

T4 Tümörlü Hastalarda Cerrahi ve Günümüzdeki Başarısı

Surgical Treatment of Patients With T4 Tumor and Its Nowadays Success

Dr. İsa DÖNGEL¹, Dr. Okan SOLAK²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta

² Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

ÖZET

T4 tümör herhangi bir büyüklükte, kalp, mediastinal yağlı doku, ana vasküler damarlar, trakea, rekürren larıngeal sinir, özefagus, vertebra ve karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi ve/veya tümörle aynı hemitoraksda farklı lobda tümöral nodül ve/veya nodüller bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktörler tümörün evresi, histopatolojik tipi, komplet rezeksiyonun yapılabilirliği ve lenf nodu tutulumunun varlığıdır. Erken evre cerrahi yapılan akciğer kanserinde beş yıllık sağkalım iyi bir orana sahip iken, lokal ileri evre T4 tümörlerde bu oran %5-10'a düşmektedir. Cerrahi tedavide, preoperatif evreleme, multimodal yaklaşım ve takım çalışması önemlidir. Özellikle son yıllarda faz II ve diğer çalışmalarda multimodal tedaviye cerrahinin eklenmesiyle sonuçların iyileştiği bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: T4 akciğer kanseri; vena kava süperior; pulmoner arter; karina; cerrahi prosedür.

SUMMARY

T4 tumor depicts a tumor of any size which invades either of heart, mediastinal adipose tissue, main vascular tissues, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebrae and carina, and/or the presence of tumoral nodule and/or nodules at different lobes in the same hemithorax. Main prognostic factors of lung cancer are tumor stage, histopathologic type, feasibility of complete resection and lymph node involvement. As lung cancers operated in early-stage have a good five-year survival rate, the survival rate declines to 5-10% in advanced stage of local T4 tumors. Preoperative staging, multimodal approach and teamwork are important factors in surgical treatment. Improved results after adding surgery to multimodal treatment have been reported in especially recent phase II and other studies.

Key Words: T4 Lung cancer; vena cava superior; pulmonary artery; carina; surgical procedures.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Okan SOLAK

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

e-mail: drokansolak@gmail.com

GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nde tedavinin planlanması ve prognozun belirlenmesi için TNM sistemine göre evreleme şarttır. Çünkü akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birincisi tümörün evresi, ikincisi histopatolojik tipidir. Erken evre cerrahi yapılan akciğer kanserinde beş yıllık sağkalım %75'e varan^(1,2) yüksek bir orana sahip iken bu oran, lokal ileri evre T4 tümörlerde %5-10'a düşmektedir⁽³⁻⁵⁾. Önceki yıllarda T4 heterojen bir grup oluşturduğundan genellikle ameliyat düşünülmemekte ve hastaların büyük bir kısmı palyatif tedavi olarak kemoterapi veya radyoterapiye yönlendirilmekte iken^(3,6-8), son yıllarda özellikle faz II ve diğer çalışmalar evre IIIB içinde yer alan uzak metastazsız lokal ilerlemiş ve/veya büyük damar invazyonu bulunan hastalarda multimodal tedaviye cerrahinin eklenmesiyle sonuçların iyileştiği bildirilmektedir⁽⁹⁻¹²⁾.

Evreleme (TNM) Sistemine Göre T4'ün Tanımı

Günümüzde akciğer kanserinin evrelemede en son 2009 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği (International Union Against Cancer)-(UICC) tarafından tekrar düzenlenen ve yayınlanan 7. evreleme sistemi kullanılmaktadır⁽¹³⁾.

Buna göre, T4 tümör; tümör herhangi bir büyüklükte, kalp, mediastinal yağlı doku, ana vasküler damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra ve karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi ve/veya tümörle aynı hemitoraksda farklı lobda tümöral nodül ve/veya nodüller bulunması şeklinde tanımlanmakta ve evre IIIB de yer almaktadır⁽¹³⁾. Bu yazımızda "pancoast tümörler" çalışma dışı bırakılmıştır.

T4 Tümlü Hastalarda Tanı Yöntemleri

T4 tümörlerde tanı patolojinin yerine ve lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Ama bunun yanında rutinde kullanılan postero-anterior akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografiye ek olarak, karinaya 2 cm'den yakın veya karina tutulumlarında endobronşiyal yayılımı görebilmek veya rezeksiyon sınırını belirleyebilmek için bronkoskopi ile değerlendirmek gerekmektedir. Mediastinal yapıların atrium, aorta, süperior vena kava (SVK), intraperikardiyal pulmoner arterlerin ve vertabranın değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) özellikle spiralli tomografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRG), pulmoner anjiyografi, tümör ve ana vasküler yapılar arasındaki ilişkinin gösterilmesinde yardımcı olmak-

tadır^(14,15). 18F- fluorodeoxy-glukoz pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) mediastinal nodal tutulumu ve tümörün yaygınlığını belirlemek açısından faydalı olabilmektedir⁽¹⁴⁾. Kalp tutulumlarında ekokardiografi, transözefageal ekokardiografi, endoskopik ultrasonografi, özofagus tutulumunda özofagoskopi ve frenik sinirin skopi ile değerlendirilmesi tanı ve tedavinin planlanmasında yararlı olabilir⁽¹⁶⁾.

KHDAK'de tümörün tamamen çıkarılması sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktörlerdendir. Özellikle lokal ileri evre tümör grubu olan T4 tümörlerde komplet rezeksiyon yapılabilirliğinin preoperatif değerlendirilmesi ayrı bir öneme sahip olup değerlendirmede ekokardiografi, manyetik rezonans görüntüleme ve gelişmiş bilgisayarlı tomografi tekniklerinden yararlanmak önemlidir.

T4 Tümlü Hastalarda Cerrahi Yaklaşım Yolları

T4 tümlü hastaların büyük bir kısmında önceleri, sistemik metastaz sıklığının fazla olması ve komplet rezeksiyon sıklığının düşük olması nedeniyle cerrahiye uygun olmadığı şeklinde düşünölmüştür. Preoperatif değerlendirme teknikleri ve cerrahi yöntemlerdeki gelişmelerle son dekada seçilmiş belirli bir hasta gurubuna cerrahi yapılabilirlik sıklığı artmıştır. T4 tümlü hastalarda tam rezeksiyon ancak; karina, sol atrium, SVK ve pulmoner arter gibi organların sınırlı invazyonlarında mümkün olabilmekte ve cerrahi yaklaşımda en çok postero-lateral torakotomi tercih edilmektedir^(16,17). Torakotomi tercihi tamamen cerrahın hastaya yapacağı rezeksiyonun şekline ve işleme göre değişmektedir. Trakea ve karina rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda sıklıkla cerrahi yaklaşım olarak; servikal koller insizyon, koller insizyon ve üst median sternotomi, sol posterolateral torakotomi, median sternotomi, sağ posterolateral torakotomi uygulanmaktadır⁽¹⁸⁾. Özellikle karina ve trakea rezeksiyonlarında anestezinin cerrahla yakın işbirliği içinde çalışması gerektiği bildirilmektedir. Karina ve trakea rezeksiyonlarında entübasyon şekli ve lokalizasyonları, rezeksiyon işlemini kolaylaştırmakta ve hastanın güvende olmasını sağlamaktadır. Yang ve arkadaşları, mediastinal invazyonu olan 146 T4 tümlü hastadan 131'ine rezeksiyon uygulamış, fakat 15 hasta da tümör çıkarılamamıştır⁽¹⁹⁾. Süperior vena kava (SVK) tutulumu olan hastalarda tutulumun genişliğine bağlı olarak parsiyel rezeksiyon, segmental rezeksiyon uçuca anastomoz, greftli veya greftsiz rekonstrüksiyon uygulanmaktadır. Rezeksiyon sırasında en sık kullanılan teknikler, atrium, SVK by-pass veya gross klemp uygulamasıdır.

Cerfolio ve arkadaşları⁽²⁰⁾, geniş serilerinde SVK'nın 1-3 cm uzunluğunda, 2-4 mm derinliğindeki tutulumlarında vasküler klemp kullanılarak rezeksiyon yapmışlar ve rezeksiyon hattını 4/0 prolenle sütüre etmişlerdir. Cerfolio ve arkadaşları, SVK duvarının 3 x 2 cm'lik tutulumlarında proksimal ve distale total klemp kullanarak, yaklaşık altı dakikada "dacron yama" ile tamir etmişlerdir. SVK'sı tamamen tümörlü hastalarda SVK'nın proksimal ve distaline total klemp koyup, yaklaşık 12 dakika, arteriyel 14 numaralı greft ile uç uca anastomoz yapmışlardır. Cerfolio ve arkadaşları⁽²⁰⁾, pulmoner arter bifurkasyonu tutulumlarında kardiopulmoner by-passın kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir. Bir başka ana vasküler damarlar ve sol atrium tutulumu olan 105 T4 tümörlü hastayı içeren çalışmada, sol atrium tutulumu olan 25 hasta travmatik olmayan vasküler klemp kullanılarak direk 4/0 "prolen" ile sütüre edilmiştir.⁽⁹⁾

SVK invazyonu olan 23 hastanın 15'i travmatik olmayan vasküler klemp kullanılarak rezeksiyon yapılmış ve direk 4/0 "prolen" ile sütüre edilmiştir. Diğer hastalara perikart desteği veya sol brakiosefalik ven ile by-pass uygulamışlardır. Pulmoner arter tutulumu olan 57 hasta intraperikardiyal pulmoner artere travmatik olmayan vasküler klemp konularak primer 4/0 prolenle sütüre edilmiştir⁽⁹⁾. Spaggiari ve arkadaşları⁽²¹⁾, SVK'nın %50'den daha azı tutulmuşsa lateral duvarından parsiyel rezeksiyonun yeterli olabileceğini bildirmiştir. Tümör invazyonlu aort rezeksiyon sayısı literatürde çok sınırlıdır. Misthos ve arkadaşları⁽²²⁾, aortun 1 cm² ve altında adventisya invazyonu olan hastalarda sadece aortun invaze olan duvarı çıkarmış ve bu bölge greft yama kullanmışlardır. Adventisyadan daha derin tutulumu olan olgularda ortaya parsiyel oklüzyon uygulayıp aort duvarı rezeksiyonu yapılmış ve greft kullanılarak onarılmıştır.

T4 Tümörlü Hastalarda Sağkalım Analizi ve Komplikasyonlar

Lokal ileri evre T4 tümörlere geçmişte, düşük sağkalım oranları ve post operatif morbidite ve mortalitenin yüksekliği nedeni ile rezeksiyon yapılamaz olarak düşünüldüğü için daha çok cerrahi dışı tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Fakat son dönemde trimodal tedavilerin, görüntüleme yöntemlerinin, cerrahi ekip ve tekniklerin gelişmesi ve bu konuda iyi sonuçlar veren özellikle faz II yayınların bildirilmesi ile birlikte, seçilmiş hasta grubunda, bu konuda tecrübeli ve deneyimli merkezlerde cerrahi uygulanan hasta sayıları artmıştır (Tablo 1).

Hastanın yaşam beklentisini belirleyen önemli faktörlerden biri lenf nodu tutulumu (N₀, N₁, N₂, N₃), diğeri R durumudur. (R0: rezüdüel tümör yok, R1: mikroskobik rezüdüel tümör mevcut, R2: makroskobik rezüdüel tümör mevcut)⁽¹⁹⁾. Yang ve arkadaşları, mediastinal invazyonu olan hastalarda iki, üç ve beş yıllık sağkalımı sırasıyla %51.2, %33.7 ve %22.7 bildirmişlerdir⁽¹⁹⁾. Kendi içinde R0, R1, R2 ve eksploratris torakotomi uygulanan hastaların sağkalımlarını sırasıyla 28, 19.2, 12 ve 5.3 ay bildirmişlerdir. Pnömoektomi yapılmayan R0 gurubunda iki, üç ve beş yıllık sağkalım sırasıyla %70, %50.2 ve %34.4 bildirilmiştir. Bu hastaların mediastinal büyük damar invazyonlarında sağkalımın diğer mediastinal yapılara invazyonlardan daha iyi olduğunu bildirilmiştir. Ameliyat sonrası mortalite %3.1, pnömonektomiye bağlı mortalite %4.7, morbidite %53.4, en sık morbidite nedeni pulmoner ve kardiyak bozukluklar, uzamış hava kaçağı ve bronkoplevral fistül olduğunu bildirmişlerdir.

Bernard ve arkadaşları, risk ve sağkalım analizi yaptıkları çalışmalarında bir, iki, ve üç yıllık sağkalımları sırasıyla %46, %31, %21 bildirmişlerdir⁽²³⁾. Tümörün sol atrium, vertebra ve özefagus tutulumlarında prognoz daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Wu ve arkadaşları, sol atrium ve ana pulmoner venin tutulumu nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda bir, üç, ve beş yıllık sağkalımları sırasıyla; %71.7, %37.7, %22, N0 olanlarda %77.1, %43.4, %28.9, N1 olanlarda %75.9, %41.8, %27.2, N2 olanlarda %53.5, %17.9 ve %0 olduğunu bildirmişlerdir⁽²⁴⁾. Cerrahi ile ilişkili mortalite görülmemiş ama morbidite oranlarının %52.1 ve en sık nedeninde kardiyovasküler bozukluklar olduğunu bildirmişlerdir. Watanabe ve arkadaşları, komşu organ metastazı olan 128, aynı hemitoraks farklı lob metastazı olan 87 hastayı içeren çalışmalarında (R0= 123, R1= 24, R2= 58, N0= 107, N1= 25, N2= 79 ve N3= 4) üç ve beş yıllık sağkalımlarının sırasıyla %48.3 ve %34.5 olduğunu bildirmişlerdir⁽²⁵⁾. Farklı T4 tutulumlarına göre üç yıllık sağkalım mediastinal yağlı doku tutulumunda %36.1, mediastinal diğer organ tutulumlarında %36.2, aynı taraf farklı lob tutulumlarında %33 ve mortalite oranlarının %0.47 olduğunu ve N gurubunda beş yıllık sağkalım (N0, N1, N2) sırasıyla %45, %27, %25, R gurubunda beş yıllık sağkalım (R0, R1, R2) sırasıyla %41.2, %33.3, %18.4 bildirmişlerdir. Tüm yayınların ortak vurgusu, T4 tümörlü hastalarda lenf nodu tutulumu ve tam olmayan rezeksiyon kötü prognoz nedenidir^(23,26-29).

Atrium ve büyük damarların invazyonu T4 olarak sınıflandırılır ve TNM evrelemesinde evre IIIB'de yer

Tablo 1. T4 Tümörde Sağkalım, Morbidite ve Mortalite.

Yazar (Literatür no)	T4 Nedeni	Yıl	Sayı	3.Yıl %	5.Yıl %	Morbidite %	Mortalite %
Mitchell ve ark. ⁽³⁵⁾	Karina	1999	143	-	42	39	11.1
Bernard ve ark. ⁽²³⁾	İntraperikardiyal pulmoner vasküler tutulum, sol atrium, aorta, SVK, karina, özofagus, vertebra, satallit tümör nodülü	2001	77	21	-	-	-
Porhanov ve ark. ⁽³⁴⁾	Karina	2002	231	-	25	35	18
Spaggiari ve ark. ⁽³²⁾	SVK	2002	109	-	15	39	14
Spaggiari ve ark. ⁽³³⁾	SVK	2004	15	57		23	14
Misthos ve ark. ⁽²²⁾	Aort SVK	2005	13 9	-	30.7 11	-	0
Ohta ve ark. ⁽²⁶⁾	Aort = N0 N2-3	2005	16	-	70 16.7	31	12.5
Yıldızeli ve ark. ⁽³⁰⁾	Karina SVK Mediastinal organlar	2008	92 39 14	-	42.5 29.4 61.2	35.1	4.1
Wu ve ark. ⁽²⁴⁾	Sol atrium ve ana pulmoner ven	2009	46	37.7	22.0	52.1	0
Yang ve ark. ⁽¹⁹⁾	Ana Pulmoner vasküler Trakea ve karina Sol atrium Aort, özofagus ve vertebra SVK	2009	82 29 15 9 11	33.7	22.7	53.4	3.1
Liu ve ark. ⁽¹⁸⁾	Trakea ve karina	2009	32	56.3	40.6	31.3	9.4
Xiao-xin ve ark. ⁽⁹⁾	Sol adrium SVK İntraperikardiyal pulmoner arter	2010	25 23 57	-	36.0 34.8 45.6	-	-
Watanabe ve ark. ⁽²⁵⁾	Mediastinal yağlı doku Aynı taraf farklı lobta nodül Mediastinal organ tutulumu (büyük damarlar, kalp, özofagus, vertebra, karina, trachea, rekürren laringeal sinir)	2013	32 87 96	48.3	34.5	-	0.47

alır. Evre IIIB de sınıflanan hastaların prognozları oldukça kötüdür ve sıklıkla inoperabl olarak kabul edilirler. Vasküler sistem invazyonunda sistemik metastaz sıklıkla görülür bu yüzden hastaların birçoğu cerrahisiz multimodal tedavi görürler. Son faz II çalışmalar evre IIIB içinde yer alan uzak metastazsız lokal ilerlemiş ve büyük damar invazyonlu hastalarda

multimodal tedaviye cerrahinin eklenmesiyle sonuçların iyileştiğini bildirmektedir^(11,12). Büyük damar ve atrium invazyonlu hastalarda tümörün tamamen çıkarılması sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktörlerdendir. Bu yüzden preoperatif değerlendirilmede ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve gelişmiş bilgisayarlı tomografilerden yararlan-

mak önemlidir. Bir önceki dekadlara göre hem tanı hem de göğüs cerrahisi ve kalp damar cerrahisindeki cerrahi tekniklerin gelişmesi ile atrium, vena kava, aort gibi büyük vasküler yapılar tümörle birlikte komplet çıkarılabilmektedir⁽⁹⁾. Aort ve SVK tutulumuna bağlı cerrahi yapılan hastalarda; aort cerrahisinde beş yıllık sağkalım %30.7 iken, (T4N0= %100, T4N1= %37.5, T4N2= %0), SVK gurubunda beş yıllık sağkalımı %11 olarak bildirilmiştir⁽²²⁾. Costanzo ve arkadaşları⁽¹⁶⁾ aort, SVK ve sol atrium rezeksiyonu yaptıkları çalışmalarında beş yıllık sağkalımın %20 olduğunu ve indüksiyon kemoterapisinin post operatif morbiditeyi arttırdığını bildirmişlerdir.

Yıldızeli ve arkadaşları, superior sulkus, karina, SVK ve diğer mediastinal organların invazyonuna bağlı cerrahi yapılan hasta gurubunda beş yıllık genel sağkalımın %38.4 iken, karina rezeksiyonu yapılanlarda %42.5, SVK rezeksiyonunda %29.4 ve mediastinal tutulumlarda %61.2 olduğunu, cerrahi mortalitenin %4, morbiditenin %35, en sık komplikasyonun pulmoner ödem ve atelektazi olduğunu bildirmişlerdir⁽³⁰⁾. Sağkalım analizinde N0, N1 ve R0'ın N2, N3 ve R1'den daha iyi olduğunu aynı zamanda toplam hastaların %51 (n= 138)'inde nüks geliştiğini belirtmişlerdir.

Shien ve arkadaşları⁽¹⁰⁾, lokal ileri evre KHDAK'ı hastalara indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi ve direk cerrahi uyguladıkları hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında üç ve beş yıllık sağkalımları indüksiyon kemoterapisi gurubunda sırasıyla %83.8, %78.9 iken, direk cerrahi gurubunda %66.8, %56.5 bulmuşlar ve lokal ileri evre KHDAK hastalarda indüksiyon kemoterapinin etkili olduğunu belirtmişlerdir. Lococo ve arkadaşları⁽³¹⁾, indüksiyon terapisi (radyoterapi ve kemoterapi) sonrası cerrahi ve direk cerrahi yapılan T3, T4 hastaların uzun dönem sağkalım takiplerinde istatistiksel olarak bir fark olmadığı, R1 ve R2 rezeksiyonlarda ölüm oranının R0 rezeksiyona göre beş kat daha fazla olduğunu, fakat indüksiyon terapi gurubunda lokal ve bölgesel nüks oranının direk cerrahi gurubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç

Lokal ilerlemiş KHDAK'inde günümüz teknikleri ve deneyimli merkezlerin, kabul edilebilir morbidite ve mortalite sonuçları ile iyi bir sağkalım için cerrahi rezeksiyon önemlidir. Komplet rezeksiyon ve lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktördür. Cerrahi tedavide, preoperatif evreleme, multimodel yaklaşım ve takım çalışması önemlidir. Uzak metastazı olma-

yan, N0-1 lenfatik durumlu, sınırlı invazyonu olan SVK, atrium ve intraperikardial pulmoner arter invazyonlarında beş yıllık sağkalım sonuçları ortalama %20-30 olarak bildirilmektedir. Komplet rezeksiyon yapılamamış ve/veya N2-3 lenf durumlu hastalarda, özefagus ve vertebra invazyonu olan T4 hastalarda ise sağkalım daha kötü olduğu bildirilmektedir. Ancak lokal ileri evre KHDAK cerrahili multimodel tedavi yapılmış yayın sayısı halen yeterli düzeyde değildir. Lokal ileri evre KHDAK'de neoadjuvan veya adjuvan tedavi sonuçları halen tam açıklık kazanmamış olup, sağkalıma etkileri tartışılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dominioni L, Imperatori A, Rovera F, Ochetti A, Torrigiotti G, Paolucci M. Stage I nonsmall cell lung carcinoma: analysis of survival and implications for screening. *Cancer*. 2000;89:2334-44.
2. Wisnivesky JP, Halm EA. Sex differences in lung cancer survival: do tumors behave differently in elderly women? *J Clin Oncol*. 2007;25:1705-12.
3. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:440-7.
4. Doddoli C, Rollet G, Thomas P, Ghez O, Seree Y, Giudicelli R, et al. Is lung cancer surgery justified in patients with direct mediastinal invasion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:339-43.
5. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu R. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:440-47.
6. Pitchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723-29.
7. Liao ML, Zhu YZ, Li LY, Wan HY, Yu SY, Hall B, et al. Gemcitabine and cisplatin treatment over 13-week versus a 4-week dosing schedule: a randomized trial conducted in Chinese patients with nonsmall cell lung cancer. *Chin Med J* 2008; 121: 892-97.
8. Ginsberg RJ. Limits and perspectives of surgical resection for nonsmall cell lung cancer. *Lung cancer* 1991;7:35-39.
9. Xiao-xin W, Tong-lin L, Xing-ru Y. Surgical treatment of IIIb-T4 lung cancer invading left atrium and great vessels. *Chinese Medical Journal* 2010;123:265-68
10. Shien K, Toyooka S, Kiura K, Matsuo K, Soh J, Yamane M, et al. Induction Chemoradiotherapy Followed by Surgical Resection for Clinical T3 or T4 Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2685-92.
11. Rice TW, Blackstone EH. Radical resections for T4 lung cancer. *Surg Clin North Am*. 2002 Jun;82(3):573-87.
12. Lucchi M, Viti A, Melfi F, Ambrogio M, Givigliano F, Dini P, et al. IIIB-T4 non-small cell lung cancer: indications and results of surgical treatment. *J Cardiovasc Surg*. 2007;48:369-74.

13. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Eds). *International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th Ed. New York, NY: Wiley-Liss, 2009.
14. Pfannenber AC, Aschoff P, Brechtel K, Müller M, Bares R, Paulsen F, et al. Low döşe non-enhanced CT versus standard dose contrast-enhanced CT in combined PET/CT protocols for staging and therapy planning in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 36-44.
15. Cangemi V, Volpino P, Drudi FM, D'Andrea N, Cangemi R, Piat G. Assessment of the accuracy of diagnostic chest CT scanning. Impact on lung cancer management. *Int Surg* 1996;81:77-82.
16. DiPerna CA, Wood DE. *Surgical Management of T3 and T4 Lung Cancer*. *Clin Cancer Res* 2005;11:5038s-5044s.
17. Pitz CC, Brutel de la Rivière A, van Swieten HA, Westermann CJ, Lammers JW, van den Bosch JM. Results of surgical treatment of T4 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:1013-8.
18. Liu XY, Liu FY, Wang Z, Chen G. Gang Chen. Management and Surgical Resection for Tumors of the Trachea and Carina: Experience with 32 Patients. *World J Surg* 2009; 33:2593-98.
19. Yang HX, Hou X, Lin P, Rong TH, Yang H, Fu JH. Survival and Risk Factors of Surgically Treated Mediastinal Invasion T4 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;88:372-378
20. Cerfolio RJ, Bryant AS. Surgical techniques and results for partial or circumferential sleeve resection of the pulmonary artery for patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1971-1978.
21. Spaggiari L, Leo F, Veronesi G, Solli P, Galetta D, Tatani B, et al. Superior vena cava resection for lung and mediastinal malignancies: A single-center experience with 70 cases. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 223-230.
22. Misthos P, Papagiannakis G, Kokotsakis J, Lazopoulos G, Skouteli E, Lioulis A. Surgical management of lung cancer invading the aorta or the superior vena cava. *Lung Cancer* 2007; 56:223-7
23. Bernard A, Bouchot O, Hagry O, Favre J.P. Risk analysis and long-term survival in patients undergoing resection of T4 lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2001; 20: 344-349
24. Wu L, Xu Z, Zhao X, Li J, Zhong L, Pang T, et al. Surgical Treatment of Lung Cancer Invading the Left Atrium or Base of the Pulmonary Vein. *World J Surg* 2009; 33:492-496.
25. Watanabe S, Asamura H, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I, Fujii Y, et al. Results of T4 Surgical Cases in the Japanese Lung Cancer Registry Study, Should Mediastinal Fat Tissue Invasion Really be Included in the T4 Category?. *J Thorac Oncol*. 2013;8: 759-765.
26. Ohta M, Hirabayasi H, Shiono H, Minami M, Maeda H, Takano H, et al. Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:804-8.
27. Doddoli C, Rollet G, Thomas P, Ghez O, Serée Y, Giudicelli R, et al. Is lung cancer surgery justified in patients with direct mediastinal invasion? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:339-43.
28. Fukuse T, Wada H, Hitomi S. Extended operation for non-small cell lung cancer invading great vessels and left atrium. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:664 -9.
29. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Donahue DM, Allan JS, et al. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:465-71.
30. Yıldızeli B, Darteville P.G, Fadel E, Mussot S, Chapelier A. Results of Primary Surgery With T4 Non-Small Cell Lung Cancer During a 25-Year Period in a Single Center: The Benefit is Worth the Risk. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1065-75.
31. Lococo F, Cesario A, Margaritora S, Dall'Armi V, Nachira D, Cusumano G et al. Induction Therapy Followed by Surgery for T3-T4/N0 Non-Small Cell Lung Cancer: Long-Term Results. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1633- 40.
32. Spaggiari L, Thomas P, Magdeleinat P, Kondo H, Rollet G, Regnard JF, et al. Superior vena cava resection with prosthetic replacement for non-small cell lung cancer: long-term results of a multicentric study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(6):1080-6.
33. Spaggiari L, Magdeleinat P, Kondo H, Thomas P, Leon ME, Rollet G, et al. Results of superior vena cava resection for lung cancer. Analysis of prognostic factors. *Lung Cancer*. 2004;44(3):339-46.
34. Porhanov VA, Poliakov IS, Selvaschuk AP, Grechishkin AI, Sitnik SD, Nikolaev IF et al. Indications and results of sleeve carinal resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:685-94.
35. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Donahue DM, et al. Clinical experience with carinal resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Jan;117(1):39-52