

Változások a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) sebészi kezelésének algoritmusában

Csekeő Attila

Országos Korányi Intézet Mellkassebészeti Osztály
és Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar Mellkassebészeti Tanszék, Budapest

A tüdőrák incidenciája hazánkban továbbra is emelkedik, a műtetre kerülő betegek aránya nem éri el a 30%-ot. Javulást jelent, hogy az explorációs ráta 10% alá szorult, ezzel szemben az operált betegek között az adenocarcinomák száma megelőzte a lahámrákokét. A sebészi kezelésben az elmúlt évtizedekben csak némi változás következett be, így az operabilitás eldöntésében új perspektívák kerültek a reszekálható esetek közé. A phrenicus és recurrens laesio, továbbá néhány esetben más parenchymás szervi metasztázisok nem jelentenek abszolút inoperabilitást. Az új TNM rendszer alapján a reszekciót és időpontját alapvetően a korrekt és részletes stádiummeghatározás szerint kell elvégezni és megszabni. Másrészt lehetőség nyílik szelektált esetekben a palliatív műtétekre is. Egyre inkább előtérbe kerül a tüdőrák komplex kezelésének szemlélete, amelyben a sebészi reszekció jóllehet a legfontosabb epizód, de az adjuváns (posztoperatív) terápia és legújabban a neoadjuváns (preoperatív) terápia a beteg túlélési esélyeit növeli meg, javítva a reszekció által önmagában nyújtott előnyöket. Külön részletezzük NSCLC esetén az agyi metasztázis, szoliter mellékvese- és tüdőmetasztázis sebészi kezelésének korlátait és lehetőségeit. Kulcsszavak: tüdőrák, indikáció, reszekció, eredmények. *Magyar Onkológia 44:203–209, 2000.*

In Hungary the incidence of lung cancer is growing further and the proportion of patients undergoing surgery is less than 30%. Some improvement is indicated by the rate of explorations decreasing to less than 10%. On the other hand the number of adenocarcinomas has grown to take over the position of the squamous cell carcinomas among the patients operated on. In the recent few decades only some minor changes have occurred in the surgical treatment. For this reason when operability has been established new perspectives have been reviewed before drawing conclusions on the number of cases qualifying for resection. Phrenic and recurrent nerve lesions and in some cases metastases in some other organs do not mean inoperability in the absolute sense any more. Based on the new TNM system the criteria of the qualification for and the date of resection are identified by staging implemented reliably and in details. Palliative surgery may also be possible in some selected cases. A complex approach to the treatment of lung cancer is clearly coming into the focus of our attention. Though a resection is the most important episode here an adjuvant (post-operative) therapy and most recently added that a neoadjuvant (pre-operative) therapy shall improve the patient's chances for survival further, enhancing the favorable result caused by the resection itself. Both the limits and the options of the surgical treatment administered in the cases of metastases in the lung, the brain and the solitary suprarenal gland are discussed in details in the cases of NSCLC. Keywords: lung cancer, indication, resection, results. *Csekeő A. Changes in algorithm of surgical management for non-small cell lung cancer (NSCLC). Hungarian Oncology 44:203–209, 2000.*



Közlésre érkezett: 2000. július 12.
Elfogadva: 2000. szeptember 3.

Levelezési cím: Dr. Csekeő Attila,
Országos Korányi Intézet, 1529. Budapest, Pihenő u. 1. Tel: 391-3209, fax: 391-324, e-mail: csekeo@koranyi.hu

PHARMACIA

A tüdőrák incidenciája hazánkban tovább emelkedik, bár úgy tűnik, hogy az emelkedés lelassult. Ugyanakkor a műtétre kerülő betegek aránya nem éri el, csak megközelíti a 30%-ot. Előrelépést jelent, hogy az explorációs rátát 1999-ben sikerült 10% alá (8,9%) szorítani. A tumorok biológiai viselkedését ismerve, nem öröndetes tény, hogy a műtétre kerülő betegek között 1998-ban az adenocarcinomás esetek számát meghaladta a laphámrákóké (1).

Nem kétséges, hogy a tüdőrák gyógyításának ma is még a leghatásosabb módja a sebészi reszekció. Az már kérdéses és kényes pontja a sebészi beavatkozásnak, hogy hol húzzuk meg a határt ma a XX. század végén és a XXI. század elején a sebészi kiterjesztés és kiterjeszthetőség kérdésében. Mindenképpen az előző évtizedek szemléletéhez képest változást jelent, hogy az agresszív reszekció helyett a mérsékelt technikai reszekálhatóság kerül előtérbe. Ezáltal a társszakmák szélesebb bevonásával az interdiszciplináris gyógyítás (radio-kemoterápia, „supportive care”) racionális és eredményesebb hosszú távú stratégiát nyújt. Ugyanakkor az elmúlt évtizedek lemondó indikációjával ellentétben a tüdőrák áttéteit szelektált esetekben akár sebészileg is érdemes kezelni (reszekció), aminek kedvező késői eredményei vannak (35, 36). Ma már nem lehetünk kategorikusan elutasítóak a recidív tüdőcarcinomák re-reszekciójának megítélésében sem (24, 26). A sebészi teendők meghatározásában elsősorban azokat a módosító javaslatokat emeljük ki, amelyek a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) sebészi kezelésére vonatkoznak.

Mindig a legnehezebb és a beteg életkilátásait alapvetően meghatározó döntés az az állásfoglalás, amely az operabilitást határozza meg. Ehhez a *sebészi beavatkozás feltételeit* biztosítani kell (3, 19, 25, 30, 32, 38, 41):

1. A betegség pulmonális lokalizációja reszekálható legyen
2. A betegség komplex kezelésének feltételei optimálisak legyenek
3. A beteg általános klinikai állapota egyensúlyban legyen (mellékbetegségek kezelése, gyógyszeres beállítása, a rizikótényezők miatti előkészítés)
4. A beteg tolerálja a tervezett műtétet
5. A reszekció tervezetten radikális (komplett) legyen
6. Szelektált esetekben palliatív műtétek is választhatók (Pancoast!)

A tüdőrák operabilitásában egyrészt az onkológiai, másrészt a sebész-technikai lehetőségek szélesedése és az előzőekben említett interdiszciplináris komplex kezelés szerepének előtérbe kerülése meghatározó irányvonalat szab.

Abszolút inoperabilitás:

- haematogen disseminatio a tüdőben akár azonos, akár ellenoldalon
- pleuritis carcinomatosa bármilyen formája
- III/B (T4 vagy N3), kivéve carina érintettség
- távoli áttétek (kivételeket lásd később)

Az abszolút inoperabilitás határait kategorikusan túllépni szakmai dilettantizmus, a beteg életének megrövidítésével jár, mert az egyéb kezelési protokollok a körülményekhez képest még kedvezőbb kilátást is nyújthatnak (radio-kemoterápia, termoterápia), de a palliatív műtétek egyéni mérlegeléssel, szelektáltan szóba jöhetnek.

Relatív inoperabilitás:

- recurrens paresis (b.o. N2, j.o. Pancoast)
- phrenicus infiltratio (kp. lebeny, lingua tu.)
- szoliter agyi, szoliter ellenoldali tüdőáttét, szelektált esetekben szoliter mellékvese- ill. májáttét
- v. cava sup. infiltrációja

Természetesen a relatív inoperabilitás nem azt jelenti, hogy minden esetben elveszük a szoros szakmai alapelveket és rutinszerűen megoperáljunk technikailag megoldható, de onkológiailag kiterjedt és sebészileg kétes késői eredménnyel operálható tumorokat. Ugyanakkor a komplex kezelési arzenál birtokában ésszerűen *szelektálva* kiterjeszthetjük a sebészi reszekálhatóság határait (9, 11, 15, 30, 41, 46, 47, 49).

Vannak esetek, amikor a komplett, vagy radikális műtét nem végezhető el, a betegség sebészi reszekciója önállóan nem elégséges, de bizonyos esetekben mégis emellett kell döntenünk. E beavatkozások szelektált betegeknél az ún. *palliatív műtétek* lehetőségét ill. szükségességét vetik fel (30, 41):

1. Pancoast (superior sulcus) tumorok komplex kezelése reszekcióval
2. Súlyos klinikai tünetek és panaszok esetén (abscessus, vérzés/haemoptoe)
3. Nagyfokú mellkasi fájdalom (mellkasfal-és/vagy gerinc-érintettség)
4. Funkcionálisan poor-risk betegeknél atipusos/ék-reszekció,
5. PNO helyett hörgőanasztomózis (onkológiai minimumfeltételek figyelembe vételével).

A preoperatív kivizsgálás egyrészt a diagnózis eléréséhez, a korrekt klinikai staging meghatározásához szükséges, másrészt a beteg funkcionális és klinikai állapotának pontos feltérképezéséhez elengedhetetlen. Ezt követően a betegség onkológiai kiterjedtségének pontosabb meghatározásához a sebészi staging következik, amely a reszekció közvetlen „előjátéka”, akár egy ülésben végzendő beavatkozás. A „T” pontosításához a VATS vagy exploratív thoracotomia szükséges, míg az N(2-3) szövettani igazolásához az alábbi lehetőségeket használhatjuk fel (mert ebben a fázisban már definitív szövettani határokat kell felállítani): scalenus nycs. biopsia, mediastinoscopia cervicalis, parasternalis mediastinotomia (Stemmer vagy Chamberlain), pleuroscopia, VATS, thoracotomia expl. (22, 27, 30, 41, 43).

Ma, a XXI. század kezdetén azt a határozott álláspontot képviseljük, hogy tüdőrák, vagy primer malignus tüdőbetegség esetén az *elektív, tervezett műtét mindenkor a lebenyreszekció (lobectomy), vagy pneumonectomia. A választott hörgő- és/vagy*

carina *plastikák* onkológiailag radikális műtétnek tekinthetők (8, 18).

A tüdőrák stádiumbeosztása kezdettől fogva viharokat és elégedetlenséget kavart. Tökéletes besorolást, homogén csoportokat minden bizonynyal szinte lehetetlen felállítani. Ma elfogadott és számunkra is követendőnek és használandónak tekinthető *Mountain 1997-es* módosítása (33), amely számos változtatással javított az előző verzió, de ma már újabb és további javaslatok miatt bizonyára nem várat magára sokat egy még újabb revízió.

Megismételni felesleges lenne az egyes stádiumok alapján a tüdőrák műteti indikációját, ezért csak azokra a szemléleti módosításokra és észszerű javaslatokra, tapasztalatokra kell felhívni a figyelmet, amelyeknek követése saját gyakorlatunk szerint is hasznos. Hangsúlyozni kell, hogy csak akkor pontos a gyakorlatunk, ha mind a klinikai, mind a sebészi staging meghatározásában minden, az előzőekben is részben említett eszközt felhasználunk. Törekedni kell arra, hogy elsősorban a sebészi stádiummeghatározás megközelítse a végleges patológiáit. Hiszen a rossz klinikai és sebészi stádium a beteg operabilitásának eldöntésében, valamint az esetleges bevezető (neoadjuváns vagy indukciós) terápia megválasztásában téves útra viszi, amelyet a beteg túlélésének késői eredményei sínylenek meg. Tömören azt mondhatjuk, hogy az adott stádiumot az eggyel magasabtból kell lehetőleg biztonságosan elkülöníteni (3, 16, 19, 20, 30, 32, 38, 41, 48).

Az I. és II. stádiumú betegek műteti indikációja egyértelmű. A cN1-es gyanú miatt a cN2 biztos kizárására kell törekedni! A posztoperatív adjuváns kezelést ma hazánkban rutinszerűleg nem ajánljuk.

A III/A. stádiumban már egyrészt a T pontos megítéléséhez kell minden eszközt igénybe venni (HRCT, MRI akár angiographiával kombinálva), másrészt az N2 igazolását és N3 kizárását szükséges megállapítani (PET, mediastinoscopia, scalenus biopsia, Stemmer, VATS). Ugyanis ami az NSCLC komplex kezelésében változást hozott, az az N2 kezelésének ajánlott új algoritmus. A 80-as években a block dissectio és még korábban az időnként heroikus sebészi tevékenység elégséges megoldásnak minősült, legfeljebb a posztoperatív sugárkezeléssel kombinálták, a 90-es évek elején már egyértelmű állásfoglalást jelentett, hogy N2 betegség reszekciója után adjuváns kezelésre van szükség. A merőben új szemlélet az ún. *indukciós vagy neoadjuváns* kezelés bevezetését ajánlja. Az N2 szövettani igazolása után az ún. „multimodality trial” a betegség reszekálhatóvá válását éri el. A tapasztalat szerint az indukciós kezelés az N-t befolyásolja, de a „downstaging” a T-re nem vonatkozik (~70% poz. válasz). A preoperatív kezelés onkológiai hatásai kedvezőek, de nem hagyható teljesen figyelmen kívül, hogy átmenetileg romlik a beteg általános és immunológiai állapota, amely a műtét során a lokális sebésztechnikai intra- és posztoperatív szövődmények (morbidity), továbbá némileg a mortalitás emelkedésével is jár. Az a gyakorlat követhető,

hogy az indukciós kezelés befejezése után csak 3-4 héttel ajánlatos a reszekciós műtétet elvégezni. Másik oldalról a késői eredmények javulása várható, az átlagos túlélés ~20 hónap, az öt éves túlélés ~26% (akár 61%-ig?) (3, 7, 12, 14, 16, 23, 31, 32, 34, 39, 40, 43, 44, 48).

A tüdőrák agyi metasztázisának sebészi kezelése

A tüdőrák áttéteinek sebészi kezelésében az elők között történtek sebészi beavatkozások a *tüdőrák (NSCLC) agyi áttéteinek* kezelésével kapcsolatban, így először ennek a kérdésnek tárgyalásával foglalkozunk. A kezelés nélküli esetekben a várható túlélés átlagosan egy hónap körül van (4). A tüdőrákos betegek kb. 30%-ában várható a halál előtt diagnosztizálható agyi metasztázisok kialakulása (4). A kérdés az, hogy milyen terápiás protokoll javítja a betegek túlélési eredményeit. A corticosteroidok alkalmazása alig javít a túlélésen. A kezdeti tevékenység elsősorban a radio-terápia irányába fordult. Először az ún. „whole-brain” besugárzást alkalmazták, amellyel a betegek 80%-ában kedvező választ tapasztaltak (6). A későbbiekben egyre inkább a sebészi megoldás irányába fordultak, köszönhetően a javuló idegsebészeti technikának. A kérdés mindig úgy vetődik fel, hogy NSCLC esetén a sebészi beavatkozás nyújt-e túlélési előnyt elsősorban a sugárkezeléssel („whole-brain”) szemben? Burt és mtsai (4) azt közölték 1992-ben, 65 NSCLC eset agyi metasztázisának sebészi eltávolítása után, hogy a tüdőrák TN státusza nem befolyásolja a túlélést. Másrészt viszont a tüdőrák komplett reszekciója után az átlagos túlélés 21 hónap volt, szemben a reziduális tumor esetén, ahol 10 hó átlagos túlélést találtak (szignifikáns). A különösen kisméretű metasztázisoknál ún. stereotaxiás sugársebészeti úton is eredményes kezelést lehet végezni. Különös előnye, hogy nem invazív, ugyanakkor hatásos és ismételtető (recidívák, vagy újabb metasztázisok megjelenésekor). Chang és mtsai (6) 50 beteg retrospektív, több szempontból végzett elemzése kapcsán azt állapították meg, hogy az agyi metasztázisok leginkább adenocarcinoma mellett alakulnak ki és a primer tumor kuratív reszekciója után az izolált agyi metasztázis agresszív kezelése javítja a túlélést és a „quality of life”-ot elsősorban reszekció és radio-terápia kombinációjával.

Kis szériák elemzése alapján *ma az várható*, hogy a primér tüdőrák és agyi metasztázisának előfordulása esetén szinkron megjelenésben az agyi folyamat elsődleges megoldása után, a metakron előfordulásban a tüdőrák komplett reszekcióját követően érdemes a szoliter agyi metasztázist is sebészi vagy radio-sebészi úton eltávolítani. *Az öt éves túlélés 10–30% között várható* (21). A túlélési esélyt elsősorban a primer folyamat TN státusza és a két lokalizáció között eltelt idő határozza meg (12 hónapon belül vagy túl). Saját tapasztalatunk (21 betegünk agyi metasztázisának elemzése) kapcsán azt találtuk, hogy a sebészi beavatkozások után az átlagos túlélés 18,2 hónap volt. A betegek túlnyomó többsége az agyi folya-

mat progressziójában halt meg. Tapasztalatunk szerint a túlélésre kedvezőtlen befolyással volt a lokális folyamatban az N2 illetve a reziduális neurológiai tünet.

Tüdőrák okozta egyéb metasztázisok sebészi kezelhetősége

Elvileg a kérdés felvetése ellentmondásos, hiszen tankönyvi adatként ismertük és úgy kezeltük a betegeket, hogy a tüdőrák okozta metasztázisok (ma már kivételt képeznek az agyi áttétek) onkológiai inoperabilitást jelentenek. Ennek javítására történnek kissé bátortalan kezdeményezések, amelyek az onkológiai operabilitás határait terjesztik ki. Az alapelveként követendőnek tekinthető, hogy csak a lokálisan operálható NSCLC esetén, egyetlen szerv szoliter metasztázisának eltávolítását mérlegelhetjük még elfogadható onkológiai indikációként.

Egyes elemzések alapján (4) az NSCLC 4%-ában észlelhető egyoldali *mellékvese-eltávolítás*, amelynek azonban csak 40%-a bizonyul szoliter metasztázisnak (gyakrabban adenoma, vagy más nem malignus folyamat nyer bizonyítást). Luketich (28) 14 eset elemzése kapcsán 8 esetben két ciklus kemoterápia után az NSCLC és mellékvese-metasztázis eltávolítását végezték, míg a másik csoportban (6 beteg) három ciklus kemoterápiát alkalmaztak csak. Az átlagos túlélés 31 hó ill. 8,5 hó volt. A sebészi csoportban az aktuális hároméves túlélés 38% volt, míg a kemoterápiával kezelték közül mindenki meghalt 21 hónapon belül. Tapasztalatuk és az esetismertetésekre épülő irodalmi adatok alapján a műtétrel kezelt NSCLC és izolált, szoliter mellékvese-metasztázis esetén a várható 5 éves túlélés 25–40% lehet (17, 29, 45). A betegek szelekciója Luketich szerint is meghatározó, mert csak akkor javasolja a mellékvese-metasztázis sebészi eltávolítását, ha a tüdőrák komplett reszekcióját lehetett elvégezni – a mellékveseáttét átlagosan 19,5 hónap múlva jelent meg – továbbá az agresszív metasztázis-kutatás más szervi propagációt kizárt.

Két éve kezdtük a fenti kedvező irodalmi tapasztalatok sugallatára elsősorban az Országos Korányi Intézet NSCLC-s betegek között azok szelekcióját, akiknél a tüdőrák mellett mellékvese-metasztázis gyanújának megjelenését észleltük. Mindenekelőtt e gondolat anakronisztikus jellegét mutatja, hogy sajnos csak olyan betegekkel találkoztunk, akiknél a szinkron megjelenés során merült fel a döntés szükségessége és lehetősége, valószínűen a később megjelenő mellékveseáttét során a sebészi kezelés kategorikus elvetése történik(t). Magunk is az egyéb szervi propagáció kizárását tartottuk a legfontosabb lépésnek (hasi UH, hasi CT, csont izotóp, célzott MRI, ill. agyi CT). A mellékvese-folyamat igazolása csak az esetek 40–50%-ában volt eredményes. Kezdetben arra törekedtünk, hogy lehetőleg egy ülésben, thoracoparotomiás behatolásból végezzük a műtétet. Tapasztalatunk szerint jóval előnyösebb, biztonságosabb és onkológiailag is korrektebb külön lumbális behatolásból feltárni a mellékvesét. Azt

a tüdőrák elsődleges thoracotomiás (esetleg VATS) explorációjakor onkológiai alapelveként le kell szögezni, hogy csak lokalizált (mellkasi kiterjesztés nélkül, nem N2!) tüdőrák reszekcióját javasoljuk elvégezni, amely után történjen a mellékvese feltárása. Ez sem mindig oldja meg a daganat komplett eltávolítását, mert egyik betegünknel a vena cava inferiorról nem tudtuk maradéktalanul eltávolítani (preoperatív CT-, vagy UH-jele nem volt), másik esetben pedig már retroperitonealis nyirokcsomó propagációt találtunk. Túlélési adataink szerint magunk is azt javasoljuk, hogy szelektált esetekben, akár szinkron megjelenésű mellékvese-metasztázisok esetén, de remélhetőleg a még jobb prognózisú hosszabb DFI (disease-free interval) mellett érdemes sebészi úton eltávolítani az NSCLC mellékvese-áttétét, amely után adjuváns kemoterápia javasolt. A neoadjuváns kemoterápia esetleges előnyeit ennélfogva megítélni nem lehet.

A tüdőrák pulmonalis metasztázisa(i)

Meg kell különböztetnünk az azonos oldali, ill. ellenoldali propagációt. A TNM klasszifikáció rendre más besorolást alkalmazott a tüdőrák metasztázisai esetén. Mountain 1997-es módosítása alapján az azonos lebenyben megjelenő szatellit metasztatikus góc miatt a T faktor T4-ként minősíthető, ugyanakkor az azonos oldali, de másik lebenyben megjelenő áttétet is már M1-ként kell besorolni. Okada és mtsai (35) 89 beteg adatait elemezték, 48 esetben IIIB, 41-nél IV. stádiumot klasszifikáltak. Szignifikáns különbség volt az öt éves túlélésben pulmonalis metasztázis nélkül (49,5%), illetve a IIIB csoport (29,6%) és a IV (23,4%) között. Tapasztalataik alapján aláhúzzák, hogy a prognózisban az N faktornak nagyobb és meghatározóbb szerepe van, mint a metasztázis miatt „túlhangsúlyozott” T faktornak. Összességében azt javasolják, hogy azonos oldali szatellit metasztatikus góccok esetén érdemes reszekciót végezni, mert ezt inkább lokálisan kiterjedt tüdőráknak kell tartani szemben a távoli áttétekkel.

Saját tapasztalatunk azt mutatja, hogy sok esetben az azonos lebenyben megjelenő, de patológiailag különálló gócot csak utólag realizáljuk, a szövettani lelet ismeretében. Az azonos szövettani diagnózis esetén nincs kétség a metasztázis jelenléte felől, de néhányszor az azonos szövettani típuson belüli különbözőség akár szinkron többgócú malignus folyamat megjelenését is feltételezheti (2, 5, 11, 36, 37).

Emiatt nem meglepő a kedvező késői túlélés. Ugyanez vonatkozik az azonos oldali másik lebenyben megjelenő áttétekre. Az a sebészi taktikánk, amit Okada is javasol, ha a primer tüdőrák azonos lebenyi szatellit góccal jól operálható, akkor a lebenyreszekciót elvégezzük. Másik lebenyben lévő góc esetén a lobectomiát lehetőleg gépi ékreszekcióval egészítjük ki, a pulmonectomiát nem lehet radikálisabbnak tekinteni. Tapasztalatunk is megerősíti azt az eredményt, miszerint a nyirokcsomó-propagáció jelentősen rontja a túlélést. A nagy subcarinalis, vagy pretrachealis nyi-

rokcsomó-áttétek esetén onkológiailag inoperábilisnak kell tartanunk az esetet. A posztoperatív adjuváns kezelés (kemo- és/vagy radioterápia) kötelező protokollnak tekintendő. Két kazuisztikai értékű esetben a tüdőrák ellenoldali szoliter kis áttétét (egyiket pulmonectomia után) ékreszekcióval eltávolítottuk. Az egyik betegnél TTP-vel más típust igazolt a citológia, a másiknál azonos típus miatt egyértelmű volt az M1. Gépi ékreszekciókat végeztünk, a szövettan mindkét esetben áttétet erősített meg. A pulmonectomiás betegnél a második műtét után 3 hónappal agyi metasztázist találtak (műtét idején még negatív koponya CT), amely nem sokkal ezután halálhoz vezetett.

NSCLC ellenoldali szoliter áttéte miatt végzett műtétek onkológiai értéke csekély, a túlélés nem a sebészi beavatkozástól függ. Ugyanakkor kategorikusan azért nem ajánlatos dönteni, mert a preoperatív kivizsgálás és verifikáció nem valószínű, hogy egyértelműen el tudja dönteni, metasztázisról vagy szinkron multiplex tüdőrákról van-e szó.

Irodalom

1. A Pulmonológiai Intézmények 1998. évi epidemiológiai és működési adatai. Orsz Korányi Tbc és Pulm Int Budapest, 1999
2. Angeletti CA, Mussi A, Janni A, et al. Second primary lung cancer and relapse: treatment and follow-up. *Eur J Cardio-thorac Surg* 9:607-611, 1995
3. Bains MS. Surgical treatment of lung cancer. *Chest* 100:826-837, 1991
4. Burt M, Wronski M, Arbit E, et al. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma (Results of therapy). *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:399-411, 1992
5. Carey FA, Donnally SC, Walker WS, et al. Synchronous primary lung cancers: prevalence in surgical material and clinical implications. *Thorax* 48:344-346, 1993
6. Chang DB, Yang PC, Luh KT, et al. Late survival of non-small cell lung cancer patients with brain metastases (Influence of treatment). *Chest* 101:1293-1297, 1992
7. Ciriaco P, Rendina EA, Venuta F, et al. Preoperative chemotherapy and immunochemotherapy for locally advanced stage IIIA and IIIB non small cell lung cancer. *Eur J Cardio-thorac Surg* 9:305-309, 1995
8. Csekeő A, Agócs L, Orbán K, és mtsai. Hörgőplasztikák: műtéti indikációk és eredmények. *Med Thor* 48:151-155, 1995
9. DeMeester TR, Albertucci M, Dawson PJ, et al. Management of tumor adherent to the vertebral column. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:373-378, 1989
10. Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, et al. Multiple primary lung cancers (Results of surgical treatment). *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:769-778, 1990
11. Deschamps C, Tirnaksiz BM, Darbandi R, et al. Early and long-term results of prosthetic chest wall reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:588-592, 1999
12. Elias A. Chemotherapy and radiotherapy for regionally advanced non-small-cell lung cancer. *Chest* 103:362S-366S, 1993 Ginsberg R. Surgical considerations after preoperative treatment. *Lung Cancer* 1:213-217S, 1994
13. Encuentra AL, GCCB-Spain. Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: A multicenter study. *Lung Cancer* 20:161-168, 1998
14. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ, et al. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 55:986-989, 1993
15. Gandhi S, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary surgical approach to superior sulcus tumors with vertebral invasion. *Ann Thorac Surg* 68:1778-1785, 1999
16. Green M, Brodin O, Choi N, et al. Pre-operative and post-operative treatments in Stage III NSCLC. *Lung Cancer* 1:15S-17S, 1994
17. Guyatt GH, Cook DJ, Griffith LE, et al. Surgeons, assessment of symptoms suggesting extrathoracic metastases in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68:309-315, 1999
18. Hrivó Á, Balogh G, Csekeő A, és mtsai. Centrális hörgőplasztikai megoldások és eredményeik Magyarországon (1980-1993). *Orv Hetil* 137:2559-2563, 1996
19. Iannettoni MD, Lynch WR. Lung cancer. *Semin Resp Critic Care Med* 20:405-418, 1999
20. Johnson DH. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1:103S-110S, 1997
21. Kelly K, Bunn PA. Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 20:85-91, 1998.
22. Kerstine KH, Stanford W, Mullan BF, et al. PET, CT, and MRI with combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 68:1022-1028, 1999.
23. Kris MG, Pisters KMW, Ginsberg RJ, et al. Effectiveness and toxicity of preoperative therapy in stage IIIA non-small cell lung cancer including the Memorial Sloan-Kettering experience with induction MVP in patients with bulky mediastinal lymph node metastases (clinical N2). *Lung Cancer* 1:47S-57S, 1995.
24. Kulka F, Kostic Sz. Surgical alternatives in ipsilateral recurrence of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2:430-432, 1988
25. Laroche C, Wells F, Coulden R, et al. Improving surgical resection rate in lung cancer. *Thorax* 53:445-449, 1998
26. Leung J, Ball D, Worotniuk T, et al. Survival following radiotherapy for post-surgical locoregional recurrence of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 13:121-127, 1995
27. Lowe VJ, Naunheim KS. Positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 65:1821-1829, 1998
28. Luketich JD, Martini N, Ginsberg RJ, et al. Successful treatment of solitary extracranial metastases from non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60:1609-1611, 1995.
29. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 62:1614-1616, 1996
30. Martini N, Ginsberg RJ. Surgical Management In: Thoracic Surgery ed. Churchill Livingstone USA, 1995, pp. 690-707.
31. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 55:1365-1374, 1993
32. Motta G. Recent advances in lung cancer surgery in Europe. *Lung Cancer* 16:1-11, 1996
33. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997
34. Müller LC, Salzer GM, Huber H, et al. Multimodal therapy of small cell lung cancer in TNM stages I through IIIa. *Ann Thorac Surg* 54:493-497, 1992
35. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Evaluation of TNM classification for lung carcinoma with ipsilateral intrapulmonary metastasis. *Ann Thorac Surg* 68:326-331, 1999
36. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Operative approach for multiple primary lung carcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115:836-840, 1998
37. Ribet M, Dambon P. Multiple primary lung cancers. *Eur J Cardio-thorac Surg* 9:231-236, 1995
38. Ruckdeschel JC. Future directions in non-small cell lung cancer. A personal view. *Lung Cancer* 2:147S-152S, 1995
39. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy (A Southwest Oncology Group trial). *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:97-106, 1993
40. Shepherd FA. Induction chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 55:1585-1592, 1993
41. Shields TW. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: General Thoracic Surgery fourth ed. Williams and Wilkins USA 1998, pp.1159-1188.

42. Sonett JR, Krasna MJ, Suntharalingam M, et al. Safe pulmonary resection after chemotherapy and high-dose thoracic radiation. *Ann Thorac Surg* 68:316-320, 1999
43. Sonett JR. VATS and thoracic oncology: Anathema or opportunity. *Ann Thorac Surg* 68:795-796, 1999
44. Stamatis G, Eberhardt W, Stüben G, et al. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer IIIB subgroups: Long-term results. *Ann Thorac Surg* 68:1144-1149, 1999
45. Stenbygaard LE, Sorensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern in adenocarcinoma of the lung (An autopsy study from a cohort of 137 consecutive patients with complete resection). *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1130-1135, 1995
46. Thomas P, Magnan PE, Moulin G, et al. Extended operation for lung cancer invading the superior vena cava. *Eur J Cardio-thorac Surg* 8:177-182, 1994
47. Tsuchiya R, Asamura H, Kondo H, et al. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 57:960-965, 1994
48. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: A study of 140 cases. *Ann Thorac Surg* 63:1441-1450, 1997
49. Weksler B, Bains M, Burt M, et al. Resection of lung cancer invading the diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:500-501, 1997