



Το νέο σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΑΓΡΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΕΙΛΑΣ
Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, ΝΝΘΑ, «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα έχει πολύπλευρη σημασία. Η επιλογή και ο σχεδιασμός της θεραπείας, η εκτίμηση της πρόγνωσης της νόσου καθώς και η σύγκριση ερευνητικών δεδομένων και αποτελεσμάτων κλινικών μελετών, έχουν ως βάση τη σταδιοποίηση της νόσου. Ο κοινός τρόπος σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα προσφέρει μια παγκόσμια κοινή γλώσσα επικοινωνίας μεταξύ των λειτουργών υγείας, οι οποίοι ασχολούνται με τη φροντίδα των ασθενών αυτών.

Η εξέλιξη της σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα, δηλαδή η εκτίμηση της ανατομικής έκτασης της νόσου, σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου, την προσβολή των περιοχικών λεμφαδένων και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, αναπτύχθηκε από τον Dr. Pierre Denoix από το 1943 έως το 1952. Η Διεθνής Ένωση κατά του Καρκίνου (Union Internationale Contre le Cancer Committee on Tumor Nomenclature and Statistics, UICC) αποδέχτηκε τις προτάσεις του Dr. Pierre Denoix και το 1968 συμπεριλήφθηκαν στην πρώτη έκδοση του εγχειριδίου από την UICC με θέμα «Σταδιοποίηση Κακοήθων Όγκων κατά TNM».

Οι πέντε αναθεωρήσεις των σταδιοποιήσεων που ακολούθησαν προτάθηκαν από τον Dr. Clifton Mountain ο οποίος βασίστηκε σε σχετικά περιορισμένη βάση δεδομένων, αρχικά 2.155 ασθενείς, καταλήγοντας το 2002 σε 5.319 ασθενείς του Νοσοκομείου M.D. Anderson Cancer Center.

Το 2007 προτάθηκε από τη Διεθνή Εταιρία Μελέτης του Πνευμονικού Καρκίνου (International Association for the Study of Lung Cancer-IASLC) νέα αναθεώρηση βασισμένη σε 68.463 περιπτώσεις ασθενών από διάφορα κέντρα παγκοσμίως, με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διάφορους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

Η πρόταση της IASLC έγινε επίσημα αποδεκτή από την American Joint Committee on Cancer (AJCC) και τη UICC κατά τη διάρκεια του 2009 κι έτσι η 7^η αναθεώρηση τίθεται σε ισχύ, βασισμένη σε 100.869 περιπτώσεις ασθενών (16% με μικροκυτταρικό και 84% με μη μικροκυτταρικό) από 45 κέντρα σε 20 χώρες.

Το διεθνές σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα

Το σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα βασίζεται στην κλινική ταξινόμηση των παραγόντων TNM (T-primary tumor/πρωτοπαθής όγκος, N-regional nodes/επιχώριοι λεμφαδένες, M-distant metastasis/απομακρυσμένες μεταστάσεις).

Η κλινική σταδιοποίηση (cTNM, cStage) βασίζεται στις πληροφορίες που συλλέγονται για την κλινική κατάσταση του ασθενούς πριν τη λήψη απόφασης για την επιλογή της θεραπείας.

Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση (pTNM, pStage) βασίζεται στα αποτελέσματα της παθολογοανατομικής εξέτασης των ιστών που αφαιρέθηκαν από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Είναι ακριβέστερη όσον αφορά τον προσ-

διορισμό της έκτασης του όγκου και της προσβολής επιχώριων λεμφαδένων.

Η σταδιοποίηση για την επανέναρξη θεραπείας (rTNM, rStage) (retreatment staging) έχει ως στόχο την εκτίμηση της έκτασης της νόσου μετά από την αρχική θεραπεία και είναι χρήσιμη για το σχεδιασμό των επόμενων θεραπευτικών χειρισμών.

Τροποποιήσεις στη μεθοδολογία της σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα

Η IASLC, μελετώντας τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την τελευταία αναθεώρηση το 2002, διαπίστωσε μειονεκτήματα που κυρίως εντοπίστηκαν στην περιορισμένη βάση δεδομένων (μικρός αριθμός ασθενών), στο γεγονός ότι η απεικονιστική σταδιοποίηση έγινε με ακτινογραφία θώρακα και στο ότι οι περισσότεροι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν χειρουργηθεί. Επιπλέον, η στατιστική επεξεργασία, δεν προσέφερε τη δυνατότητα τα αποτελέσματα να αναχθούν σε ευρύτερους πληθυσμούς από αυτόν της μελέτης.

Διαφοροποιώντας τον τρόπο μελέτης των ασθενών για τη νέα σταδιοποίηση προέκυψαν πλεονεκτήματα όπως:

- Αύξηση του αριθμού των ασθενών που μελετήθηκαν.
- Η απεικονιστική σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ βασίστηκε σε πιο σύγχρονες μεθόδους όπως η αξονική τομογραφία θώρακος και η βιοψία δια λεπτής βελόνης υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου.
- Οι ασθενείς δεν υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργική εξαίρεση του όγκου αλλά και σε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή και σε συνδυασμό τους.

Η νέα σταδιοποίηση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα από την IASLC και τα κλινικά συμπεράσματα

Οι προτεινόμενες αλλαγές αφορούν τους παράγοντες T και M (Πίνακας 1).

- Οι κύριες τροποποιήσεις για τον παράγοντα T είναι:
 - το στάδιο T1 υποδιαιρείται σε T1a και T1b αναλόγως του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου.
 - τα όρια των 3, 5 και 7cm διαχωρίζουν τον πρωτοπαθή όγκο σε T1, T2 και T3 αντίστοιχα.
 - η παρουσία κακοήθους δορυφορικού όζου ή όζων στον ίδιο λοβό του πνεύμονα κατηγοριοποιείται σε T3.
 - η παρουσία κακοήθους όζου ή όζων σε διαφορετικούς ομόπλευρους λοβούς κατηγοριοποιείται σε T4.





ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Η ΝΕΑ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ. ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ TNM-IASLC (ΜΕ ΚΟΚΚΙΝΟ ΧΡΩΜΑ ΠΡΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΟΙ ΑΛΛΑΓΕΣ).

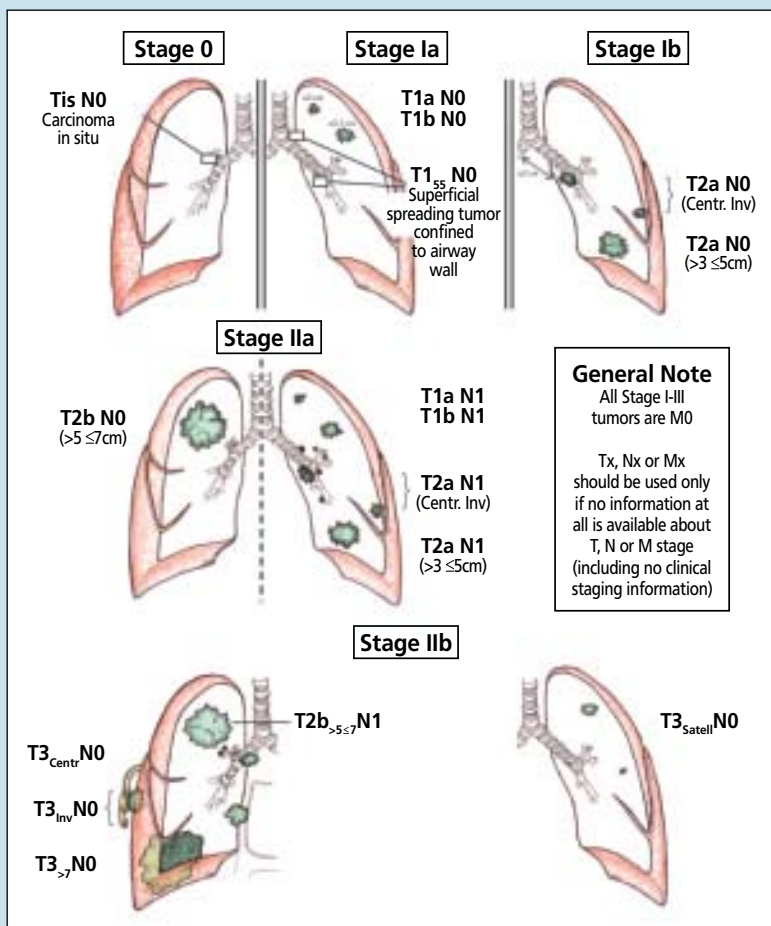
Πρωτοπαθής όγκος (T)	T0	Δεν υπάρχει μαρτυρία πρωτοπαθούς όγκου
	T1	Όγκος ≤3cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του, ο οποίος περιορίζεται εντός του πνευμονικού παρεγχύματος ή εντός των ορίων του σπληακτικού υπεζωκότος, χωρίς βρογχοσκοπική μαρτυρία διήθησης εγγύτερου λοβαίου βρόγχου
	T1a	Όγκος ≤2cm
	T1b	Όγκος >2cm αλλά ≤3cm
	T2	Όγκος >3cm αλλά ≤7cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του ή με ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: <ul style="list-style-type: none"> • προσβολή του στελεχιαίου βρόγχου σε απόσταση >2cm πέραν της τρόπιδας • διήθηση του περισπληχνίου πετάλιου του υπεζωκότα • συνοδεύεται από ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα η οποία επεκτείνεται μέχρι την πύλη αλλά δεν καταλαμβάνει όλο τον πνεύμονα.
	T2a	Όγκος >3 αλλά ≤5cm
	T2b	Όγκος >5 αλλά ≤7cm
	T3	Όγκος >7cm ή οποιουδήποτε μεγέθους που διηθεί άμεσα ένα εκ των παρακάτω: το θωρακικό τοίχωμα (περιλαμβανομένων των όγκων Pancoast), το διάφραγμα, τον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου ή το τοιχωματικό περικάρδιο. Όγκος σε απόσταση <2cm από την τρόπιδα, χωρίς διήθηση αυτής. Συνοδεύεται από ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα ολόκληρου του πνεύμονα ή κακοήθη δορυφορικά οζίδια στον ίδιο λοβό με την πρωτοπαθή βλάβη.
	T4	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους που διηθεί ένα εκ των παρακάτω οργάνων: <ul style="list-style-type: none"> • μεσοθωράκιο - καρδιά • μεγάλα αγγεία - τραχεία • οισοφάγος - σώματα σπονδύλων • τρόπιδα Δορυφορικά οζίδια σε διαφορετικούς ομόπλευρους λοβούς
	Επιχώριοι λεμφαδένες (N)	N0
N1		Μετάσταση σε περιβρογχικούς λεμφαδένες ομοπλευρώς ή πυλαίους λεμφαδένες ομοπλευρώς και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες από άμεση επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου.
N2		Μετάσταση σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ομοπλευρώς ή σε λεμφαδένες της τρόπιδας.
N3		Μετάσταση σε ετερόπλευρους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, ετερόπλευρους πυλαίους, ετερόπλευρους ή ομόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλειδίους λεμφαδένες.
Μεταστάσεις (M)	M0	Δεν υπάρχουν μεταστάσεις
	M1a	Παρουσία κακόηθων όζων στον ετερόπλευρο πνεύμονα και διακριτών υπεζωκοτικών εμφυτεύσεων/παρουσία κακόηθου υπεζωκοτικής συλλογής
	M1b	Απομακρυσμένη μετάσταση

Όσον αφορά τον παράγοντα M:

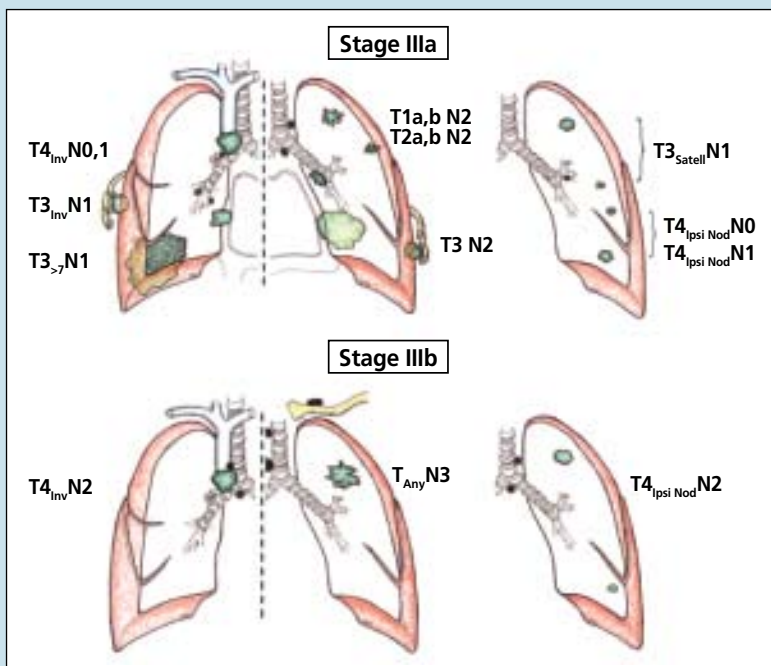
- Η παρουσία κακόηθου υπεζωκοτικής και περικαρδιακής συλλογής καθώς και διακριτών υπεζωκοτικών εμφυτεύσεων συνιστά μεταστατική νόσο και με την παρουσία κακοηθών όζων στον ετερόπλευρο πνεύμονα δημιουργούν το στάδιο M1a.
- Το στάδιο M1b αναφέρεται σε οποιαδήποτε άλλη απομακρυσμένη μετάσταση.

Αξίζει να τονιστεί ότι για πρώτη φορά και οι καρκινοειδείς όγκοι σταδιοποιούνται σύμφωνα με το σύστημα TNM (πίνακας 1).

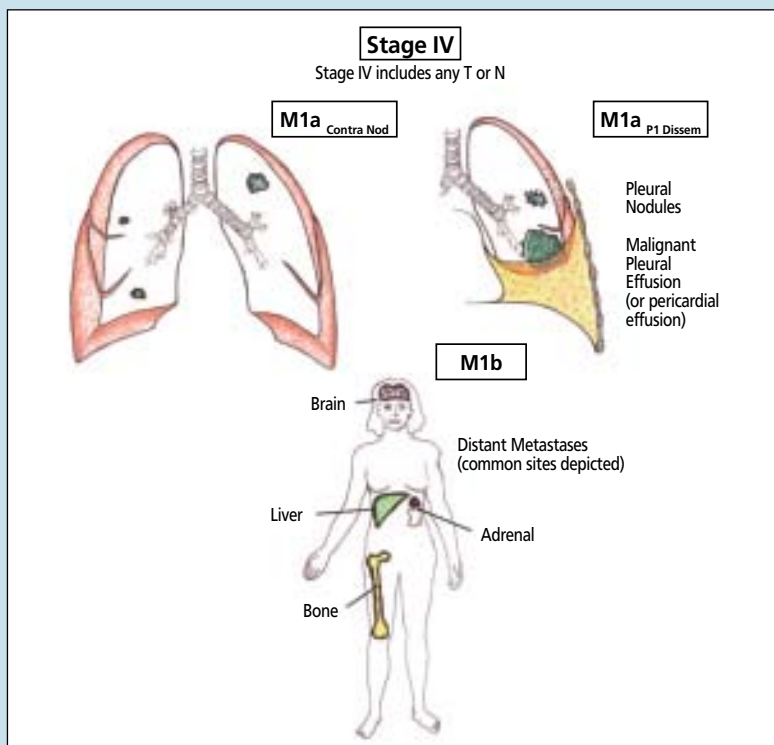
Η διάκριση των σταδίων του καρκίνου του πνεύμονα στην τροποποιημένη σταδιοποίηση κατά TNM-IASLC του MMKP (εικόνες 1, 2, 3 και πίνακες 2, 3, 4) συντελεί στην πιο αξιόπιστη διαχείριση του ογκολογικού ασθενή.



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση των σταδίων 0, Ia, Ib, IIa, IIb.



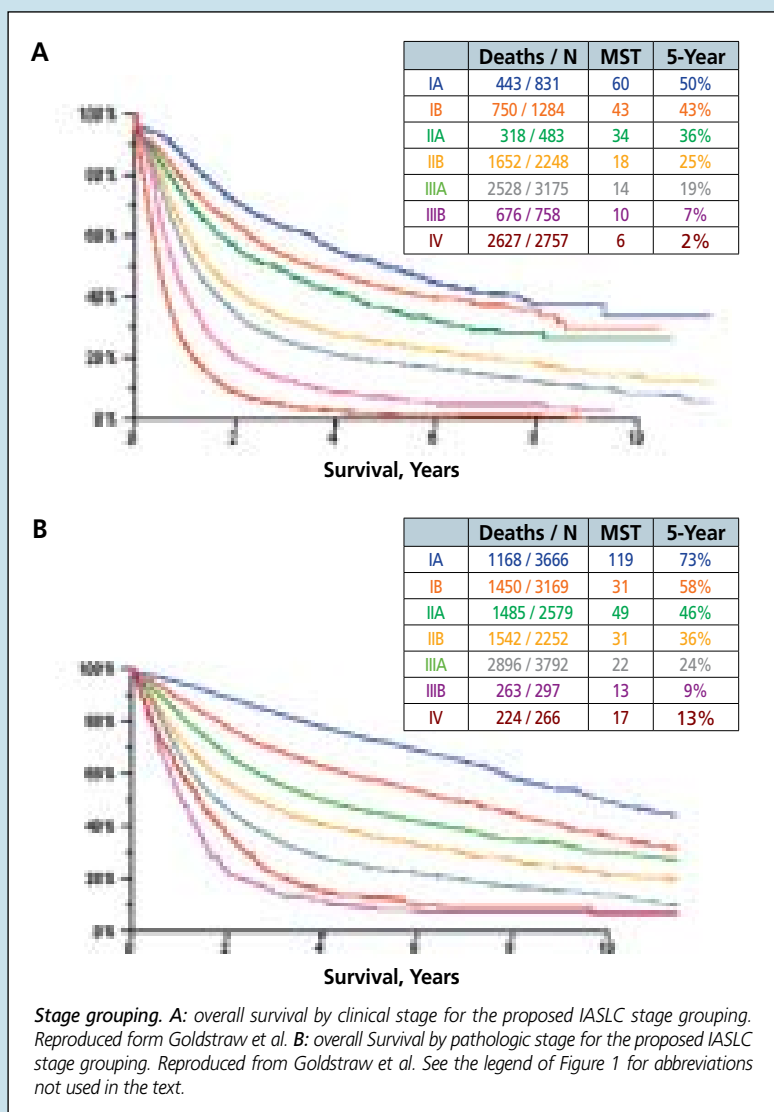
Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση των σταδίων IIIa, IIIb.



Εικόνα 3. Σχηματική παράσταση του σταδίου IV.

Η νέα σταδιοποίηση διακρίνει το στάδιο IIa από το Ib και IIb διαθέτοντας πλέον διακριτή συνολική επιβίωση και ικανοποιητικό αριθμό ασθενών.

Πρόκειται για μια από τις αδυναμίες της 6ης αναθεώρησης του TNM (UICC 2002) η οποία πλέον διορθώνεται (εικόνα 4).



Εικόνα 4. Συνολική επιβίωση ανάλογα με το στάδιο της νόσου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. STAGE GROUPS ACCORDING TO TNM DESCRIPTOR AND SUBGROUPS.

T/M	Subgroup	NO	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3>7	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3inv	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3Satell	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4inv	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4Ipsi Nod	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1aContra Nod	IV	IV	IV	IV
	M1aP1 Dissem	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. TNM ELEMENTS INCLUDED IN STAGE GROUPS.

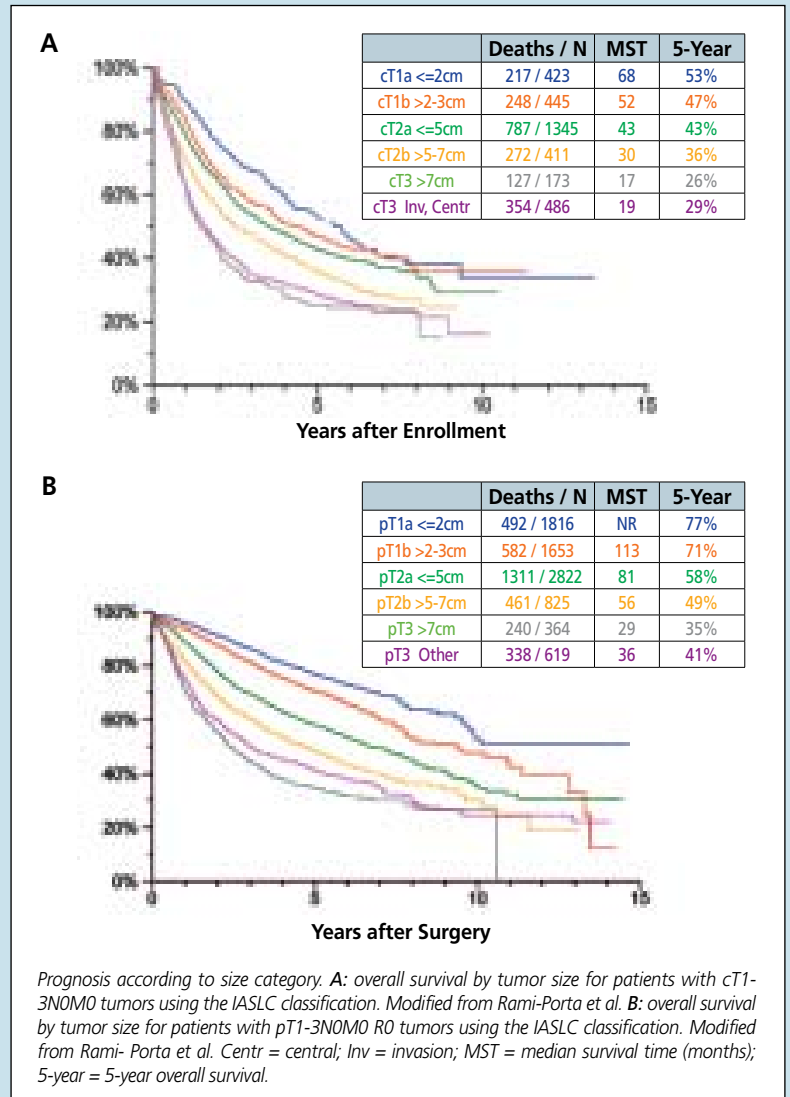
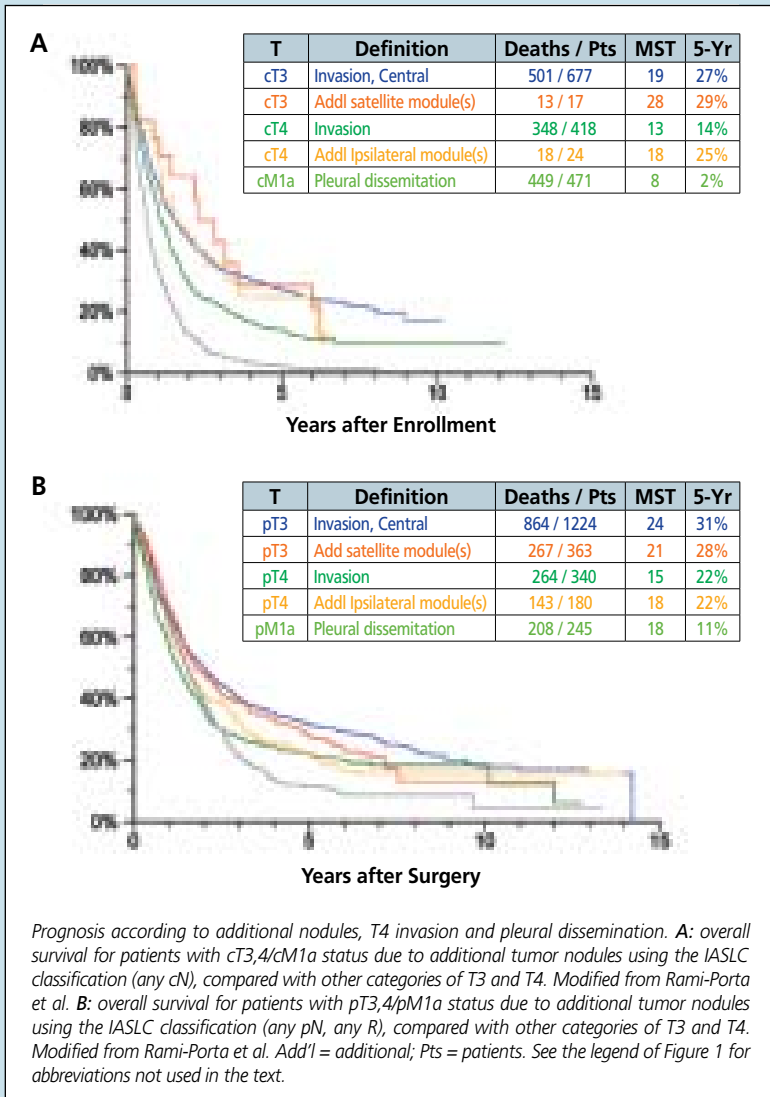
Stage Groups	Descriptors, % of all			Patients, %*
	T	N	M	
Ia	T1a,b	N0	M0	15
Ib	T2a	N0	M0	13
IIa	T1a,b	N1	M0	2
	T2a	N1	M0	4
IIb	T2b	N0	M0	4
	T2b	N1	M0	2
IIIa	T3	N0	M0	14
	T3	N1	M0	6
IIIb	T4	N0,1	M0	2
	T4	N2	M0	1
IV	T1-4	N3	M0	3
	TAny	NAny	M1a,b	14

*Percentage of patients in IASLC database according to best stage (rounded to nearest integer).⁵

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

Stage	TNM 6th	TNM 7th
IA	T1N0M0	T1a,bN0M0
IB	T2N0M0	T2aN0M0
IIA	T1N1M0	T1a,b,2a,N1M0 T2bN0M0
IIB	T2N1M0 T3N0M0	T2bN1M0 T3N0M0
IIIA	T3N1M0 T1-3N2M0	+ T4N0,1M0
IIIB	T4N0-3M0 T1-4N3M0	T4N2M0 T1-4N3M0
IV	Κάθε T, N, M1	Κάθε T, N, M1a,t

Πίνακες 2, 3, 4. Τα στάδια του καρκίνου του πνεύμονα κατά TNM (IASLC 2009). Στον τελευταίο πίνακα διακρίνονται οι αλλαγές.



Εικόνα 5. Πρόγνωση σε σχέση με την παρουσία δορυφορικών οζιδίων, υπεζωκοτικών εμφυτεύσεων και T4.

Εικόνα 6. Πρόγνωση σε σχέση με το μέγεθος της πρωτοπαθούς βλάβης.

Η παρουσία κακοήθων δορυφορικών όζων στον ίδιο λοβό του πνεύμονα δεν ήταν συχνό εύρημα κατά την κλινική-απεικονιστική σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ, όμως με βάση τη χειρουργική-παθολογοανατομική σταδιοποίηση παρατηρείται συχνότερα κι από τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης για αυτούς τους ασθενείς προκύπτει καλύτερη συνολική επιβίωση από ό,τι περιγράφεται στην 6η αναθεώρηση TNM (2002) (εικόνα 5).

Έτσι, η παρουσία κακοήθους δορυφόρου όζου ή όζων στον ίδιο λοβό του πνεύμονα υποκατηγοριοποιείται σε T3 από T4.

Αρκετές μελέτες των προηγούμενων ετών ανέδειξαν την αδυναμία του διαχωρισμού του παράγοντα T μόνο σε 3cm, γιατί αποδεικνύεται ότι αναλόγως της μέγιστης διαμέτρου της πρωτοπαθούς βλάβης καθορίζεται και η πρόγνωση του ασθενή με ΜΜΚΠ. Η αδυναμία αυτή επιβεβαιώνεται πλέον και στατιστικά στη μελέτη της IASLC και προτείνονται τα όρια 3cm, 5cm και 7cm (εικόνα 6).

Μετά την ανακοίνωση των νέων προτάσεων για τη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ, ακολούθησαν αναδρομικές συγκριτικές μελέτες οι οποίες σύγκριναν τη επιβίωση των ασθενών ανάλογα με το στάδιο της νόσου σύμφωνα με την 6η αναθεώρηση (2002) και σύμφωνα με τις νέες προτάσεις.

Οι μελέτες επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα των προτάσεων της IASLC με μικρές διαφοροποιήσεις, όπως για παράδειγμα το γεγονός ότι η κακοήθης περικαρδιακή συλλογή εμφά-

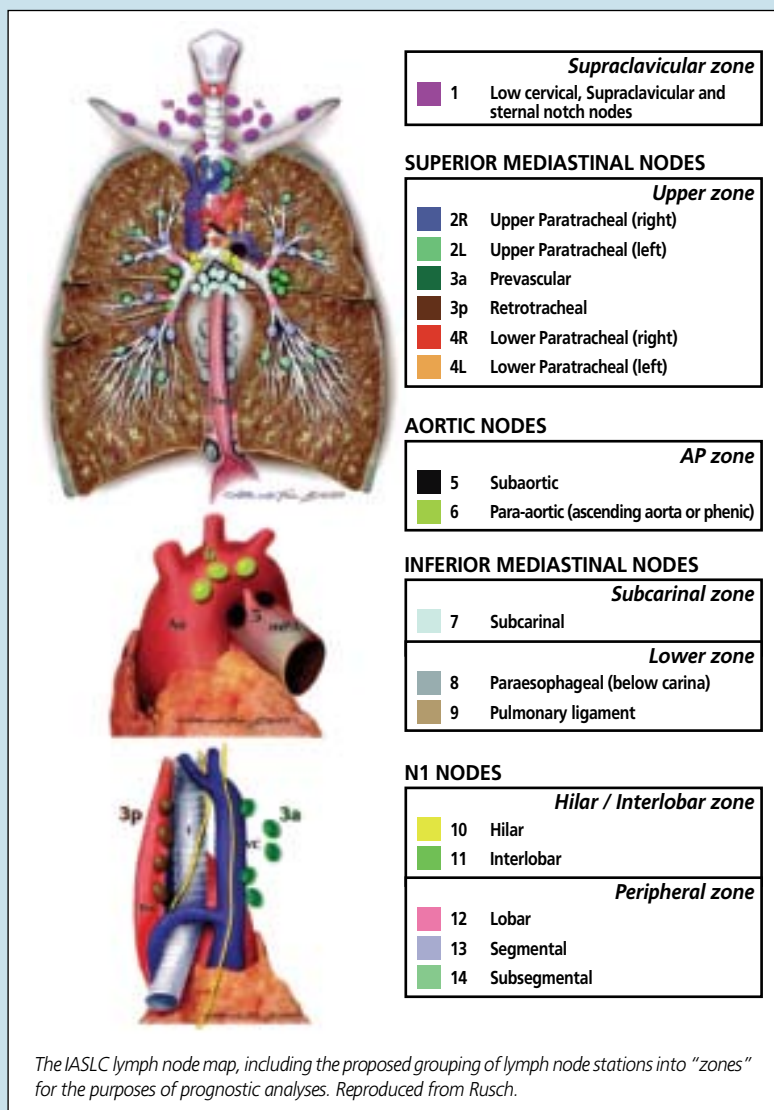
νισε παρόμοια επιβίωση με τις απομακρυσμένες μεταστάσεις (JTO, 2008).

Προβληματισμός προκύπτει από τις περιπτώσεις ασθενών με στάδιο Ib (T2N0M0), σύμφωνα με την προηγούμενη σταδιοποίηση και στάδιο IIa αντίστοιχα, σύμφωνα με τη νέα σταδιοποίηση. Το ερώτημα που προκύπτει είναι εάν οι ασθενείς μετά τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου θα λάβουν ή όχι και χημειοθεραπεία (adjuvant).

Στο στάδιο Ib δεν απαιτείται επικουρική χημειοθεραπεία, όμως στο στάδιο IIa απαιτείται. Μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες θα απαντήσουν στα ερωτήματα αυτά, όμως η καθημερινή κλινική εμπειρία προτείνει την αναγκαιότητα της επικουρικής χημειοθεραπείας (adjuvant).

Η προσβολή των περιοχικών λεμφαδένων στη νέα σταδιοποίηση δεν παρουσιάζει αλλαγές ως προς τον παράγοντα N. Το κύριο πρόβλημα μεθοδολογίας που προέκυψε ήταν ότι στο λεμφαδενικό χάρτη των Ιαπώνων (Naruke lymph node map) ο προσβεβλημένος υποτροπιδικός λεμφαδένας θεωρείται N1 νόσος, ενώ στο λεμφαδενικό χάρτη των Αμερικανών-Ευρωπαίων (Mountain-Dresler-ATS lymph node map) ο προσβεβλημένος υποτροπιδικός λεμφαδένας θεωρείται N2 νόσος.

Ίσως ο διαχωρισμός σε τρεις κατηγορίες, αναλόγως του αριθμού των προσβεβλημένων λεμφαδένων και της προσβεβλημένης ζώνης των περιοχικών λεμφαδένων (single lymph node-zone N1 disease/multiple lymph nodes-zone N1 or single lymph node-zone N2/multiple lymph nodes-zone N2) προ-



Εικόνα 7. Ο λεμφαδενικός χάρτης που προτείνεται από την IASLC.

καλέσει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών διατηρώντας έναν παγκόσμια αποδεκτό λεμφαδενικό χάρτη (εικόνα 7). Η νέα σταδιοποίηση TNM αναγνώρισε τα μειονεκτήματα της προηγούμενης αναθεώρησης και αρκετά από αυτά πλέον δεν προβληματίζουν την ιατρική κοινότητα. Κάθε νέο όμως σύστημα σταδιοποίησης στηρίζεται σε μελέτες και παρατηρήσεις που θα λάβουν χώρα στο μέλλον και θα το βελτιώσουν.

Υπάρχουν αδυναμίες στο νέο σύστημα, όπως το γεγονός ότι δεν περιλαμβάνει την αξιολόγηση των μη μετρήσιμων T2 παραμέτρων (διήθηση του σπληνικού υπεζωκότα, πυλίσια ατελεκτασία, αποφρακτική πνευμονίτιδα) λόγω μικρού αριθμού ασθενών και επίσης δε σχολιάζει την παρουσία τοπικής ή εκτεταμένης λεμφαγγειακής διασποράς.

Αναμένεται η επόμενη αναθεώρηση να στηρίζεται σε μεγαλύτερη βάση δεδομένων που θα βασίζεται όχι μόνο στην αξονική τομογραφία θώρακα, αλλά και στην απεικόνιση με PET-CT που συνιστά πολύτιμο και ακριβέστερο εργαλείο στη σταδιοποίηση κυρίως του πρώιμου σταδίου της νόσου.

Συμπεράσματα

Η τελευταία αναθεώρηση του συστήματος TNM αποδίδει πιο αξιόπιστα τη σχέση σταδίου της νόσου και επιβίωσης των ασθενών σε σχέση με το ισχύον σύστημα (UICC 2002), καθορίζοντας συγκεκριμένες ομάδες ασθενών και διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση.

Η σταδιοποίηση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα αντανακλά μόνο την εντόπιση της νόσου. Αυτό που θα φαινόταν ιδανικό είναι να μπορούσε να προσεγγίσει και να αποκαλύψει τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Κλινικές παράμετροι, όπως η ταχύτητα ανάπτυξης του όγκου, το πρότυπο διασποράς του και η συμπεριφορά του σε μοριακό-κυτταρικό επίπεδο (γονιδιακή ρύθμιση, μεταβολικοί παράγοντες) δεν είναι δυνατό να καθοριστούν.

Στο μέλλον, δεδομένου ότι ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα θα έχει χαρτογραφηθεί, μελέτες δείχνουν ότι οι όγκοι δε θα ταξινομούνται χρησιμοποιώντας μόνο ορατά χαρακτηριστικά κατά TNM.

Με τη βοήθεια πολλών δεικτών όπως η πιθανή ενεργοποίηση ή η απώλεια ογκογονιδίου και η ανεύρεση γονιδίων απόπτωσης και αντιαπόπτωσης, θα προταθεί και η μοριακή σταδιοποίηση.

Η σταδιοποίηση και η αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα αποτελούν αλληλένδετες έννοιες. Η καλύτερη και ακριβέστερη σταδιοποίηση προσβλέπει στην καλύτερη θεραπεία και επιβίωση των ασθενών.

Βιβλιογραφία

- Frank C, Detterbeck, Daniel J, Boffa, Lynn T, Tanoue. The New Lung Cancer Staging System. Chest 2009; 136:260-271.
- Union Internationale Contre le Cancer. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York, NY: Wiley-Liss, 2002; 272.
- Rami-Porta R, Ball D, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 2:593-602.
- Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 2:603-612.
- Postmus P, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 2:686-693.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007; 2:706-714.
- Groome PA, Bolejack V, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the Proposals for Revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007; 2:694-705.
- Goldstraw P, Crowley J. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. J Thorac Oncol 2006; 1:281-286.
- Shepherd F, Crowley J, Van Houtte P et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 2:1067-1077.
- Travis WD, Giroux DJ, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2008; 3:1213-1223.
- Zielinski M, Rami-Porta R. Proposals for changes in the Mountain and Dresler mediastinal and pulmonary lymph node map. J Thorac Oncol 2007; 2:3-6.
- Rusch VW, Asamura H, Watanabe H et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming 7th edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2009; 4:568-577.
- Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. N Engl J Med 1985; 312:1604-1608.
- Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom M et al. The effect of FDG-PET on the stage distribution of non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008; 3:135-139.
- Detterbeck F, Gibson C. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. J Thorac Oncol 2008; 3:781-792.
- Giroux DJ, Rami-Porta R, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the prospective project. J Thorac Oncol 2009; 4:679-683.
- Sculier J-P, Chansky K, Crowley J et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. J Thorac Oncol 2008; 3:457-466.
- Detterbeck FC, Tanoue LT, Boffa DJ. Anatomy, biology and concepts pertaining to the lung cancer stage classification. J Thorac Oncol 2009; 4:437-443.