

Akciğer kanseri rezeksiyonunda tek istasyon N2 tespit edilmiş hastalarda cerrahi tedavi sonuçları

Surgical treatment results in patients detected to have single station N2 in lung cancer resection

Erkan Kaba¹, Berker Özkan², Serhan Tanju², Şükrü Dilege², Alper Toker²

¹İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, "tesadüfi N2" hastalarının ameliyat öncesinde neden tespit edilmediği ve hangi "tesadüfi N2" hastalarının sağkalımının daha iyi olduğu araştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında Ocak 2001-Kasım 2008 tarihleri arasında primer akciğer kanseri nedeni ile ameliyat edilen 597 hastadan tek istasyon mediastinal "tesadüfi N2" lenf nodu metastazı tespit edilen 32 hasta (26 erkek, 6 kadın; ort. yaş 63.5 yıl; dağılım, 30-77 yıl) çalışmaya dahil edildi. Hastalar metastatik lenf nodu istasyonlarına göre üç gruba ayrıldı: Grup 1: Aortikopulmoner (5 ve 6 numaralı) lenf nodlarında metastaz tespit edilmiş hastalar (n=5; %15.6), grup 2: inferior mediastinal (7, 8 ve 9 numaralı) lenf nodlarında metastaz tespit edilmiş hastalar (n=18; %56.2), grup 3: Superior mediastinal (2 ve 4 numaralı) lenf nodlarında metastaz tespit edilmiş hastalar (n=9; %28.2).

Bulgular: Tüm hastalar ve gruplar için sağkalım ve hastaliksız sağkalım sürelerini etkileyen faktörler ayrı ayrı analiz edildi. Tüm hastalarda iki ve beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla ortalama %50.0 ve %29 idi. Beş yıllık genel sağkalım oranı ve hastaliksız sağkalım oranı grup 1, 2 ve 3'te sırasıyla %40.0-%40.0, %33.3-%44.4 ve %22.2-%28.6 idi. Rezeke edilen lenf nodu sayısı ile metastatik lenf nodu sayısı arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda tesadüfi N2 oranı %5.3 idi. Böylece, doğru mediastinal diseksiyon yöntemleri ile gerçek patolojik evrelendirme yapılabilir. Bunun sonucunda, hastanın N durumu açısından doğru evrelendirilmesi ile sağkalım süresini artırmak için hastaya uygun adjuvan onkolojik tedavi sağlandı. Bu nedenle, doğru ameliyat sırası mediastinal evrelelendirmenin önemini vurgulamaktayız.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri; akciğer rezeksiyonu; mediastinal lenf nodu.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to investigate why "incidental N2" patients were not detected preoperatively and which "incidental N2" patients had superior survival.

Patients and methods: The study included 32 patients (26 males, 6 females; mean age 63.5 years; range, 30 to 77 years) detected to have single station mediastinal "incidental N2" lymph node metastasis out of 597 patients operated due to primary lung cancer in the Thoracic Surgery Department of Medical Faculty of Istanbul University between January 2001 and November 2008. Patients were separated into three groups with regard to metastatic lymph node stations: Group 1: patients detected to have metastasis in aorticopulmonary (numbers 5 and 6) lymph nodes (n=5, 15.6%), group 2: patients detected to have metastasis in inferior mediastinal (numbers 7, 8 and 9) lymph nodes (n=18, 56.2%), group 3: patients detected to have metastasis in superior mediastinal (numbers 2 and 4) lymph nodes (n=9, 28.2%).

Results: Factors effective on survival and disease-free survival durations were separately analyzed for all patients and groups. In all patients, two- and five-year general survival rates were mean 50.0% and 29.0%, respectively. Five-year general survival rate and disease-free survival rate for groups 1, 2, and 3 were 40.0%-40.0%, 33.3%-44.4%, and 22.2%-28.6%, respectively. A positive and statistically significant relationship was detected between the number of resected lymph nodes and the number of metastatic lymph nodes.

Conclusion: Incidental N2 rate was 5.3% in our study. Thus, actual pathological staging could be performed by correct mediastinal dissection methods. Consequently, with the correct staging in terms of N status of patient, suitable adjuvant oncologic treatment was provided to patient in order to increase the survival duration. For this reason, we emphasize the importance of correct intraoperative mediastinal staging.

Keywords: Lung cancer; lung resection; mediastinal lymph node.

Geliş tarihi: 23 Ocak 2018 **Kabul tarihi:** 22 Şubat 2018

İletişim adresi: Dr. Erkan Kaba, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, 34394 Şişli, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0532 - 605 78 37 e-posta: erkankaba@hotmail.com

Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanseri ilk sıradadır ve cerrahi tedavi en etkin tedavi yöntemidir. Primer küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'inde, T faktörü açısından komplet rezeksiyon yapılmış uzak organ metastazı olmayan hastalarda en önemli prognostik faktör mediastinal lenf nodu metastazıdır. Mediastinal lenf nodu metastazı pozitifliği saptanan cerrahi tedavi yapılmış hastaların yaşam sürelerindeki farklılıklar ameliyat edilebilirlik kriterlerinin doğru belirlenmesi için sürekli güncel çalışmalar yapma ihtiyacını doğurmuştur.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının da aynı taraf mediastinal veya subkarinal lenf nodlarında metastaz saptanmasına "N2" hastalık denir. Klastersky ve ark.,^[1] tek istasyon, intranodal yayılımı olmayan N2 hastalığı "minimal N2" olarak tanımlamışlardır. Ameliyat öncesi evreleme amaçlı yapılan invaziv veya noninvaziv işlemlerle N2 lenf nodu metastazı saptanmamasına rağmen ameliyat sırasında diseke edilen lenf nodlarında N2 lenf nodu metastazı tespit edilmesine "tesadüfi N2" denir.

Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında, Ocak 2001 - Kasım 2008 tarihleri arasında primer akciğer kanseri nedeni ile ameliyat edilen 597 hastadan tek istasyon mediastinal "tesadüfi N2" lenf nodu metastazı tespit edilen 32 hastanın sonuçları incelendi.

Bu çalışmada, nedenleri açısından, "tesadüfi N2" hastaların ameliyat öncesi neden tespit edilmediği ve sonuçları açısından, hangi "tesadüfi N2" hastaların sağkalımının daha iyi olduğu ve nedenleri araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi

Bu çalışmada, primer KHDAK'de tesadüfi N2 saptanan hastaların sağkalımını ve sağkalımı etkileyen faktörleri tespit etmek amacıyla, Ocak 2001 - Kasım 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda primer akciğer kanseri nedeni ile ameliyat edilen 597 hastanın prospektif bilgi bankası kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 32 hasta (26 erkek, 6 kadın) dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Ameliyattan en çok bir ay önce çekilen çok kesitli toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de kısa aksı 1 cm'den büyük lenf nodu olmayan, florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG PET)/BT'de mediastinal tutulumun maksimum standart "uptake" değerinin (SUD_{max}) 2.5'ten düşük olduğu, ameliyat öncesi invaziv mediastinal evrelemenin yapılmadığı, ameliyat sırası tek istasyon "N2" lenf nodu metastazı tespit edildiği evre T₁₋₂ hastalar,
2. Ameliyat öncesi mediastinal FDG PET/BT ve BT bulguları ne olursa olsun, mediastinoskopinin yapıldığı ve negatif bulunduğu, ameliyat sırası tek istasyon "N2" lenf nodu metastazı saptanan evre T₃₋₄ hastalar,
3. Ameliyat öncesi FDG PET/BT'de mediasten tutulumunun SUD_{max} değerinin 2.5'ten yüksek olması nedeniyle mediastinoskopinin yapıldığı ve negatif bulunduğu, ameliyat sırası tek istasyon "N2" lenf nodu metastazı saptanan evre T₁₋₂ hastalar,

olarak belirlendi.

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

1. Neoadjuvan tedavi görmüş hastalar,
2. Ameliyat öncesi radyolojik, klinik ve histopatolojik olarak N2 lenf nodu metastazı saptanan hastalar,
3. Patolojik incelemeler sonucunda rezeksiyon materyalinde cerrahi sınırın pozitif tespit edildiği hastalar,
4. Kayıtlarına ulaşılamayan hastalar,
5. Bir istasyondan fazla istasyonda "N2" lenf nodu metastazı saptanan hastalar,
6. Ameliyat sırası mortalite görülen hastalar,
7. Ek hastalıkları (kardiyak, pulmoner komorbidite) ve genel durum bozukluğu nedeniyle adjuvan tedavi alamayan hastalar,
8. İnvaziv mediastinal evreleme yapılmamış veya PET/BT çekilmemiş hastalar,

olarak belirlendi.

Ameliyat sırası lenf nodu diseksiyon yöntemi

Sağ akciğer tümörlerinde 2R, 4R, 7, 8 ve 9 nolu lenf nodları, sol akciğer tümörlerinde 5, 6, 7, 8 ve 9 nolu lenf nodları ve tüm hastalarda rutin olarak hiler ve interlober lenf nodları diseke edildi. Başka bir araştırma protokolü dahilinde sol taraf tümörlerinde dokuz hastada, yukarıda sayılanlara ek olarak 2R-4R-2L-4L nolu lenf nodları da rezekte edildi.

Takip

Hastaların herhangi bir şikâyeti olmadığı sürece taburcu tarihi sonrası birinci haftada, 1, 3, 6, 12, 18. ve 24. aylarda Göğüs Cerrahisi poliklinik kontrolleri yapıldı. Hastalar öykü, fizik muayene, hemogram ve akciğer grafisi ile değerlendirildi. Semptom varlığında semptoma yönelik biyokimyasal, radyolojik, nükleer ve gereğinde histopatolojik incelemeler tekrar yapıldı. Poliklinik kontrollerinde ilk iki yıl her altı ayda bir, kontrendike olmadığı durumlarda ise kontrastlı toraks BT ile değerlendirildi.

Nüks veya metastaz tanısı ve tedavisi

Nüks veya metastaz tespit edilen hastalara yeniden evreleme amaçlı PET/BT çekildi. Lokorejyonel nüks olarak hemitoraksta histopatolojik olarak doğrulanan lezyonlar, sistemik metastaz olarak aynı taraf hemitoraks dışında tüm vücutta her hangi bir yerde saptanan ve histopatolojik olarak primer tümör ile aynı patolojide olduğu teyit edilen lezyonlar kabul edildi. Radyolojik incelemeler sonucunda metastaz/adenom ayırımı yapılamayan soliter sürrenal lezyonlarında teknik olarak mümkün ise öncelikli olarak görüntüleme eşliğinde biyopsi yapıldı. Teknik olarak mümkün olmayan durumlarda ve görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsi ile kesin sonuç elde edilemeyen hastalara tanısız laparoskopik sürrenalektomi yapıldı. Kranial manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile metastaz tanısı konulan soliter kranial lezyonlara öncelikli uygun hastalarda cerrahi tedavi, cerrahi tedavi mümkün olmayan hastalara cyberknife/kranial ışın tedavisi uygulandı.

Lokorejyonel rekürrens saptanan hastalara sistemik kemoterapi ve radyoterapi, sistemik metastaz saptanan hastalara kemoterapi ve gereğinde palyatif amaçlı radyoterapi, izole soliter metastazlarda ise bazı nadir durumlar haricinde radyoterapi ve sistemik kemoterapi uygulandı.

Verilerin toplanması

Bilgi bankası kayıtlarında bulunan primer KHDAK nedeniyle akciğer rezeksiyonu yapılmış 597 hastanın patoloji raporları incelendi. "N2" tespit edilen hastalar ikinci kez incelenerek çalışmaya alma kriterlerine göre ayrıldı. Hastaların dosyaları, ameliyat raporları ve epikrizleri incelenerek öncelikle kendisiyle veya yakınları ile yüz yüze veya telefon aracılığıyla konuşularak bilgi alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör histolojisi, pN2 seviyesi (aortikopulmoner, süperior mediastinal, inferior mediastinal), T faktörü (T₁, T₂, T₃, T₄), tümörün yerleşim yeri (periferik, santral, intrapankimial), rezeksiyon tipi (lobektomi, pnömonektomi, genişletilmiş rezeksiyon), tümörün yerleştiği taraf ve lob, diseke edilen lenf nodu sayısı, kapsül invazyonu varlığı, lenf nodu diseksiyonu tipi, morbidite, mortalite, hastaliksız sağkalım süreleri ve genel sağkalım süreleri Microsoft Excel 97-2003 kullanılarak digital ortama aktarıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 versiyon istatistik programı (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, ortanca) yanı sıra diseke edilen toplam lenf nodu oranı ile metastatik lenf nodu oranı arasında ilişki düzeyine Spearman korelasyon testi ile bakıldı.

Sağkalım analizlerinde, akciğer rezeksiyonu ile hastalığın ilk yinelemesi (lokal/bölgesel, uzak) arasında geçen süre hastaliksız sağkalım süresi (HSK), akciğer rezeksiyonu ile ölüm tarihine kadar geçen süre genel sağkalım süresi (GSK) olarak hesaplandı. Takip süresi ilk tanı tarihi ile son kontrol veya ölüm tarihi arasındaki süreler dikkate alınarak belirlendi. Sağkalım hesapları Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Log-rank testi ile sağkalım ile ilişkili prognostik öneme sahip histopatolojik, klinik ve tedavi özellikleri belirlendi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Hastalar tespit edilen metastatik lenf nodu istasyonlarına göre, Grup 1: Aortikopulmoner (5 ve 6 numaralı) lenf nodlarına metastaz tespit edilmiş beş hasta (%15.6), Grup 2: İnférieur mediastinal (7, 8 ve 9 numaralı) lenf nodlarına metastaz tespit edilmiş 18 hasta (%56.2), Grup 3: Süperior mediastinal (2 ve 4 numaralı) lenf nodlarına

metastaz tespit edilmiş dokuz hasta (%28.2) olarak ayrıldı.

“Tesadüfi N2” saptanan hastalarda,

- Metastaz tespit edilen mediastinal lenf nodlarına göre oluşturulan gruplarda ayrı ayrı, sağkalım ve hastaliksız sağkalım süreleri arasındaki ilişkiler ve bu süreleri etkileyen diğer faktörler,
- Tüm hastalarda, sağkalım ve hastaliksız sağkalım süreleri arasındaki ilişkiler ve bu süreleri etkileyen diğer faktörler analiz edildi.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 94 üst sayı onayı ve Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi.

Tablo 1. Tüm hastaların sosyo-demografik ve hastalık karakteristik özellikleri (n=32)

	n	%	Ortanca	Dağılım
Yaş (yıl)			63.5	30-77
<65	16	50.0		
≥65	16	50.0		
Cinsiyet				
Erkek	26	81.3		
Kadın	6	18.8		
pN2				
Aortikopulmoner (5-6)	5	15.6		
İnferior (7-8-9)	18	56.3		
Süperior (2-4)	9	28.1		
Patoloji				
Skuamöz	17	53.1		
Adeno	11	34.4		
Büyük hücreli	2	6.3		
Diğer	2	6.3		
Rezeksiyon				
Lobektomi	12	37.5		
Pnömonektomi	12	37.5		
Extended rezeksiyon	8	25.0		
Ameliyat tarafı				
Sağ üst lob	9	28.1		
Sağ alt lob	14	43.8		
Sol üst lob	8	25.0		
Sol alt lob	1	3.1		
T evresi				
II	16	50.0		
III	14	43.8		
IV	2	6.3		
Yerleşim				
Santral	20	62.5		
Periferik	3	9.4		
İntraparankimal	9	28.1		
Lenf noduna yaklaşım				
Diseksiyon	17	53.1		
Örnekleme	15	46.9		
Çıkarılan lenf nodu sayısı			15	3-28
Metastatik lenf nodu sayısı			1	1-10
Kapsül invazyonu				
Var	15	46.9		
Yok	17	53.1		

BULGULAR

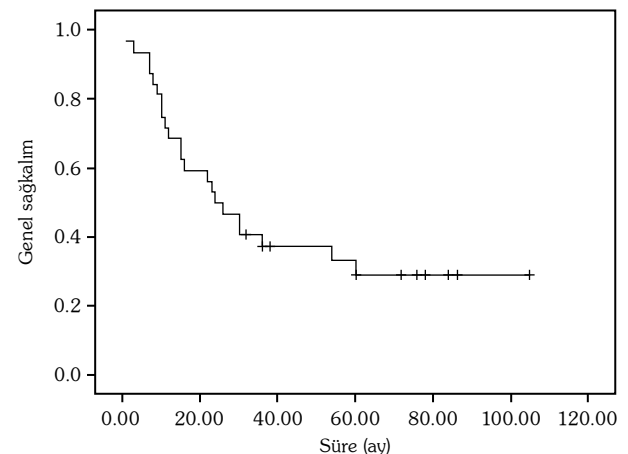
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile komplet rezeksiyon yapılmış ve tek istasyon tesadüfi N2 tespit edilmiş 32 hastanın 26'sı (%76) erkek, altısı (%24) kadın idi. Yaş ortalamaları 63.5 (dağılım, 30-77) yıl olan hastaların sosyo-demografik ve hastalık karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 22'sinde (%68.8) takip süresi içinde ölüm görülmüş olup, en son ölüm zamanı 60. aydı. Kaplan Meier test sonuçlarına göre bütün hastaların ortanca yaşam süresi 24 ay, iki yıllık genel sağkalım oranı %50.0 olarak bulundu (Şekil 1).

Genel sağkalım oranı Grup 1'de %40.0 (median takip süresi=30 ay), Grup 2'de %33.3 (median takip süresi=24 ay), Grup 3'de %22.2 (median takip süresi=22 ay) olarak bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Long Rank test=0.303; p=0.859) (Şekil 2).

Hastaliksız sağkalım oranı incelendiğinde grup 1'de %40.0 (median takip süresi=24 ay), grup 2'de %44.4 (median takip süresi=23 ay), grup 3'de %28.6 (median takip süresi=10 ay) olarak tespit edildi. Bu açıdan da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Long Rank test=0.638; p=0.727) (Şekil 3).

Spearman korelasyon analizine göre, rezekte edilen lenf nodu sayısı ile metastatik lenf nodu sayısı arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (r=0.442;p=0.011) (Şekil 4).



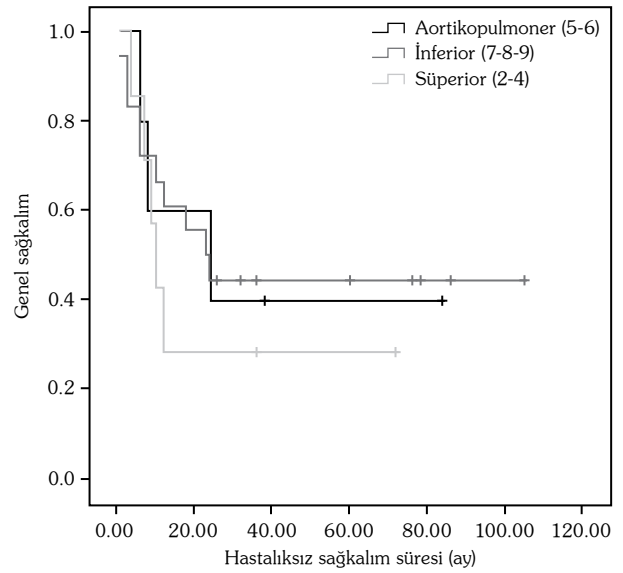
Şekil 1. Tüm grubun sağkalım grafiği.

Lenf nodu gruplarına göre ayrı ayrı sağkalım sürelerini ve hastaliksız sağkalım sürelerini etkileyen faktörleri araştırdığımızda;

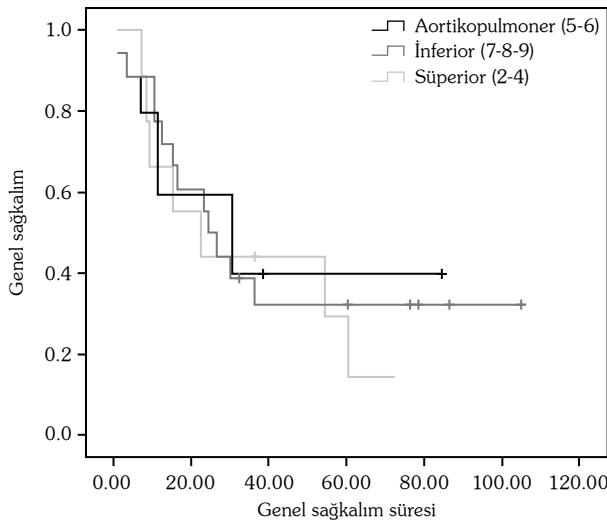
- (i) Sağ alt lob yerleşimli tümörlerin inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz yapması diğer loblarda yerleşmiş ve inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz yapmış hastalara oranla genel sağkalım oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek (%46.2) olduğu ($p<0.05$),
- (ii) Santral yerleşimli inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz yapmış hastaların genel sağkalım oranı (%48), periferik veya intraparankimal yerleşimli ve inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz yapmış hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ($p<0.05$),
- (iii) Süperior mediastinal lenf nodlarına metastaz yapmış T evresi 2 olan hastaların genel sağkalım oranı (%37.5), T₃ veya T₄ evresindeki süperior mediastinal lenf nodlarına metastaz yapmış hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ($p<0.05$),
- (iv) Aortikopulmoner lenf nodlarına metastazı saptanmış ve ameliyat sırası mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastaların genel sağkalım oranı (%66.7), mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmamış

aortikopulmoner lenf nodlarına metastaz yapmış hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ($p<0.05$) bulundu. "N2"nin yerleşim yerine göre genel sağkalıma etki eden faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir.

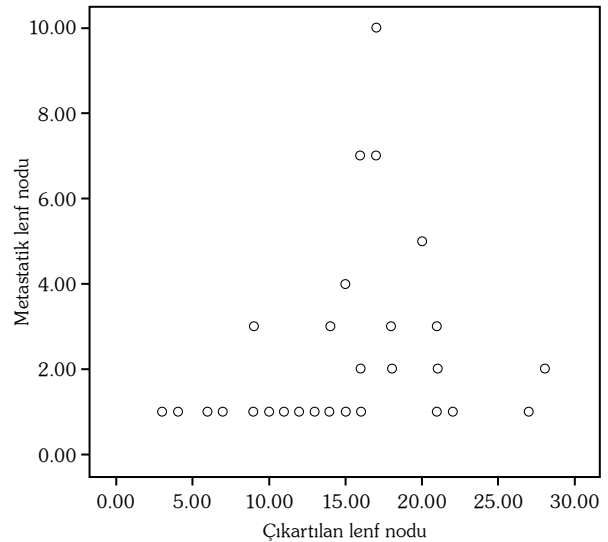
Primer akciğer kanserinin bulunduğu loblara göre iki yıllık sağkalım sürelerine bakıldığında, sağkalım oranı en yüksek sol üst lob yerleşimli, tek



Şekil 3. Üç grubun hastaliksız sağkalım açısından karşılaştırılması.



Şekil 2. Üç grubun genel sağkalım açısından karşılaştırılması.



Şekil 4. Rezeke edilen lenf nodu sayısı ile metastatik lenf nodu sayısının korelasyonu.

Tablo 2. pN2 durumuna göre genel sağkalıma etki eden faktörler

	Aortikopulmoner genel sağkalım	İnferior genel sağkalım	Süperior genel sağkalım	Tek değişkenli analiz
	%	%	%	p
Patoloji				
Skvamöz	50.0	43.6	0.0	0.708
Adeno	50.0	20.0	25.0	0.992
Tek değişkenli analiz (p)	0.808	0.441	0.652	
Rezeksiyon				
Lobektomi	100.0	14.3	0.0	0.396
Phömonektomi	33.3	62.5	33.3	0.368
Extended rezeksiyon	0.0	20.0	0.0	0.209
Tek değişkenli analiz (p)	0.100	0.114	0.682	
Tümörün yerleşim yeri				
Sağ üst lob	-	0.0	28.6	0.466
Sağ alt lob	-	46.2	0.0	0.491
Sol üst lob	40.0	0.0	0.0	0.480
Sol alt lob	-	0.0	-	-
Tek değişkenli analiz (p)	-	0.036*	0.507	
T evresi				
II	50.0	25.0	37.5	0.541
III	-	40.0	0.0	0.135
Tek değişkenli analiz (p)	-	0.708	0.035*	
Tümörün yerleşim yeri				
Santral	25.0	48.0	25.0	0.549
Periferik	-	0.0	-	-
İntraparankimal	100.0	20.0	0.0	0.537
Tek değişkenli analiz (p)	0.299	0.044*	0.920	
Lenf noduna yaklaşım				
Diseksiyon	66.7	42.9	21.4	0.498
Örnekleme	0.0	24.2	0.0	0.250
Tek değişkenli analiz (p)	0.039*	0.643	0.971	
Kapsül invazyonu				
Var	-	30.0	0.0	0.458
Yok	40.0	37.5	50.0	0.989
Tek değişkenli analiz (p)	-	0.987	0.468	

* p<0.05.

istasyon aortikopulmoner lenf noduna metastaz saptanmış hastalar olduğu bulundu. Bu hastalardan sonra en yüksek iki yıllık sağkalıma sahip hastaların, sağ üst lob yerleşimli süperior lenf nodlarına metastazı saptanmış hastalar olduğu bulundu (Tablo 3).

Aortikopulmoner lenf nodlarına metastaz saptanmış ve ameliyat sırası mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastaların iki yıllık

Tablo 3. Primer akciğer kanserinin bulunduğu loblara göre iki yıllık sağkalım oranları

	pN2 seviyesi		
	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	%	%	%
Yerleşim yeri			
Sağ üst lob	-	50	57.1
Sağ alt lob	-	53.8	0
Sol üst lob	60	50	0
Sol alt lob	-	0	-

genel sağkalım oranı (%100), mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmamış aortikopulmoner lenf nodlarına metastaz yapmış hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu (p<0.05) (Tablo 4).

Hastaliksız sağkalım oranları incelendiğinde;

- İnferior mediastinal lenf nodlarına metastaz saptanmış hastalardan, pnömonektomi yapılanların iki yıllık hastaliksız sağkalım oranının (%83.3), lobektomi veya genişletilmiş rezeksiyon yapılanlara oranla istatistiksel olarak sınırda olacak şekilde daha iyi olduğu,
- Süperior mediastinal lenf nodlarına metastaz saptanmış hastalarda, T evresi 2 olanların iki yıllık hastaliksız sağkalım oranının (%66.7), T evresi 3 veya 4 olanlara oranla istatistiksel olarak daha iyi olduğu,
- İnferior mediastinal lenf nodlarına metastaz saptanmış santral yerleşimli tümörü olan

Tablo 4. pN2 durumuna göre iki yıllık sağkalıma etki eden faktörler

Değişkenler	Aortikpulmoner	İnferior	Süperior	Tek değişkenli analiz
	genel 24 ay sağkalım	genel 24 ay sağkalım	genel 24 ay sağkalım	
	%	%	%	p
Patoloji				
Skvamöz	100.0	63.6	50.0	0.507
Adeno karsinoma	50.0	40.0	50.0	0.992
Tek değişkenli analiz (p)	0.317	0.552	0.863	
Rezeksiyon				
Lobektomi	100.0	42.9	25.0	0.464
Pnömonektomi	66.7	83.3	33.3	0.163
Extended rezeksiyon	0.0	20.0	100.0	0.105
Tek değişkenli analiz (p)	0.123	0.107	0.337	
Tümörün yerleşim yeri				
Sağ üst lob	-	50.0	57.1	0.918
Sağ alt lob	-	53.8	0.0	0.491
Sol üst lob	60.0	50.0	0.0	0.582
Sol alt lob	-	0.0	-	-
Tek değişkenli analiz (p)	-	0.058	0.507	
T evresi				
II	75.0	50.0	75.0	0.579
III	-	50.0	25.0	0.246
Tek değişkenli analiz (p)	-	0.954	0.101	
Yerleşim yeri				
Santral	50.0	70.0	50.0	0.505
Periferik	-	0.0	-	-
İntraparankimal	100.0	40.0	33.3	0.642
Tek değişkenli analiz (p)	0.445	0.050	0.973	
Lenf nodu durumu				
Diseksiyon	100.0	42.9	42.9	0.293
Örnekleme	0.0	54.5	50.0	0.252
Tek değişkenli analiz (p)	0.039*	0.767	0.893	
Kapsül invazyonu				
Var	-	50.0	40.0	0.728
Yok	60.0	50.0	50.0	0.939
Tek değişkenli analiz (p)	-	0.932	0.923	

* p<0.05.

hastaların iki yıllık hastaliksız sağkalım oranının (%70.0), periferik veya intraparakimal yerleşimli tümörü olan hastalara oranla istatistiksel olarak daha iyi olduğu,

- (iv) Aortikopulmoner lenf nodlarına metastaz saptanmış hastalarda, ameliyat sırası mediastinal sistematik lenf nodu diseksiyonu yapılanların iki yıllık hastaliksız sağkalım oranının (%66.7), mediastinal lenf nodu örnekleme yapılan hastalara oranla istatistiksel olarak daha iyi olduğu bulundu (p<0.05) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile komplet rezeksiyon yapılmış aynı evredeki hastaların sağkalım farklılıklarının, bu hastalığın ameliyat öncesi veya ameliyat sonrası evrelendirilmesindeki eksikliklerden kaynaklandığı

düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, mediastinal lenf nodu metastazının akciğer kanseri hastalarında en önemli negatif prognostik faktör olduğu belirtilmiştir.^[2,3] Mediastinal lenf nodu metastazı tespit edilen hastalarda cerrahi tedavinin yeri tartışmalıdır. N2 hastalıkta, cerrahi tedavinin sağkalım oranını artırdığı hastaların saptanması, rezeksiyon planlanan hastalarda gereksiz morbidite ve mortalitenin ortadan kaldırılmasını sağlayacaktır. Analizini yaptığımız tek lenf nodu tutulumu olan tesadüfi N2 sonuçlarımızı literatür eşliğinde değerlendirdiğimizde, çok heterojen bir grup olan "N2" hastalığının incelendiği birçok çalışma olmasına karşılık, hasta seçim kriterleri açısından benzer özellikler gösteren çalışmalar az sayıda tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda, tesadüfi N2'lerin en iyi sağkalım oranlarına sahip N2'ler olduğu bildirilmiştir.^[4-6]

Cerfolio ve ark.,^[7] PET/BT ve BT kullanarak yaptıkları klinik evrelemede, N0 tespit edilen tüm

Tablo 5. pN2 durumuna göre iki yıllık hastalısız sağkalıma etki eden faktörler

Değişkenler	Aortikpulmoner hastalısız 24 ay sağkalım	İnferior hastalısız 24 ay sağkalım	Süperior hastalısız 24 ay sağkalım	Tek değişkenli analiz
	%	%	%	p
Patoloji				
Skvamöz	50.0	63.6	33.3	0.508
Adeno kasinoma	50.0	20.0	33.3	0.842
Tek değişkenli analiz (p)	0.808	0.103	0.946	
Rezeksiyon				
Lobektomi	100.0	28.6	0.0	0.054
Pnömonektomi	33.3	83.3	33.3	0.187
Extended rezeksiyon	0.0	20.0	100.0	0.411
Tek değişkenli analiz (p)	0.100	0.047*	0.474	
Tümörün yerleşim yeri				
Sağ üst lob	-	0.0	40.0	0.890
Sağ alt lob	-	53.8	0.0	0.465
Sol üst lob	40.0	50.0	0.0	0.879
Sol alt lob	-	0.0	-	-
Tek değişkenli analiz (p)	-	0.168	0.752	
T evresi				
II	50.0	37.5	66.7	0.709
III	-	50.0	0.0	0.250
Tek değişkenli analiz (p)	-	0.766	0.025*	
Yerleşim yeri				
Santral	25.0	70.0	40.0	0.239
Periferik	-	0.0	-	-
İntraparankimal	100.0	20.0	0.0	0.202
Tek değişkenli analiz (p)	0.299	0.002*	0.890	
Lenf nodu durumu				
Diseksiyon	66.7	42.9	33.3	0.504
Örnekleme	0.0	45.5	0.0	0.178
Tek değişkenli analiz (p)	0.039*	0.977	0.450	
Kapsül invazyonu				
Var	-	40.0	0.0	0.214
Yok	40.0	50.0	50.0	0.977
Tek değişkenli analiz (p)	-	0.662	0.446	

* p<0.05.

hastalara mediastinoskopi yaptıklarında %2.9, endoskopik ultrasonografi rehberliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA) yaptıklarında %3.9 oranında N2 lenf nodu metastazı saptadıklarını bildirmişlerdir. Al-Sarraf ve ark.nın^[8] 2008 yılında yayınlanan 153 hastalık, ameliyat öncesi mediastinal evrelemede sadece PET'in kullanıldığı çalışmalarında, tek istasyon tesadüfi N2 oranı %16 olarak bildirilmiştir. Buna karşılık ameliyat öncesi mediastinal lenf nodu evrelemede PET veya mediastinoskopi kullandığımız çalışmamızda bu oran %5.3 olarak bulundu. Goldstraw^[9] ile Gaer ve Goldstraw^[10] çalışmalarında, tesadüfi N2 oranının %20-25 olduğunu belirtmişlerdir. Tesadüfi N2 saptanmasındaki bu farklı oranların ameliyat öncesi mediastinal evreleme prosedürleri veya cerrahların mediastinal evrelemede ameliyat sırası tutumları ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda, rezeke edilen lenf nodu sayısı ile metastatik lenf nodu sayısı arasında pozitif yönlü

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Cerfolio ve ark.nın^[11] 2008 yılında yayınladıkları bir çalışmada, N2 hastalığıdaki bazı alt gruplarda sağkalım oranının yüksek olmasının bir nedeninin de agresif komplet mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılması olduğunu bildirmişlerdir. Rezeke edilen lenf nodu sayısı ile metastatik lenf nodu sayısı arasındaki bu ilişki, lenf nodu diseksiyon genişliğine bağlı olabileceği gibi örnekleme sırasında makroskopik veya mikroskopik N2 hastalık tespit edilmesi sonrası agresif diseksiyona geçilmesine bağlı olabilir. Her iki cerrahi tutum sonucunda rezeke edilen lenf nodu sayısının artacağı ortadadır.

N2 hastalıkta sağkalım analizlerine bakıldığında son derece değişken sonuçlar olduğu bulunmuştur.^[12] Naruke ve ark.nın^[13] 1978 yılında yayınlanan çalışmalarında, aynı taraf mediastinal lenf nodu tutulumu saptanan hastaların beş yıllık sağkalımının %18.8 olduğu ve bu nedenle

“N2” hastalıkta cerrahinin kontrendike olmadığı bildirilmiştir. Ohta ve ark.^[14] tek istasyon tutulumu olan ameliyat öncesi N2 hastalık tespit edilmiş ameliyat ettikleri 94 hastanın beş yıllık sağkalımını %27.1 ve medyan sağkalım süresini 22 ay olarak saptadıklarını bildirmişlerdir. Cerfolio ve Bryant'ın^[15] 2008 yılında yayınladıkları tesadüfi N2 hastalık serisinde tek istasyon tutulumu olan 98 hastanın iki yıllık sağkalımlarının %61, beş yıllık sağkalımlarının ise %26 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda tek istasyon tutulumu olan hastalarımızın iki yıllık sağkalım oranı %50, beş yıllık sağkalım oranı ise %29 olarak tespit edildi.

Tutulan lenf nodu seviyesinin sağkalım üzerine etkisinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır.^[11,14-16] Süperior mediastinal lenf nodlarına metastaz birçok çalışmada kötü sağkalım ile ilişkili bulunmasına karşın bazı çalışmalarda aksi sonuçlar elde edilmiştir.^[16-18] Çalışmamızda da, süperior mediastinal lenf nodu metastazı saptanan hastalarda genel sağkalım oranının %22.2, hastaliksız sağkalım oranının %28.6 olarak bulunmasıyla en kötü sağkalım oranına sahip oldukları tespit edildi.

Okada ve ark.nın^[17] çalışmasında, üst lob yerleşimli tümörlerin inferior mediastinal lenf nodlarına metastazının, süperior veya aortikopulmoner lenf nodlarına metastazından daha kötü sağkalıma neden olduğu ve sol üst lob yerleşimli tümörlerin aortikopulmoner lenf nodlarına metastazının diğer mediastinal lenf nodlarına metastazından daha iyi sağkalım sağladığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, hem sağ taraf hem de sol taraf üst lob yerleşimli tümörlerin inferior mediastinal lenf nodlarına metastazında genel sağkalımın %0, aortikopulmoner lenf nodlarına metastazlarda genel sağkalımın %40, süperior mediastinal lenf nodlarına metastazında genel sağkalımın sol taraf tümörlerinde %0, sağ taraf tümörlerinde %28.6 olduğu bulundu. Thomas ve ark.,^[19] aortikopulmoner mediastinal lenf nodlarının tutulumunun en iyi sağkalıma sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da aortikopulmoner lenf nodu tutulumu en sık sol üst lob tümörlerinde görülmekle birlikte, sol üst lob tümörlerinde, süperior veya inferior lenf nodu metastazı olan hastalara kıyasla daha iyi bir sağkalım saptandı.

N2 hastalıkla ilgili yayınlanan çalışmaların sağkalım analizlerindeki farklılıklar nedeniyle,

bu hastalığın alt gruplarını bulmak adına birçok parametrenin analizinin yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bunlardan biri de N2 hastalık tespit edilenlerde tümörün yerleştiği taraftır. Defranchi ve ark.nın^[20] 2009 yılında 968 hasta içinden seçtikleri pT1N2 olan 59 hastanın retrospektif olarak sonuçlarını inceledikleri çalışmada, lezyonların %69'unun santral yerleştiği ve %43'ünün sağ taraf tümörü olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda lezyonların %62.5'inin santral yerleştiği ve %71.8'inin sağ taraf yerleşimli olduğu bulundu. Bu sonucun, sağ taraf tümörlerinde daha radikal lenf nodu diseksiyonu yapılmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Watanabe ve ark.,^[21] primer akciğer kanseri tanısıyla akciğer rezeksiyonu yapılan 1713 hastadan 225 periferik yerleşimli ve tümör boyutu 2 cm'den küçük olan, mediasten evrelemesi BT ile yapılan, ameliyat sırası sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu yaptıkları hastaların sonuçlarını yayınladıkları retrospektif çalışmada, 30 hastada (%13.3) pN2 tespit etmişler ve bu hastaların hiçbirinin hücre tipinin skuamöz hücreli karsinom olmadığı bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, tek istasyon pN2 olan hastaların %53.1'inin hücre tipi skuamöz hücreli karsinom olarak saptandı. Cerfolio ve Bryant'ın^[15] çalışmasında en sık tesadüfi N2 tespit edilen lenf nodu grubunun süperior mediastinal lenf nodları olduğu bildirilmiştir ancak bizim çalışmamızda inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz, 18 hastada (%56.2) olmak üzere daha fazla saptandı.

Kapsül invazyonun (ekstranodal tutulum) sağkalımı olumsuz etkilediği yapılmış çalışmalarda tespit edilmiştir.^[17] Okada ve ark.nın^[17] çalışmasında kapsül invazyonu %43.3 oranında saptanmış ve bu hastaların sağkalımının kapsül invazyonu olmayanlardan kötü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kapsül invazyonu olan hastaların oranı %46.8 idi. Bu hastaların iki yıllık hastaliksız sağkalımı, kapsül invazyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha kötü bulunmuştur (%30.8'e karşın %47.1).

Izbicki ve ark.,^[6] 1998 yılında yayınlanan prospektif randomize çalışmada, KHDAK tanısı ile T faktörü açısından komplet rezeksiyon ve radikal mediastinal lenfadenektomi yapılan hastaların ortalama hastaliksız sağkalımını 48 ay, mediastinal lenf nodu örneklemesi yapılanların ortalama hastaliksız sağkalımını 24 ay olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, aortikopulmoner

lenf nodlarına metastazı saptanan ve ameliyat sırası mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların genel sağkalım oranı, mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmayan aortikopulmoner lenf nodlarına metastaz yapmış hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu (%66.7'ye karşın %0) saptandı ($p<0.05$).

N1 hastalarda cerrahi tedavinin, N2 hastalıkta onkolojik tedavinin ilk seçenek olmasına karşın, Ueda ve ark.^[22] çalışmalarında, hiler N1 hastaların sağkalımının (%26) N2 hastalara (%33) benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuç, akciğer kanserinde tedavi protokolünün belirlenmesinde mediastinal evrelemenin yanı sıra prognoza etki eden diğer faktörlerin de göz ardı edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç

Primer akciğer kanseri tanısıyla, ameliyat öncesi standart mediastinal evreleme sonrası mediastinal tutulum N0 tespit edilmiş, T faktörü açısından komplet rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastaların bazılarında torakotomi sırasında (çalışmamızda %5.3) N2 saptanmıştır. Böylece, doğru mediastinal diseksiyon yöntemleri ile gerçek patolojik evreleme yapılabilmektedir. Bunun sonucunda, N durumu açısından hastanın doğru evrelendirilmesi ile uygun adjuvan onkolojik tedavi alması sağlanarak sağkalım süresi artırılmaya çalışılmıştır. Bu nedenle, ameliyat sırasında mediastinal evrelemenin doğru yapılmasının öneminin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. Akciğer kanserlerinde, mediastinal lenf nodu tutulumunun kötü prognostik faktör olduğu ve mediastinal lenf nodu tutulumu olan akciğer kanseri hastalarında, tedavide cerrahinin yerinin tartışmalı olduğu bilinmekle birlikte cerrahi tedavi yapılmış bazı N2 hastaların sağkalım oranları yüksek bildirilmektedir.

Çalışmamızda torakotomi sırasında tespit edilen aynı taraf tek istasyon mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastaların iki yıllık sağkalım oranı %50, beş yıllık sağkalım oranı %29 bulundu. Ayrıca, aortikopulmoner lenf nodlarına metastaz saptanmış ve ameliyat sırası mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastaların genel sağkalım oranı %66.7, sağ üst lob yerleşimli ve süperior mediastinal lenf nodlarına tek istasyon metastaz saptanmış hastaların iki yıllık sağkalım oranı %57.1 olarak bulundu. Torakotomi sırasında tek istasyon N2 lenf nodu metastazı saptanan hasta-

larda, torakotomiye bağlı morbidite ve mortaliteden de çekinmeden, komplet rezeksiyonla cerrahi tedavi uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, torakotomi sırasında tek istasyon N2 lenf nodu metastazı saptanan hastalarda tümörün yerleşim yerinin en sık (%43.8) sağ alt lob olduğu saptandı. Sağ alt lob yerleşimli tümörü olan hastaların %92.8'inin inferior mediastinal lenf nodlarına, sağ üst lob yerleşimli tümörü olan hastaların %77.8'inin süperior mediastinal lenf nodlarına, sol üst lob yerleşimli tümörü olan hastaların %62.5'inin aortikopulmoner lenf nodlarına, sol alt lob yerleşimli tümörü olan hastaların (n=1) %100'ünün inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz yaptığı bulundu. Bu bulgular, ameliyat sırası mediastinal lenf nodu evrelemede, tümörün bulunduğu loba göre metastaz saptanma oranına bağlı olarak konsantrasyonun artması gereken istasyonları göstermektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Klastersky J, Burkes R, Choi N, Dombernowsky P, Darwish S, Ginsberg RJ, et al. Induction therapy for NSCLC: a consensus report. *Lung Cancer* 1991;7:15-7.
2. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225-33.
3. Tisi GM, Friedman PJ, Peters RM, Pearson G, Carr D, Lee. RE, et al. Clinical staging of primary lung cancer: official statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:659-64.
4. Brega Massone PP, Conti B, Magnani B, Lequaglie C, Cataldo I. Video-assisted thoracoscopic surgery for diagnosis, staging, and management of lung cancer with suspected mediastinal lymphadenopathy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12:104-9.
5. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Surgical treatment for lung cancer with metastasis to mediastinal lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:279-85.
6. Izicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 1998;227:138-44.

7. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest* 2006;130:1791-5.
8. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:104-9.
9. Goldstraw P. The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer. *Thorax* 1992;47:1-2.
10. Gaer JA, Goldstraw P. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:207-10.
11. Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives. *Ann Thorac Surg* 2008;86:912-20.
12. Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2000;70:1839-45.
13. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:832-9.
14. Ohta Y, Shimizu Y, Minato H, Matsumoto I, Oda M, Watanabe G. Results of initial operations in non-small cell lung cancer patients with single-level N2 disease. *Ann Thorac Surg* 2006;81:427-33.
15. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:362-6.
16. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:1-11.
17. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: What is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:270-5.
18. Keller SM, Vangel MG, Wagner H, Schiller JH, Herskovic A, Komaki R, et al. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:130-7.
19. Thomas PA, Piantadosi S, Mountain CF. Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer? The Lung Cancer Study Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:883-7.
20. Defranchi SA, Cassivi SD, Nichols FC, Allen MS, Shen KR, Deschamps C, et al. N2 disease in T1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;88:924-8.
21. Watanabe S, Oda M, Go T, Tsunozuka Y, Ohta Y, Watanabe Y, et al. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1007-11.
22. Ueda K, Kaneda Y, Saeki K, Fujita N, Zempo N, Esato K. Hilar lymph nodes in N2 disease: survival analysis of patients with non-small cell lung cancers and regional lymph node metastasis. *Surg Today* 2002;32:300-4.