




Araştırma Makalesi | Research Article

N2 HASTALIKTA CERRAHİ TEDAVİ

SURGERY IN N2 PATIENTS

 Mehmet Suat Patlakoglu^{1*}

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye.



ÖZ

Amaç: N2 metastazlı küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) saptanan akciğer kanseri hastalarında cerrahi tedavi etkinliğinin araştırılması.

Yöntem: Son 10 yıl içinde KHDAK nedeniyle takip ve tedavi sonuçlarını bildiren çalışmalar incelenerek N2 metastazlı KHDAK hasta grupları özelinde derlendi. Bu hastalarda operasyon yapıp yapılmama kararları ve nedenleri analiz edildi. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göğüs Cerrahisi kliniğinde Ekim 2005-2007 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle cerrahi tedavi uygulanarak takip edilmiş olguların kayıtları ile bu bulgular karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma süresi içerisinde KHDAK nedeniyle opere edilen 122 hastadan N2 metastazlı saptanan 10 hastanın bulguları incelendi. Yaş ortalaması 60,9 yıl ve N2 metastaz pozitifliği %8,1 olarak bulundu (n=10). Cinsiyet dağılımlarına bakıldığında hasta serimizde erkek/kadın oranı 9/1 idi. Histopatolojik inceleme sonrasında serimizde en sık tanı 6 olgu ile skuamöz hücreli karsinom iken kalan 4 olguda adenokarsinom idi. Hastalarımız operasyon sonrası ortalama 20 ay süreyle takip edildi ve bu sürede nüks veya vefat gelişmedi.

Sonuç: Güncel çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında N2 hastalıkta rezeksiyon tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Konu ile ilgili uzun süreli ve fazla hasta sayısı ile yapılacak çok merkezli randomize çalışmaların bu tartışmaların ortak bir sonuca varmasını kolaylaştırabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, N2 hastalık, cerrahi

ABSTRACT

Aim: To assess the efficacy of surgery in N2 positive lung cancer patients.

Methods: The studies about N2 positive lung cancer patients published within the last decade are reviewed. The reasons leading to perform or not to perform surgery are noted. These findings are considered with the data of our own series of lung cancer patients treated between 2005-2007 in the 3rd Thoracic Surgery Clinic of Sureyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training Hospital.

Results: The files of N2 positive 10 patients out of 122 patients treated between the mentioned period are screened. The average age was 60.9 years, and the overall N2 positivity was 8.1%. the M:F ratio was 9:1. Histopathological examination revealed 6 squamous cell carcinoma and 4 adenocarcinoma cases. The patients were followed up for an average of 20 months without any recurrence or deaths.

Conclusion: When the current studies are considered, surgery stands out as the treatment of choice in N2 positive lung cancer patients. Further multicenter and randomized studies with larger number of patients, however, are needed for solid conclusions.

Keywords: Lung cancer, N2 disease, surgery

Giriş

Erkek ve kadınlarda kanserler içerisindeki ölümler arasında akciğer kanseri ilk sırada yer almaktadır.^{1,2} Akciğer kanseri tedavisinde tedavi olarak cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavileri veya multimodalite tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Evre 1,2 ve 3'te bu tedaviler arasında cerrahi tedavi küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) için halen en etkin tedavi seçeneğidir.³ Bu tedavilerden hangisinin uygun olduğuna karar vermenin en önemli aşaması hastanın evresinin belirlenmesidir. Bu kararı etkileyen en önemli kriter ise mediastinal lenf nodlarında tutulum olup olmadığıdır. Bu nedenle uzak metastazi olmayan cerrahi tedavi uygulanacak hastalarda hangi tedavinin uygulanacağına karar verilmesi için araştırılacak en önemli etken mediastinal lenf nodu invazyonu varlığıdır.³ Bu araştırma cerrahi, radyolojik veya bronkoskopik yöntemlerle yapılabilir de klinikte sıklıkla mediastinal lenf nodu invazyonu araştırması için kullanılan yöntem görüntüleme yöntemlerine dayanmakta olup bu yöntemlerin tek başına güvenilir oranlara sahip olmaması sorunlara yol açmaktadır.

PET BT yaygınlaşana kadar klinik olarak lenf nodundaki invazyonu belirlemede kullanılan en sık yöntem bilgisayarlı toraks tomografisi (BT)⁴ idi. PET BT'nin yaygınlaşması ile mediastinal lenf nodu taramalarında pozitron emisyon tomografisi (PET BT) kullanılarak yapılan çalışmaların artması ve bu çalışmaların yayınlanması ile PET BT N faktörünü belirlemede daha güvenilir bir yöntem olmuştur. PET-BT de yanlış pozitifliklerin varlığı klinik şüphe varlığında histopatolojik incelemeyi gerekli hale getirmektedir.⁵ N faktörünü belirlemede EBUS da günümüzde etkin bir şekilde kullanılmakla beraber cerrahi olarak N faktörünü belirlemede halen kullanılan, herkes tarafından altın standart olarak kabul edilen yöntem mediastinoskopi'dir. Bazı durumlarda yetersiz kalabilen istasyonlar için bu yöntem dışında ek olarak ekstended mediastinoskopi, video yardımcı göğüs cerrahisi (VATS) ve anterior mediastinotomi gibi teknikler de kullanılabilir.⁵

Bizim çalışmamızda KHDAK nedeniyle takip edilen N2 metastazi pozitif hastalarda güncel tedavi yaklaşımı gözden geçirerek 2005-2007 tarihleri arasında kliniğimizde takip ve tedavi edilmiş olan bu hasta grubundaki sonuçlarımızla karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem

Son 10 yıl içinde KHDAK nedeniyle takip ve tedavi sonuçlarını bildiren çalışmalar incelenerek N2 metastazi olan tüm hasta grupları özelinde derlendi. Bu hastalarda operasyon yapıp yapılmama kararları ve nedenleri not edildi. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göğüs Cerrahisi kliniğinde Ekim 2005-2007 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle cerrahi tedavi uygulanarak takip edilmiş 122

olgunun tamamı çalışmaya dahil edilerek, 20 aylık takiplerinin kayıtları ile bu bulgular karşılaştırıldı.

Kliniğimizde anılan dönemde mediastinal N0 ve N1 hastalıkla sınırlı olan tümör olgularına komplet rezeksiyon tercih edilen tedavi yöntemi idi. Bahsedilen 122 hastanın çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak operasyon öncesi onkolojik tedavi almamış, operasyon önce noninvazif ve/veya invazif mediasten taraması yapılmış, operasyon esnasında sistematik lenf nodu diseksiyonu (SLND) gerçekleştirilmiş, operasyon esnasında gerekli görülüp gerçekleştirilirse frozen-section (FS) sonucu negatif olarak gelmiş, FS sonucu pozitif gelmiş olsa bile herhangi bir nedenle akciğer rezeksiyonu yapılmış olması belirlendi. Son on yıl içindeki yayınlanmış çalışmalarda da aynı kriterlere en çok uyanlar seçilerek değerlendirmeye alındı. Böylelikle kendi serimiz ve değerlendirmeye dahil edilen tüm çalışmalarda KHDAK nedeniyle opere edilen hastaların toplam sayısı, N2 pozitif hasta sayısı, N2 pozitifliği tespit yöntemi, N2 hastalara uygulanan tedavi yöntemi, bu yöntemin tercih edilme nedeni ve klinik sonuçlar derlenerek değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ve yüzde değerler olarak ifade edildi.

Bulgular

Kendi serimizdeki hastalara operasyon öncesi noninvazif evreleme yöntemleri olarak toraks BT, toraks manyetik rezonans görüntüleme (MRG), PET BT, FOB, invazif evreleme yöntemleri olarak ise servikal mediastinoskopi, anterior mediastinotomi ve VATS uygulandı. PET BT pozitif olgularda mediastinoskopi ile doğrulama tercih edilirken negatif olgular başka bir tetkike gerek duyulmadan operasyona alındı. Operasyonda eksplorasyonu takiben SLND yapılarak sağ hemitoraks için 2, 4, 7, 8. ve 9 nolu, sol hemitoraks için ise 4, 5, 6, 7 ve 9 nolu lenf istasyonları yanı sıra ulaşılabilirse ve varsa 2 nolu lenf istasyonu örneklenip FS ile incelendi. Bu lokalizasyonda lenf nodu bulunmadığı hallerde 2 nolu istasyon negatif olarak kabul edildi. Klinik uygulamamız FS sonucunda çok istasyonlu N2 hastalık, kapsül invazyonu ve perinodal yayılım saptanması halinde rezeksiyon yapılmaması şeklindeydi. Son 10 yılda yukarıdaki kriterlere göre değerlendirmeye katılan çalışmalarda da hastaların operasyon öncesi ve operasyon esnasında aynı yöntemlerle evrelendiği ve rezeksiyon kararı verildiği gözlemlendi.

Çalışmamızda KHDAK nedeniyle opere olan 122 hastanın yaş ortalaması 60,9 yıl ve N2 pozitifliği %8,1 olarak bulundu (n=10). Değerlendirmeye alınan diğer çalışmalarda opere edilen akciğer kanseri hasta sayıları ortalama 845,2, ortalama yaş ise 62,55 olarak hesaplandı. Bu gruplarda ortalama 222 hastada N2 hastalık bulunduğu tespit edildi (%22,2). Çalışmalara göre opere edilen hasta sayıları ve N2 bulunan hasta sayıları Tablo 1 de görülebilir.

Tablo 1'de cinsiyet dağılımlarına bakıldığında hasta serimizde erkek/kadın oranı 9/1 idi. Değerlendirilen diğer

çalışmalarda bu oran sırasıyla 90/44, 214/44, 240/62 ve 155/39 olarak bildirilmiştir.

Tablo 1. Değerlendirmeye alınan çalışmaların genel özellikleri

Yayın	Ortalama yaş	Toplam sayı	N2 hasta sayısı	Oran	Çalışma Süresi (yıl)
Obiols ve ark. ⁶	64,6	540	134	24,8	6
Legras ve ark. ⁷	61,2	871	258	29,6	29
Misthos ve ark. ⁸	62	1329	302	22,7	11
Funakoshi ve ark. ⁹	62,07	1247	194	15,5	16
Patlakoğlu	60,9	122	10	8,1	2

Histopatolojik inceleme sonrasında serimizde en sık tanı 6 olgu ile skuamöz hücreli karsinom iken kalan 4 olguda adenokarsinom idi. Değerlendirmeye alınan tüm çalışmalardaki hücre tipi dağılımı Tablo 2 de görülebilir. Tablo 2'de hastalarımız operasyon sonrası ortalama 20 ay süreyle takip edildi ve bu sürede nüks veya mortalite gelişmedi. Değerlendirilen diğer çalışmalardan Obiols ve ark. çalışmasında 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %80 ve %43, Legras ve ark. çalışmasında 5 yıllık sağ kalım %44,4, 10 yıllık sağkalım %24, Misthos ve ark. çalışmasında 5 yıllık survi %41,9, Funakoshi ve ark. çalışmasında N2 tek istasyon tutulumlu hastalarda 5 yıllık survi %58,8, multipl N2'li hastalarda 5 yıllık sağkalım %23,9 olarak bildirilmiştir.

Tablo 2. Değerlendirmeye alınan çalışmalarda histopatolojik inceleme sonrası hücre tipi dağılımı

Yayın	Skuamöz hücreli	Adeno-karsinom	Büyük hücreli	Diğer	Toplam
Obiols ve ark. ⁶	34	64	21	5	134
Legras var ark. ⁷	94	124	32	8	258
Misthos ve ark. ⁸	144	142		16	302
Funakoshi ve ark. ⁹	91	103			194
Patlakoğlu	6	4			10

Tartışma

Mediyastinal lenf nodlarında metastaz olması Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Son dönemde mediastinal lenf nodu metastazı saptanmış, sınırlı sayıda seçilmiş olguda neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedavinin faydası gösterilmeye çalışılmıştır.¹⁰ Bu hastalarda cerrahi tedavi uygulanıp uygulanmaması konusu uzun yıllardır tartışılmaktadır. Yayınlanmış olan seriler incelendiğinde sağkalım sonuçlarının oldukça değişken olduğu görülmektedir.

Büyük olasılıkla bu durum cerrahi tedavi uygulanacak hasta seçiminin her çalışmada değişiklik göstermesine bağlıdır. Bu nedenle N2 invazyonu olan KHDAK hastalarında cerrahi rezeksiyona neden olacak kontrendikasyon olup olmadığının söylenebilmesi için opere edilen N2 olguların randomize edilmesi, çalışmalara dahil edilme ve operasyon kriterlerinin standardize edilmesi gereklidir. Geçmiş yıllarda (1960-1970) KHDAK hastalarında rezeksiyon için N2 invazyonu olup olmadığına bakılmadığı için bu yıllardaki çalışmalarda sağkalım oranları oldukça düşük olup %10 dan aşağı olarak bildirilmiştir. Sağkalım oranının çok düşük olması o dönemlerden beri N2 invazyonu olan hastaların ameliyat edilemez olarak kabul edilmesine neden olmuştur. Ancak son yıllardaki çalışmalarda cerrahinin seçilmiş hastalarda uygulandığında sağkalımın daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür.⁶⁻¹⁰

Bilgisayarlı tomografi akciğer kanserinde standart bir değerlendirme yöntemi olarak tercih edilmektedir. Lenf nodu varlığının değerlendirilmesi ilk önce BT ile mümkündür.¹¹ PET BT ise intra ve ekstra torasik incelemede çok önemli bir tetkik olmasına rağmen bazı durumlarda yanlış pozitif tutulum olabilmesi bu olguların histopatolojik olarak incelenme yapılmasını gerektirmektedir. American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından yayınlanan kılavuzda mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde PET BT'nin özgüllüğü ve duyarlılığı ve sırasıyla %86 ve %77 olarak bildirilmektedir.¹² Serimizde de tüm hastalar BT ile değerlendirilmiş, N2 şüphesi olanların 4'üne PET BT tetkiki yaptırılmıştır (%40). Obiols ve ark. çalışmasında 540 hastanın 241 ine PET-BT yapılmış olup (%44,6) diğer çalışmalarda bu değerlendirmeyle ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

Histopatolojik inceleme için kullanılan invazif teknikler arasında endoskopik ultrasonografi, endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), mediastinoskopi (standart veya ekstended), anterior mediastinotomi ve VATS sayılabilir.¹³ EBUS, PET BT'de şüphe edilen lenf nodlarına tanı konulmasında güvenle kullanılabilir.¹⁴ Yapılan meta-analizlerde bu yöntemin duyarlılığı %89 olup, yayınlanmış çalışmalarda bu oranın %46 ile 97 arasında değiştiği bildirilmektedir.¹⁵ Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde halen altın standart yöntem ise mediastinoskopidir. Birçok merkezde mediastinal değerlendirmede öncelikle EBUS tercih edilse de mediastinokopin duyarlılığı %89 özgüllüğü ise %100'dür.¹⁵ Hastalarımızın 6'sına standart mediastinoskopi uygulanmış ve histopatolojik olarak tutulum saptanmamıştır.

Rezeksiyona uygun lokal ileri evre hastalıkta son yıllarda kabul gören yaklaşım mediastinal lenf nodu tutulumu yoksa Evre I ve II hastalarda yapıldığı gibi primer tümörün rezeksiyonudur. 16 Hastada N2 pozitifliğinde ise tek istasyonda invazyondan şüpheleniliyor ise mediasteninin histopatolojik evrelemesi mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca bazı araştırmacılar tarafından bu olguların hepsine kraniyal MRG incelemesi yapılması gerekliliği savunulmaktadır.^{17,18} Albain ve ark. tarafından yapılan çalışmada rezeksiyon yapılabilecek N2 pozitif olgularda

radoterapi ve cerrahinin etkinliği karşılaştırılmış sonuç olarak her iki tedavinin de etkinliği eşit bulunmuştur.¹⁹ Bir diğer çalışma olan Lung Intergroup 0139 Çalışması'nda ise rezeksiyona uygun N2 hastalar ile indüksiyon KRT sonrası cerrahi ve küratif KRT olarak randomize edilerek tedavi ve takip edilmiş, sonuçta bu iki grup arasında toplam sağkalım olarak fark bulunmamıştır. Bu çalışmada ayrıca uygulanan rezeksiyon tipi lobektomi ise sağ kalım sonuçlarının daha iyi olduğu bulunmuştur.²⁰ Bu konuda yakın dönemde yayınlanan iki çalışmada yine birbirine yakın sonuçlar açıklanmış, Pless ve arkadaşlarının çalışmasına göre kemoterapiye eklenen görece düşük doz radyoterapinin etkin olmadığı, Eberhard ve arkadaşlarının 2015 yılında gerçekleştirdiği çalışmada indüksiyon düşük doz KT ve RT sonrası küratif kemoradyoterapi ile cerrahi tedavi sonrası sonuçların benzer olduğu belirtilmiştir.^{20,21} Bu konuda 2013 ve 2017 yıllarında yayınlanan uluslararası kılavuz görüşlerine göre^{16,17}:

1. Tüm evreleme yöntemlerinden sonra bile intraoperatif olarak N2 invazyonu tespit edilmesi durumunda rezeksiyon tamamlanmalı, postoperatif KT uygulanmalıdır.

2. Cerrahi tedaviden önce yapılan değerlendirmede tek istasyonda N2 invazyonu tespit edilmesi halinde rezeksiyon sonrası indüksiyon KT sonrası Cerrahi, indüksiyon KRT sonrası cerrahi, adjuvan kemoterapi, hastalara uygulanacak tedavi seçenekleridir. Cerrahi sonrasında RT standart bir tedavi olmamakla beraber lokal ve bölgesel nüks olasılığının değerlendirilmesi sonrasında alternatif bir tedavi olabilir.

3. Klinik olarak T4N0 olgularda invazif yöntemler kullanılarak nodal evrelendirme yapılmalı, eğer R0 rezeksiyon elde edilebilecek ise rezeksiyon ardından adjuvan KT uygulanmalıdır.

4. Cerrahi tedaviden önce tespit edilen N2 pozitif hastalara hastalığın evresini küçültmek için verilen indüksiyon KT sonrasında operasyon olarak pnömonektomiden kaçınılmalıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda N2 hastaların uzun dönem sağ kalımlarıyla ilgili ümit verici sonuçlar paylaşılmaktadır. Kendi hasta serimizde ortalama 20 ay süreyle gerçekleştirilen takiplerde hastalarda nüks veya ölüm rastlanmamıştır. Obiols ve ark.⁶ yaptıkları çalışmada, preoperatif dönemde N2 varlığı tespit edilmeyip cerrahi rezeksiyon yapılmış hastaların üç yıllık ve beş yıllık sağkalım sonuçları sırasıyla %80 ile %40 olarak bildirmişlerdir. Diğer bir çalışma olarak Legras ve ark.⁷'nin yaptığı çalışmada multipl N1 hastalar ile N2 hastaları karşılaştırılmıştır. N2 invazyonu olan 871 hasta yirmi yıl süreyle takip edilmiş, tek N2 invazyonu olan hastalarda sağ kalımın %34 arttığı saptanmıştır. Tek istasyonda N2 invazyonu ile eş zamanlı N1 invazyon olması durumunda ise (N2N1) sağ kalım oranı ise %21 olarak hesaplanmıştır. Misthos ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan çalışmasında tek istasyonda N2 invazyonu olmasının üç yıllık sağkalım üzerine etkisi olan başlıca prognostik faktör olduğu belirtilmiştir.⁸ Funakoshi ve ark.⁹ yaptığı çalışmada ise, N2 pozitifliği olan 141 hasta analizi edilmiş, multipl N2 tutulumunun sağkalım

üzerinde prognostik faktör olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada multipl N2 pozitifliğinde beş yıllık sağkalım oranı %24 iken, invazyonun tek istasyonda olması durumunda bu oranın %58 olduğunu belirtmişlerdir. N2 invazyonu tespit edilen hastalarda iyi prognostik faktörler arasında tek istasyonda N2 pozitifliği olması, komplet rezeksiyon yapılması, operasyon öncesi N2 invazyonu saptanmaması, fiksasyon bulunmaması, invazyonun intranodal olması, subkarinal istasyon haricindeki istasyon pozitifliği, tümörün T1 veya T2 olması sayılabilir. N2 pozitifliği saptanan olgular arasında en iyi sağkalım sonuçları operasyon sırasında saptanmış olan tek istasyonda N2 pozitifliği olan olgulardır. Bu olgularda 5 yıllık sağkalım oranları %19-45, ortalama olarak ise %30 olduğu bildirilmiştir.²² Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda N2 pozitif olgularda geçmiş dönemlere göre oldukça yüksek sağkalım oranları bildirilmektedir. Bildirilen bu oranlar beş yıllık sağ kalım için %20 ila 35 arasında değişmektedir.^{23,24} Yayınlanan bazı serilerde ise hiler N1 pozitifliği olan olgular ile N2 pozitifliği olan olgular arasında survi açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.²⁵ Son yıllarda yayınlanan çalışmalar da bizim serimizle benzer özellikler taşımakta olup sonuçları cerrahinin sağ kalıma ciddi faydası olduğunu desteklemektedir.

Güncel çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında N2 metastazlı hastalarda rezeksiyon tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir. N2 tutulumu olan KHDAK hastalarının cerrahi tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etse de son yıllardaki yayınlanan geri bildirimlerde rezeksiyon yapılan N2 invazyonu olan KHDAK olgularında sağ kalımın yüksek olarak bildirilmesi bu gruptaki hastalara cerrahi uygulamasını destekler niteliktedir. Konu ile ilgili uzun süreli ve fazla hasta sayısı ile yapılacak çok merkezli randomize çalışmaların bu tartışmaların ortak bir sonuca varmasını kolaylaştırabileceği kanısındayız.

Etik Standartlara Uygunluk

T.C. Kültür ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28/04/2021 tarih, 2021/08-21 numaralı etik kurul kararı ile onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı

MSP: Fikir, tasarım ve denetleme.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Kaynaklar

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015; 385:977-1010. doi:10.1016/S0140-6736(14)62038-9
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-249. doi:10.3322/caac.20006
3. James BY, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:215-219. doi:10.1097/JTO.0b013e3181cd3208
4. Gillaspie EA, Wigle DA. Management of Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin*. 2016;26:271-285. doi:10.1016/j.thorsurg.2016.04.001
5. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:211-250. doi:10.1378/chest.12-2355
6. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal staging. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:957-64. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.09.101
7. Legras A, Mordant P, Arame A, et al. Long-term survival of patients with pN2 lung cancer according to the pattern of lymphatic spread. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1156-62. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.12.047
8. Misthos P, Sepsas E, Kokotsakis J, Skottis I, Lioulis A. The significance of one-station N2 disease in the prognosis of patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1626-1630. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.07.076
9. Funakoshi Y, Takeuchi Y, Kusumoto H, Kimura T, Maeda H. Which subgroup of patients with pathologic N2 non-small cell lung cancer benefit from surgery? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138:1027-1033. doi: 10.1007/s00432-012-1175-5
10. Mark K, Ferguson, MD. Optimal management when unsuspected N2 nodal disease is identified during thoracotomy for lung cancer: cost-effectiveness analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1935-1942. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.07.031.
11. Gillaspie EA, Wigle DA. Management of Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin*. 2016;26:271-285. doi:10.1016/j.thorsurg.2016.04.001
12. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:211-250. doi:10.1378/chest.12-2355
13. Metin M, Sayar A, Turna A, Gürses A. Extended cervical mediastinoscopy in the diagnosis of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:250-252. doi:10.1016/S0003-4975(01)03182-4
14. Karapinar K, Saydam Ö, Metin M, Gürses A, Sezen CB. Can vasculitis be the cause of acute onset pulmonary venous thrombosis and gangrene after bilobectomy in a patient with bronchiectasis: a case report. *Curr Thorac Surg*. 2017;2(3):91-93. doi:10.26663/cts.2017.0021
15. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardio-vasc Surg*. 2011;142:1393-400. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.037
16. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):314-340. doi :10.1378/chest.12-2363
17. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
18. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:442-450. doi:10.1093/jnci/djk093
19. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:379-386. doi:10.1016/S0140-6736(09)60737-6
20. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2015;386:1049-1056. doi:10.1016/S0140-6736(15)60294-X
21. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients with Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol*. 2015;33:4194-4201. doi:10.1200/JCO.2015.62.6812
22. Lee J, Kim HK, Park BJ, et al. Recurrence dynamics after trimodality therapy (Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy and surgery) in patients with stage IIIA (N2) lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;115:89-96. doi:10.1016/j.lungcan.2017.11.020
23. Drake JA, Portnoy DC, Tauer K, Weksler B. Adding Radiation to Adjuvant Chemotherapy Does Not Improve Survival of Patients with N2 Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(4):959-965. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.04.074
24. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan D, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:19. doi:10.1016/S0022-5223(94)70447-3
25. Inoue M, Sawabata N, Takeda SI, Ohta M, Ohno Y, Maeda H. Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: Acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1100-1106. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.09.012
26. 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. *Surgery today*. 2002;32(4):300-304. doi: 10.1007/s005950200042