

## Ocena czynników epidemiologicznych i klinicznych mogących wpływać na występowanie przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Assessment of epidemiological and clinical factors that can influence mediastinal metastatic disease in NSCLC patients qualified for surgical treatment

Piotr Dziegielewski, Mirosław Kozłowski, Jacek Nikliński, Andrzej Bernacki, Jarosław Fiedoruk, Jerzy Laudański

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (1): 34–38

### Streszczenie

**Wstęp:** Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) nadal mają jedną z najgorszych prognoz spośród wszystkich chorych na nowotwory złośliwe. Postępu w wynikach leczenia raka płuca upatruje się w większej wiedzy o jego biologii oraz o czynnikach odpowiedzialnych za jego powstanie i rozwój.

**Cel:** Określenie czynników mogących wpływać na częstość występowania przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia u chorych na NDRP.

**Materiał i metody:** U 143 chorych na NDRP kwalifikowanych do leczenia operacyjnego wykonano mediastinoskopię szyjną i dodatkowo u 10 z nich – mediastinotomię przymostkową lewostronną. Do badań inwazyjnych kwalifikowano chorych bez względu na rozmiar węzłów chłonnych śródpiersia w obrazie TK. U 103 chorych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego wykonano podczas operacji limfadenektomię śródpiersiową. Dokonano analizy czynników epidemiologicznych i klinicznych mogących wpływać na występowanie przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia.

**Wyniki:** Spośród zbadanych czynników epidemiologicznych i klinicznych jedynie dwa: typ histologiczny gruczolakoraka oraz rosnące zaawansowanie guza pierwotnego (cecha T) w tym typie nowotworu korelują z częstością występowania przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia.

**Wnioski:** U chorych na gruczolakoraka istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia niż w przypadku innych niedrobnokomórkowych raków płuca i prawdopodobieństwo to rośnie wraz ze wzrostem zaawansowania guza pierwotnego.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, klasyfikacja TNM, cecha N2.

### Abstract

**Background:** NSCLC patients still have one of the worst prognoses among all cancer disease patients. New approaches in diagnosis and treatment are insufficient as yet, and there is a necessity of better TNM patient classification algorithms based on viable and invasive staging methods together.

**Aim:** To assess factors that may influence metastatic mediastinal involvement in NSCLC patients.

**Material and methods:** 143 consecutive NSCLC patients received mediastinoscopy and 10 patients additionally parasternal left mediastinotomy with enlarged and normal mediastinal lymph nodes as well. Operable cases underwent curable lung tissue resection with lymphadenectomy. We tried to assess factors that may influence metastatic disease in NSCLC patients.

**Results:** Among examined epidemiological and clinical factors only histological type of adenocarcinoma and increasing T stage of the neoplasm had a significant influence on mediastinal lymph node involvement in NSCLC patients.

**Conclusions:** Patients with adenocarcinoma of the lung more often have mediastinal lymph node involvement than other NSCLC types and the risk grows together with T stage.

**Key words:** non-small cell lung cancer, mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy, TNM classification, N2 disease.

## Wstęp

Rak płuca zajmuje I miejsce w świecie pod względem liczby zachorowań i zgonów z przyczyn onkologicznych. Rocznie wśród 10 mln nowych zachorowań na nowotwory złośliwe rak płuca jest stwierdzany u 1 mln 200 tys. chorych. Na nowotwór ten w Polsce zapada rocznie ok. 20 tys. osób, w tym 3/4 mężczyzn i 1/4 kobiet. Jest jednym z nielicznych nowotworów złośliwych, w których liczba zgonów jest zbliżona do liczby zachorowań [1].

Wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) wciąż są złe, głównie ze względu na skryty przebieg choroby, a postępu upatruje się we wczesnej diagnostyce raka płuca oraz pogłębieniu wiedzy o czynnikach odpowiedzialnych za jego powstanie i rozwój [2].

Ocena zaawansowania choroby nowotworowej ma podstawowe znaczenie w kwalifikacji do leczenia. W ocenie zaawansowania miejscowego i regionalnego raka płuca u chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego szczególne znaczenie ma obecność przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia.

## Cel pracy

Celem pracy było określenie czynników mogących wpływać na częstość występowania przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia u chorych na NDRP.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 143 chorych na raka płuca leczonych w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Białymstoku w okresie od 2001 do 2005 r., u których podczas kwalifikacji do operacji wykonano spiralną tomografię komputerową klatki piersiowej (TK) i inwazyjne badanie wę-

złów chłonnych śródpiersia (mediastinoskopię lub mediastinoskopię z mediastinotomią przymostkową lewostronną). Operacji leczniczej poddano 103 chorych (gr. I), pozostałych nie operowano z różnych przyczyn.

U wszystkich 143 chorych, na podstawie badania węzłów chłonnych pobranych w trakcie badania inwazyjnego i/lub operacji leczniczej, przeanalizowano czynniki epidemiologiczne i kliniczne, mogące wpływać na obecność przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia. Były to: wiek, płeć, palenie tytoniu, średnica guza i jego lokalizacja, stopień zróżnicowania komórek nowotworowych (cecha G) oraz typ histologiczny raka. Spośród 45 chorych z cechą N2+ do porównawczej analizy statystycznej wzięto jedynie 26 chorych z ustalonym typem raka (tab. I). Nie uwzględniono chorych z niepełnym rozpoznaniem patomorfologicznym (15 osób z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego) oraz chorych z rakiem mieszanym z powodu zbyt małej liczby osób z cechą N2+.

Badania morfologiczne anatomicznej części (lub całego) płuca z guzem pierwotnym, grup węzłów chłonnych i innych usuniętych tkanek wykonano zgodnie z zaleceniami *College of American Pathologists* [3]. Histopatologiczną klasyfikację nowotworu przeprowadzono w oparciu o kryteria przyjęte przez WHO w 1999 r. [4]. Patomorfologiczny stopień zaawansowania (pTNM) oceniano wg klasyfikacji TNM z 1997 r. [5].

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej, wykorzystując pakiet SAS/STAT, wersja 8.02. Wyliczono dla parametrów ilościowych średnią, a dla cech jakościowych – rozkład ilościowo-procentowy. Jednowymiarową analizę istnienia wpływu poszczególnych cech na chorobę N2 wyliczono w oparciu o regresję logistyczną. Wszystkie wykonane testy były dwustronne. Przyjęto poziom istotności 0,05.

## Wyniki

Przeprowadzona jednowymiarowa analiza wpływu czynników na występowanie choroby N2 wykazała, że przerzuty do węzłów śródpiersia znamiennej częściej występują w typie gruczolakoraka niż w pozostałych typach NDRP ( $p = 0,0008$ ). Nie wykazano natomiast takiej zależności w przypadku pozostałych czynników ( $p > 0,05$ ). Jedynie wpływ obwodowej lokalizacji guza pierwotnego na większą dokładność TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia był na granicy znamienności statystycznej (tab. I, II i IV).

Tab. I. Czynniki epidemiologiczne i kliniczne chorych

Charakterystyka chorych	Wszyscy chorzy	AdC	SqCC
liczba chorych	143	32	56
wiek (średnia wieku i zakres)	60,6 (30–79)	58,8 (30–78)	60,6 (41–75)
płeć:			
mężczyźni	120	23	52
kobiety	23	9	4
palenie:			
≥ 40 paczkolet			
mężczyźni	63	11	26
kobiety	7	1	3
< 40 paczkolet			
mężczyźni	57	10	22
kobiety	16	7	1
maksymalny wymiar guza pierwotnego [cm]	13	13	9
lokalizacja guza:			
centralna	93	12	39
obwodowa	50	20	17
<b>chorzy z N2+</b>	<b>45</b>	<b>16</b>	<b>10</b>

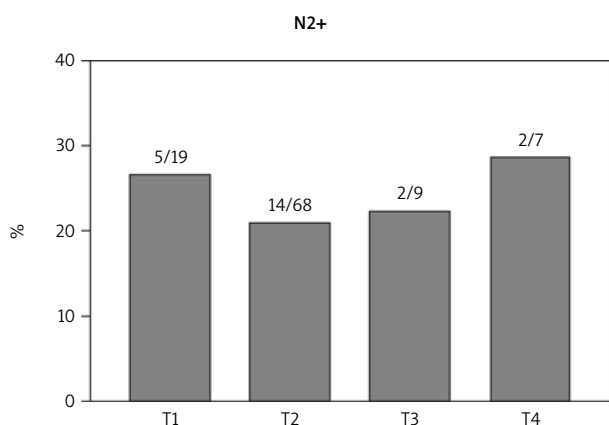
Tab. II. Jednoczynnikowa analiza wpływu cech badanej grupy na występowanie cechy N2

Cecha	OR	95% PU	Wartość p
wiek	1,01	(0,97; 1,05)	0,57
płeć	1,15	(0,43; 3,05)	0,78
paczkoleta (≥ 40 vs < 40)	0,63	(0,3; 1,3)	0,21
średnica guza pierwotnego [cm]	1,16	(0,96; 1,41)	0,13
lokalizacja (centralna vs obwodowa)	0,81	(0,39; 1,7)	0,58
AdC vs SqCC	0,17	(0,06; 0,48)	0,0008*

OR – iloraz szans (ang. odds ratio), PU – przedział ufności, \* – wynik istotny statystycznie.

U 85 chorych z grupy I oznaczono cechę G. U 57 z nich ustalono stopień zróżnicowania histologicznego guza pierwotnego na G2 lub G3 (67%), a jedynie w 1/3 przypadków zróżnicowanie było większe lub mniejsze (G1 lub G4). U chorych z oznaczoną cechą G określono także występowanie cechy N2+ i/lub N3+ na poszczególnych etapach oceny zaawansowania NDRP, w zależności od zróżnicowania histologicznego guza (tab. III).

O ile w rosnących stopniach zróżnicowania od G1 do G3 zaobserwowano tendencję wzrostową występowania cechy N2+ lub N3+ na każdym etapie oceny: przed badaniem inwazyjnym i po nim oraz po operacji leczniczej, to spadek



Ryc. 1. Występowanie cechy N2+ w zależności od zaawansowania guza pierwotnego w grupie leczonej operacyjnie (pTNM)

częstości występowania cechy N2/3+ w stopniu G4 guza pierwotnego można uważać za niemierną ze względu na małą liczbę chorych w tej podgrupie. Wartość p dla wpływu cechy G na wartość cechy N2+ lub N3+ przed badaniem inwazyjnym wyniosła 0,58, po badaniu – 0,52, a po weryfikacji histopatologicznej po operacji leczniczej – 0,6. Wyniki powyższe świadczą o braku statystycznie istotnych różnic w częstości występowania cechy N2 lub N3 w zależności od zróżnicowania histologicznego guza pierwotnego raka płuca w badanej grupie chorych.

Stwierdzono istnienie zależności pozytywnej i negatywnej wartości predykcyjnej (PPV i NPV) TK, a także występowania cechy N2+ w pTNM od typu histologicznego nowotworu. W gruczolakoraku płuca stwierdzono znamienne wyższą częstość występowania przerzutów zarówno w powiększonych, jak i niepowiększonych w TK węzłach chłonnych śródpiersia niż w przypadku pozostałych typów raka. Wyliczona dla tomografii wartość PPV była istotnie wyższa, a NPV istotnie niższa w gruczolakoraku niż w raku płaskonabłonkowym i wielkokomórkowym (tab. IV).

Analiza wpływu cechy T na częstość występowania przerzutów w śródpiersiu wykazała korelację rosnącą od cechy T2 (ryc. 1). Większa częstość występowania przerzutów w guzach T1 mogła mieć związek z częstszym rozpoznaniem u tych chorych gruczolakoraka. Stwierdzono wpływ stopnia zaawansowania guza pierwotnego na parametry jakości TK i na częstość występowania przerzutów w węzłach śródpiersia w badaniu po operacji (pTNM) jedynie u chorych na gruczolakoraka płuca (tab. V).

Tab. III. Wpływ cechy G na wartość cechy N2+ i N3+ przed badaniem inwazyjnym i po nim oraz po operacji leczniczej

Liczba chorych z oznaczoną cechą G	Stopień cechy G	N2+ lub N3+ przed badaniem inwazyjnym (cTNM) N (%)	N2+ lub N3+ po badaniu inwazyjnym (cTNM) N (%)	N2+ lub N3+ po operacji leczniczej (pTNM) N (%)
14	1	9 (64,3)	1 (7,1)	1 (7,1)
24	2	17 (70,8)	3 (12,5)	5 (20,8)
33	3	22 (66,6)	5 (15,2)	7 (21,2)
14	4	7 (50,0)	1 (7,1)	1 (7,1)
85	p	0,58	0,52	0,60

N – liczba chorych z cechą N2+ lub N3+; p – poziom istotności statystycznej dla dokładnego testu Fishera.

Tab. IV. Wartość TK i występowanie cechy N2+ w pTNM w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego i typu histologicznego NDRP

	Czułość [%]	Swoistość [%]	Dokładność [%]	PPV [%]	NPV [%]	pN2 n = 21 (%)
lokalizacja						
centralna n = 65	70,6	22,9	35,4	24,5	68,8	15 (23,1)
obwodowa n = 38	70,0	42,9	50,0	30,4	80,0	6 (15,8)
p	0,15	0,97	0,068	0,47	0,59	0,29
typ histologiczny						
plano n = 53	71,4	27,9	34	13,9	85,7	7 (14,0)
adeno n = 26	69,2	15,4	42,3	45,0	33,3	11 (42,3)
macro n = 19	66,7	43,8	47,4	18,2	87,6	3 (15,8)
p#	1,0	0,26	0,55	0,03*	0,034*	0,003*

p – wartość p dla testu chi<sup>2</sup>, p# – wartość p dla dokładnego testu Fishera; \* – wyniki istotne statystycznie na poziomie istotności p ≤ 0,05.

**Tab. V.** Wartość TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia i występowanie przerzutów w badaniu pooperacyjnym (pN2) w zależności od stopnia zaawansowania guza pierwotnego (pT) i typu NDRP

pT	cN2 w TK	Czułość [%]	Swoistość [%]	Dokładność [%]	PPV [%]	NPV [%]	pN2 n (%)
<b>Grupa I (n = 103)</b>							
pT1 (n = 19)		83,3	36,4	52,9	41,7	80	5 (26,3)
pT2 (n = 68)		68,8	28,8	38,2	22,9	75	14 (20,6)
pT3 (n = 9)		50	50	50	20	80	2 (22,2)
pT4 (n = 7)		50	28,6	33,3	16,7	66,7	2 (28,6)
p		0,69	0,64	0,63	0,62	1	0,97
<b>SqCC (n = 53)</b>							
pT1 (n = 10)		66,7	16,7	33,3	28,6	50	3 (33,3)
pT2 (n = 34)		66,7	27,6	31,3	8,7	88,9	2 (6,25)
pT3 (n = 6)		100	60	66,7	33,3	100	2 (33,7)
pT4 (n = 3)		–	33,3	33,3	0	100	0
p		1	0,46	0,41	0,26	0,4	0,13
<b>AdC (n = 26)</b>							
pT1 (n = 4)		100	33,3	50	33,3	100	0
pT2 (n = 19)		77,8	10	42,1	43,8	33,3	8 (42,0)
pT3/T4 (n = 3)		50	–	50	100	0	3 (100,0)
p		0,63	0,42	1	0,74	1	<b>0,035*</b>
<b>LCC (n = 19)</b>							
pT1 (n = 3)		100	100	100	100	100	0
pT2 (n = 12)		50	50	50	16,7	83,3	3 (25,0)
pT3/T4 (n = 4)		–	33,3	33,3	0	100	0
p		1	0,41	0,21	0,29	1	1

p – wartość p dla dokładnego testu Fishera; \* – wyniki istotne statystycznie na poziomie istotności 0,05.

## Dyskusja

W ocenianej populacji chorych wykonano badania inwazyjne węzłów chłonnych śródpiersia bez względu na ich rozmiar w przedoperacyjnej TK. Nowotworem płuca najczęściej dającym przerzuty do węzłów śródpiersia był gruczolakorak (50%), podczas gdy rak płaskonabłonkowy i rak wielkomórkowy – jedynie w 17 i 15%. Opublikowane w 1994 r. badania Dillemansa i wsp. przeprowadzone na 600-osobowej grupie chorych wykazały inne proporcje występowania przerzutów w węzłach śródpiersia w zależności od histologicznego typu raka płuca. Na I miejscu znalazł się rak wielkomórkowy – 56%, na II gruczolakorak – 37%, najrzadziej stwierdzono przerzuty do węzłów w raku płaskonabłonkowym – tylko u 26% chorych. Ponadto wykazali oni, że jedynie u 4% chorych na raka płaskonabłonkowego płuca, będących w stadium IA zaawansowania choroby, występują przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia. Ujemny wynik TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia u tych chorych był więc wiarygodny (NPV = 94%) [6].

Z kolei w pracy De Leyna i wsp. z 1997 r., oceniającej wyniki badań grupy 235 pacjentów, przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia stwierdzono u 36% chorych na raka wielkomórkowego, u 21,5% – na gruczolakoraka i u 16,8% – na raka płaskonabłonkowego. Także oni uważali, że tylko u osób znajdujących się we wczesnym okresie zaawansowania raka płaskonabłonkowego (stadium IA) można zrezygnować z wykonania mediastinoskopii. Do podobnych wniosków doszli

Smulders i wsp. w 2005 r. oraz Fibla i wsp. w 2006 r. Ci ostatni stwierdzili chorobę N2 tylko u 3,3% chorych z rakiem płaskonabłonkowym płuca w I stadium zaawansowania [7–9].

Przeprowadzona w badaniach własnych analiza wpływu czynników epidemiologicznych mogących wpływać na obecność przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia, takich jak: wiek, płeć, palenie tytoniu, oraz czynników klinicznych, jak: maksymalny wymiar guza i jego lokalizacja, typ histologiczny nowotworu, zróżnicowanie komórek oraz stopień zaawansowania T, wykazała, że jedynie rosnąca cecha T gruczolakoraka i ten typ histologiczny związany jest ze statystycznie istotnie częstszym występowaniem przerzutów do węzłów śródpiersia.

Doniesienia literaturowe mówią również o wzroście częstości występowania przerzutów wraz ze wzrostem zaawansowania guza pierwotnego. De Leyn i wsp. wykazali wyraźnie częstsze zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia górnego wraz ze wzrostem T w raku wielkomórkowym, nie stwierdzili jednak istotnych różnic pomiędzy gruczolakorakiem a rakiem płaskonabłonkowym [7]. Inni badacze liniowy wzrost częstości występowania przerzutów wraz ze zmianą cechy T zaobserwowali jedynie u chorych na raka płaskonabłonkowego [6].

W badaniach własnych zauważono także pewien wpływ lokalizacji guza pierwotnego na parametry wiarygodności TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia, chociaż na granicy znamienności statystycznej. Jedynie dokładność u chorych

z obwodowo umiejscowionym guzem była wyższa niż w guzach położonych centralnie. W pozostałych wartościach nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych. Natomiast Dillemans i wsp., oprócz wyższej dokładności, stwierdzili u tych chorych większą swoistość TK [6]. Z kolei badania naukowców hiszpańskich opublikowane w 2006 r. wykazały większą częstość występowania przerzutów do węzłów śródpiersia u chorych z guzem pierwotnym w płucu prawym [9].

W 2004 r. Rocha i wsp., na podstawie wyników leczenia 109 chorych, stwierdzili, że podwyższenie po operacji określonego w mediastinoskopii stopnia zaawansowania z N0/1 do N2 występowało częściej u chorych z guzami pierwotnymi dolnych płatów płuc. Tłumaczyli to istnieniem dodatkowych dróg sływu chłonki z tych płatów przez stacje węzłowe nr 7, 8 i 9, które są trudno, bądź w ogóle niedostępne w mediastinoskopii. Dlatego zalecali u tych chorych szczególną czujność po ujemnym wyniku badania i uzupełnienie diagnostyki przedoperacyjnej innymi metodami [10].

Przeprowadzone w 2000 r. przez Takamochi i wsp. badania wykładników choroby N2 u chorych na NDRP w analizie jednoczynnikowej wykazały istnienie 4 istotnych statystycznie parametrów wpływających na częstsze występowanie przerzutów do węzłów śródpiersia. Były to: podwyższone stężenie CEA w surowicy, rozmiar węzła chłonnego w osi krótkiej i długiej oraz średnica guza pierwotnego w obrazie TK. Natomiast analiza wieloczynnikowa nie wykazała znamienności statystycznej wpływu rozmiaru węzła chłonnego w TK na występowanie choroby N2. Takamochi nie wykazał również wpływu lokalizacji guza pierwotnego na występowanie choroby N2 [11].

W ocenie wpływu typu histologicznego raka na parametry wiarygodności tomografii komputerowej w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia stwierdzono zależności dotyczące PPV i NPV. Pozytywna wartość predykcyjna była znamienne wyższa w gruczolakoraku niż w pozostałych typach NDRP ( $p = 0,03$ ), a z kolei NPV – istotnie wyższa w raku płaskonabłonkowym i wielkokomórkowym niż w gruczolakoraku ( $p = 0,034$ ). Natomiast nie stwierdzono znamienności statystycznej w ocenie pozostałych parametrów TK. Oznacza to, iż u chorych na gruczolakoraka płuca, zarówno z powiększonymi, jak i niepowiększonymi węzłami śródpiersia, prawdopodobieństwo istnienia w tychże węzłach przerzutów jest znacznie większe niż w innych typach raka. O ile liczebność grupy osób z rakiem płaskonabłonkowym ( $n = 53$ ) pozwala sądzić, że brak powiększenia w TK węzłów chłonnych śródpiersia u chorego z tym rozpoznaniem może przemawiać za kierowaniem go do operacji resekcyjnej z pominięciem badań inwazyjnych, to w przypadku raka wielkokomórkowego wniosek taki byłby pochopny ze względu na zbyt małą grupę analizowanych przez nas chorych. Do podobnych wniosków doszli Dillemans i wsp. oraz Fibla i wsp., którzy dodatkowo stwierdzili częstsze występowanie przerzutów w węzłach śródpiersia u chorych na raka wielkokomórkowego [6, 9].

Z innych autorów, Ferguson i wsp. stwierdzili znamienne wyższą dokładność TK w ocenie węzłów śródpiersia u chorych z gruczolakorakiem, natomiast Staples i wsp. nie wykazali tej zależności [12, 13].

## Wnioski

Pośród zbadanych czynników epidemiologicznych, takich jak: wiek, płeć i palenie tytoniu, oraz klinicznych, jak: średnica guza i jego lokalizacja, typ histologiczny, zróżnicowanie komórek nowotworowych oraz stopień T, jedynie rosnąca cecha T gruczolakoraka i ten typ histologiczny NDRP koreluje ze statystycznie istotnie częstszym występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia.

*Wyniki pracy zostały przedstawione i wyróżnione podczas IV Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów, Warszawa, 12–14 czerwca 2008 r.*

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa, 2006: 25-32, 37-40.
2. Papliński Z, Jassem J. Rak płuca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994: 41-43.
3. Nash G, Hutter R, Henson DE. Practice protocol for the examination of specimens from patients with lung cancer. *Cancer* 1996; 10: 2167-2174.
4. Travis WD, Colby TV, Corrin B. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organisation International Histological Classification of Tumors. Springer, Berlin, 1999; 1: 156.
5. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-1723.
6. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 37-42.
7. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuyppers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, Verschakelen J, Lerut T. Role of cervical mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 706-712.
8. Smulders AS, Smeenk FW, Janssen-Heijnen ML, Wielders PL, de Munck DR, Postmus PE. Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer* 2005; 47: 243-251.
9. Fibla JJ, Molins L, Simon C, Perez J, Gonzalo V. The yield of mediastinoscopy with respect to lymph node size, cell type, and the location of the primary tumor. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 430-433.
10. Rocha AT, McCormack M, Montana G, Schroeiber G. Association between lower lobe location and upstaging for early-stage NSCLC. *Chest* 2004; 125: 1424-1430.
11. Takamochi K, Nagai K, Suzuki K, Yoshida J, Ohde Y, Nishiwaki Y. Clinical predictors of N2 disease in non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1577-1582.
12. Ferguson MK, MacMahon H, Little AG, Golomb HM, Hoffman PC, Skinner DB. Regional accuracy of computed tomography of the mediastinum in staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 498-504.
13. Staples CA, Müller NL, Miller RR, Evans KG, Nelems B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: Comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988; 167: 367-372.