

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE İNVAZİV EVRELEME VE YENİDEN EVRELEME

Michèle N. De Waele, Paul E. Van Schil

Department of Thoracic and Vascular Surgery, Antwerp University Hospital, Wilrijkstraat 10, B-2650 Edegem (Antwerp), Belgium

e-posta: mizziedewaele@hotmail.com

Çeviri: Aslı Gül Akgül

e-posta: asliakgul@yahoo.com

doi:10.5152/tcb.2012.XX

Özet

Bronkojenik karsinom batı ülkelerinde kansere bağlı ölümlerin başta gelen sebebidir. Akciğer kanseri tanısı konulduğunda evreleme ve yeniden evreleme prognozu belirlemede ve devamında tedavi stratejilerine karar vermede önem taşımaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde mediastinal lenf nodlarının evrelemede non-invazif bir prosedür ile pozitif olarak belirlenmiş sonuç, histolojik ve sitolojik olarak doğrulanmalıdır. Minimal invazif teknikler cerrahi evreleme tekniklerini, yüksek özgüllük ancak düşük negatif prediktif değer ile tamamlayıcıdır. Bu nedenle negatif sonuçlarda invazif cerrahi bir teknik endikedir. Eğer iğne aspirasyon biyopsisi pozitif ise bu sonuç N2 ya da N3 hastalık için geçerli bir kanıt olabilir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yeniden evreleme halen tartışmalı bir konudur. Mediastinal lenf nodlarında evre gerilemesi evre IIIA-B küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalımı belirlemektedir. Farklı yeniden evreleme teknikleri (noninvazif, minimal invazif ve invazif) mevcuttur ve beraber kullanım aşamaları halen daha fazla araştırma gerektirmektedir. Bu noktada minimal invazif teknikler özellikle primer evreleme için faydalıdır. Mediastinoskopi ve tekrar mediastinoskopi en geniş doku örneklenmesini sağlar. Her ne kadar re-mediastinoskopi teknik olarak zor olsa da yeniden evreleme prosesinin parçası olarak halen önemini korumaktadır. Tekrar mediastinoskopide tecrübesi olmayan göğüs cerrahları için alternatif yaklaşım, ilk evrelemede mediastinal lenf nodu tutulumunu sitolojik olarak doğrulamak amacı ile minimal invazif bir yöntemi kapsayabilir. İndüksiyon tedavisini takiben hastalar mediastinoskopi ile yeniden evrelenebilirler. Bu yolla teknik açıdan daha zorlu olan re-mediastinoskopiden kaçınılmış olur.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, evreleme, yeniden evreleme, prognoz, tekrar mediastinoskopi, minimal invazif prosedür

Akciğer kanseri batı ülkelerinde kansere bağlı ölümlerin başta gelen sebebidir. Histolojik tipine göre sınıflandırılır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm bronkojenik karsinomlar içinde %95 ile akciğer kanserinin en sık tipleridir. KHDAK'nin pek çok alt tipi vardır. En sık üçü adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur. Son zamanlarda adenokarsinom akciğer kanserinin en sık histolojik tipidir (1, 2) (Tablo 1).

Akciğer kanseri tanısı konduğunda prognozu belirlemek için evreleme önem taşır. Primer tümörün değerlendirilmesinin yanında, torasik ve ekstra torasik organlara yayılımın genişliği rezektabiliteyi belirler.

KHDAK evrelemesi tedavi seçeneklerini ve prognozu belirlemek kadar önem taşımaktadır. TNM evrelemesi primer tümörün özellikleri (T), lenf nodu tutulumunun derecesi (N) ve metastaz (M) varlığı ya da yokluğu kriterlerine dayanır. T, N ve M kombinasyonu tümörün son genel evresini (I-IV) vermede kullanılır. Tedavi seçenekleri de evreye göre değişir.

Uzak metastaz olmadığı zaman akciğer kanseri olan hastada prognoz asıl olarak lokorejyonel lenf nodu tutulumuna bağlıdır. Akciğer kanseri hastalarında aynı taraf hiler ya da intrapulmoner lenf nodu metastazları (N1) hastanın prognozunu olumsuz etkiler ancak rezektabilitesini genellikle engellemez. Evre I-II hasta-

Tablo 1. Akciğer kanserinde histolojik tiplere göre görülme sıklığı

Histolojik tip	Sıklık (%)
Küçük hücreli dışı akciğer kanser	80
Adenokarsinom	40
Skuamoz hücreli akciğer kanseri	30
Büyük hücreli akciğer kanseri	10
Küçük hücreli akciğer kanseri	15
Diğer	5

lık, sıklıkla cerrahi ile ve tümör > 4 cm ise ya da N1 lenf nodları tutulu ise adjuvan kemoterapi ile tedavi edilir.

Preoperatif bilinen N2 mediasten lenf nodu tutulumu prognoz için kötü bir işarettir ve çoğu merkezde direkt cerrahi için kontrendikasyondur. Patolojik evreleme hastalığın yayılımını belirlemede hala altın standarttır. Evre IIIA lokorejyonel hastalığı içerir ve sıklıkla ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi veya indüksiyon kemoterapisi ve/veya radyoterapi takiben ve mediastinal evre küçülmesine dair kanıt mevcut ise cerrahi ile tedavi edilir. Son günlerde N2 KHDAK hastalarında kabul edilebilir sağ kalım oranları rapor edilmiştir ve böylelikle indüksiyon tedavisi sonrası evrede gerileme olan gözlenen sınırlı N2 hastalığı olanlar, cerrahi adayı olabilirler. Evre IIIB (N3 tutulumu) ve IV cerrahi için gerekli şartları neredeyse hiçbir zaman karşılamazlar ve sıklıkla kemo ve/veya radyoterapi ve destek bakım ile tedavileri sağlanır (3). Yenilenmiş olan KHDAK için TNM evreleme sistemine göre, yeni tanımlanmış klinik evrelere göre 5-yıllık sağkalım oranları IA %50, IB %46, IIA %36, IIB %26, IIIA %19, IIIB %7 ve IV %2'dir. Patolojik eş değerleri için karşılık gelen 5-yıllık sağkalım oranları ise IA %73, IB %58, IIA %46, IIB %36, IIIA %24, IIIB %9 ve IV %13 şeklindedir (4).

KHDAK Evrelemesi

Bilgisayarlı Tomografi'nin (BT) malignite değerlendirilmesinde tek faydalı olduğu ölçüt boyuttur. BT'de kısa aks çapı 1cm üzerinde olan nodlar anormal kabul edilirler. BT'de mediastinal lenf nodlarının primer evrelemesinde pozitif ve negatif prediktif değer (PPD ve NPD) ardışık olarak %56 ve %83'tür (5).

Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), mediastinal nodların evrelenmesinde sadece boyuta değil aynı zamanda metabolik aktiviteye de dayandığı için daha uygundur. FDG-PET için rapor edilmiş PPD sadece %79 iken NPD %93'tür (6). Bu sebeple FDG-PET pozitifliği halen lenf nodu metastazı açısından doku doğrulaması gerektirmektedir. FDG-PET isteği sadece maligniteler için metabolik

fonksiyon göstermediği sürece doku daha hatırı sayılır bir süre ana sorun olarak kalmaya devam edecektir. FDG-PET ve BT kombinasyonu %90 gibi yüksek doğruluk oranı ile BT veya PET'in tek başına uygulanmasından daha iyi olmaktadır ve bu yüzden eğer uygunsa KHDAK evreleme aşamasında kullanılmalıdır (7). Sadece negatif BT ve negatif FDG-PET veya PET-BT cerrahi öncesi mediastinoskopi ya da minimal invazif tekniklere gereksinimi engeller.

Minimal invazif teknikler umut verici evreleme yöntemlerini içermektedir. Ne yazık ki yüksek yalancı negatiflik oranları rapor edilmiştir (8, 9). Cerfolio ve ark. (8) yakın zamanda KHDAK tanılı, endobronşiyal veya özofajiyal ultrason (EBUS veya EUS) ile evrelenmiş, BT ya da PET-BT'de şüpheli N2 hastalığı olan 234 hastalık retrospektif bir derlemenin sonuçlarını yayınladılar. Mediastinoskopi, EBUS/EUS negatif hastalara uygulandı. N2 hastalığı tespit etmede NPD, EBUS, EUS ve mediastinoskopi için sırası ile %79, %80 ve %93 idi. EBUS %28, EUS ise %22 oranında yalancı negatif sonuç verdi. Defranchi ve ark. (9) tarafından yapılan tek merkezli bir çalışmada akciğer kanseri şüpheli 494 hastaya EBUS uygulandı. Negatif sonuçlara mediastinoskopi uygulandı. Şüpheli mediastinal lenf nodları olan %28 hastada N2 hastalık negatif EBUS sonucuna karşın mediastinoskopi ile doğrulandı. Bu nedenle, şüpheli mediastinal nod tutulumu olan hastalarda negatif EBUS/EUS sonuçları mediastinoskopi ile doğrulanmalıdır.

Mediasten için evreleme ve yeniden evrelemede cerrahinin rolüne karar vermek ve evreleme sonuçlarını doğru yorumlamak bir sorundur. Non-invazif, minimal invazif veya invazif hiç bir testin mükemmel sonuçlar vermesi beklenemez. Bu da ne kadar kesinlik kabul edilebilir sorusunu akla getirmektedir. Karar, prosedürün riski ve morbidite ile etkilenmektedir. Mediastinoskopi düşük morbidite (%2) ve düşük mortalite (%0.08) ile seyrederek ancak invazif bir yöntemdir (10). Sağ ve sol üst paratrakeal nodlar (istasyon 2R, 2L, 4R, 4L) ve anterior subkarinal nodlara (istasyon 7) bu yol ile ulaşılabilir. KHDAK evreleme yöntemi olarak rapor edilmiş PPD ve NPD değerleri ardışık olarak %100 ve %91'dir (6).

Mediastinoskopiye eklenen ince iğne aspirasyonu ile endoskopik ultrason ile mediastinal lenf nodu hastalığının tespitindeki artmış duyarlılık oranını %93 olarak veren bazı mükemmel sonuçlar raporlanmıştır (11). Annema ve ark. (11) tarafından yapılan randomize kontrollü ve çok merkezli ASTER çalışması, mediasten evrelemesi BT ya da PET'e dayanan muhtemel rezeksiyona uygun KHDAK tanılı 241 hastayı içermektedir. Nodal metastazlar %35 hastada cerrahi, %46'da

endosonografi (EBUS ve EUS), %50'de endosonografiyi takiben cerrahi ile bulunmuştur. NPD sırası ile %86, %85 (p=0.47) ve %93 (p=0.18) hesaplanmıştır.

Sonuç olarak KHDAK'de mediastinal lenf nodu evrelemesi ilgili olarak ve ESTS klavuzu ile uyumlu olarak, pozitif BT, PET veya PET-BT bulguları histolojik veya sitolojik olarak doğrulanmalıdır. EBUS ve EUS, yüksek özgüllük fakat düşük NPD ile cerrahi invazif evreleme tekniklerini tamamlayıcıdır. Bu sebeple negatif sonuçların varlığında invazif cerrahi bir teknik endikasyonu vardır. İğne aspirasyonu pozitif ise bu, N2 ya da N3 hastalığının ispatı için kabul edilebilir (Şekil 1) (5).

KHDAK'de yeniden evreleme

Preoperatif değerlendirme esnasında patolojik olarak ispatlanmış N2 hastalığı olan çoğu hasta indüksiyon tedavisi alır. İndüksiyon veya neoadjuvan terapi ile sistemik mikrometastazların eradikasyonu ile beraber lokal ilerlemiş tümörde evre gerilemesi amaçlanır.

Lokal ileri KHDAK'de en önemli soru halen daha iyi bir lokal kontrol ve sağkalım için indüksiyon tedavisini takiben cerrahi ile standart kemoradyoterapi karşılaştırılmasıdır. N2 hastalar düşünüldüğünde çalışmalar göstermektedir ki ilk evresi IIIA veya IIIB ve mediastinal evre gerilemesi olan hastalar cerrahi rezeksiyondan fayda göreceklerdir.

Mediasten özellikle primer evrelemede kullanılan teknikler ile yeniden evrelenmelidir. Bu aşamada ne BT, PET ne de PET-BT, sonuçlarına dayanılarak son terapötik kararı vermede yeterince uygundur.

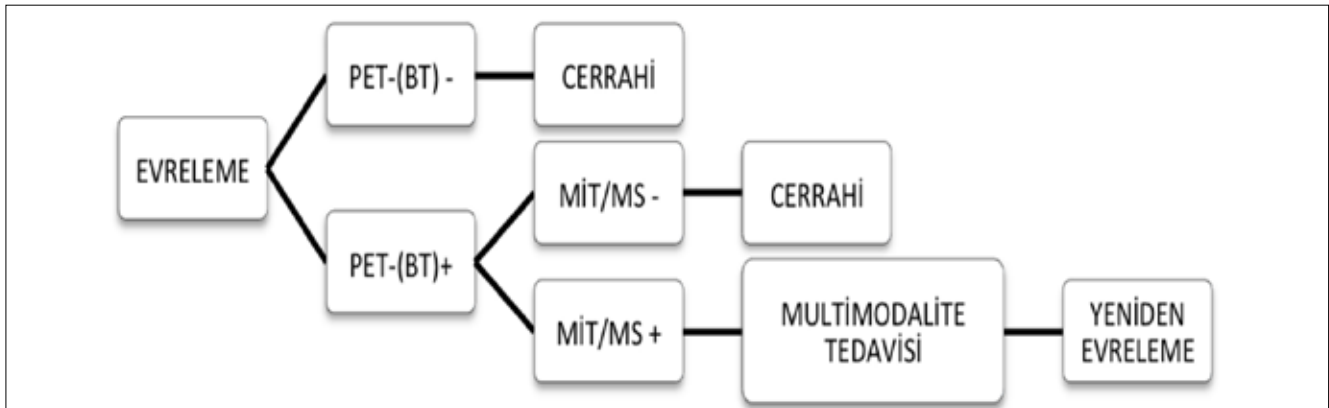
BT'nin doğruluğu indüksiyon tedavisinden sonra yeniden evrelemede %58 azalır. Rapor edilmiş mediasteninin yeniden evrelemesinde; devam eden nodal hastalığı göstermede %73 oranında PPD ile PET görüntüleme BT'den daha doğrudur ancak rezidü N2 hastalıkta %20 oranı ile daha az doğruluğa sahiptir (12). PET-BT entegre imajların kullanımı mediastinal

nodlarda fokal FDG tutulumunun lokalizasyonunu daha iyi yaparak doğruluğu belirgin şekilde arttırmaktadır. PPD %75-93 arasında değişir. Bununla beraber %20 yanlış negatif ve %25 yanlış pozitif vakalar da bildirilmiştir (13). Rezidü mediastinal hastalık şüpheli vakalarda nodal biyopsiler halen gerekli olmaktadır.

Minimal invazif teknikler EBUS ve EUS gibi umut verici yeniden evreleme modalitelerini içermektedir. Bununla beraber yalancı negatif oranlar en az %20-30 olmaktadır (14-16). Bu sebeple negatif bulgular cerrahi olarak yeniden evreleme ile doğrulanmalıdır. Hızlı *on-site* sitopatolojik değerlendirme (ROSE), aynı seansta ikinci bir prosedüre geçme kararını kolaylaştırır.

Tekrar mediastinoskopi her ne kadar teknik olarak ilk prosedürden daha zorsa olsa da indüksiyon tedavisi sonrası yanıtın patolojik doğrulamasını sağlama avantajını sunmaktadır. Bu prosedürün doğruluğu %81-93 arasında değişmektedir (17, 18). Son zamanlarda remediastinoskopi-reMS için en sık endikasyon yeniden evrelemedir ancak başka endikasyonlar için de güvenle uygulanabilir (19). Görüntüleme ya da fonksiyonel çalışmaların tersine re-MS, mediastinal lenf nodlarını içeren çeşitli toraks hastalıklarında kesin tanı sağlama avantajını sunarken aynı zamanda indüksiyon tedavisi sonrası yanıtı patolojik olarak kanıt sunmaktadır.

ESTS kılavuzlarına göre, KHDAK'de indüksiyon tedavisini takiben yeniden evrelemede, ne BT, PET ne de PET-BT sonuçlarına dayanılarak son tedavi kararı vermek günümüzde yeterli değildir. Sito-histolojik bilgilenmeyi sağlayacak invazif bir teknik önerilmektedir. Yeniden evreleme için endoskopik teknikler ya da cerrahi invazif teknikler kullanılabilir. Eğer pozitif sonuç alınırsa çoğu hastada cerrahi dışı tedavi endike gibi görünmektedir. Seçim tekniğinin uygunluğuna ve merkezin tecrübesine dayanmaktadır (5).



Şekil 1. KHDAK'de mediastinal evreleme ile ilgili genel bir akış şeması

BT: Bilgisayarlı tomografi; PET: Pozitron emisyon tomografisi; MİT: Minimal invazif teknik (EBUS/EUS); MS: Mediastinoskopi

Bizim serimizde gerçek pozitif reMS olan hastalar, MST'si 28 ay olan gerçek negatif reMS olanların tersine 14 aylık MST'ye sahip idi. Bu fark belirgin şekilde anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Biz ayrıca, yanlış negatif reMS için MST 24 ay olanları da belirttik ki bu süre, pozitif reMS olanlardan 10 ay daha uzun idi (20). Bu da işaret etmektedir ki, her ne kadar torakotomi sırasında mikrometastazlar bulunsa da komplet rezeksiyon gerçekleştirilirse cerrahi, muhtemelen hastalık progresyonunu yavaşlatarak sağkalımı uzatabilmektedir. Yalancı negatif ve gerçek negatif sonuçların olduğu kombine grupta, MST 27 ay idi ve pozitif sonuçlar ile fark oldukça anlamlı idi ($p=0.001$). Multivaryat bir analizde sadece nodal durumun sağkalım için belirgin şekilde bağımsız bir prognostik faktör olduğu doğrulandı. Çeşitli çalışmalar, evre gerilemesi olan hastalarda, özellikle de indüksiyon kemoradyoterapi sonrası lobektomiden çok daha fazla mortalite ve morbidite oranına sahip olan pnömonektomiden kaçınılabildiği zaman, sağ kalım avantajı dökümente etmişlerdir (11). İndüksiyon tedavisi sonrası persistan N2'si olan hastalara ise radyoterapi verilecektir.

Yalancı negatif sonuç oranlarının sebebi belirlenmelidir. Konvansiyonel histolojik kesitler reyonel lenf nodları içindeki az sayıda tümör hücrelerini tespit etmede yeterince hassas olmayabilir. Çeşitli çalışmalar mikrometastatik hastalığın immünohistokimya (İHK) ile etkin şekilde tespit edilebileceğini öngörmektedir. KHDAK'de evreleme ve yeniden evrelemede İHK uygulanması henüz araştırılmaktadır (21, 22).

Araştırma KHDAK'de genetik mutasyonlar üzerinden gerçekleştirilmektedir (23-25). Epidermal büyüme faktör reseptör (EBFR) mutasyonları ve transforme füzyon geni EML4-ALK (ekinoderm mikrotübül-ilişkili protein-benzeri 4 geni ve anaplastik lenfoma kinaz geni) adenokarsinomlarda açığa çıkabilir. Bunlar İHK ile tespit edilebilir ve EBFR (gefitinib ve erlotinib) ve ALK (crizotinib) hedef alan selektif kinaz inhibitörleri için potansiyel hedeflerdir (26, 27). Böylece yeni tanı konmuş adenokarsinomlu seçilmiş hastalarda EBFR

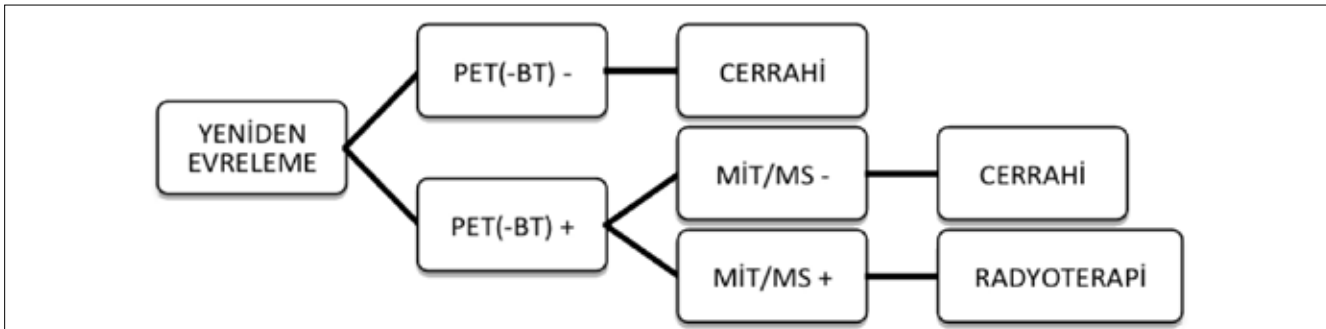
mutasyonları ve EML4-ALK füzyonu için tarama endikedir.

KHDAK'de evreleme ve kesin yeniden evreleme düşünülünce doku ana sorun olmaya devam etmektedir. Aslında evre gerilemesinin patolojik isbatı bu hastalardan akciğer cerrahisine uygun olanları saptamak için gereklidir. Tekniğin uygunluğu ve merkezin tecrübesine dayalı olarak doğru seçim ile endoskopik ya da cerrahi invazif prosedürler kullanılabilir.

Remedyastinoskopi bize indüksiyon terapisi sonrası yanıtın patolojik olarak isbatını sağlar. Böylelikle daha ileri tedavi seçenekleri ve özellikle sağkalımı belirler. ReMS tecrübesi olmayan göğüs cerrahları için alternatif bir yaklaşım, mediastinal nodal tutulumun sitolojik ispatı için öncelikle endobronşiyal ya da özofajiyal ultrason (EBUS veya EUS) gibi minimal invazif yöntemlerin kullanımını içerebilir. İndüksiyon terapisini takiben hastalar mediastinoskopi ile yeniden evrenirler. Bu şekilde teknik olarak daha zahmetli olan remedyastinoskopiden kaçınılabılır. Bu yaklaşımın en doğru yaklaşım olduğu aynı zamanda De Cabanyes Candela ve ark. (28) tarafından da yakın zamanlı bir derlemede belirtilmiştir. Evre III-N2 akciğer kanseri için indüksiyon tedavisinden sonra yeniden evreleme testlerinin güvenilirliği derlenmiş ve patolojik bulgular cerrahi ile kıyaslanmıştır. Yanlış negatif (YN) ve yanlış pozitif (YP) oranlar BT ve PET için ardışık olarak %33/33 ve 25/33'dür. İnvazif yeniden evrelemede YN, ReMs, EUS ve primer mediastinoskopi oranları ardışık olarak %22, %14 ve %9'dur (28).

Ayrıca evreleme ve yeniden evreleme deneyimli klinisyenlerin yönetiminde olmalıdır. Bu şekilde hata oranı mümkün olduğunca az olacaktır. Etkili bir evrelemede eğitim şarttır. Şekil 2'de, KHDAK'de indüksiyon tedavisinden sonra mediastinal yeniden evreleme ile ilgili genel bir akış şeması öngörülmektedir.

Genel bir sonuç olarak KHDAK'de yeniden evreleme halen tartışmalı bir konudur. Mediastinal lenf nodlarında evre gerilemesi evre IIIA-B KHDAK'de prognozu belirlemektedir. Farklı yeniden evreleme teknikleri



Şekil 2. KHDAK'de mediastinal yeniden evreleme ile ilgili genel bir akış şeması

BT: Bilgisayarlı tomografi; PET: Pozitron emisyon tomografisi; MİT: Minimal invazif teknik (EBUS/EUS); MS: Mediastinoskopi

(noninvazif, minimal invazif ve invazif) mevcuttur ve beraber kullanım aşamaları halen daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Minimal invazif teknikler geliştirilmelidir. Günümüzde mevcut tetkikler özellikle primer evreleme için uygundur. Mediastinoskopi ve reMS en geniş doku örneklerini sağlar. Her ne kadar reMS teknik olarak zor olsa da yeniden evreleme sürecinin parçası olarak büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Heremink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization classification of tumors. Lyon, IARC press; 2004:9-144.
2. Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorky M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:89-96. [\[CrossRef\]](#)
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Lung. In: AJCC Cancer Staging Manual. New York, Springer; 2010:253-70.
4. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15:4-9.
5. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137-46. [\[CrossRef\]](#)
7. Fischer BM, Mortensen J, Hansen H, et al. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomized trial. *Thorax* 2011;66:294-300. [\[CrossRef\]](#)
8. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, et al. The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;90:427-34. [\[CrossRef\]](#)
9. Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, et al. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration. *Ann thorac Surg* 2010;90:1753-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006. [\[CrossRef\]](#)
11. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2245-52. [\[CrossRef\]](#)
12. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: A Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3333-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1229-35. [\[CrossRef\]](#)
14. Annema JT, Veselic M, Versteegh MI, et al. Mediastinal restaging EUS-FNA offers a new perspective. *Lung Cancer* 2003;42:311-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Krasnik M, Ernst A, Eberhardt R, Yasufuku K, Herth F. EBUS-TNA for mediastinal restaging. *Eur Resp J* 2006;28 Suppl 50:601.
16. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3346-50. [\[CrossRef\]](#)
17. Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Serra-Mitjans M, Hernández-Rodríguez H. Remediastinoscopy: comments and updated results. *Lung Cancer* 2003;42:363-4. [\[CrossRef\]](#)
18. Stamatis G, Fechner S, Hillejan L, et al. Repeat mediastinoscopy as a restaging procedure. *Pneumologie* 2005;59:862-6. [\[CrossRef\]](#)
19. De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, Van Schil P. Different indications for repeat mediastinoscopy: single institution experience of 79 cases. *Minerva Chir* 2009;64:415-8.
20. De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, et al. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:824-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Verhagen AF, Bulten J, Shirango H, et al. The clinical value of lymphatic micrometastases in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1201-5. [\[CrossRef\]](#)
22. Gu CD, Osaki T, Oyama T, et al. Detection of micrometastatic tumor cells in pN0 lymph nodes of patients with completely resected non-small cell lung cancer: impact on recurrence and survival. *Ann Surg* 2002;235:133-9. [\[CrossRef\]](#)
23. Pirker R, Herth FJ, Kerr KM, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1706-13. [\[CrossRef\]](#)
24. Cheng H, Xu X, Costa DB, et al. Molecular testing in lung cancer: the time is now. *Curr Oncol Rep* 2010;12:335-48. [\[CrossRef\]](#)
25. Cooper WA, O'toole S, Boyer M, et al. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists: the importance of accurate subtyping, EGFR mutations and ALK rearrangements. *Pathology* 2011;43:103-15. [\[CrossRef\]](#)
26. Rosell R, Viteri S, Molina MA, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:112-20. [\[CrossRef\]](#)
27. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Targeted therapies and other agents as first-line maintenance and beyond: particular benefit in pulmonary adenocarcinoma patients. *Curr Med Chem* 2011;18:1640-50. [\[CrossRef\]](#)
28. De Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. *J Thorac Oncol* 2010;5:389-98. [\[CrossRef\]](#)