

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ



УДК 616.24–006.6–089.12

ВЫПОЛНЕНИЕ ЛИМФОДИССЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

А. П. Колесник, А. И. Шевченко, В. А. Кузьменко

Запорожский государственный медицинский университет

PERFORMANCE OF THE LYMPH NODE DISSECTION IN PATIENTS, OPERATED ON FOR NONSMALLCELL PULMONARY CANCER

A. P. Kolesnik, A. I. Shevchenko, V. A. Kubzmenko

Рак легкого (РЛ) является важной медико—социальной проблемой, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости и смертности. Оперативное вмешательство — основной метод лечения РЛ, поскольку позволяет пациенту получить шанс на выздоровление. Операцией выбора является лобэктомия либо пульмонэктомия. Выполнение сегментэктомии возможно только при наличии сопутствующих заболеваний, что не позволяет выполнить больший объем хирургического вмешательства [1–5]. Если вопрос об объеме резекции паренхимы легких достаточно хорошо изучен и не требует обсуждения, относительно объема лимфодиссекции единого мнения нет. Удаление лимфатических узлов (ЛУ) средостения необходимо для адекватного стадирования и лечения пациента. Под адекватным стадированием подразумевают исследование ЛУ для обнаружения в них метастазов [6, 7]. Именно наличие метастазов у больных РЛ обуславливает прогрессирование заболевания и смерть. У 80% пациентов при наличии диагностированных метастазов в регионарных ЛУ обнаруживают гематогенные кластеры опухолевых клеток в костном мозге, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Метастатическое поражение ЛУ средостения возможно установить с помощью неинвазивных и инвазивных методов. Из неинвазивных методов наиболее часто используют КТ/ПЭТ. Чувствительность КТ при определении метастатического поражения ЛУ средостения составляет от 4 до 70,5% [7–12]. Сочетанное использование КТ, определения уровня раково—эмбрионального антигена в сыворотке крови и таллим—201 позволяет улучшить стадирование ЛУ средостения [13].

Инвазивные процедуры (медиастиноскопия, эндобронхиальное и чреспищеводное ультразвуковое исследование, видеоассистированная медиастино-

скопическая лимфаденэктомия — VAMLA, трансцервикальная расширенная медиастинальная лимфаденэктомия — TEMLA) для корректного стадирования ЛУ являются более чувствительными методами по сравнению с КТ [14]. Однако имеются определенные сложности при применении инвазивных методов диагностики (точность исследования, доступность всех лимфатических коллекторов и др.). Необходимо дальнейшее изучение эффективности этих методов [7–16].

Наиболее точным методом, позволяющим определить наличие метастазов в ЛУ, является морфологическое исследование. Точность диагностики лимфогенного метастазирования РЛ зависит от качества материала, удаленного во время операции, а также особенностей патоморфологического анализа, при котором исследуют, как правило, малую часть ЛУ, а большая его часть остается вне поля зрения морфолога [17].

Успешная диагностика метастазов в ЛУ зависит от размеров узла, размеров метастаза, числа исследованных срезов, локализации метастаза в узле [18]. Кроме явных метастазов, возможно наличие в ЛУ так называемых "скрытых" метастазов (СМ), которые не выявляют при использовании обычных инструментальных методов (КТ, ПЭТ), а обнаруживают только при послеоперационном морфологическом исследовании. Наиболее часто для выявления СМ используют иммуногистохимическое исследование с антителами к AE1/AE3, Ber—Er4 [19].

Существуют некоторые факторы, связанные с обнаружением метастазов в ЛУ у больных при немелкоклеточном РЛ (НМКРЛ). Из наиболее изученных — локализация, размеры, гистологический тип опухоли, инвазия злокачественным новообразованием кровеносных сосудов, висцеральной плевры [20].

Выделяют 3 прогностические группы больных РЛ [21]:

- низкий риск метастазирования: отсутствие инвазии висцеральной плевры, опухоль левого легкого;
- умеренный риск метастазирования: опухоль правого легкого без инвазии плевры или опухоль верхней доли левого легкого с инвазией висцеральной плевры;
- высокий риск метастазирования: опухоль правого легкого или опухоль нижней доли левого легкого с инвазией висцеральной плевры.

Некоторые авторы также отмечают более благоприятный прогноз у пациентов при расположении опухоли в верхней доле правого легкого, по сравнению с таковым у больных при раке нижней доли правого легкого (показатели пятилетней выживаемости соответственно 26,9 и 15,7%). Возможно, это обусловлено тем, что правосторонний верхнедолевой РЛ наиболее часто (в 23–27,3% наблюдений) поражает правосторонние паратрахеальные ЛУ, а правосторонний нижнедолевой рак – наиболее часто (в 14–48,8% наблюдений) метастазирует в субкаринальные ЛУ [20, 22, 23]. В то же время, наличие метастазов в найвысших ЛУ средостения значительно ухудшает прогноз у больных РЛ ($P=0,026$). Показатели трехлетней выживаемости составили 52% – у пациентов без метастазов в ЛУ и 21% – при наличии метастазов в ЛУ ($P < 0,001$).

В связи с этим разработаны рекомендации по диссекции ЛУ в зависимости от локализации опухоли. Удаление верхних ЛУ средостения с околоаортальными необходимо при локализации опухоли в верхней доле легкого; диссекцию паратрахеальных и бифуркационных ЛУ необходимо выполнять у пациентов при локализации опухоли в нижних долях легких [11, 23].

Однако некоторые авторы считают, что расположение опухоли не влияет на пути ее лимфатического распространения и характер поражения ЛУ [24].

Разноречивы также данные о связи размеров опухоли и частотой метастатического поражения ЛУ. По данным некоторых авторов, размеры опухоли не влияли на метастатическое поражение ЛУ средостения; другие – получили данные о том, что по мере увеличения размера опухоли на 1 см риск поражения ЛУ в стадии N2 или N3 повышается в 3 раза. Некоторые полагают, что размеры опухоли влияют на риск возникновения метастазов при определенной гистологической форме опухоли. Так, прогноз у пациентов при периферической аденокарциноме диаметром менее 2 см значительно лучше, чем у пациентов при железистом РЛ диаметром 2 см и более [12, 20, 25].

В связи с тем, что на основании прогностических критериев возможно лишь с определенной долей вероятности предположить поражение ЛУ средостения,

некоторые авторы рекомендуют проводить интраоперационную биопсию так называемых "сторожевых" ЛУ, которые поражаются в первую очередь по пути лимфатического метастазирования опухоли. При НКРЛ сторожевые ЛУ выявляют у 80% пациентов, прогностическая значимость метода составляет 80–100% [26]. Некоторые авторы указывают на отсутствие метастазов в сторожевых ЛУ у 83% больных при РЛ I стадии, при этом не рекомендуют выполнение медиастинальной лимфодиссекции. Показатели пятилетней выживаемости при РЛ IA стадии составляли 96,6%, IB стадии – 67,4% [22,27,28]. Рекомендуют исследование сторожевых ЛУ следующих групп: 3, 7, 8, 10–й, 11–й – при наличии первичной опухоли в нижней доле справа, 4, 7–й и 10–й – при локализации опухоли в средней доле, 2, 3, 4–й, 10–й – в верхней доле справа, 4, 5, 6, 7–й, 10–й – в верхней доле слева, 4, 7, 8, 10–й, 11–й – в нижней доле слева [22]. К сожалению, единого стандарта исследования сторожевых ЛУ нет.

Однако у 17–33% пациентов РЛ метастазы в ЛУ средостения обнаруживают при отсутствии метастазов в узлах корня легкого. Такое непоследовательное метастазирование называют "прыгающим". По данным гистологического исследования, "прыгающие" метастазы обнаружены при правосторонней локализации РЛ – в 22% наблюдений, при левосторонней – в 25% [29]. Наиболее часто "прыгающие" метастазы выявляют при аденокарциноме – у 55% больных, при плоскоклеточном РЛ – у 36%, при крупноклеточном – у 9,5% [29, 30].

Принимая во внимание приведенные данные, понятна необходимость точной диагностики поражения ЛУ. Большинство хирургов настаивают на обязательной систематической медиастинальной лимфодиссекции (СМЛД) у пациентов при НКРЛ с последующим гистологическим исследованием удаленных ЛУ [1, 4, 31, 32].

Впервые о необходимости выполнения СМЛД у больных РЛ начали говорить в середине XX в. [33, 34]. N. Martini [35] в 1995 г. детализировал диссекцию ЛИ следующих анатомических зон: верхнее средостение справа, субаортальная зона слева, бифуркационная зона и нижнее средостение, сформулировав ее цель – удаление ЛУ средостения вместе с окружающей жировой тканью одним блоком. Такая техника получила название полной, или радикальной, лимфодиссекции ЛУ средостения. Объем ее справа включал все паратрахеальные ЛУ от подключичных сосудов до трахеобронхиального угла, все бифуркационные и околопищеводные ЛУ, расположенные в пространстве между главными бронхами, перикардом, пищеводом и нижней легочной веной, а также все ЛУ легочной связки. Слева, как предлагал N. Martini, полная лимфодиссекция ограничена ЛУ аортального окна, би-

фуркационными, околопищеводными и ЛУ легочной связки [35]. N. Wu и соавторы [20] описали лимфодиссекцию трех отделов средостения: верхний отдел — 1–4–й коллекторы, средний отдел — 7–8–й коллекторы, нижний отдел — 9–й коллектор. Передний край верхнего отдела — верхняя полая вена, задний — трахея, нижний — легочная артерия, верхний — угол между плечеголовной веной и трахеей. В среднем отделе средостения резекция ЛУ начинается от верхнего края нижней легочной вены, продолжается вверх вдоль перикарда и пищевода, обнажают правый и левый главные бронхи и киль трахеи. Лимфодиссекция нижнего отдела средостения предполагает удаление жировой клетчатки с ЛУ нижней легочной связки [20].

В *таблице* представлен объем необходимой диссекции ЛУ в зависимости от локализации первичной опухоли, по данным Международного общества по изучению РЛ [36].

Кроме СМЛД, различают селективную медиастинальную лимфодиссекцию, расширенную диссекцию. При расширенных операциях выполняют билатеральное удаление клетчатки средостения. При этом показатели трех- и пятилетней выживаемости составляют соответственно 80,3 и 70%, после типичных операций — 60 и 19% [37].

Билатеральная диссекция может быть выполнена с использованием правостороннего доступа. Двустороннюю лимфодиссекцию с применением левостороннего доступа не считают стандартной процедурой. Выполнение билатеральной лимфодиссекции слева возможно без пересечения ductus arteriosus и мобилизации аорты у больных при раке нижней доли левого легкого и наличии метастазов в 7–й группе ЛУ, а также при локализации опухоли в верхней доле левого легкого и поражении 5–й и/или 6–й группы ЛУ [38].

Селективная медиастинальная лимфодиссекция — диссекция определенного коллектора ЛУ, в зависимости от локализации опухоли. Так, при локализации опухоли в верхней доле рекомендуют удаление ЛУ верхнего средостения, в нижней доле — нижнего отдела средостения [7, 25, 39].

Выполнение медиастинальной диссекции возможно при открытых либо эндоскопических опера-

циях. При этом нет значительных различий эффективности и безопасности процедуры [40, 41].

Некоторые хирурги рекомендуют выполнять селективную лимфодиссекцию средостения. Это обусловлено отсутствием четких клинических рекомендаций относительно объема лимфодиссекции, а также наличием данных о негативных последствиях СМЛД. По данным исследователей, СМЛД не улучшает показатели выживаемости больных при НМКРЛ [24]. F. Ishiguro и соавторы [42] с 1995 по 2003 г. у 625 больных выполнили СМЛД, у 147 — селективную лимфодиссекцию (семплинг). Показатели пятилетней выживаемости составили соответственно 76 и 71,9%. Таким образом, селективная лимфодиссекция не ухудшила результаты лечения больных при НМКРЛ. Другие авторы указывают, что данные относительно эффективности выполнения лимфодиссекции у больных при НМКРЛ I стадии сомнительны и разноречивы, в то время как при II и III стадии — осуществление лимфодиссекции способствует достоверному улучшению показателей выживаемости больных [43–45]. Эффективность лимфодиссекции у больных различного возраста различается. У пациентов в возрасте старше 70 лет при диаметре опухоли менее 2 см выполнение медиастинальной лимфодиссекции не улучшает показатели трехлетней выживаемости по сравнению с таковой после селективной лимфодиссекции (соответственно 81,3 и 77,5%) [12, 39, 46]. По данным авторов, СМЛД не влияет на общую выживаемость, а улучшает лишь показатели безрецидивной выживаемости у больных при РЛ в стадии pN1–pN2, а также позволяет чаще выявлять метастазы в ЛУ N2 [47, 48]. Кроме того, лимфодиссекция может ухудшать результаты лечения пациентов без метастазов в ЛУ. V. Whitson и соавторы [7] отмечают увеличение частоты осложнений после СМЛД до 17,3% (после семплинга — 10,1%). Также при выполнении СМЛД увеличивается продолжительность оперативного вмешательства, как минимум, на 15 мин, повышается риск повреждения возвратных нервов, возникновения хилоторакса, увеличивается смертность в послеоперационном периоде, повышается риск образования рецидива опухоли (обусловлено увеличением продукции цитокинов и факторов роста после СМЛД) [11, 21, 49–51]. В связи с этим необходимо выделять группу пациентов

Рекомендуемый минимальный объем лимфодиссекции ЛУ средостения у больных РЛ в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	Объем лимфодиссекции
Верхняя и средняя доли правого легкого	Паратрахеальные, претрахеальные и бифуркационные ЛУ
Нижняя доля правого легкого	Бифуркационные, нижние паратрахеальные, параэзофагеальные и ЛУ легочной связки
Верхняя доля левого легкого	Субаортальные, бифуркационные и передние медиастинальные ЛУ
Нижняя доля левого легкого	Бифуркационные, параэзофагеальные и ЛУ легочной связки

с высоким риском возникновения метастазов в ЛУ средостения и им производить лимфодиссекцию.

Сторонники выполнения СМЛД указывают на улучшение результатов лечения больных по поводу НМКРЛ после выполнения операции в полном объеме, особенно в стадии N2 [52, 53]. Однако В. Whitson и соавторы [7] по данным ретроспективного исследования отметили эффективность СМЛД и у больных РЛ I стадии. В исследование были включены 442 пациента с НМКРЛ I стадии, у которых выполнена выборочная диссекция медиастинальных ЛУ и СМЛД. После выборочной лимфодиссекции показатели пятилетней выживаемости значительно меньше, чем после СМЛД — соответственно 51 и 80% ($P=0,001$). По данным D. Lardinois и соавторов [11], у пациентов при НМКРЛ I стадии показатели безрецидивной выживаемости после СМЛД были лучше (60,2 мес), чем после выборочной лимфодиссекции ЛУ (44,8 мес) ($P < 0,03$). Локальный рецидив при НМКРЛ I стадии возник у 45% больных — после выборочной лимфодиссекции и у 13% — после СМЛД ($P=0,02$); II стадии — соответственно у 55 и 17% ($P=0,09$). Лимфодиссекцию следует выполнять у всех пациентов при плоскоклеточном РЛ (диаметр опухоли 2 см и менее), аденокарциноме (диаметр опухоли 1 см и менее), мелкоклеточном раке (диаметр опухоли 1 см и менее), локализованном бронхо-альвеолярном раке (диаметр опухоли 2 см и менее), с фокусами активно пролиферирующих фибробластов [54]. Показатели пятилетней выживаемости у больных при РЛ после СМЛД составили 64,7%, после семплинга — 59,1% [47, 55]. По данным В. Witte и соавторов [56], отмечены значительные различия в оценке состояния ЛУ средостения в различных клиниках: в академических клиниках их оценивали в 67,9% наблюдений, в общих универсальных медицинских центрах — в 55,6%, в общественных больницах — в 48,1%.

Нет единого мнения относительно того, какие коллекторы, какое количество ЛУ необходимо удалять для улучшения прогноза у больных РЛ [20]. В TNM классификации 7-й редакции дана характеристика стадии N в зависимости от локализации ЛУ. Однако в группы N1, N2 включены пациенты, гетерогенные в отношении прогноза. При классификации злокачественных новообразований грудной железы, желудка, толстой и прямой кишки учитывают количество ЛУ, поскольку это более надежный прогностический критерий, чем локализация ЛУ. По данным авторов, для точного установления стадии N необходимо исследовать, по меньшей мере, 6 ЛУ корня легкого и средостения (обязательно субкаринальные) [11, 20, 47]; другие авторы рекомендуют диссекцию 10–16 ЛУ из трех различных зон средостения. Отмечено увеличение общей выживаемости при увеличении количества удаленных ЛУ. Однако при удалении более 16 ЛУ

показатели выживаемости больных РЛ не улучшались [7, 20, 57, 58]. В исследовании A. Gajra и соавторов [47], пациенты, в зависимости от количества удаленных ЛУ, распределены на четыре группы (1-я группа — 0–3 ЛУ, 2-я группа — 4–6 ЛУ, 3-я группа — 7–9 ЛУ, 4-я группа — более 9 ЛУ). Показатели пятилетней общей выживаемости составили соответственно 47, 73, 76 и 79% ($P=0,0001$); безрецидивной — 43, 67, 76, и 75% ($P=0,0001$). У больных при НМКРЛ I стадии после удаления 11–12 ЛУ медиана выживаемости составила 97 мес, 1–2 ЛУ — 65 мес [7, 55, 59].

Кроме самого факта поражения метастазами ЛУ корня легкого или средостения, важно, какая именно группа ЛУ поражена. Так, по данным одномерного анализа установлен значительно лучший прогноз у больных при НМКРЛ с одноуровневым поражением ЛУ по сравнению с таковым при многоуровневом (показатели пятилетней выживаемости — соответственно 23,8–55 и 14,7–48%) [57, 60, 61]. Многоуровневое поражение ЛУ средостения чаще отмечают у больных при аденокарциноме легкого, чем при плоскоклеточном раке (у 66 и 48%). При поражении ЛУ доли легкого показатели выживаемости практически не отличаются от таких у пациентов при РЛ в стадии N0. При экстрадолевом поражении ЛУ в стадии N1 прогноз значительно ухудшается [60, 62].

Таким образом, практическое значение лимфодиссекции тяжело переоценить в плане диагностики и прогноза выживаемости больных, а также проведения адьювантной химиотерапии. Влияние СМЛД на показатели выживаемости проявляется благодаря правильному определению стадии и последующему назначению адьювантной терапии, а также терапевтическому эффекту диссекции не выявленных пораженных ЛУ в стадии N2 [7, 25, 44].

ЛИТЕРАТУРА

1. National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer. — London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2005. — 350 p.
2. Role of sublobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer / B. Pettiford, M. Schuchert, R. Santos [et al.] // *Thorac. Surg. Clin.* — 2007. — Vol. 17. — P. 175 — 190.
3. Scott W. Treatment of stage II non-small cell lung cancer / W. Scott, J. Howington, B. Movsas // *Chest.* — 2003. — Vol. 123. — P. 188 — 201.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. A national clinical guideline. — Edinburgh (Scotland): SIGN, 2005. — 63 p.
5. Smythe W. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma / W. Smythe // *Chest.* — 2003. — Vol. 123. — P. 181 — 187.
6. Давыдов М. И. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий // Новое в терапии рака легкого. — 2003. <http://medi.ru/doc/0446503.htm>
7. Surgical assessment and intraoperative management of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer / B. Whitson, S. Groth, M. Maddaus [et al.] // *Ann. Thorac Surg.* — 2007. — Vol. 84. — P. 1059 — 1065.
8. Плоскоклеточный рак легкого: иммуногистохимическое выявление микрометастазов в регионарных лимфатических узлах /

- V. Делекторская, А. Перевощиков, Б. Полоцкий [и др.] // *Клин. исследования*. — 2002. — № 13(1). — С. 21 — 24.
9. Зборовская И. Б. Детекция молекулярных нарушений, характерных для рака легкого. Возможности использования в клинической практике / И. Б. Зборовская, В. В. Чижиков // *Новое в терапии рака легкого*. — 2003. <http://medi.ru/doc/0446502.htm>
 10. Хузин Ф. Прогностическое значение выявления скрытых микрометастазов в регионарных к раковой опухоли лимфатических узлах / Ф. Хузин, Д. Цыплаков // *Казан. мед. журн.* — 2010. — № 91(1). — С. 69 — 72.
 11. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer / D. Lardinois, H. Suter, H. Hakki [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 80. — P. 268 — 275.
 12. Can tumor size be a guide for limited surgical intervention in patients with peripheral non-small cell lung cancer? Assessment from the point of view of nodal micrometastasis / Y. Ohta, M. Oda, J. Wu, Y. Tsunezuka // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2001. — Vol. 122. — P. 900 — 906.
 13. Combined procedures for mediastinal staging in non-small cell lung cancer / M. Tomita, Y. Matsuzaki, M. Edagawa [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* — 2004. — Vol. 12. — P. 125 — 129.
 14. Witte B. Does endoesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration replace mediastinoscopy in mediastinal staging of thoracic malignancies? // B. Witte, W. Neumeister, M. Huertgen // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2008. — Vol. 33. — P. 1124 — 1128.
 15. Current evidence on transcervical mediastinal lymph nodes dissection / J. Kuzdzal, A. Szlubowski, Zb. Grochowski, W. Czajkowski // *Ibid.* — 2011. — Vol. 40. — P. 1470 — 1473.
 16. Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection in determining TNM and stage in non-small cell lung cancer / Th. Siorisa, R. Jarvenpaa, P. Kuukasjarvi [et al.] // *Ibid.* — 2003. — Vol. 23. — P. 403 — 408.
 17. Junker K. Histopathologic evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer / K. Junker // *Lung Cancer*. — 2004. — Vol. 45, N 2. — P. 79 — 83.
 18. Wilkinson E. Probability in lymph node sectioning / E. Wilkinson, L. Hause // *Cancer*. — 1974. — Vol. 33. — P. 1269 — 1274.
 19. Mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: effectiveness in patients with or without nodal micrometastases — results of a preliminary study / B. Passlicka, B. Kubuschock, W. Sienel [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — Vol. 21. — P. 520 — 526.
 20. Systemic mediastinal lymph node dissection of right lung cancer: surgical quality control and analysis of mediastinal lymph node metastatic patterns / N. Wu, C. Lv, S. Yan [et al.] // *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* — 2008. — Vol. 7. — P. 240 — 243.
 21. Classification for predicting mediastinal lymph node metastases in patients with T1 or T2 lung cancer / A. Bernard, L. Benoit, C. Renaud, J. Favre // *Ibid.* — 2005. — Vol. 4. — P. 256 — 259.
 22. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? / T. Naruke, R. Tsuchiya, H. Kondo [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1999. — Vol. 16. — P. 17 — 24.
 23. Lymph node involvement, recurrence and prognosis in resected small, peripheral non-small cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? // H. Asamura, H. Nakayama, H. Kondo [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1996. — Vol. 111. — P. 1125 — 1134.
 24. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial / J. Izbicki, O. Thetter, M. Habekost [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1994. — Vol. 81. — P. 229 — 235.
 25. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: Role of subcarinal nodes in selective dissection / M. Okada, N. Tsubota, M. Yoshimura, Y. Miyamoto // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1998. — Vol. 116. — P. 949 — 953.
 26. Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of micrometastases / M. Liptay, S. Grondin, W. Fry [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 8. — P. 1984 — 1988.
 27. Limited mediastinal lymph node dissection for non-small cell lung cancer according to intraoperative histologic examinations / T. Yoshimasu, S. Miyoshi, S. Oura [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2005. — Vol. 130. — P. 433 — 437.
 28. Sentinel node sampling limits lymphadenectomy in stage I non-small cell lung cancer / M. Muraoka, Sh. Akamine, T. Oka [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2007. — Vol. 32. — P. 356 — 361.
 29. Sugi K. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for the detection of lymph node micrometastasis in early lung cancer / K. Sugi // *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* — 2008. — Vol. 7. — P. 913 — 915.
 30. Skip mediastinal nodal metastases in non-small cell lung cancer / F. Tanaka, K. Takenaka, H. Oyanagi [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1114 — 1120.
 31. Prognostic classifications of lymph node involvement in lung cancer and current International Association for the Study of Lung Cancer descriptive classification in zones / M. Riquet, A. Arame, C. Foucault [et al.] // *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* — 2010. — Vol. 11. — P. 260 — 264.
 32. Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study / R. Rami-Porta, M. Mateu-Navarro, J. Freixinet, M. de la Torre // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2005. — Vol. 28. — P. 622 — 628.
 33. Колесников И. С. Оперативные вмешательства при раке легкого / И. С. Колесников. — Л.: Медгиз, 1975. — 296 с.
 34. Cahan W. Radical pneumonectomy / W. Cahan, W. Watson, J. Pool // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1951. — Vol. 22. — P. 449 — 471.
 35. Martini N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer / N. Martini // *Chest Surg. Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 5. — P. 189 — 203.
 36. Акопов А. Л. Лимфогенное метастазирование рака легкого: можно ли считать операционную диагностику окончательной? / А. Л. Акопов // <http://omr.med.by/html/www/journal/oj3/akopov.pdf>
 37. Черных А. Современные варианты лечения немелкоклеточного рака / А. Черных // *Вестн. Санкт-Петербург. мед. ун-та*. — 2009. — № 2. — С. 153 — 163.
 38. Alternative paratracheal lymph node dissection in left-sided hilar lung cancer patients: comparing the number of lymph nodes dissected to the number of lymph nodes dissected in right-sided mediastinal dissections / A. Tokar, S. Tanju, S. Ziyade [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2011. — Vol. 39. — P. 974 — 980.
 39. Can non-performance of radical systematic mediastinal lymphadenectomy be justified in elderly lung cancer patients? An evaluation using propensity-based survival analysis / T. Okasaka, N. Usami, T. Taniguchi [et al.] // *Ibid.* — 2010. — Vol. 38. — P. 27 — 33.
 40. Mediastinal lymph node dissection in early-stage non-small cell lung cancer: totally thoracoscopic vs thoracotomy / R. Ramosa, P. Girarda, C. Masueta [et al.] // *Ibid.* — 2012. — Vol. 41. — P. 1342 — 1348.
 41. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy / Th. D'Amico, J. Niland, R. Mamet [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2011. — Vol. 92. — P. 226 — 232.
 42. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: A large-scale retrospective cohort study applying a propensity score / F. Ishiguro, K. Matsuo, T. Fukui [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2010. — Vol. 139. — P. 1001 — 1006.
 43. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer / M. Okada, T. Sakamoto, T. Yuki [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 81. — P. 1028 — 1032.
 44. In patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer, is lymph node dissection or sampling superior? / M. Hughes, M. Chowdhry, S. Woolley, W. Walker // *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* — 2011. — Vol. 13. — P. 311 — 315.
 45. De Giacomo T. Role of lymphadenectomy in the treatment of clinical stage I non-small cell lung cancer / T. De Giacomo, F. Venuta, E. Rendina // *Thorac. Surg. Clin.* — 2007. — Vol. 17. — P. 217 — 221.
 46. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer: the role of systematic nodal dissection / M. Oda, Y. Watanabe, J. Shimizu [et al.] // *Lung Cancer*. — 1998. — Vol. 22. — P. 23 — 30.
 47. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer / A. Gajra, N. Newman,

- G. Gamble [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1029 — 1034.
48. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer / S. Keller, S. Adak, H. Wagner [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 70. — P. 358 — 365.
49. Lewis R. Is radical lymphadenectomy a valid oncologic procedure? // R. Lewis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1999. — Vol. 16, N 1. — P. 11 — 12.
50. Completeness of lung cancer surgery: is mediastinal dissection common practice? // A. Verhagen, M. Schoenmakers, W. Barendregt, H. Smitc // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2012. — Vol. 41. — P. 834 — 838.
51. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial / M. Allen, G. Darling, T. Pechet [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 81. — P. 1013 — 1019.
52. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study / G. Massard, X. Ducrocq, E. Kochetkova [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2006. — Vol. 30. — P. 164 — 167.
53. Long-term survivors with pN2 non-small cell lung cancer after a complete resection with a systematic mediastinal node dissection / T. Yano, Y. Fukuyama, H. Yokoyama [et al.] // *Ibid.* — 1998. — Vol. 14. — P. 152 — 155.
54. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients / S. Watanabe, M. Oda, T. Go [et al.] // *Ibid.* — 2001. — Vol. 20. — P. 1007 — 1011.
55. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? / C. Doddoli, A. Aragon, F. Barlesi [et al.] // *Ibid.* — 2005. — Vol. 27. — P. 680 — 685.
56. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging / B. Witte, M. Wolf, M. Huertgen [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 82. — P. 1821 — 1827.
57. Prognostic value of single nodal zone metastasis in non-small-cell lung cancer / M. Kim, H. Lee, J. Lee [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2010. — Vol. 38. — P. 491 — 497.
58. Proposal of new nodal classifications for non-small-cell lung cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes / H. Matsugumaa, I. Okib, R. Nakaharaa [et al.] // *Ibid.* — 2012. — Vol. 41. — P. 12 — 24.
59. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group / S. Keller, S. Adak, H. Wagner [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1217 — 1222.
60. Riquet M. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults / M. Riquet, G. Hidden, B. Debesse // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1989. — Vol. 97. — P. 623 — 632.
61. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis / M. Allen, H. Nakayama, H. Kondo [et al.] // *Ibid.* — 1999. — Vol. 117. — P. 1102 — 1111.
62. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 lymph node involvement in non-small cell lung cancer / A. Demir, A. Turna, C. Kocaturk [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2009. — Vol. 87. — P. 1014 — 1022.

