

根治性肺癌切除术中淋巴结切除的质量控制



成兴华, 姚峰, 罗清泉, 方文涛

上海市胸科医院 胸外科(上海 200030)

【摘要】 淋巴结清扫是肺癌根治标准手术中必不可少的环节。淋巴结清扫质量决定了手术完整切除的程度及淋巴结分期的准确性。第 8 版肺癌 TNM 分期对淋巴结分期给出了明确的定义。由此, 我们建议根据该分期对术中清扫淋巴结进行标记。系统性淋巴结清扫仍是淋巴结切除的金标准, 应至少切除纵隔 3 站共不少于 12 个淋巴结, 并尽量行整块切除。对于临床 I 期肺癌、胸腔镜及机器人辅助胸腔镜下淋巴结清扫的肿瘤学预后与开放手术无显著性差异。在特定的早期患者中行选择性的有限淋巴结清扫还需要进一步临床证据验证。

【关键词】 ; ;

Quality control of lymph node dissection in radical lung cancer resection

CHENG Xinghua, YIAO Feng, LUO Qingquan, FANG Wentao

Shanghai Chest Hospital, Shanghai, 200030, P.R.China

Corresponding author: FANG Wentao, Email: vwtfang12@shchest.org

【Abstract】 As a standard of care, lymph node dissection is an indispensable step in lung cancer surgery. The quality of dissection determines completeness of surgery and the accuracy of N staging. Hereby, we suggest labeling all surgically resected nodes according to the new lymph node map in the 8th TNM classification for lung cancer. As systematic lymph node dissection remains the gold standard of lymphadenectomy, at least three mediastinal stations and twelve nodes should be removed in an *en-bloc* fashion, if possible. For patients with stage I lung cancer, lymph node dissection via video assisted thoracoscopic surgery (VATS) or open thoracotomy may have similar oncological outcome. Besides, limited lymph node sampling in selected patients with early staged lung cancer to minimize unnecessary surgical damage still need further investigation.

【Key words】 Lung cancer; lymph node dissection; quality control

1 淋巴结清扫在肺癌手术中的意义

肺癌是全球发病率最高的十大恶性肿瘤之一, 在中国, 肺癌已成为发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1]。对于局限期肺癌, 淋巴结清扫是肺癌根治性手术中不可缺少的环节。20 世纪 60 年代, Cohen 提出将淋巴结清扫作为肺癌切除术的一部分^[2], 随后美国的 Martini^[3]和日本的 Naruke 等^[4]相继证实了对淋巴结转移的患者行纵隔淋巴结清扫可以显著改善预后, 从而为淋巴结清扫的必要性提供了理论基础^[5]。目前淋巴结清扫在肺癌手术中的意义主要包括两方面: 其一, 保证肿瘤完整切除。根据国际肺癌研究组 (International Association for the Study

of Lung Cancer, IASLC) 建议, 系统性淋巴结清扫或采样且最高站纵隔淋巴结阴性是肿瘤完整切除 (R0) 的必要条件^[6]。其二, 保证淋巴结分期的准确性^[7]。对临床 I 期患者, 约 20% ~ 38% 患者在系统性淋巴结清扫后升期, 纵隔淋巴结的转移率为 12% ~ 14%^[8-9]。Smeltzer 等发现淋巴结清扫的质量与病理分期的准确性有显著相关性^[7]。而术前 CT 判断纵隔淋巴结转移的敏感度和特异度仅为约 80% 和 60%^[10]。PET-CT 的阳性预测值为 0.4 ~ 1.0, 阴性预测值 0.7 ~ 1.0, 但是敏感度仅 50.0% ~ 70%^[8, 10]。准确的淋巴结分期对判断手术预后及指导术后辅助化疗均有重要意义^[11-12]。LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Analysis) 荟萃分析总结了术后辅助化疗的随机对照研究结果显示, 术后辅助化疗能显著降低淋巴结转移患者的死亡风险^[11]。因此肺癌手术淋巴结清扫的质量控制对提高手术疗效及规范化综合

DOI: 10.7507/1007-4848.201808019

基金项目: 国家自然科学基金 (81502480)

通信作者: 方文涛, Email: vwtfang12@shchest.org

治疗有重要意义。

质量控制建议：淋巴结切除及病理评估是肺癌根治性切除术中必不可少的组成部分，其质量决定了术后分期的准确性及辅助治疗的效果。

2 肺的淋巴引流及淋巴结图谱

肺的淋巴引流较为复杂且多变异。主要引流途径是由肺内淋巴管沿支气管汇入肺内、肺叶间及纵隔的区域淋巴管^[13-14]。但也有研究报道肺内淋巴液可经胸膜下及肺内旁路直接汇入纵隔淋巴管^[15]，这一解剖学特点或许解释了约 25% 肺癌可能存在淋巴结跳跃转移^[16-17]。

准确的淋巴结分期有赖于统一准确的淋巴结定位图谱。最早的淋巴结图谱由日本的 Naruke 教授提出，并被国际社会接受^[18]。随后，美国胸科协会 (American Thoracic Society) 提出新的淋巴结分站图，并在 1997 年被美国肿瘤联合会 (AJCC) 和国际抗癌协会 (UICC) 接受作为 TNM 分期的淋巴结图谱^[5]。但二者对某些区域淋巴结的边界均为做出统一准确定义，如右侧第 4、10 组，隆突下第 7、8 组淋巴结界限^[19]。2015 年，国际肺癌研究协会 (IASLC) 公布了新的淋巴结分站图作为第 8 版 TNM 分期的标准^[2] (表 1)，目前已得到国际社会公认。该版对每站淋巴结的范围给出了较为准确的定义，并提出了 7 个淋巴结分区 (锁骨上区，上纵隔区，主动脉区，隆突下区，下纵隔下区，肺门区及周围区)。为后续研究提供了基础。

质量控制建议：肺癌术中淋巴结切除的范围及报告标准应依据第 8 版 TNM 分期中淋巴结图谱进行规范。

3 淋巴结切除 (lymphadenectomy) 的若干定义

目前对肺癌手术中淋巴结切除的相关定义仍缺乏统一的定义，外科医生对定义的不同理解，可能造成数据间的异质性，因此有必要对淋巴结切除的相关定义进行规范和明确。欧洲胸外科协会 (ESTS) 曾对淋巴结切除的方式进行过定义^[19]，是目前接受度较高的版本。

(1) 选择性淋巴结活检 (Selected lymph node biopsy)：指对 ≥ 1 个淋巴结进行切除活检，仅用于肿瘤无法切除 (剖胸探查) 的手术对淋巴结转移进行检查。

(2) 淋巴结采样 (sampling) 指手术中在切除肿瘤同时，对 ≥ 1 个淋巴结切除活检，可以分为选择

性采样 (selective sampling) 和系统性采样 (systematic sampling)，前者是术者根据术前或术中的情况，凭经验对可能存在转移的淋巴结进行采样；后者是指对不同站的纵隔淋巴结进行常规采样。根据美国淋巴结清扫随机对照研究 (ACOSOG Z0030)，系统性采样建议右肺常规采样第 2R、4R、7 和 10R 组，左肺常规采样第 5、6、7 和第 10L 组^[20]。对于行淋巴结采样的患者，手术中应准备淋巴结冰冻活检的设备，以保证如有必要可进行术中淋巴结快速病理检测以决定是否需行系统性淋巴结清扫。

(3) 淋巴结清扫 (dissection) 指完全切除淋巴结及其周围的脂肪组织。可以分为系统性淋巴结清扫 (systematic lymph node dissection) 和选择性淋巴结清扫 (selective lymph node dissection)。前者指系统性完全切除同侧纵隔、肺门 (10 组)、肺叶间 (11 组) 淋巴结及其周围组织^[19-21]。对于右侧，理论上应切除上纵隔腔静脉后至气管前所有淋巴结组织 (2、4 组)，同时部分医生也建议切除静脉前包括胸腺区的淋巴结组织 (3A 组)，下纵隔应切除隆突下 (7 组)、食管旁 (8 组) 及下肺韧带 (9 组) 的所有淋巴结组织，部分医生也建议隆突下应清扫至对侧主支气管。对于左侧，上纵隔清扫应切除主肺动脉窗隔神经与喉返神经间所有淋巴结组织 (5、6 组)，左侧下段气管旁淋巴结 (2、4L 组) 相对较难清扫，部分医生建议游离肺动脉韧带以方便清扫，左侧下纵隔清扫范围与右侧相同。根据 ESTS 建议^[19]，系统性清扫应至少清扫包括隆突下 (7 组) 在内的 3 组纵隔淋巴结，同时切除肺门及肺叶间淋巴结。应尽可能行淋巴结的整块 (en-bloc) 切除。

选择性淋巴结清扫主要由日本学者提出，指根据肿瘤位置对纵隔内的区域淋巴结进行选择清扫^[22]，根据该方案，特别是临床早期肺癌，在满足肺门和纵隔区域淋巴结术中冰冻病理阴性的条件下，右上叶或左上叶固有段肿瘤不清扫下纵隔淋巴结 (第 7、8、9 组)，右中叶及舌段肿瘤不清扫第 8、9 组淋巴结，下叶肿瘤不清扫上纵隔淋巴结。但是，该方案可能降低肿瘤完整切除率并影响分期的准确性，因此，尚未得到广泛运用，可行性仍需进一步验证^[23-24]。

质量控制建议：系统性淋巴结清扫范围：右侧：第 2R、4R、7、8、9 组，尽可能切除 3A 组；左侧：第 5、6、7、8、9 组，尽可能切除第 4L 组，左右侧均应切除肺门 (第 10 组)、肺叶及肺内 (第 11、12 组) 淋巴结，尽可能行整块切除。建议保留淋巴

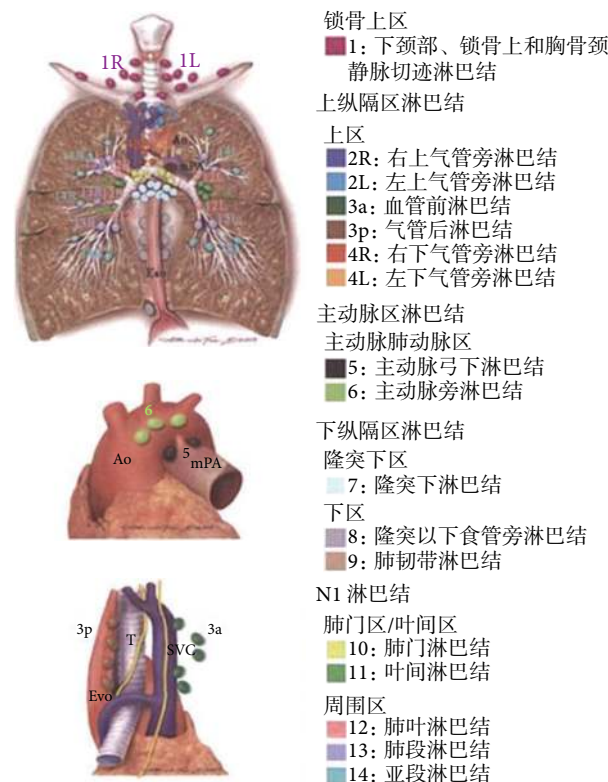


图 1 第 8 版 TNM 淋巴结分站图

AO: 主动脉; mPA: 脉动脉主干; ESO: 食管; SVC: 上腔静脉

结清扫的视频记录以便进行质量评估。

4 淋巴结清扫的个数

目前指南对淋巴结清扫的个数没有提出明确要求, 但是, 也有文献报道淋巴结清扫的个数作为清扫彻底性的一个指标, 可能对准确分期及预后产生影响^[7, 25-27]。Gajra 等报道, 在临床 I 期患者中, 术中切除淋巴结数与患者预后有显著相关性, 切除 >6 个淋巴结患者无病生存和总生存均显著优于切除 ≤ 6 个的患者, 这可能是在淋巴结切除较少的患者中, 相当一部分患者的病理分期被低估^[27]。在 ACOSOG Z0030 研究中, 98.5% 的淋巴结清扫患者切除了纵隔至少 3 站 6 个淋巴结, 89.5% 的患者切除了至少 3 站 10 个淋巴结^[28]。David 等报道了美国加州癌症注册研究的结果发现清扫超过 10 个淋巴结比少于 10 个的患者总体生存有显著差异^[25]。Liang 等回顾了美国 SEER 数据库与中国的手术数据库发现是否清扫超过 16 个淋巴结可能对 I ~ III a 期肺癌的生存产生影响, 或可作为评价淋巴结清扫质量的一项指标^[26]。但是, 淋巴结清扫个数与清扫方式、取材方法和个体差异有关, 淋巴结个数并不能完全反映清扫质量^[29], 但是对于质量控制而言, 我们仍建议应保证切除至少 3 站纵隔共不少于 10

个淋巴结。

质量控制建议: 淋巴结切除 (包括采样及清扫) 应至少切除纵隔 3 站共不少于 10 个淋巴结。

5 临床 I 期肺癌的淋巴结清扫

在临床 I 期的患者是否需行系统性淋巴结清扫目前仍有争议。虽然回顾性的研究提示系统性淋巴结清扫可能预后更好, 局部复发率更低^[30-32], 但是回顾性数据的选择性偏倚是这些研究无法回避的问题。ACOSOG-Z0030 是迄今为止最大规模对比系统性淋巴结清扫和采样的前瞻性、多中心随机对照临床研究, 在该研究中清扫组 ($n=525$) 和采样组 ($n=498$) 的肿瘤学预后无明显区别 [5 年无病生存率 (DFS): 68% vs. 69%, $P=0.92$], 局部 ($P=0.52$)、区域 ($P=0.10$) 及远处复发 ($P=0.76$) 也没有显著区别^[20]。采样组和清扫组的围术期死亡率差异无统计学意义 (2.0% vs. 0.76%, $P=0.157$), 术后主要并发症及住院时间也无显著差异^[33]。但是, 该研究的前提是所有临床 I 期患者均进行了术前纵隔镜或术中系统性采样病理评估, 在此基础上采样仍可能会低估 4% 的纵隔淋巴结转移率^[20], 因此, 在此我们仅建议在经过纵隔镜活检或术中淋巴结冰冻病理评估的临床 I 期患者, 可以选择系统性淋巴结

表 1 第 8 版 TNM 淋巴结各站定义

1 站: 下颈部、锁骨上、胸骨切迹淋巴结 上界: 环状软骨下缘 下界: 双侧锁骨、胸骨切迹, 以气管中线分为左右组 1R、1L	5 站: 主肺动脉窗淋巴结 包括主动脉下肺动脉韧带外侧淋巴结 上界: 主动脉弓下缘 下界: 左肺动脉干上缘	10 站: 肺门淋巴结 紧邻支气管主干以及肺门血管包括肺动脉及肺静脉近端的淋巴结 上界: 右侧为奇静脉下缘, 左侧为肺动脉上缘 下界: 双侧肺叶间区域
2 站: 上段气管旁淋巴结 2R: 上界: 右肺尖及胸骨上缘 下界: 无名静脉下缘与气管交界处 2R、4R 站淋巴结均包括气管左侧缘内淋巴结 2L: 上界: 左肺尖及胸骨上缘 下界: 主动脉弓上缘	6 站: 升主动脉旁或膈神经旁淋巴结 包括升主动脉及主动脉弓前及外侧淋巴结 上界: 主动脉弓上缘切线 下界: 主动脉弓下缘	11 站: 肺叶间淋巴结 肺叶支气管起始部间淋巴结 11s: 右上肺支气管和中间支气管间的部分 11i: 右中叶及下叶支气管间
3 站: 血管前及气管后淋巴结 3a: 血管前淋巴结 右侧上界: 胸顶 下界: 隆突水平 前界: 胸骨后缘 后界: 上腔静脉前缘 左侧上界: 胸顶 下界: 隆突水平 前界: 胸骨后缘 后界: 左颈总动脉前缘 3p: 气管后淋巴结 上界: 胸顶 下界: 隆突水平	7 站: 隆突下淋巴结 上界: 气管隆突 下界: 左侧为下叶支气管上缘, 右侧为中间支气管下缘	12 站: 肺叶淋巴结 紧邻肺叶支气管处淋巴结
4 站: 下段气管旁淋巴结 4R: 包括右侧气管旁及气管前淋巴结 上界: 无名静脉下缘与气管交界处 下界: 奇静脉下缘 4L: 包括气管左侧界外侧淋巴结延伸至肺动脉韧带内侧淋巴结 上界: 主动脉弓上界 下界: 左肺动脉干上缘	8 站: 食管旁淋巴结(隆突下) 包括食管壁旁淋巴结除隆突下淋巴结 上界: 左侧为下叶支气管上缘, 右侧为中间支气管下缘 下界: 膈肌	13 站: 肺段淋巴结 紧邻段支气管处淋巴结
	9 站: 下肺韧带淋巴结 包括肺韧带内淋巴结 上界: 下肺静脉 下界: 膈肌	14 站: 亚肺段淋巴结 紧邻亚肺段支气管淋巴结

采样作为淋巴结切除的替代方式, 否则仍建议行系统性淋巴结清扫。

质控建议: 对于经过纵隔镜或术中系统性淋巴结采样明确的临床 I 期患者, 系统性淋巴结采样或可作为可接受的淋巴结切除方式。否则, 仍建议行系统性淋巴结清扫作为淋巴结切除的标准方法。

6 早期肺癌的选择性淋巴结清扫

虽然系统性淋巴结清扫目前仍是评估淋巴结转移的金标准, 但是对 pN0 的患者行预防性淋巴结清扫并不能改善预后^[34]。另一方面, 淋巴结清扫增加手术难度、延长手术时间并增加出血、漏气、神经损伤及淋巴管损伤的发生率。随着早期肺癌的比例增加, 如何根据肿瘤大小、性质、位置预测淋

巴结转移状态以减少不必要的淋巴结清扫是目前研究的热点之一。Veronesi 回顾了 193 例临床 I 期非小细胞肺癌患者发现, ≤ 1 cm 的肺癌中无纵隔淋巴结转移^[35]。但也有回顾性分析发现, 即便 < 1 cm 的肺癌中, 也有约 3% 的淋巴结转移率^[36], 而在 1 ~ 2 cm 肺癌中, 纵隔淋巴结的转移率则升高至 8.5% ~ 12.0%^[37]。因此肿瘤大小不是预测 pN0 的理想指标。Flores 等报道了 607 例经 CT 筛查发现并行手术切除的临床 I a 期非小细胞肺癌病理, 其中 CT 表现为亚实性结节(包括纯磨玻璃表现结节以及含有部分实性成分的混合性磨玻璃结节)的纵隔淋巴结转移率 $< 1\%$ (1/151)^[38], 但由于目前对亚实性的定义及测量仍有争议, 该指标目前也较难在临床推广^[39]。Cheng 等回顾了 1 430 例经过系统性淋巴结清扫的临床 I 期非小细胞肺癌发现, 贴壁亚型为

主的腺癌(包括原位癌,微浸润腺癌及贴壁亚型为主的浸润性腺癌)没有纵隔淋巴结转移,术中冰冻判断区分这类病理的准确性为 88.9%,因此术中冰冻或也可以作为指导选择性淋巴结清扫的指标^[40]。此外,Asamura 等也提出了根据肿瘤位置及术中哨站淋巴结冰冻结果进行选择纵隔淋巴结清扫的策略^[41-42]。但是这种选择方法术后 pN2 的比例也较系统性淋巴结清扫低(9.0% vs. 13.1%, $P=0.01$),说明该方案仍有一定缺陷^[23-24]。上述研究目前均无前瞻性研究支持,相关结论还需要进一步验证。

质控建议:根据肿瘤大小、CT 表现、术中冰冻结果及位置的选择性淋巴结清扫方式目前还有待进一步验证。

7 开放、胸腔镜、机器人辅助腹腔镜手术下的淋巴结清扫

对于微创手术是否会影响淋巴结清扫的效果及术后升期率,目前仍有争议。Boffa 等回顾了胸外科协会(Society of Thoracic Surgery, STS)数据库中 11 500 例解剖性肺切除的病例发现对于临床 I 期的病例,腔镜组的术后升期率(14.3%)显著低于开放组(11.6%),特别是 N0 升期到 N1 的病例,这种差异在经过倾向性评分匹配后依然存在^[43]。Merritt 等同样发现开放手术无论是清扫淋巴结个数还是术后升期率都较胸腔镜手术高^[44]。Yang 等回顾了美国纪念凯特琳癌症中心(Memorial Sloane Kattering Cancer Center, MSKCC)470 例行开放、腔镜、机器人辅助腹腔镜手术肺叶切除的 I 期肺癌病例发现机器人手术较腔镜手术及开放手术可以清扫更多淋巴结(5 vs. 3 vs. 4, $P<0.001$),但是三组的远期生存差异并无统计学意义^[45]。但是,也有研究指出腔镜手术与开放手术及机器人辅助腹腔镜手术在淋巴结清扫效果上并无显著差异。Palade 在一项对比临床 I 期非小细胞肺癌患者行腔镜($n=34$)和开放($n=32$)肺叶切除的前瞻性随机对照研究中发现,与开放手术相比,腔镜手术无论在淋巴结清扫总数还是每站淋巴结清扫个数上均无显著差异^[46]。Liang 等对 14 项对比机器人手术及腔镜手术肺切除进行荟萃分析发现,腔镜手术与机器人手术在淋巴结清扫的数量及站数方面无明显区别^[47]。目前,对于微创手术下淋巴结清扫尚无大规模前瞻性临床研究结果,基于现有的临床数据,我们建议在满足清扫质量要求情况下,腔镜手术及机器人辅助腹腔镜手术可以作为淋巴结清扫的替代方法,但是需要强调的是安全性、根治性切除和准确分期是手术的基

本原则,若不能保证则中转开胸不能视为手术失败。

质量控制建议:在早期肺癌中,在淋巴结切除的完整性前提下,可以选择腔镜手术及机器人辅助腹腔镜手术作为替代开放手术的方法。

8 淋巴结病理评估

目前对淋巴结的病理评估(histological evaluation)建议仍遵循 2001 年美国解剖及手术病理协会(Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology)的建议^[48]。针对肺癌手术切除淋巴结的病理评估,ESTS 给出如下建议^[19]。

(1)首先,所有切除的肺内、肺门及纵隔淋巴结的大体标本均应被评估。在考虑转移的淋巴结中,应在大体标本中高度考虑转移的位置进行至少 1 张切片并行苏木精伊红(HE)染色以证明转移并评估外侵程度。

(2)如果大体标本没有明确的转移灶,应尽量在淋巴结上进行 2 mm 连续切片,虽然这会增加病理医生的工作量,但会增加转移的检出率,对于较小的淋巴结,可以封在一个蜡块中进行切片。

(3)为增加转移的检出率可以采用连续切片或免疫组织化学的方法,但是上述方法可能增加临床工作量并延长病理评估时间。

(4)病理结果应报告切除淋巴结的个数、检查淋巴结个数、转移淋巴结个数以及淋巴结包膜的情况。

此外,手术医生对淋巴结切除方式的记录准确性也十分重要,Osarogiabon 等总结了田纳西肿瘤中心的病理报告及手术记录发现对淋巴结清扫方式的报告结果,外科医生与病理医生报告的一致性仅为 39%^[49],而这种差异通过改进淋巴结标本保留及记录方式可以得到改善^[50]。同时,Osarogiabon 等还发现对切除肺组织上淋巴结样组织进行进一步病理切除评估可能对约 11% 的患者分期产生影响^[51]。但是,上述方法是否能进一步推广仍有待实践验证。

9 淋巴结清扫的并发症及预防

淋巴结清扫可能造成对纵隔内神经、血管、淋巴管等组织的损伤,延长手术时间、增加术后引流量,并增加喉返神经损伤及乳糜胸的发生率^[33]。系统性淋巴结采样并不会减少上述并发症的发生率^[33, 52]。虽然,手术技巧、手术器械、麻醉方式及围术期护理水平不断提高,但上述并发症仍无法完全避

免。如何避免不必要的淋巴结清扫目前仍无定论。从手术的层面上,良好的暴露、对解剖结构的理解和显露以及精细操作对避免淋巴结清扫损伤极为重要。在使用能量器械如超声刀或电钩等进行淋巴结清扫时,应尽量暴露容易损伤的结构如喉返神经、胸导管等,并保证充足的距离以避免对这些组织的热损伤。此外保留支气管动脉以及迷走神经的肺支有可能减少术后肺部并发症的发生率,因此在清扫淋巴结过程中避免上述组织的损伤可能对减少术后并发症有所裨益^[53]。

综上所述,根据现有的临床证据,淋巴结清扫仍是肺癌根治手术中必不可少的组成部分,对肿瘤的完整切除及准确分期有重要意义。随着国际最新 TNM 分期中淋巴结图谱的提出,淋巴结的分站及切除范围得到进一步规范。目前,系统性淋巴结清扫仍是淋巴结切除的金标准,对于部分有条件实施术前病理分期的医院,经过淋巴结病理评估明确的临床 I 期患者,系统性淋巴结采样也可以作为替代方案。随着早期肺癌发现率的提高,如何根据肿瘤的大小、影像学表现及生物学行为进行选择淋巴结切除以减少手术创伤目前仍有待进一步研究。无论技术如何进步,保证手术安全、分期准确及肿瘤学预后仍是肺癌手术最重要的原则。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- Cahan WG. Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1960, 39: 555-572.
- Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, *et al.* Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg*, 1983, 198(3): 386-397.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, *et al.* The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg*, 1988, 46(6): 603-610.
- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*, 1997, 111(6): 1710-1717.
- Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, *et al.* Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*, 2005, 49(1): 25-33.
- Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA, *et al.* Association of Pathologic Nodal Staging Quality with survival among patients with non-small cell lung cancer after resection with curative intent. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1): 80-87.
- Darling GE, Maziak DE, Incelet RI, *et al.* Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(8): 1367-1372.
- D'Cunha J, Herndon JE 2nd, Herzan DL, *et al.* Poor correspondence between clinical and pathologic staging in stage I non-small cell lung cancer: results from CALGB 9761, a prospective trial. *Lung Cancer*, 2005, 48(2): 241-246.
- Darling GE. Current status of mediastinal lymph node dissection versus sampling in non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin*, 2013, 23(3): 349-356.
- Früh M, Rolland E, Pignon JP, *et al.* Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3573-3581.
- Asamura H, Chansky K, Crowley J, *et al.* The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12): 1675-1684.
- Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*, 1972, 51(3): 157-176.
- Lardinois D, Brack T, Gaspert A, *et al.* Bronchoscopic radioisotope injection for sentinel lymph-node mapping in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003, 23(5): 824-827.
- Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989, 97(4): 623-632.
- Prenzel KL, Mönig SP, Sinning JM, *et al.* Role of skip metastasis to mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*, 2003, 82(4): 256-260.
- Kim AW. Lymph node drainage patterns and micrometastasis in lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 21(4): 298-308.
- Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978, 76(6): 832-839.
- Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, *et al.* ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(5): 787-792.
- Darling GE, Allen MS, Decker PA, *et al.* Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(3): 662-670.
- Deslauriers J. Mediastinal lymph nodes: ignore? sample? dissect? The role of mediastinal node dissection in the surgical management of primary lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 60(11): 724-734.
- Watanabe S, Asamura H. Lymph node dissection for lung cancer: significance, strategy, and technique. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(5): 652-657.
- Adachi H, Sakamaki K, Nishii T, *et al.* Lobe-specific lymph node dissection as a standard procedure in surgery for non-small cell lung cancer: a propensity score matching study. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 85-93.
- Hishida T, Miyaoka E, Yokoi K, *et al.* Lobe-specific nodal dissection for clinical stage i and ii nslcl: japanese multi-institutional retrospective study using a propensity score analysis. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1529-1537.

- 25 David EA, Cooke DT, Chen Y, *et al.* Does lymph node count influence survival in surgically resected non-small cell lung cancer? *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(1): 226-235.
- 26 Liang W, He J, Shen Y, *et al.* Impact of examined lymph node count on precise staging and long-term survival of resected non-small-cell lung cancer: a population study of the us seer database and a chinese multi-institutional registry. *J Clin Oncol*, 2017, 35(11): 1162-1170.
- 27 Gajra A, Newman N, Gamble GP, *et al.* Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21(6): 1029-1034.
- 28 Darling GE, Allen MS, Decker PA, *et al.* Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: results of the randomized, prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 trial. *Chest*, 2011, 139(5): 1124-1129.
- 29 Riquet M, Pricopi C, Legras A, *et al.* Can mathematics replace anatomy to establish recommendations in lung cancer surgery? *J Thorac Dis*, 2017, 9(3): E327-E332.
- 30 Doddoli C, Aragon A, Barlesi F, *et al.* Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 27(4): 680-685.
- 31 Lardinois D, Suter H, Hakki H, *et al.* Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(1): 268-274.
- 32 Massard G, Ducrocq X, Kochetkova EA, *et al.* Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(1): 164-167.
- 33 Allen MS, Darling GE, Pechet TT, *et al.* Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(3): 1013-1019.
- 34 Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, *et al.* Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg*, 1998, 227(1): 138-144.
- 35 Veronesi G, Maisonneuve P, Pelosi G, *et al.* Screening-detected lung cancers: is systematic nodal dissection always essential? *J Thorac Oncol*, 2011, 6(3): 525-530.
- 36 Zhang Y, Sun Y, Shen L, *et al.* Predictive factors of lymph node status in small peripheral non-small cell lung cancers: tumor histology is more reliable. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(6): 1949-1954.
- 37 Ishida T, Yano T, Maeda K, *et al.* Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg*, 1990, 50(5): 708-713.
- 38 Flores RM, Nicastrì D, Bauer T, *et al.* Computed tomography screening for lung cancer: mediastinal lymph node resection in stage ia non-small cell lung cancer manifesting as subsolid and solid nodules. *Ann Surg*, 2017, 265(5): 1025-1033.
- 39 Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, *et al.* Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*, 2013, 266(1): 304-317.
- 40 Cheng X, Zheng D, Li Y, *et al.* Tumor histology predicts mediastinal nodal status and may be used to guide limited lymphadenectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(6): 2648-2656.
- 41 Asamura H, Nakayama H, Kondo H, *et al.* Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 117(6): 1102-1111.
- 42 Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, *et al.* Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 116(6): 949-953.
- 43 Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, *et al.* Lymph node evaluation by open or video-assisted approaches in 11,500 anatomic lung cancer resections. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(2): 347-353.
- 44 Merritt RE, Hoang CD, Shrager JB. Lymph node evaluation achieved by open lobectomy compared with thoracoscopic lobectomy for N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(4): 1171-1177.
- 45 Yang HX, Woo KM, Sima CS, *et al.* Long-term survival based on the surgical approach to lobectomy for clinical stage i non-small cell lung cancer: comparison of robotic, video-assisted thoracic surgery, and thoracotomy lobectomy. *Ann Surg*, 2017, 265(2): 431-437.
- 46 Palade E, Passlick B, Osei-Agyemang T, *et al.* Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(2): 244-249.
- 47 Liang H, Liang W, Zhao L, *et al.* Robotic versus video-assisted lobectomy/segmentectomy for lung cancer: a meta-analysis. *Ann Surg*, 2018, 268(2): 254-259.
- 48 Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Am J Clin Pathol*, 2001, 115(6): 799-801.
- 49 Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, *et al.* Objective review of mediastinal lymph node examination in a lung cancer resection cohort. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(2): 390-396.
- 50 Osarogiagbon RU, Sareen S, Eke R, *et al.* Audit of lymphadenectomy in lung cancer resections using a specimen collection kit and checklist. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(2): 421-427.
- 51 Ramirez RA, Wang CG, Miller LE, *et al.* Incomplete intrapulmonary lymph node retrieval after routine pathologic examination of resected lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012, 30(23): 2823-2828.
- 52 Huang X, Wang J, Chen Q, *et al.* Mediastinal lymph node dissection versus mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109979.
- 53 Weijs TJ, Ruurda JP, Luyer MD, *et al.* Preserving the pulmonary vagus nerve branches during thoracoscopic esophagectomy. *Surg Endosc*, 2016, 30(9): 3816-3822.