

Marcin Zieliński

Oddział Torakochirurgiczny Samodziel-  
nego Publicznego Szpitala Publicznego  
Chorób Płuc im. Olgierda Sokotowskiego  
w Zakopanem  
Ordynator Oddziału: dr hab. n. med.  
Marcin Zieliński

---

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:  
Dr hab. n. med. Marcin Zieliński  
Oddział Torakochirurgiczny  
Samodzielny Publiczny Szpital  
Specjalistyczny Chorób Płuc im.  
Olgierda Sokotowskiego  
ul. Gładkie 1, 34-500 Zakopane  
tel. +48 18 201 50 45  
e-mail: marcinz@wp.pl

---

Published: 17.09.2010

## STATISTIC STATYSTYKA

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| Word count Liczba słów   | 1741/1424 |
| Tables Tabele            | 0         |
| Figures Ryciny           | 0         |
| References Piśmiennictwo | 30        |

## Progress in the diagnosis of non-small cell lung cancer

### Postępy w diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuca

Review article/Artykuł poglądowy

#### Summary

The author has presented current views on diagnosing non-small cell lung carcinoma. Attention has been paid to new possibilities offered by the EBUS (Endobronchial Ultrasound) and EUS (Endoesophageal Ultrasound) techniques. Clinical effects of treatment in lung carcinoma patients with different degrees of disease progression have been discussed in detail.

**Key words:** non-small cell lung carcinoma, EBUS, EUS

#### Streszczenie

Autor przedstawił aktualne poglądy na temat rozpoznawania niedrobnokomórkowego raka płuca. Zwrócono uwagę na nowe możliwości związane z techniką EBUS (Endobronchial Ultrasound) i EUS (Endoesophageal Ultrasound). Szczegółowo przedstawiono efekty kliniczne postępowania u chorych na raka płuca o różnym stopniu zaawansowania choroby.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, EBUS, EUS

Lung cancer, a disease previously rarely met, became a real plague in the 20<sup>th</sup> century in connection with the mass spreading of tobacco addiction. The first successful attempts of treatment of his, as it was considered, hopeless disease, were linked with the pioneer operations of ablating the whole lung or its parts carried out positively in 1932 by Graham, and then by Reinhoff, Sweet and other pioneers of thoracic surgery (1,2,3). It was observed that within the lung cancers, we should differ between small-cell cancer, constituting the domain of oncological treatment by means of chemotherapy or radiotherapy methods and non-small cell lung cancer, concentrating the remaining forms of this disease, in which the base of the treatment is a surgery. Together with a better cognition of the process and biology of lung cancer and with a constant improvement of diagnostics and therapy, a steady improvement of treatment results of this most often occurring human malignant neoplasm.

At the end of the seventies, two methods appeared which radically changed the diagnostics of lung cancer. These were Computer Tomography and bronchofiberscopy, that is endoscopy of the respiratory system using pliable devices equipped with fibre-optic filaments. Computer Tomography, which supplemented and in great measure replaced the traditional X-ray radiography, allowed for an incomparably more precise evaluation of lungs, mediastinum, and in case of need also other body area. It became possible not only to define precisely the tumour extent, the extension to the wall structures of the thoracic cage and the mediastinum organs, but also the Discovery of metastases to lymph nodes of recesses and mediastinum, which was extremely difficult, and often simply impossible in the case of conventional Picture and traditional tomography radiogram (4).

The second method of visualisation, complementing computer tomography, was nuclear magnetic resonance introduced slightly later (RM or NMR), a method devoid of a negative influence of x-ray irradiation, exceeding computer tomography in the accuracy of the evaluation of the extension of cell and bone structures (5).

The nineties brought the introduction of Positron Computed Tomography (PCT), a dynamic technique of visualisation allowing the evaluation of the organ activity identifying the biological substance marked with radioisotope (6,7). The most frequently applied marker is the 18-fluorodesoxyglucose (19-FDG). Linking PCT with computer tomography (PCT/CT) allows to state whether the pathological changes visible in the CT photograph are of an active nature (the identify the marker), or metabolically dumb, which usually stands against cancer diagnosis. PCT/CT technique is especially useful in the evaluation of lymph nodes of the mediastinum and distant metastases. We assess that diagnostic sensitivity and the specific character of the PCT/CT examination amounts to 70-95% and exceeds computer tomography and NMR (8). Another unique advantage of PCT/CT is the possibility to define the prognosis for the lung cancer treatment and of the malignant mesothelio-

Rak płuca, wcześniej choroba rzadko spotykana, stał się prawdziwą plagą XX wieku w związku z masowym rozprzestrzenianiem się nałogu palenia papierosów. Pierwsze udane próby leczenia tej, jak długo uważano, beznadziejnej choroby związane były z pionierskimi operacjami wycięcia całego płuca lub jego części wykonanymi z powodzeniem w 1932 roku przez Grahama, a następnie przez Reinhoffa, Sweeta i innych wielkich pionierów torakochirurgii (1,2,3). Dostrzeżono, że w obrębie rozpoznania raka płuca należy różnicować pomiędzy rakiem drobnokomórkowym, stanowiącym domenę leczenia onkologicznego metodami chemioterapii i radioterapii oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (NDKRP), skupiającego pozostałe postacie tej choroby, w którym podstawą leczenia jest zabieg operacyjny. Wraz z coraz lepszym poznaniem przebiegu i biologii raka płuca oraz stałym doskonaleniem diagnostyki i leczenia dokonana się stopniowa poprawa wyników leczenia tego najczęściej obecnie występującego nowotworu złośliwego człowieka.

Pod koniec dekady lat 1970. pojawiły się dwie metody radykalnie zmieniające diagnostykę raka płuca. Były to tomografia komputerowa (TK lub CT – Computer Tomography) oraz bronchofiberskopia, czyli endoskopia układu oddechowego przy użyciu giętkich aparatów wyposażonych we włókna światłowodowe. Tomografia komputerowa, która uzupełniła i w dużej mierze zastąpiła tradycyjną radiografię rentgenowską otworzyła drogę do nieporównywalnie dokładniejszej oceny płuc, śródpiersia, a w razie potrzeby także innych okolic ciała. Możliwe stało się nie tylko precyzyjne określenie rozległości guza, naciekania struktur ściany klatki piersiowej i narządów śródpiersia, ale także wykrycie przerzutów do węzłów chłonnych wnek i śródpiersia, co było niezwykle trudne, a często wprost niemożliwe w przypadku konwencjonalnych zdjęć oraz tradycyjnej tomografii rentgenowskiej (4).

Drugą metodą obrazowania uzupełniająca tomografię komputerową był wprowadzony nieco później rezonans magnetyczny (RM lub NMR – Nuclear Magnetic Resonance), metoda pozbawiona ujemnego wpływu promieniowania rentgenowskiego, przewyższająca tomografię komputerową w dokładności oceny naciekania struktur naczyniowych i kostnych (5).

Lata 1990. przyniosły wprowadzenie Pozytronowej Tomografii Emisyjnej (PET), techniki dynamicznej obrazowania pozwalającej na ocenę czynności narządu wychwytyjącego substancję biologiczną znaczoną radioizotopem (6,7). Najczęściej stosowanym znacznikiem jest 18-fluorodezoksyglukoza (19-FDG). Połączenie PET z tomografią komputerową (PET/CT) pozwala na stwierdzenie, czy zmiany patologiczne widoczne w obrazie TK mają charakter czynny (wychwytyją znacznik), czy metabolicznie niemy, co przemawia na ogół przeciwko rozpoznaniu nowotworu. Technika PET/CT jest przydatna szczególnie w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia oraz przerzutów odległych. Szacuje się, że czułość i swoistość diagnostyczna badania PET/CT wynosi 70-95% i przewyższa tomografię komputerową i NMR (8). Inną uni-

ma of the pleura on the base of the Standard Uptake Value (SUV) (9).

Bronchofiberoscopy was initially worked out in the United States. The method was clinically applied by researchers from Japan, whereas in widespread use bronchofiberoscopy was applied in the eighties, gradually driving away stiff bronchoscopy, a method much more burdening the patients, not allowing moreover for an equally precise endoscopic examination of peripheral bronchia (10). Another good point of bronchofiberoscopy is the possibility of endoscopic examination of bronchia in patients meretriciously ventilated.

In 1992, videothoracoscopy was introduced, a New diagnostic and therapy technique, which constitutes an improved version of the method introduced by Jacobeus in 1922 for the burning of pleural adhesions in tuberculosis treatment (11). Linking endoscopic examination with the application of video image and the drawing up of a new, refined tools allowed not only for the evaluation of the pleural cavity, but also carrying out a number of therapeutic treatments, such as ablating parts of a lung, accomplishing anatomic ablations of lung lobes, and even the whole lung, biopsy and ablation of tumour changes and lymph nodes from the mediastinum (12,13). The invasiveness of video thoracoscopy is significantly smaller than the traditional surgery carried out on an open thoracic cage, that is thoracotomy. After videothoracoscopic surgeries, the hospitalization time is shortened as well as the recovery time and coming back to normal life activity. Despite all the positive sides of videothoracoscopy, it is a method technically difficult, that is why it is widely applied by a small number of thoracic surgeons. The cost of carrying out such videothoracoscopic operations is higher than in case of classic operation because of the necessity to use many expensive disposable tools.

The nineties brought a tumultuous development of ultrasonography, a method already known before, but nowadays significantly refined from the point of view of lung cancer diagnosis. Ultrasonography is applied in the evaluation of supraclavicular and upper mediastinum lymph nodes, and also facilitate the diagnosis of peripheral lung tumours by means of needle biopsy through thoracic cage wall. Ultrasonography is also very useful in the detection of possible metastases on organs of the abdominal cavity, such as liver, spleen, suprarenal body, kidneys or retroperitoneal lymph nodes.

Ultrasonography was also introduced to endoscopic examination, which gave an evaluation of Endobronchial Ultrasound (EBUS) and Endoesophageal Ultrasound (EUS) (14,15,16). The application of both techniques, especially together, allows to detect metastases to lymph nodes of the mediastinum with sensitivity and specificity exceeding 90% and to draw cytological and histopathological sampling from the lymph nodes in a real time, under the control of the ultrasound (17). Endoscopic ultrasonography allows for the evaluation of extension through the tumour of mediastinum organs, such as

kalną zaletą PET/CT jest możliwość określania prognozy leczenia raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej na podstawie intensywności wychwytu (SUV – Standard Uptake Value) (9).

Bronchofiberoskopia została początkowo opracowana w Stanach Zjednoczonych, do klinicznego zastosowania metodę tę wprowadzili jednak badacze z Japonii, zaś w powszechnym użyciu bronchofiberoskopia znalazła się w latach 1980. stopniowo wypierając bronchoskopię sztywną, metodę znacznie bardziej obciążającą dla pacjentów, nie pozwalającą ponadto na równie precyzyjne wziernikowanie obwodowych oskrzeli (10). Inną zaletą bronchofiberoskopii jest możliwość wziernikowania oskrzeli u chorych wentylowanych sztucznie.

Od 1992 roku do użycia weszła wideotorakoskopia, nowa technika diagnostyczna i lecznicza, która stanowi udoskonaloną wersję metody wprowadzonej przez Jacobeusa w 1922 roku do przepalania zrostów opłucnowych w leczeniu gruźlicy (11). Połączenie wziernikowania z zastosowaniem obrazu wideo oraz opracowanie nowego, udoskonalonego instrumentarium umożliwiło nie tylko ocenę jamy opłucnej, ale także wykonywanie szeregu zabiegów terapeutycznych, takich jak wycinanie fragmentów płuca, dokonywanie anatomicznych resekcji płatów płucnych, a nawet całego płuca, biopsji oraz wycinania zmian guzowatych oraz węzłów chłonnych ze śródpiersia (12,13). Inwazyjność wideotorakoskopii jest znacznie mniejsza niż tradycyjnej operacji wykonanej z użyciem otwarcia klatki piersiowej, czyli torakotomii. Po zabiegach wideotorakoskopowych znacznie skraca się także czas hospitalizacji oraz powrotu do zdrowia i normalnej aktywności życiowej. Przy wszystkich zaletach wideotorakoskopia jest metoda technicznie trudną z w związku z tym stosowaną na większą skalę przez niewielkich torakochirurgów. Koszt wykonania operacji wideotorakoskopowych jest wyższy niż w przypadku zabiegów klasycznych z powodu konieczności użycia wielu drogich narzędzi jednorazowego użycia.

Lata 1990. przyniosły burzliwy rozwój ultrasonografii, metody znanej już wcześniej, ale teraz znacznie udoskonalonej z punktu widzenia diagnostyki raka płuca. Ultrasonografia znajduje zastosowanie w ocenie węzłów chłonnych nadobojczykowych oraz śródpiersiowych górnych, a także ułatwia rozpoznawanie obwodowych guzów płuc drogą biopsji igłowej przez ścianę klatki piersiowej. Ultrasonografia jest także niezwykle pomocna w wykrywaniu ewentualnych przerzutów na narządów jamy brzusznej, takich jak wątroba, śledziona, nadnercza, nerki, czy zaotrzewnowe węzły chłonne.

Ultrasonografia wprowadzona została także do endoskopii, co zaowocowało opracowaniem metody ultrasonografii przezoskrzelowej (EBUS – Endobronchial Ultrasound) oraz przezprzełykowej (EUS – Endoesophageal Ultrasound) (14,15,16). Zastosowanie obu technik, szczególnie w połączeniu pozwala na wykrycie przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia z czułością i swoistością przewyższającą 90% i na pobranie materiału cytologicznego lub histopatologicznego z węzłów w czasie rzeczy-

oesophagus, the tracheobronchial tree, left auricle, or the superior vena cava.

In the year 2000, a progress in the diagnostics of mediastinum was made by means of surgery methods. We should name here the Videomediastinoscopic Lymphadenectomy (VAMLA) introduced by Hurtgen from Coblenz and the Transcervical Extender Mediastinal Lymphadenectomy (TEMLA) worked out by the author of this article (18,19,20).

Modern techniques of microscopic diagnostics were developing in last decade and are presently being developed, such as immunohistochemistry and 21st century methods – proteomics and genomics. In the near future the diagnostics of lung cancer may consist in blood examination, in which we will be detecting specific neoplastic markers, whereas the genetic research will allow for the identification of DNA mutation, forming the base for neoplastic disease. Another fascinating issue is the possibility to apply genetics in the treatment of lung cancer.

What is the profit of the improvement of lung cancer diagnostics? In order to answer this question, we should have a look at the lung cancer epidemiology. Every year, the 24 thousands new cases of becoming ill with lung cancer in Poland (as a comparison, in USA, we recorder in 2007 219 thousand new cases/around 300 million inhabitants) (21,22). Around 15-20% of all patients are patients with small-cell lung cancer, which according to recent view is a disease not qualifying to surgical treatment, but for chemotherapy or chemo-radiotherapy. In half of the remaining patients with the so-called non-small cell lung cancer, already in the moment of diagnosing the cancer, we observe distant metastases to other organs (IV level of severity according to the international classification TNM), which a priori exclude the possibility for a radical anti-neoplastic treatment under any form (23). Among the remaining 50% of patients, we observe such a significant local severity or metastases to lymph nodes of the mediastinum in 25% (level IIIA and IIIB), that the primary surgical treatment is not possible and patients are candidates for a radical chemo-radiotherapy (24,25). In case of a small subgroup of these patients, we can consider a later complementing surgical treatment. Potential candidates for primary surgical treatment are so only 25% of all patients suffering from lung cancer (I and II level of severity and strictly chosen patients in level III)(26). Less than 5% of patients among patients in the IV level of severity have a 5-year chance of survival without cancer recurrence, which with some reservations is considered as recovery from cancer (lung cancer recurrences are noted after 5 years in about 10% of patients) (23). In the group of patients of a level of disease severity IIIA and IIIB, primary non-operational due to metastases to lymph nodes of the mediastinum or with tumour locally severe, extending on the vitally important mediastinum organs (oesophagus, aorta, heart, spine) a 6 year lasting survival is prognosticated in only 5-15% patients after the application of radical chemo-radiotherapy (24,25). Treat-

wistym, pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego (17). Ultrasonografia endoskopowa umożliwia także ocenę naciekania przez guz narządów śródpiersia, takich jak przełyk, drzewo tchawiczo-oskrzelowe, aorta, lewy przedsionek serca, czy żyła główna górna.

W latach 2000. dokonano także postępu w diagnostyce śródpiersia metodami chirurgicznymi. Należy tutaj wymienić wideomediastinoskopową limfadenektomię śródpiersia (VAMLA – Videomediastinoscopic Lymphadenectomy) wprowadzoną przez Hurtgena z Koblencji oraz obustronną rozszerzoną limfadenektomię śródpiersia (TEMLA – Transcervical Extender Mediastinal Lymphadenectomy) opracowaną przez autora niniejszego artykułu (18,19,20).

Burzliwy rozwój przeżywają w minionej i obecnej dekadzie nowoczesne techniki diagnostyki mikroskopowej, takie jak immunohistochemia oraz metody XXI wieku – proteomika i genomika. Niewykluczone, że w niedalekiej przyszłości diagnostyka raka płuca będzie polegać na badaniu krwi, w której wykrywać będzie się swoiste markery nowotworowe, zaś badania genetyczne pozwolą na rozpoznawanie mutacji DNA, leżących u podstaw choroby nowotworowej. Odrębną, choć fascynującą kwestią jest możliwość zastosowania genetyki w leczeniu raka płuca.

Jak jest korzyść z poprawy diagnostyki raka płuca? Aby odpowiedzieć na to pytanie należy przyrzeć się epidemiologii raka płuca. Corocznie notuje się w Polsce około 24 tysiące nowych zachorowań na raka płuca (dla porównania w USA zarejestrowano w 2007 roku 219 tysięcy nowych zachorowań/ok. 300 milionów mieszkańców) (21,22). Około 15-20% wszystkich chorych stanowią pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca, który według obecnie panujących poglądów jest chorobą, która nie kwalifikuje się do leczenia operacyjnego, ale do chemioterapii lub chemo-radioterapii. U połowy spośród pozostałych chorych z tak zwanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, już w chwili rozpoznania nowotworu stwierdza się przerzuty odległe do innych narządów (IV stopień zaawansowania według międzynarodowej klasyfikacji TNM), co a priori wyklucza możliwość radykalnego leczenia przeciwnowotworowego pod żadną postacią (23). Spośród pozostałych 50% chorych u 25% stwierdza się tak znaczne zaawansowanie miejscowe lub przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia (stopień IIIA i IIIB), że pierwotne leczenie operacyjne jest niemożliwe i chorzy ci są kandydatami do radykalnej chemo-radioterapii (24,25). W przypadku niewielkiej podgrupy tych pacjentów można rozważyć późniejsze uzupełniające leczenie operacyjne. Potencjalnymi kandydatami do pierwotnego leczenia operacyjnego pozostaje więc zaledwie 25% wszystkich chorych na raka płuca (I i II stopień zaawansowania oraz ściśle wybrani chorzy w stopniu III)(26). Mniej niż 5% chorych spośród chorych w IV stopniu zaawansowania szanse na przeżycie 5 lat bez wznowy raka, co z pewnymi zastrzeżeniami uznaje się za wyleczenie z nowotworu ( nawroty raka płuca notuje się po 5 latach u około 10% chorych) (23). W grupie

ment associated consisting on the inductive, neoadjuvant chemotherapy or chemo-radiotherapy, and then after regression (reducing) of the cancer performing a radical surgery consisting in ablating a lung lobe or the whole lung together with a complete ablation of lymph nodes of the mediastinum are giving hope for an improvement of treatment results. In the most early diagnosed cases, a 5 year lasting survival is given to only 50-70% patients in the I level of severity and 30-50% patients in the II level of severity (26). In the II level of severity, similarly to the IIIA level, we apply a supplementary (adjuvant) chemotherapy, which allows to expect 5 year survival improvement in 5-15% patients (24,25,27). As we can see from these data, the prognostication in the lung cancer is very unsure and most patients die despite still improved methods of treatment. The role of diagnostics is above all the earliest disease detection and defining its severity level. It allows for a rational definition of the optimal method of treatment. It is important not to take away the chance of treating of patients small cancer severity, qualifying above all to surgical treatment or radical chemo-radiotherapy. On the other hand, we should save the patient from a not needed surgery or an oncological therapy for those patients with severe cancer, when there is no chance of curing and a too radical therapy bring only unnecessary sufferings and shortens their life. Modern diagnostic methods in the lung cancer allow in a still improved level to define the level of cancer severity and specify the proper qualification for the treatment. Modern diagnostics become less invasive, which concerns especially such methods as co PCT/TK, EBUS, EUS, and especially future methods – proteomics and genomics (28,29,30). We may also have the impression that the level of lung cancer diagnostics outdistance the level of treatment of this disease, which is for sure far from our expectations. Undoubtedly, we need breakthrough discoveries in the cancer therapy, including lung cancer. There is a common opinion that genetics has a bigger future say in this. Time will show whether and when these hopes will be fulfilled.

chorych w stopniu zaawansowania IIIA i IIIB, pierwotnie nieoperacyjnych z powodu przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia lub z guzem zaawansowanym miejscowo, naciekającym życiowo ważne narządy śródpiersia (przełyk, aorta, serce, kręgosłup) przeżycie 5-letnie rokuje zaledwie 5-15% chorych po zastosowaniu radykalnej chemo-radioterapii (24,25). Nadzieje na poprawę wyników leczenia daje leczenie skojarzone polegającej na indukcyjnej, neoadjuwantnej chemoterapii lub chemo-radioterapii, a następnie po regresji (zmniejszeniu się) nowotworu wykonaniu radykalnej operacji polegającej na płata płuca lub w ostateczności całego płuca wraz z doszczętnym wycięciem węzłów chłonnych śródpiersia. W przypadkach najwcześniej rozpoznanych, na przeżycie 5-letnie szanse ma zaledwie 50-70% chorych w I stopniu zaawansowania i 30-50% chorych w II stopniu zaawansowania (26). W II stopniu zaawansowania, podobnie jak w stopniu IIIA, stosuje się obecnie uzupełniającą (adjuwantną) chemioterapię, która pozwala oczekiwać poprawy przeżyć 5-letnich u 5-15% chorych (24,25,27). Jak widać z przytoczonych danych, rokowanie w raku płuca jest bardzo niepewne i większość pacjentów umiera pomimo coraz doskonalszych metod leczenia. Rolą diagnostyki jest przede wszystkim jak najwcześniejsze wykrywanie choroby i określanie jej zaawansowania. Pozwala to na racjonalne określenie optymalnego sposobu leczenia. Ważne jest, aby nie odebrać szansy wyleczenia wszystkim chorym z małym zaawansowaniem nowotworu, kwalifikującym się przede wszystkim do leczenia operacyjnego lub do radykalnej chemo-radioterapii, z drugiej zaś strony należy oszczędzać niepotrzebnej operacji lub terapii onkologicznej chorym z zaawansowanym nowotworem, gdy nie ma szansy na wyleczenie i zbyt radykalna terapia przysparza jedynie choremu niepotrzebnych cierpień i skraca mu życie. Nowoczesne metody diagnostyczne w raku płuca w coraz doskonalszym stopniu pozwalają określić stopień zaawansowania raka i sprecyzować właściwą kwalifikację do leczenia. Współczesna diagnostyka staje się zarazem coraz mniej inwazyjna, co dotyczy szczególnie takich metod jak PET/TK, EBUS, EUS, a najbardziej metod przyszłości – proteomiki i genomiki (28,29,30). Można obecnie odnieść wrażenie, że poziom diagnostyki raka płuca wyprzedza poziom leczenia tej choroby, który jest z pewnością daleki od oczekiwań. Niewątpliwie, potrzebne są przełomowe odkrycia w dziedzinie terapii raka, w tym także raka płuca. Powszechna jest opinia, że największą przyszłość ma w tej kwestii genetyka. Czas pokaże, czy i kiedy nadzieje te zostaną spełnione.

## References/Piśmiennictwo:

1. Graham E, Singer J: Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA* 1932;101:1371-4
2. Rienhoff W, Gannon J, Sherman I: Closure of the bronchus following total pneumonectomy. *Ann Surg* 1942;116:481-531
3. Sweet R: Closure of the bronchial Stump following lobectomy or pneumonectomy. *Surgery* 1945;18:82-4
4. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Fujisawa T: Comparison of Endobronchial Ultrasonography, Positron Emission Tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130:710-718
5. Haberkorn U, Schoeneberg S: Imaging of lung with CT, MRT and PET. *Lung Cancer* 2001;34:S13-S23
6. Birim O, Kappetein P, Stijnen T, Bogers J: Meta-analysis of Positron Emission Tomographic and Computer Tomographic Imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79:375-81
7. Cerfolio R, Bryant A: Ratio of maximum standardized uptake value on FDG-PET of the mediastinal (N2) lymph nodes to the primary tumor may be a universal predictor of nodal malignancy in patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1826-30
8. Cerfolio R, Bryant A, Winokur T, Ohja B, Bartolucci A: Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with Non-Small Cell Lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1903-9
9. Bryant A, Cerfolio R, Klemm K, Ojha B: Maximum Standard Uptake Value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:417-23
10. Ikeda S: Flexible bronchofiberscope. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970;79:916-923
11. Jacobaeus H: The cauterization of adhesions in artificial pneumothorax treatment for pulmonary tuberculosis under thoracoscopic control. *Arch. Radiol. And Electrotherapy* 1923;136:97
12. D'Amico T: Long-Term Outcomes of Thoracoscopic Lobectomy. *Thorac Surg Clin* 2008;18:259-62
13. Asamura H: Minimally Invasive Open Surgery for the Surgical Resection of Thoracic Malignancies. *Thorac Surg Clin* 2008;18:269-73
14. Annema J, Hoekstra O, Smit E, Veselic M, Versteegh M, Rabe K: Towards a minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUS-FNA. *Lung Cancer* 2004;44:53-60
15. Annema J, Versteegh M, Veselic M, Welker L, Mauad T, Sont J, Willems L, Rabe K: Endoscopic Ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *JAMA* 2005;294:931-6
16. Wallace M, Block M, Gillanders W, Ravenel J, Hoffman B, Reed C, Fraig M, Cole D, Mitas M: Accurate molecular detection of Non-small Cell Lung Cancer metastases in mediastinal lymph nodes sampled by endoscopic ultrasound-guided needle aspiration. *Chest* 2005;127:430-437
17. Herth F, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A: Real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006;61:795-8
18. Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P: Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAM-LA) – technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:348-51
19. Kuźdźał J, Zieliński M, Papla B, Szlubowski A, Hauer L, Nabiałek T, Sośnicki W, Pankowski J: Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy (TEMLA) – the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:384-90.
20. Zieliński M.: Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: results of staging in two hundred fifty-six patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:370-2.
21. Orłowski; Działalność kliniki i oddziałów chirurgii klatki piersiowej w 2007 roku. Warszawa 2007.
22. Alberg A, Ford J, Samet J: Epidemiology of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest Sep 2007: 29S*
23. Socinski M, Crowell R, Hensing T, Langer C, Lilenbaum R, Sandler A, Morris D: Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest Sep 2007: 277S*
24. Lary A. Robinson, John C. Ruckdeschel, Henry Wagner, Jr, and Craig W. Stevens: Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest Sep 2007: 243S*
25. Jett J, Schild S, Keith R, Kesler K: Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IIIB: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest Sep 2007: 266*
26. SScott W, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K: Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest Sep 2007: 234S*
27. Cassileth B, Deng G, Gomez J, Johnstone P, Kumar N, Vickers A: Complementary Therapies and Integrative Oncology in Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *Chest Sep 2007: 340S*
28. Nguyen D, Schrupp D: Lung Cancer in the genomics era. *Thorac Surg Clin* 2006;16:311-315
29. D'Amico T, Aloia T, Moore M, Conlon D, Herndon J, Kinch M, Harpole D: Predicting of sites of metastases from lung cancer using biologic markers. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1144-8
30. Harpole D, Meyerson S: Lung cancer staging: proteomics. *Thorac Surg Clin* 2006;16:339-344