

T1-3 N2 KHDAK'de Cerrahi Tedavi Yaklaşımları

Surgical Treatment Approaches in T1-3 N2 NSCLC

Dr. Muzaffer METİN, Dr. Celal Buğra SEZEN

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Akciğer kanseri günümüzde sıklığı giderek artmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde Evre III N2 hastalık, yeni tanı konulmuş olguların %10-15 kadarını oluşturur. Evre IIIA olguların ise 1/3'ü N2 hastalık olarak görülür. N2 hastalık saptanan olgularda iyi prognostik faktörler; komplet rezeksiyon, tek N2 varlığı, preoperatif N2 olmaması, metastazın intranodal olması, T1 veya T2 olması, subkarinal istasyon haricindeki istasyon pozitifliği olarak belirlenmiştir. Bu olgularda cerrahi tedavi sonrası beş yıllık sağ kalım çeşitli faktörlere bağlı olarak %19.2 ile %30 arasında değişmektedir. Bu bölümde KHDAK'lerinde N2 hastalığa yaklaşımda adjuvan, neoadjuvan tedaviler, cerrahi yaklaşımlar ve yeni immunomodulator tedaviler değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, lobektomi, akciğer kanseri, N2 hastalık.

SUMMARY

The frequency of lung cancer is increasing today. Stage III N2 disease in non-small cell lung cancer constitutes 10% to 15% of newly diagnosed cases. The N2 disease is seen in 1/3 stage IIIA of cases. Good prognostic factors in patients with N2 disease; complete resection, the presence of single N2, the absence of preoperative N2, intranodal metastasis, T1 or T2, and station positivity other than subcarinal station were determined. In these cases, 5-year survival after surgical treatment varies between 19.2% and 30% depending on various factors. In this section, adjuvant, neoadjuvant therapies, surgical approaches and new immunomodulatory therapies will be considered in the management of N2 disease in NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer, lobectomy, lung cancer, N2 disease.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Muzaffer METİN
SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul
e-posta: muzaffermetin@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.041

GİRİŞ

Son yıllarda kanser tüm dünyada artış gösteren bir hastalık haline gelmiştir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık 1.2 milyon yeni akciğer kanserli hasta teşhis edilmektedir⁽¹⁾. Bu rakamın 2030 yılında 26 milyonu olacağı düşünülmektedir. Akciğer kanseri; prostat, kolon ve meme kanserinin toplamından daha fazla ölüme neden olmaktadır⁽²⁾. Bu nedenle de halen kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer almaktadır.

Günümüzde erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde en etkin tedavi yöntemi cerrahi tedavidir. N2 tümörler ise KHDAK'ların %15'ini oluşturmaktadır⁽³⁾. Dolayısıyla akciğer kanserlerinde tanı ve tedavi şekilleri çok önem taşımaktadır. Tedavi şeklini belirlemede ve uzun dönem sağ kalım tahmini yapmada en önemli kriter, hastanın evresinin belirlenmesidir. Birçok klinik çalışma multimodel tedavilerin hangi optimal kombinasyonun hastalığın sağ kalımının arttıracağını araştırmaktadır. Ancak halen fikir birliği oluşturulamamıştır. Bu bölümde KHDAK'ların N2 hastalığa yaklaşımda adjuvan, neoadjuvan tedaviler, cerrahi yaklaşımlar ve yeni immunomodulator tedaviler değerlendirilecektir.

Evre Değerlendirmesi

N2 tümörler (Evre 3A ve 3B) nodal durum ve tümör çapı nedeniyle karma bir grubu oluşturmaktadır (Tablo 1). Nodal olarak ipsilateral mediastinal ya da subkarinal lenf nodu tutulumu N2 hastalık olarak adlandırılmaktadır. N2 hastalıkta Sağkalım sonuçları ve tedavi değerlendirilmeleri tek istasyon, mikroskopik hastalık ve bulky lenf noduna göre değişkenlik göstermektedir.

Başlangıç Evrelemesi

Bilgisayarlı tomografi akciğer kanserlerinde standart bir değerlendirme yöntemidir. Lenf nodu varlığının ilk tomografi ile değerlendirilmesi imkan sağlamaktadır⁽⁴⁾. Pozitron emmisyon tomografisi (PET-BT) ise

intra/ekstra toraksik değerlendirmede büyük önem taşımaktadır. Ancak PET-BT'de yanlış pozitif yüksek tutulumlar nedeniyle patolojik teyitin yapılması önerilmektedir. American College of Chest Physicians (ACCP) kılavuzunda PET-BT'nin mediastinal lenf nodu sensitivite ve spesifitesi %77-86'dır⁽⁵⁾.

Radyolojik evreleme (toraks BT ve/veya PET-BT) tek başına çok güvenilir oranlara sahip değildir. Bu nedenle patolojik evreleme gerekmektedir (sitolojik veya histolojik örnekleme). Patolojik evrelemede ise invaziv teknikler endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), endoskopik ultrasonografi, mediastinoskopi (standart, ekstended), VATS ve anterior mediastinotomi kullanılmaktadır⁽⁶⁾. EBUS PET-BT'de şüphe edilen lenf nodlarının tanısında kullanılmaktadır⁽⁷⁾. Yapılan meta-analizler sonucunda ortalama sensitivitesi %89'dur. Literatürde bu oran %46-97 arasında değişmektedir⁽⁸⁾. Mediastinoskopi ise mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde halen altın standart yöntemdir. Birçok merkez mediastinal değerlendirmede mediastinoskopiden önce EBUS kullanılsa da sensitivitesi %89 spesifitesi ise %100'dür⁽⁵⁾.

Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde 2R/L, 4R/L ve 7 no'lu lenf nodu istasyonlarının örneklenmesini içermektedir. ESTS, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), ve CCO kılavuzları mediastinal değerlendirmede en az üç lenf nodu istasyonun örneklenmesi gerektiğini (mümkünse 5 istasyon) ve bu istasyonlardan birinin 7 no'lu lenf nodu olması gerektiğini belirtmektedir^(9,10).

Mediastinal değerlendirme radyolojik olarak (klinik N-cN) veya doku tanısına göre (pN) yapılmaktadır. ACCP ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) akciğer kanseri tanı ve tedavisinde kullanılan iki büyük rehberdir. Bu rehberlere göre bilgisayarlı tomografide (BT) mediastende lenf nodu (LN) var ve uzak metastaz yoksa, pozitron emmisyon tomografi (PET) pozitif veya negatif olmasına bakılmaksızın invaziv evrelemesi gerekir. Yine radyografik olarak normal mediasten (BT ve PET-BT) santral tümör veya N1 olan orta derecede kuşkulu N2 ve N3 olan ve uzak metastaz olmayan hastalarda invaziv mediastinal evrelemesi önerilmektedir. Cancer Care Ontario (CCO) mediastinal evreleme önerisinde NCCN'in önerileri ile benzerdir. Periferik Evre IA tümörlerde (BT ve PET BT'de LN tutulumu negatif) invazif mediastinal evreleme önerilmemektedir. Rehberler de cN2 veya cN3 pozitifliği kuşkusu olan ve uzak metastazı olmayan hastalarda EBUS ve EUS iğne aspi-

Tablo 1. Akciğer kanseri 8. evrelemesine göre N2 hastalık.

Evre 3A	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
Evre 3B	T2b	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0

rasyon biyopsinin, cerrahi biyopsi öncesi yapılmasını önerilmektedir (iğne biyopsilerinin negatif gelmesi durumunda mediastinoskopi ve/veya VATS yapılmalıdır) Şekil 1'de mediastinal değerlendirme algoritması yer almaktadır⁽¹¹⁾.

Goldstraw klinik, radyolojik ve bronkoskopik olarak N2 düşünülmeyen hastalarda, N2'nin preoperatif dönemde saptanması durumunda sağkalımın kötü olması sebebiyle, her hastada mediastinoskopi yapılmasını savunmuştur⁽¹²⁾.

İndüksiyon Kemoterapi

N2 hastalıkta tek başına cerrahi tedavi yeterli değildir. Hastalarda minimal, tek istasyon veya rastlantısal N2 hastalık dahi olsa sağkalım cerrahi tek başına yapıldığında kısıtlıdır. Birçok hastada sistemik relapslar izlenmektedir. 1990 yılında öncesinde indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda (KHDAK Evre IIIA) cerrahi sağkalım yararı kısıtlı olarak gösterilmiştir⁽¹³⁻¹⁵⁾. Faz 3 çalışmalarda indüksiyon kemoterapisinin yararı 1990 yıllarda gösterilmeye başlanmıştır. Platin bazlı kemoterapilerin sonuçları ise daha başarılı olacağı düşünülmüştür. Tablo 2'de cerrahi öncesinde sadece kemoterapi alan randomize çalışmalar yer almaktadır.

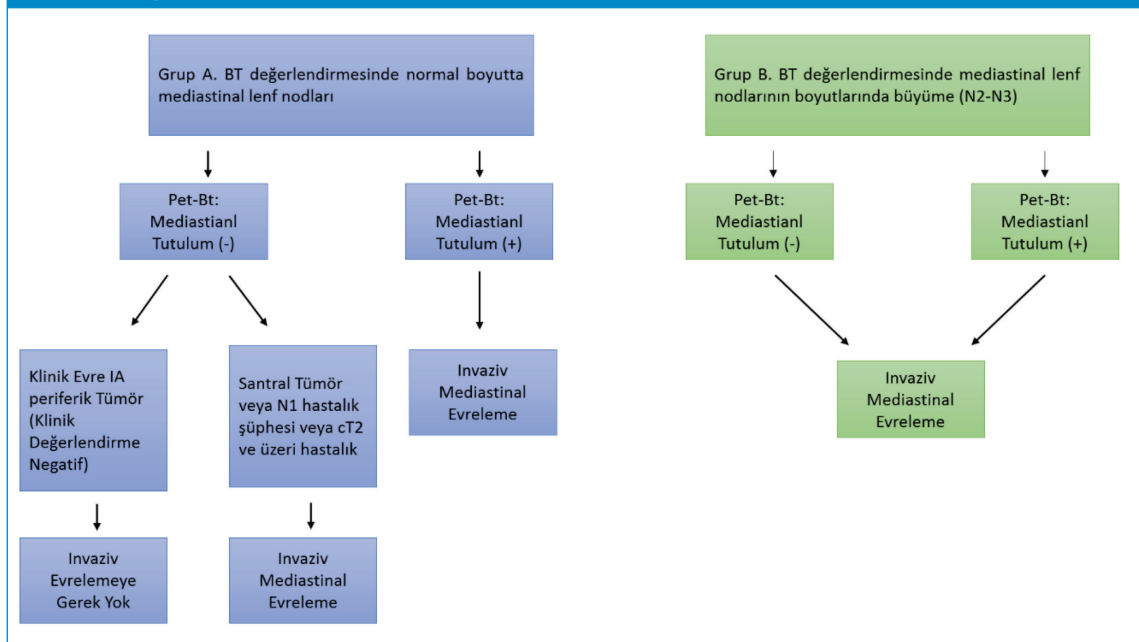
EORTC IIIA-N2 faz 3 randomize kontrol gruplu çalışmasında, indüksiyon kemoterapisini takiben cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi tedavisinde beş

yıllık sağkalım radyoterapi kolunda %14 iken, cerrahi yapılan kolda %15.7 bulunmuştur (HR; 1.06). Progresyonsuz sağkalımda da her iki kol arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁽¹⁸⁾. Bu çalışmanın sonucu olarak evre IIIA-N2 olgularda indüksiyon kemoterapi/radyoterapi önerilmektedir.

İndüksiyon Kemoradyoterapi

Southwest Oncology Group (SWOG) 8805 klinik çalışmasında, evre 3a KHDAK hastalardaki cerrahi sonuçları değerlendirmişlerdir⁽¹⁹⁾. Bu çalışmada, tri-modalite tedavisinin evre IIIA hastalardaki uygunluğuna bakılmıştır. Hastalarda sisplatin ve etoposid kombinasyonu ile 4500 cGy radyoterapi verilmiştir. %85 hataya başarılı rezeksiyon gerçekleştirilmiş ve üç yıllık sağkalım oranı %26 olarak saptanmıştır. Cerrahi sonrasında persiste mediastinal lenf nodu pozitifliği olan hastalarda sağkalım %18 iken, eradike olan hastalarda %44 olarak saptanmıştır. Pnömenktomi yapılan hastalarda ise kemoradyoterapi sonrasında mortalite oranı %29 izlenmişlerdir. Benzer şekilde Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) araştırmacıları ise 60 Gy torasik radyoterapi sonrasında yapılan pnömenektomilerde mortalite oranı artarken (%43), lobektomi hastalarında artış saptanmamıştır⁽²⁰⁾. Steger ve ark⁽²¹⁾ Evre III olgularda neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası (45 Gy RT eşzamanlı Carboplatin/Paklitaksel) lobektomi ve pnömenktomi arasında

Şekil 1. Cancer Care Ontario (CCO) ve NCCN mediastinal evreleme önerisine göre mediastinal değerlendirme algoritması.



Tablo 2. İndüksiyon yalnızca kemoterapisi ve cerrahi ile birlikte uygulanan randomize çalışmaların değerlendirilmesi.

Yazar	Yıl	n	N2 doğrulama %	İndüksiyon tedavi	Beş yıllık sağkalım	
					İndüksiyon tedavi	Cerrahi
Roth ⁽¹³⁾	1994	60	85	CEP	36	15
Rosell ⁽¹⁴⁾	1994	60	73	MIP	17	9
Depierre ⁽¹⁶⁾	2002	167	N/R	MIP	30	22
Nagai ⁽¹⁷⁾	2003	62	100	PV	23	22

CEP: Siklofosomid + etoposide + sisplatin, MIP: Mitomisin + ifosfomid + sisplatin, N/R: belirtilmemiş, PV: Vindesin + sisplatin.

sağkalım süresi ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Lobektomi/bilobektomi ile 90 gün içinde mortalite oranı %7.3 pnömonektomiyle %7.7 bulunmuştur.

Auperin ve ark.⁽²²⁾ yaptıkları meta-analizde eşzamanlı kemoradyoterapi ile tüm sağkalımda anlamlı fark elde edilmiştir. Beş yıllık sağkalımda %4.5 mutlak fayda sağlanmıştır (p= 0.004, HR; 0.84). Lokal progresyon eşzamanlı tedavide daha düşük bulunurken uzak organ nükslerinde her iki tedavi arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Fakat akut özofageal toksisite eşzamanlı tedavide daha fazla bulunmuştur (%4 vs. %18). Meta-analiz sonuçlarına göre eşzamanlı tedavi planlanması daha uygun görülmektedir. Ardeşik tedavi ise eşzamanlı tedavinin alternatifi olacağı görüşündelerdir.

Cerfolio ve ark.'nın çalışmasında⁽²²⁾, neoadjuvan kemoradyoterapide definitif doz radyoterapi (60-72Gy) verilmesinin cerrahi komplikasyonlar açısından güvenli olduğu belirtilmiştir. İkiyüzonaltı olgunun 152'sine lobektomi yapılmış ve hiçbirinde bronkoplevral fistül (BPF) gelişmemiş pnömonektomi yapılan 11 olgunun yalnızca ikisinde BPF görülmüştür. Mortalite oranı %2.3 olarak gerçekleşmiştir. Sonett JR ve ark çalışmasında⁽¹⁹⁾, ise eş zamanlı kemoterapi ile birlikte >59 Gy RT kullanılmış ve %85 patolojik downstaging elde edilmiştir. Patolojik komplet yanıt %45 ve beş yıllık sağkalım %46.2 bulunmuştur. Cerrahi komplikasyon olarak yalnızca bir olguda bronkopulmoner fistül ve bir olguda da postpnömonektomi pulmoner ödem gelişmiştir. Postoperatif ölüm görülmemiştir. Sonuç olarak da definitif doz RT'nin güvenli olduğu gösterilmiştir.

The North American Intergroup trial 0139 (INT 0139) 396 hastalık faz 3 çalışmasında N2 hastalık için etoposide, sisplatin ve konkomitant 45Gy RT uygulamıştır. Tedaviyi takiben uygun olan hastaları cerrahiye vermişlerdir. Trimodalite tedavisi verilen

hastalarda daha fazla ölüm oranı saptanmıştır (%7.9 vs. %2.1). Ancak hastaliksız sağkalım oranlarında artış izlenmiştir(12.8 ay vs .10.5 ay)⁽²³⁾.

ESMO (The European Society for Medical Oncology) kılavuzunda ise IIIA-3 grubu olgularda indüksiyon tedavisi sonrası cerrahi veya eşzamanlı kemoradyoterapi seçiminin olgu bazında hastane deneyimine göre karar verilebileceği belirtilmektedir⁽²⁴⁾. İndüksiyon tedavisi sonrası evre düşürme sağlanmış (downstaging) olan ve komplet rezeksiyon yapılabilen olgularda sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmektedir.

Neoadjuvan Kemoradyoterapi (60 Gy) Sonrasında Cerrahi Güvenilir Mi?

Fox Chase çalışmasında, 45 Gy tedavi ile 60 Gy tedavi sonrasında cerrahinin benzer sonuçları olduğunu belirtmiştir. The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0229 çalışmasında cerrahi tedaviyi takiben karboplatin ve paksitaksel kombinasyonu ile birlikte radyoterapi uygulamışlardır (61.2 Gy). Mediastinal lenf nodundaki histopatolojik komplet cevap %63 olarak saptanmıştır. SWOG 8850 çalışmasında ise %50 oranında komplet yanıt saptanmıştır.

NCCN kılavuzunda eşzamanlı definitif kemoradyoterapi veya indüksiyon kemoterapisi± ve radyoterapi sonrasında progresyon yoksa cerrahi önerilmektedir. Herhangi bir invazyona (göğüs duvarı, parietal, perikard, mediastinal plevra) bağlı T3 olarak evrelendirilen T3N2 olgularda neoadjuvan tedavi önerilmemekte bu olgularda yalnızca definitif kemoradyoterapi önerilmektedir. Radyoterapi planlamada minimum teknolojik standart 3D-CRT (Konformal 3 boyutlu RT) olması, standart preoperatif RT dozunun 45-50 Gy günlük 1.8-2 Gy ve definitif RT'nin 60-70 Gy arası RT günlük 2 Gy fraksiyonlar şeklinde uygulanması tavsiye edilmektedir. Neoadjuvan olarak da definitif RT'nin güvenle uygulanabileceğini ve böylece nodal tutulumda daha iyi yanıt elde edi-

lebileceği belirtilmektedir. Neoadjuvan KT olarak da platin bazlı bir kombinasyon tedavisi en çok dört kür önerilmektedir.

Mayo Kliniğın 45 Gy ve 60 Gy tedavi sonrasındaki cerrahi çalışmasında yüksek doz tedavi alan hastaların hastane yatış süresi, postoperatif morbiditeyi ve mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Benzer şekilde Alabama üniversitesi 60 Gy radyoterapi sonrasında yapılan cerrahi sonuçlarının mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmadığını belirtmiştir⁽²⁶⁾.

N2 Hastalıkta Tek İstasyon ile Multiple İstasyon Farkı

Obiols ve ark.⁽²⁷⁾ yaptıkları çalışmada, preoperatif dönemde şüphelenilmeyen ve cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda üç ve beş yıllık sağkalım sonuçları %80 ve %40 olarak saptanmıştır. Legras ve ark.⁽²⁸⁾ ise multiple N1 hastalarla N2 hastaları değerlendirmiştir. Bu çalışmada pN2 olan 871 hasta 20 yıllık sürede incelenmiş ve izole tek pN2 hastalarda sağ kalımın %34 arttığını %34 (hazard ratio (HR)= 1.64) saptanmıştır. Tek istasyon N2 ile birlikte konkomitan N1 hastalığın varlığında ise (pN2N1) sağ kalım oranı (%21 HR= 2.09)'dir.

Tek istasyon veya multiple N2 sağkalım üzerinde prognostik önemi bulunmaktadır. Cho ve ark.⁽²⁹⁾ yaptıkları 131 pN2 hastalık çalışmasında, tek istasyon N2'de beş yıllık sağkalım oranı %67 iken, multiple N2'de %36 olarak bulunmuştur. Yunanistan'dan yapılan çalışmalarda ise tek istasyon N2'nin üç yıllık sağkalım üzerine prognostik tek faktör olduğunu belirtmişlerdir⁽³⁰⁾. Funakoshi ve ark.⁽³¹⁾ 141 hastalık pN2 analizinde hastaların %73'ünü adenokarsinom olarak izlemiştir. Multiple N2'nin sağkalım üzerinde prognostik faktör olduğunu ve beş yıllık sağkalım oranının %24 iken, tek istasyonda %58 olduğunu belirtmişlerdir. N2 hastalarda sağkalım için iyi prognostik kriter olarak; kapsül invazyonunun olmayışı, tek lenf nodu tutulumu ve fiksasyon yokluğudur. pN2 hastalık içerisinde en iyi sağkalım sonuçları, intraoperatif tek istasyon saptanan N2'lerdir. Bu hastalarda beş yıllık sağkalım oranları %19-45, ortalama %30 olarak bildirilmektedir^(32,33).

Evre IIIA hastalar genel anlamda rezektabl olarak kabul edilmelerine karşılık, N2 pozitif olan hastalarda en iyi tedavinin seçimi konusunda henüz bir görüş birliği bulunmamaktadır. ACCP rehberine göre Preoperatif belirlenmiş N2 hastalık varsa (IIIA), definitif KRT veya neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi veya sadece RT önerilir. Yine NCCN, rehberinde preo-

peratif saptanan N2 olgularında definitif veya indüksiyon kemoradyoterapi uygulanmalı, eğer progresyon yoksa cerrahi (+KT), progresyon varsa onkolojik tedaviye devam edilmelidir.

Sonuç

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde seçilmiş hastalarda lokal ileri evre tümörlerde cerrahi tedavi tercih edilmelidir. N2 hastalıkta bugün için tedavi tartışmalı olup, bu olguların tedavisine multidisipliner yaklaşım önemlidir. İndüksiyon tedavisinde yalnız kemoterapiye kıyasla eşzamanlı kemoradyoterapi ile yanıt oranları ve sağkalım sonuçları daha iyidir. İndüksiyon tedavisi ile downstage sağlanabilmiş olgularda komplet rezeksiyon sağlanırsa uzun dönem sağkalım daha iyi olduğu belirtilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Derg* 2006; 7: 1-37.
2. A, Siegel R, Ward E et al. *Cancer statistics*. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
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: 215-9.
4. Gillaspie EA, Wigle DA. *Management of Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer*. *Thorac Surg Clin* 2016; 26: 271-85. 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: 211-50.
6. Metin M, Sayar A, Turna A, Gürses A. *Extended cervical mediastinoscopy in the diagnosis of anterior mediastinal masses*. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 250-2.
7. Karapınar 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 n.d.*;2.
8. 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 Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1393-400.
9. Campbell IW, Nairn M. *Scottish Intercollegiate Guidelines network: management of diabetes (SIGN 55)*. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002; 2: 50-2.
10. Darling GE, Dickie AJ, Malthaner RA, Kennedy EB, Tey R. *Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: A clinical practice guideline*. *Curr Oncol* 2011; 18: e304.
11. Darling GE, Rami-Porta R, Yasufuku K. *Preoperative and Intraoperative Invasive Staging of the Mediastinum*. *IASLC Thorac. Oncol. (Second Ed.)*, Elsevier; 2018: 241-52.

12. Donington JS, Pass HI. Surgical resection of non-small cell lung cancer with N2 disease. *Thorac Surg Clin* 2014; 24: 449-56. doi:10.1016/j.thorsurg.2014.07.010.
13. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-80.
14. Rosell R, Maestre J, Font A, et al. A randomized trial of mitomycin/ifosfamide/cisplatin preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery alone in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, vol. 21, 1994: 28-33.
15. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 992-8.
16. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1NO), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-53.
17. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 254-60.
18. Van Meerbeeck JP, Kramer GWPM, Van Schil PEY, 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: 442-50.
19. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (> 59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1200-5.
20. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ, Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 986-9.
21. Steger V, Spengler W, Hetzel J, et al. Pneumonectomy: Calculable or non-tolerable risk factor in trimodal therapy for Stage III non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2012; 41: 880-5.
22. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer 2010.
23. 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: 379-86.
24. Crino L, Weder W, Van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: 103-15.
25. Seder CW, Allen MS, Cassivi SD, et al. Stage IIIA non-small cell lung cancer: Morbidity and mortality of three distinct multimodality regimens. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1708-16.
26. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60 Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2009; 35: 718-23.
27. 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.
28. 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.
29. Cho HJ, Kim SR, Kim HR, et al. Modern outcome and risk analysis of surgically resected occult N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 1920-5.
30. Misthos P, Sepsas E, Kokotsakis J, Skottis I, Lioulis A. The significance of one-station N2 disease in the prognosis of patients with nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1626-30.
31. 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: 1027-33.
32. 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.
33. 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.