin sağ kalım süreleri arasında fark yoktu ( $p=0,536$ ).

4) APC+MTR yöntemi uygulanan ve işlem sonrası KT ve/veya RT verilen hastalar, KE yöntemi uygulanan ve işlem sonrası KT ve/veya RT verilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun yaşıyorlardı (67,6 haftaya 43,7 hafta,  $p=0,041$ ). KT ve/veya RT verilmeyen hastalarda ise iki yöntemin sağ kalım süreleri arasında fark yoktu ( $p=0,248$ )

Malign hava yolu darlığı olan hastalarda ölüm %40 oranında lokal hastalığın progresyonuyla oluşmaktadır (5). APC+MTR yapılan lokal ileri (evre 3B), işlem sonucu başarılı olan ve işlem sonrası KT ve/veya RT verilen hastalarda KE yöntemi uygulanan hastalara göre anlamlı uzun sağ kalım süreleri, APC+MTR yöntemi ile lokal tümör kontrolünün (KE yöntemine göre) daha iyi sağlandığını düşündürmektedir.



## SONUÇ

Malign endobronşiyal ekzofitik hava yolu darlığı olan hastalarda, erken hava yolu açıklığı sağlamada kullanılan, argon plazma koagülasyon+mekanik tümör rezeksiyonu (APC+MTR) yöntemi ile kriyoekstraksiyon (=kriyorekanalizasyon) (KE) yönteminin avantajları, dezavantajları, başarı oranları, komplikasyon sıklığı, restenoz oranları ve sağ kalıma etkileri karşılaştırılmıştır.

APC+MTR yöntemiyle 37 hastanın 36'sında (%97,3), KE yöntemiyle 52 hastanın 42'sinde (%80,8) açma başarısı sağlandı. Malign endobronşiyal ekzofitik hava yolu darlıklarını açmada APC+MTR yöntemi KE yönteminden daha başarılı bulundu ( $p=0,023$ ).

Tümörün bulunduğu bronşun distaline doğru invazyon yapmış olması APC+MTR yönteminde 20 darlığın 19'unda (%95,0) açma başarısı gösterirken, KE yönteminde 29 darlığın sadece 19'unda (%65,5) açma başarısıyla sonlandı. Distal bronş tutulumu olan tümörlerde APC+MTR yönteminin açma başarısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,017$ ).

APC+MTR yöntemi ve KE yöntemini karşılaştıran analizlerde işlem öncesi total atelektazinin varlığı ( $p=0,210$ ), KT ve /veya RT almış olmak ( $p=0,227$ ), toraks BT'de tümörün endobronşiyal uzunluğu ( $p=0,984$ ), işlem sırasında endobronşiyal obstrüksiyonun tam ( $p=0,122$ ) veya parsiyel olması ( $p=0,243$ ), iki yöntemin işlem başarıları arasında fark yaratmıyordu. İşlem komplikasyon çeşitleri ve oranları ( $p=0,381$ ), işlem sonrası restenoz oranları ( $p=0,262$ ) ve restenoza kadar geçen süreler ( $p=0,494$ ) açısından iki yöntem arasında fark olmadığını bulundu.

Total atelektazinin varlığı, iki yöntem arasında endobronşiyal ekzofitik darlıkları açma başarısı ( $p=0,210$ ) ve komplikasyon oranları ( $p=1,000$ ), açısından fark yaratmıyordu. Total atelektazinin varlığı toplam sağ kalımı azalttığı için kötü prognostik faktördü ( $p=0,002$ ).

Kullanılan yöntemden bağımsız olarak toraks BT'de ölçülen endobronşiyal tümör uzunluğu 4,5 cm olan hastalarda girişimsel bronkoskopik işlemlerde başarısızlık olasılığı artıyordu ( $p=0,036$ ). Başarılı işlemlerden sonra KT ve /veya RT vermek işlem sonrası sağ kalımı arttırıyordu ( $p=0,042$ ). Kullanılan yöntemlerin

endobronşiyal ekzofitik darlıkları açma başarısının toplam sağ kalıma etkisi olmadığını bulduk ( $p=0,260$ ).

Çalışmamızda KE yönteminin APC+MTR yöntemine üstün olduğu herhangi bir veri saptanmadı. KE yöntemi APC+MTR yöntemi kadar açma başarısı göstermese de hızlı hava yolu açıklığı sağlamada Mekanik tümör rezeksiyonu (%76), Elektrokoter (%88-89), APC (%54-91), Lazer (%50-80) gibi diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında kullanılabilir bir yöntem olduğu sonucuna varıldı. KE yöntemi distal bronş tutulumu olan tümörlerde kullanılmamalıdır. Orta dereceli (%17,3) ve ciddi (%3,8) kanamalara sebep olabileceğinden yanında hemostaz sağlayacak bir cihaz olmadan tek başına girişimsel bronkoskopi işlemlerinde kullanılmamalıdır.

APC+MTR yöntemi malign hava yolu darlıklarına müdahalede hava yolu açıklığı sağlama başarısı, distal bronş tutulumu olan tümörlerdeki açma başarısı ve lokal tümör kontrolünün daha iyi olduğunu düşündüren anlamlı sağkalım sonuçlarıyla KE yöntemine üstündür. Malign endobronşiyal ekzofitik hava yolu darlıklarında hava yolu açıklığı sağlamak için APC+MTR yöntemi tercih edilmelidir.



## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The World Health Statistics 2012. Geneva: WHO Pres; 2012: 34-37
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 2010;127:2893-2917
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10-29
4. Lam S: Photodynamic therapy. In: Beamis Jr JF, et al. eds. *Interventional Pulmonary Medicine*. New York: Marcel Dekker; 2004:271-85
5. Ginsberg RJ, Vokes EE, Ruben A. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, et al. eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:858-911.
6. Noppen M, Meysman M, D'Haese J, Schlessers M, Vincken W. Interventional bronchoscopy: 5-year experience at the Academic Hospital of the Vrije Universiteit Brussel (AZ-VUB). *Acta Clin Belg* 1997;52:371-380.
7. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120-129
8. Lippman SM, Hong WK. Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:691-694
9. Sheski FD, Mathur PN. Endoscopic treatment of early-stage lung cancer. *Cancer Control* 2000;7:35-44
10. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996; 110: 1536-42

11. Cortese DA, Edell ES, Kinsey JH. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 595–602
12. Desai SJ, Mehta AC, VanderBrug MS, Golish JA, Ahmad M. Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma. *Chest* 1988; 94: 939–944.
13. Wood DE. Management of malignant tracheobronchial obstruction. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 621–642.
14. Barach AL. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea. *Ann Intern Med* 1935; 9: 739–765.
15. Hollingsworth HM. Wheezing and stridor. *Clin Chest Med* 1987; 8: 231–240.
16. Geffin B, Grillo HC, Cooper JD, Pontoppidan H. Stenosis following tracheostomy for respiratory care. *JAMA* 1971; 216: 1984–8.
17. Dumon JF, Shapshay S, Bourcereau J, et al. Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest* 1984; 86: 163–168.
18. Prakash UBS. Advances in bronchoscopic procedures. *Chest* 1999; 116: 1403–8
19. Gorden JA, Wood DE. Rigid bronchoscopy. In: Simoff MJ, et al. eds. *Thoracic Endo-scopy*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2006: 121–133
20. Miyazawa T, Miyazu Y, Iwamoto Y. Interventional Flexible Bronchoscopy. In: Beamis Jr JF, et al. eds. *Interventional Pulmonary Medicine*. New York: Marcel Dekker; 2004: 33–48
21. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2002; 19: 356–373.
22. Shah H, Garbe L, Nussbaum E, et al. Benign tumors of the tracheobronchial tree. Endoscopic characteristics and role of laser resection. *Chest* 1995; 107: 1744–51.

23. Sutedja TG, Schreurs AJ, Vanderschueren RG, Kwa B, vd Werf TS, Postmus PE. Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. *Chest* 1995;107(2): 556–558.
24. Endo C, Miyamoto A, Sakurada A, et al. Results of long-term follow-up of photodynamic therapy for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *Chest* 2009; 136(2): 369-75
25. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2003; 123: 176–180
26. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 15;165(6): 832-7.
27. McWilliams A, Lam B, Sutedja T. Early proximal lung cancer diagnosis and treatment *Eur Respir J* 2009; 33: 656–665
28. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 2003; 123: 1693–717.
29. Wahidi MM, Herth FJF, Ernst A. State of the art: Interventional pulmonology. *Chest* 2007; 131: 261–74.
30. Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Relief of malignant airway obstruction: A prospective and randomised comparison of five different endoscopic techniques. *Chest* 2005; 128 (4): 209
31. Sevinç Ç. Endobronşial Mekanik Dilatasyon. In *Bronkoskopi*. Ed. Metintas M. Poyraz Yayıncılık, Ankara, 2008; 355-62
32. Mathisen DJ, Grillo HC. Endoscopic Relief of Malignant Airway Obstruction. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 469-475

33. Diaz-Jimenes JP, Rodriguez AN. Laser Bronchoscopy for malignant disease. In Interventional Pulmonary Medicine. Lung Biology in Health and disease. Ed. Beamis JF, Marthur P, Mehta AC. Markel Deccer. New York, Basel 2004:89-126
34. Altın S. Lazer Bronkoskopi. In Bronkoskopi Ed. Metintas M. Poyraz Yayıncılık, Ankara, 2008: 249-67
35. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, et al. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. Eur Respir J 2006; 27: 1258-71
36. Taci-Hoca N. Elektrokoter. In Bronkoskopi ed. Metintas M. Poyraz Yayıncılık, Ankara, 2008; 299-307
37. Machado RF, Saad CP, Mehta AC, Coulter TD. Endobronchial electrosurgery. In Interventional Pulmonary Medicine. Lung Biology in Health and Disease. Ed. Beamis JF, Marthur P, Mehta AC. Markel Deccer. New York, Basel 2004:167-79
38. Moğulkoç N. Brakiterapi. In Bronkoskopi Ed. Metintas M. Poyraz Yayıncılık, Ankara, 2008; 277-88
39. Nori D, Ravi A, Parikh S, Poli JM. Endobronchial Brachytherapy. In Interventional Pulmonary Medicine. Lung Biology in Health and Disease. Ed. Beamis JF, Marthur P, Mehta AC. Markel Deccer. Newyork, Basel 2004; 181-202
40. Ost D. Photodynamic therapy for endobronchial tumors: palliation and definitive therapy. Thoracic Endoscopy: Advances in Interventional Pulmonology. In. Simoff MJ, Sterman DH, Ernst A. Blackwell Massachusetts 2006; 155-66
41. Dalar L, Altın S. Endobronşial stentler ve uygulamaları. In Bronkoskopi Ed. Metintas M. Poyraz Yayıncılık, Ankara, 2008; 337-54
42. Ernst A. Stenting of tracheobronchial tree. Thoracic Endoscopy: Advances in Interventional Pulmonology. In. Simoff MJ, Sterman DH, Ernst A. Blackwell. Massachusetts 2006: 167-72

43. Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ, et al. The argon plasma coagulator. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002;55:807–10.
44. Reichle G, Freitag L, Kullmann HJ, et al. Argon plasma coagulation in bronchology: a new method--alternative or complementary? *Pneumologie* 2000;54:508–16.
45. Grund KE, Storek D, Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy. *Endosc Surg Allied Technol* 1994;2:42–6.
46. Sheski FD, Mathur PN. Endobronchial elektrosurgery: Argon plasma coagulation and electrocautery. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:367–74.
47. Sutedja G, Bolliger CT. Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation. In: Bolliger CT, Mathur PN, eds. *Interventional Bronchoscopy*. *Prog Respir Res*. Basel: Karger, 2000:120–32.
48. Platt RC. Argon plasma electrosurgical coagulation. *Biomed Sci Instrum* 1998;34:332–7.
49. Zaric B, Canak V, Milovancev A et al. Endoscopic argon plasma coagulation for the management of solid, centrally located lung cancer. *Arch Oncol* 2007;15:94–6.
50. Morice RC, Ece T, Ece F, Keus L. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest* 2001;119:781–7.
51. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta A. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1278–97.
52. Yasuo M, Tanabe T, Tsushima K et al. Endobronchial argon plasma coagulation for the management of postintubation tracheal stenosis. *Respirology* 2006;11:659–62.

53. Jabbardarjani H, Kiani A, Arab A, et al. Foreign body removal using bronchoscopy and argon plasma coagulation. *Arch Iran Med* 2010;13:150–2.
54. Schuurman B, Postmus PE, Van Mourik JC., et al. Combined use of autofluorescence bronchoscopy and argon plasma coagulation enables less extensive resection of radiographically occult lung cancer. *Respiration* 2004;71:410–1.
55. Vonk-Noordegraaf A, Postmus P, Sutedja TG. Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow up study. *Lung Cancer* 2003;39:49–53.
56. Göksel T. Argon plazma koagulasyon. In: Metintas M, ed. *Bronkoskopi*, Ankara: Poyraz yayıncılık, 2008:309–14.
57. Reddy C, Majid A, Michaud G, et al. Gas embolism following bronchoscopic argon plasma coagulation: a case series. *Chest* 2008;134:1066–9.
58. Breasted JH: *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago, University of Chicago Oriental Institute, vol 3, p 217.
59. Sanderson DR, Neel HB, Payne WS, Woolner LB: Cryotherapy of bronchogenic carcinoma. Report of a case. *Mayo Clin Proc* 1975;435–437.
60. Fahy GM, Saur J, Williams RJ: Physical problems with the vitrification of large biological systems. *Cryobiology* 1990;27:492.
61. Gage AA, Guest K, Montes M, Garuna JA, Whalen DA: Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 1985;22:175.
62. Rubinsky B, Ikeda M: A cryomicroscope using directional solidification for the controlled freezing of biological tissue. *Cryobiology* 1985; 22:55.
63. Forsyth M, Macfarlane DR: Recrystallisation revisited. *Cryo Lett* 1986;7:367.
64. Martino MN, Zaritsky NE: Ice recrystallisation in a model system and in frozen muscle tissue. *Cryobiology* 1989;26:138.

65. Morasso A, Gallo E, Massaglia GM, Onoscuri M, Bernardi V: Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis. *Chest* 1993;103:472.
66. Benson JW: Combined chemotherapy and cryosurgery for oral cancer. *Am J Surg* 1975;13:596.
67. Ikekawa S, Ishihara K, Tanaka S, Ikeda S. Basic studies of cryochemotherapy in a murine tumor system. *Cryobiology* 1985;22(5):477-83.
68. Eichler B, Savy FP, Melloni B, Germouty JD. De sobstruction tumorale Par cryothe'rapie souple. (Tumoral tracheobronchial deobstruction by cryoterapi using a flexible catheter). *Presse Med* 1988;17:2138-2139
69. Forest V, Peoc'h M, Campos L, Guyotat D, Vergnon JM. Effects of cryoterapi Orchemoterapy on apoptosis in anon-small-cell lung cancer xenografted into SCID mice. *Cryobiology* 2005;50:29-37
70. Schumann C, Mattfeldt T, Hetzel M, Hetzel J, Lepper PM. Improving the diagnostic yield of endobronchial biopsies by flexible cryoprobe in lung cancer-comparison of forceps and cryoprobe technique. *Eur Respir J* 2004;24(48):491
71. Vergnon JM. Cryothe'rapie endobronchique: Techniques et indications. (Endobronchial cryotherapy: techniques and indications). *Rev Mal Respir* 1999;16:619-623.
72. Homasson JP. Bronchoscopic cryotherapy. *Journal Bronchol* 1995;2:145-153
73. Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheabronchial disorders. *Clinics in chest medicine* 1995;16:427-443
74. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest*. 2001;120(1):26-31.
75. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006; 28:200-218



76. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, et al. Cryorecanalization: A new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127: 1427-31.
77. Schumann C, Hetzel M, Babiak AJ, et al. Endobronchial tumour debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(4):997-1000
78. Schumann C, Lepper PM, Barth TFE, et al. Successful immediate cryorecanalization of a simultaneous high-grade tracheal and bronchial stenosis as rare manifestations of bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):17-9
79. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, et al. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011; 66 (3): 10
80. Lee SH, Kim KT, Yi EJ, Son JS. Endoscopic cryosurgical resection of pulmonary hamartoma with flexible bronchoscopy. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;44:307-310
81. Nassiri AH, Dutau H, Breen D, et al. A multicenter retrospective study investigating the role of interventional bronchoscopic techniques in the management of endobronchial lipomas. *Respiration* 2008;75:79-84.
82. Rafanan AL, Mehta AC. Adult airway foreign body removal. *Clinics in Chest Medicine* 2001;22(2):319-330
83. Aktas Z, Gunay E, Taci Hoca N, ve arkadaşları. Endobronchial cryobiopsy or forceps biopsy for lung cancer diagnosis. *Ann Thorac Med*. 2010;5(4):242-6.
84. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J*. 2012;39(3):685-90
85. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL. Nd:YAG laser bronchoscopy: A five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest* 1988; 94: 15-21.

86. Kvale PA, Eichenhom MS, Radke JR, Miks V. YAG laser photoresection of lesions obstructing the central airways. *Chest* 1985; 87: 283-8.
87. Yılmaz A, Aktaş Z, Alici IO, ve arkadaşları. Cryorecanalization: Keys to success. *Surg Endosc.* 2012;26(10):2969-74. Epub 2012 May 19.
88. Crosta C, Spaggiari L, De Stefano A, et al. Endoscopic argon plasma coagulation for palliative treatment of malignant airway obstructions: early results in 47 cases. *Lung Cancer* 2001;33(1):75.
89. Jin FG, Mu DG, Chu DL, et al. Efficacy and safety of argon plasma coagulation in the treatment of obstructive tracheobronchial stenosis. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2008 Jun;30(6):462-4.
90. Wang H, Li D, Zhang N, et al. Clinical analysis of interventional bronchoscopy for the treatment of malignant obstructive atelectasis. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2011 Aug;14(8):653-9.
91. Bolliger CT, Probst R, Tschopp K, Solèr M, Perruchoud AP. Silicone stents in the management of inoperable tracheobronchial stenoses. Indications and limitations. *Chest* 1993;104:1653–1659.
92. Zaric B, Canak V, Milovancev A, et al. The effect of Nd:YAG laser resection on symptom control, time to progression and survival in lung cancer patients. *J BUON.* 2007;12(3):361-8.
93. Macha HN, Becker KO, Kemmer HP. Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection. A matched pair study. *Chest* 1994;105(6):1668-72.
94. Shea JM, Allen RP, Tharratt RS, Chan AL, Siefkin AD. Survival of patients undergoing Nd:YAG laser therapy compared with Nd:YAG laser therapy and brachytherapy for malignant airway disease. *Chest.* 1993;103(4):1028-31.
95. Vergnon JM, Schmitt T, Alamartine E, Barthelemy JC, Fournel P, Emonot A. Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer: preliminary results. *Chest* 1992;102:1436–1440

96. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):706-14.

