

Ankstyvų stadijų nesmulkiąstelio plaučio vėžio chirurginio gydymo rezultatai

Results of surgical treatment of early-stage non-small cell lung cancer

Renatas Aškis^{1,2}, Arnoldas Krasauskas^{1,2}, Sigitas Zaremba¹, Saulius Cicėnas^{1,2}

¹ Nacionalinio vėžio instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyrius, Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius, Lietuva

² Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius, Lietuva
El. paštas: raskinis@yahoo.com

¹ Department of Thoracic Surgery and Oncology, National Cancer Institute, Santariškių Str. 1, LT-08660 Vilnius, Lithuania

² Vilnius University, Faculty of Medicine, M. K. Čiurlionio Str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania
E-mail: raskinis@yahoo.com

Didėjant sergamumui plaučių vėžiu Lietuvoje ir pasaulyje išlieka aktualus gydymo efektyvumo gerinimas. Plaučių vėžys dažniausiai diagnozuojamas vyresniame amžiuje. Nesmulkiąstelis plaučių vėžys sudaro apie 85 %, o smulkiaąstelis plaučių vėžys – 15 % visų diagnozuotų plaučio vėžio atvejų. Apie 25 % naujai diagnozuotų nesmulkiąstelio plaučio vėžio atvejų būna I-II stadijos, kitais atvejais, deja, nustatomas vietiškai ar atokiai išplitęs plaučių vėžys, kai chirurginis gydymas negalimas. Ankstyvų stadijų nesmulkiąstelio plaučių vėžio gydymas pradedamas nuo radikali rezekcinės operacijos, jeigu leidžia ligonio būklė. Po operacijos taikoma adjuvantinė chemoterapija platinos preparatais kartu su etopozidu. Nagrinėti 82 IB-III A stadijos nesmulkiąsteliu plaučių vėžių sergantys ligoniai, kuriems atlikta radikali rezekcinė operacija ir paskesnė adjuvantinė chemoterapija. Pooperaciniu 1–2 metų laikotarpiu liga progresavo 22 ligoniams (27 %), o 60-iai ligonių (73 %) buvo ligos remisija. Atsižvelgus į šiuos duomenis būtini papildomi DNR tyrimai, kurie leistų individualizuoti gydymą bei pagerinti jo rezultatus.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiąstelis plaučių vėžys, chirurginis gydymas, rezultatai

The increasing incidence of lung cancer in Lithuania and in the world remains relevant to improving the effectiveness of treatment. Lung cancer is often diagnosed at an older age. Non-small cell lung cancer accounts for about 85%, and small cell lung cancer 15% of all diagnosed lung cancers. About 25% of newly diagnosed non-small cell lung cancer cases are stage I and II, in other cases, however, local or distant spread of lung cancer is detected, when surgical treatment is not indicated. Early-stage non-small cell lung cancer treatment start is radical resection, if the patient's condition allows. After the operation, an adjuvant platinum-based chemotherapy is combined with etoposide. We analyzed 82 IB-III A non-small cell stage lung cancer sufferers who underwent radical resection in combination with a subsequent adjuvant chemotherapy. 1–2 of years after surgery disease progression was noted in 22 patients (27%), while in the 60 (73%) we observed disease remission. These findings stress necessity of additional DNA testing to individualize the treatment itself and improve treatment outcome.

Key words: non-small cell lung cancer, surgical treatment, results

Įvadas

Sergamumas plaučių vėžiu Lietuvoje ir pasaulyje didėja, reikalaujamas vis didesnių gydymo išlaidų. Lietuvoje 2012 metais vyrų sergamumas plaučių vėžiu buvo 81,5 atvejo 100 000 gyventojų (lyginant su 57,1 atvejo 2003 metais [3]), moterų – 18,6 atvejo 100 000 gyventojų (lyginant su 6,8 atvejo 2003 metais [3]) [1]. Plaučių vėžys dažniausiai diagnozuojamas vyresniame amžiuje. Daugiau kaip pusė ligos atvejų registruojama vyresniems kaip 65 metų ligoniams. Nesmulkiaštelis plaučių vėžys sudaro apie 85 %, o smulkiaštelis plaučių vėžys – 15 % visų diagnozuotų plaučio vėžio atvejų. Apie 25 % naujai diagnozuotų nesmulkiaštelio plaučio vėžio atvejų būna I–II stadijos, kitais atvejais, deja, nustatomas vietiška ar atokiai išplitęs plaučių vėžys, kai chirurginis gydymas negalimas [1, 5, 6, 8]. Europoje Lietuva užima trečią vietą pagal plaučių vėžio susirgimo atvejus. Didžiausias sergamumas yra Šiaurės Amerikoje bei Šiaurės ir Vakarų Europoje [2]. Lietuvos vyrų mirtingumas nuo plaučių vėžio siekia 80,4 / 100 000 gyventojų ir užima pirmą vietą tarp mirusiųjų Lietuvoje nuo vėžio, moterų – 16,0 / 100 000 gyventojų ir užima ketvirtą vietą. Ligonų penkerių metų gyvenimo trukmė nepriklausomai nuo gydymo būdo Lietuvoje siekia 9 %, o pasaulyje – 15–20 % atvejų [3]. Nuo plaučių vėžio mirštama dažniausiai, palyginti su kitais piktybiniais navikais, todėl prevencijai ir gydymui skiriama itin daug dėmesio [4, 5]. Naviko progresavimas ir atsparumas gydymui yra didžiausios kliūtys siekiant pagerinti nesmulkiaštelio plaučių vėžio gydymo rezultatus. Vėžio atsiradimą ir vystymąsi lemia įvairaus pobūdžio molekulinio lygio pokyčiai, todėl pasitelkus molekulinę genetiką galima išsiaiškinti molekulinis pokyčius genuose, taip sukuriant naujus, individualius plaučių vėžio gydymo būdus, priklausomus nuo naviko genų raiškos. Nustatytus pokyčius būtų galima naudoti kaip molekulinis vėžio žymenis. Iššifruotas žmogaus genomus parodė, kad 99 proc. skirtingų asmenų DNR sutampa, o tik 1 proc. skiriasi ir jame dažniausiai pasitaiko vieno nukleotido polimorfizmai. Farmakogenetiniai tyrimai rodo, kad šie maži DNR sekos pokyčiai turi įtakos individualiam vėžiu sergančių ligonių gydymo atsakui, gydymo toksiškumui ir išgyvenamumui [7]. Sergančių ankstyvų stadijų nesmulkiaštelio plaučių vėžio ligonių gydymas pradedamas nuo radikalių rezekcinės

operacijos, o pooperacinis gydymas daugiausia pagrįstas platinos preparatų terapija, todėl svarbu atskirti neveiksmingą platinai grupę, kad ateityje, progresavus ligai, būtų numatytas gydymas be platinos preparatų. Daugiau kaip 80 % vietinių ligos atkryčių ar atsiradusių tolimų metastazių įvyksta per 1–2 metus po radikalaus chirurginio gydymo esant I–III stadijos nesmulkiašteliam plaučių vėžiui. Vietinio ligos atsinaujinimo mediana yra 13,9 mėnesio, palyginti su 12,5 mėnesio ligai atokiai progresuojant [9]. Tarptautinių klinikinių tyrimų IALT (2004 m.), ANITA (2006 m.), NCIC–JBR.10 (2005 m.), CALGB (2004 m.) rezultatai parodo adjuvantinės platinos pagrindo chemoterapijos teigiamą poveikį gydant radikaliai chirurginiu būdu operuotus ligonius, sergančius IB–IIIA stadijų nesmulkiaštelio plaučių vėžiu [10–13]. DNR grandinėje nustatyti pokyčiai gali būti panaudoti kaip molekuliniai vėžio žymenis. Moksliniuose tyrimuose nagrinėjami genų raiškos pokyčiai, nuo kurių priklauso individualaus gydymo efektyvumas. Kadangi dauguma chemoterapinių preparatų iš dalies veikia DNR, todėl moksliniais tyrimais siekiama nustatyti su DNR stabilumu ir DNR pažaidų reparacijos sistema susijusius žymenis. Kadangi mutacijos yra žalingos DNR grandinei, todėl DNR reparacijos sistemos yra gyvybiškai svarbios organizmo išgyvenimui. DNR reparacija yra daugiapakopis procesas, kurio metu surandama DNR pažaida, ji pašalinama ir sintetinama normali DNR. Jei DNR pažaidos navikinėse ląstelėse taisomos greitai, tuomet platinos pagrindo preparatai nesukelia numatomo efekto [7, 8]. Atsižvelgus į jau atliktus klinikinius tyrimus, kai įtraukus *ERCC1* ir *RRM1* genus bei pagal jų raišką parinkus gydymą gauti palankūs rezultatai [14, 15], ir autorių duomenimis tikslinga atlikti papildomus molekulinis tyrimus DNR pažaidų reparacijos sistemos genų raiškai nustatyti planuojant naviko molekulinę diagnostiką, individualų ligonių pooperacinį gydymą, taip parenkant optimalią gydymo schemą po ligos progresavimo taikant chemoterapiją, siekiant geriausių gydymo rezultatų ir prognozuojant galimą tolesnę ligos eigą.

Ligoniai ir metodai

Atliktas žvalgomas perspektyvusis tyrimas ligonių, pirmą kartą susirgusių IB–IIIA stadijų nesmulkiaštelio plaučių vėžiu. Šiems ligoniams gydymas pradėtas nuo

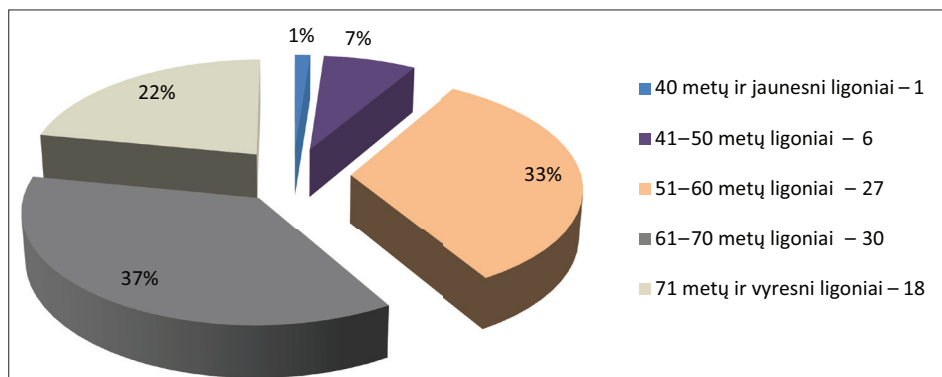
radikalios rezekcinės operacijos, paskui taikyta pooperacinė adjuvantinė chemoterapija. Į tyrimą įtraukti 82 ligoniai, kurie 2012–2015 metais kreipėsi į Nacionalinį vėžio institutą ir buvo gydomi Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyriuje, o vėliau stebimi Nacionalinio vėžio instituto konsultacinėje poliklinikoje. Ligoniui ambulatoriškai arba stacionare atliktas nuodugnus ištyrimas: kraujo ir šlapimo tyrimai, EKG, kvėpavimo funkcinių rodiklių vertinimas, endobronchinis tyrimas, radiologinis tyrimas (krūtinės rentgenologinis tyrimas arba kompiuterinės tomografijos tyrimas), ultragarsinis tyrimas. Į tyrimą buvo įtraukiami tik tie ligoniai, kuriems atlikus tyrimus pagal 2009 metais IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) patvirtintą 7-ąją plaučių vėžio TNM klasifikaciją gydymą buvo galima pradėti nuo operacijos; ligoniai pasirašydavo rašytinį sutikimą. Operacijos apimtis buvo nustatoma individualiai kiekvienam ligoniui pagal navikinio proceso vietą bei išplitimą. Atliekamos plaučio rezekcijos – anatominė segmentektomija, lobektomija arba pulmonektomija. Visiems ligoniams atlikta išplėstinė limfonodektomija. Operacijos metu buvo imamas naviko fragmentas, kraujas iš venos bei skrepliai iš bronchų *ERCCI* bei *RRMI* genų raiškai ir jų polimorfizmui šiuose mėginiuose nustatyti. Visiems ligoniams po radikalaus operacinio gydymo buvo taikoma adjuvantinė pooperacinė chemoterapija pagal schemą platinos preparatais ir etopozidu. Visi tyrime dalyvavę ligoniai gavo keturis adjuvantinės chemoterapijos kursus. Po šių keturių adjuvantinės chemoterapijos kursų (4 mėnesiai po chirurginio gydymo) kiekvienam ligoniui pakartotinai imta kraujo iš venos

ERCCI ir *RRMI* genų raiškai nustatyti. Nesant progresavimo ligonis buvo toliau stebimas. Stebėjimo laikotarpiu nustačius ligos progresavimą, skirta antros eilės chemoterapija ir (ar) radioterapija. Tyrimo metu rinkta ir įvertinta paciento ligos ir gyvenimo anamnezė (amžius, rūkymo stažas), naviko histologinis tipas, išgyvenamumas iki ligos progresavimo, *ERCCI* ir *RRMI* genų raiška pradedant gydymą nuo navikų ir baigus adjuvantinį gydymą. *ERCCI* ir *RRMI* genų raiškos ir polimorfizmų pokyčiai lyginti su ligos eiga ir atsaku į gydymą.

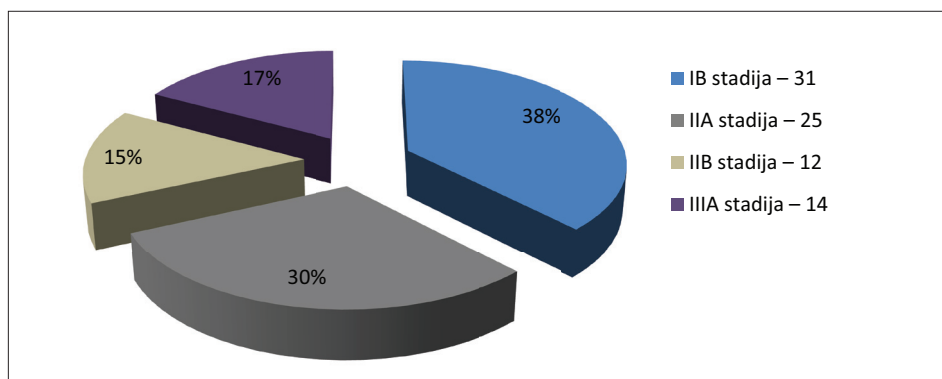
Rezultatai

Į tyrimą buvo įtraukti 82 ligoniai, sirgę IB–IIIA stadijos nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu ir operuoti. Į tyrimą buvo įtraukti tik pooperacinių komplikacijų neturėję ligoniai. Dauguma ligonių buvo rūkaliai – 73 ligoniai (89 %), nerūkė tik 9 ligoniai (11 %). Tiriamųjų amžius buvo 36–80 metų. Didžioji dalis gydytų ligonių (70 %) buvo 51–70 metų: iki 40 metų gydytas 1 ligonis (1 %), 41–50 metų gydyti 6 ligoniai (7 %), 51–60 metų – 27 ligoniai (33 %), 61–70 metų – 30 ligonių (37 %), vyresnių kaip 70 metų – 18 ligonių (22%). Ligonių pasiskirstymas pagal amžių vaizduojamas 1 paveiksle.

28 ligoniai (34 %) sirgo centriniu plaučių vėžiu, 54 ligoniai (66 %) – periferiniu plaučių vėžiu. IB stadijos nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu sirgo 31 ligonis (38 % bendro gydytų ligonių skaičiaus), IIA stadijos – 25 ligoniai (30 %), IIB stadijos – 12 ligonių (15 %), IIIA stadijos – 14 ligonių (17 %). Ligonių pasiskirstymas pagal stadijas vaizduojamas 2 paveiksle. Ligoniai pagal TNM klasifikaciją nurodyti 1 lentelėje.



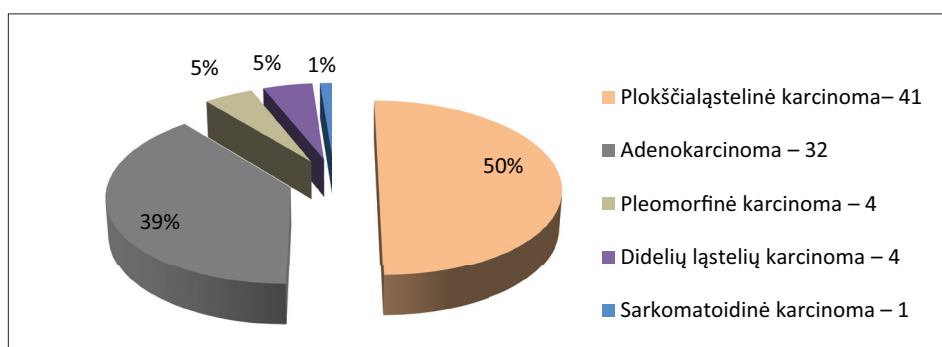
1 pav. Ligoniai pagal amžių



2 pav. Ligoniai pagal ligos stadijas

1 lentelė. Ligoniai pagal TNM klasifikaciją

	N0	N1	N2	Iš viso
T1a		2		2
T1b	1	4	1	6
T2a	30	13	4	47
T2b	7	3	1	11
T3	9	3	3	15
T4		1		1
Iš viso	47	26	9	82



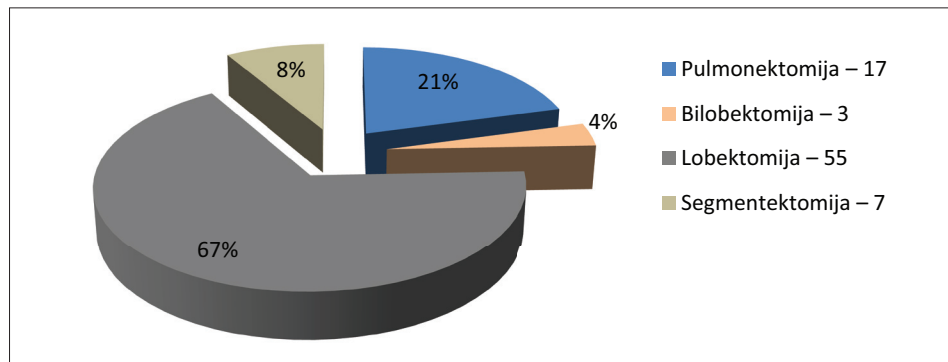
3 pav. Ligoniai pagal morfologiją

Daugiausia (41) buvo gydyta plokščialąsteline karcinoma sergančių ligonių (50 %), adenokarcinoma sirgo 32 ligoniai (39 %), po 4 ligonius (po 5 %) – pleomorfinė ir didelių ląstelių karcinoma, 1 (1 %) ligonis – sarkomatoidine karcinoma. Ligonų pasiskirstymas pagal naviko morfologiją vaizduojamas 3 paveiksle.

Visiems ligoniams nesmulkiaštelio plaučių vėžio gydymas pradėtas nuo operacijos. Atliktos 55 lobektomijos (67 %), 17 pulmonektomijų (21 %), 7 tipinės

segmentektomijos (8 %), 3 bilobektomijos (4 %). Operacijų pasiskirstymas parodytas 4 paveiksle.

Gydant ankstyvų stadijų nesmulkiaštelį plaučių vėžį, po radikalių operacijų visiems ligoniams pagal gydymo standartą skirta adjuvantinė chemoterapija platinos preparatais, derinama su etopozidu. Per 1–2 metų pooperacinį laikotarpį liga progresavo 22 ligoniams (27 %), o 60-iai ligonių (73 %) buvo ligos remisija.



4 pav. Operacijų apimtis

Diskusija

Nors ankstyvų nesmulkiąstelio plaučių vėžio stadijų gydymas yra pirmiausia operacinis, o paskui skiriama adjuvantinė chemoterapija, tačiau šio gydymo dažnai nepakanka. Apie tai rašoma literatūroje jau ne vienerius metus.

Bott ir bendraautoriai 2016 metai aprašė apleistą gydymo galimybę tų ligonių, kurie serga nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu ir turi histologiškai teigiamus limfinius mazgus plaučio šaknyje [16]. Nesmulkiąstelio plaučių vėžio su metastazėmis N1 plaučio šaknies limfiniuose mazguose atveju rekomenduojamas chirurginis gydymas ir paskesnė adjuvantinė chemoterapija. Šiuos ligonius operavus ir po operacijos paskyrus adjuvantinę chemoterapiją, bendras išgyvenamumas buvo 34 mėnesiai, o jei gydymas buvo neadekvatus – tik 11,7 mėnesio. NVI gydymo taktika atspindi minėto autoriaus rezultatus – ankstyvų stadijų nesmulkiąsteliu plaučių vėžiui gydyti būtina skirti adjuvantinę pooperacinę chemoterapiją. *Howington* ir bendraautoriai [17] aprašo tokį I–II stadijų nesmulkiąstelio plaučių vėžio gydymą, kai turi būti atliekama rezekcinė operacija su tarpuplaučio limfinių mazgų šalinimu. Mūsų duomenimis, NVI operacijos visiškai atitinka pasaulyje atliekamų ankstyvų nesmulkiąstelio plaučių vėžio gydymo operacijų apimtį. *Ma* ir bendraautoriai [18] aprašė, kad apie 30 procentų ligonių, sergančių nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu, jau turi diagnozuotus N2 limfinius mazgus tarpuplaučiuje. Šių ligonių chirurginio gydymo veiksmingumas yra prieštaringas. Penkerių metų išgyvenamumas geresnis, kai operacijos metu nustatomos N2 tarpuplaučio limfinių

mazgų metastazės lyginant su jau nustatytais metastazėmis prieš operacinį gydymą – atitinkamai 30,4 % ir 27,3 % ($p < 0,01$). Taip pat svarbu vienietinės metastazės nustatymas lyginant su daugybinėmis metastazėmis tarpuplaučio limfiniuose mazguose (5 metų išgyvenamumas – atitinkamai 27,8 % ir 9,3 %, $p < 0,001$). Mūsų klinikos patirtis atitinka literatūros duomenis: remiantis gydymo standartais ir mūsų patirtimi, nustatius metastazes N2 lygio tarpuplaučio limfiniuose mazguose, gydymas pradedamas nuo neoadjuvantinės chemoterapijos ir tik paskui sprendžiama dėl chirurginio gydymo tikslingumo. *Yoshino* ir bendraautoriai [19] aprašė adjuvantinės chemoterapijos tikslingumą po radiklios rezekcinės operacijos. Penkerių metų išgyvenamumas lyginant ligonius, gavusius adjuvantinę chemoterapiją, su ligoniais, kurie jos negavo, yra 57,6 % ir 46,6 % ($p = 0,036$). NVI ligoniams, sergantiems IB–IIIA stadijos nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu, visuomet taikomas adjuvantinis chemoterapinis gydymas po radiklios chirurginės operacijos. *Varlotto* ir bendraautoriai [20] aprašo pooperacinę spindulinę terapiją tikslingumą po radiklios chirurginės rezekcijos gydant nesmulkiąsteliu plaučių vėžį, kuriam būdinga invazija į tarpuplaučio limfinius mazgus. Nustatyta, kad vietinis recidyvas asocijavosi su plokščialąsteline karcinoma, visceralinės pleuros invazija, naviko dydžiu. Tarpuplaučio limfinių mazgų būklė siejasi su bendru išgyvenamumu ir tolimu metastazavimu, bet neturi įtakos vietiniam ligos atsinaujinimui. NVI pacientams, kuriems nustatomas ligos išplitimas į sritinius tarpuplaučio limfinius mazgus, skiriama pooperacinė chemoterapija ir spindulinis gydymas į tarpuplaučių.

Išvados

1. Radikali chirurginė rezekcija yra adekvatus IB–IIIA stadijų nesmulkiąstelių plaučių vėžiu sergančių ligonių gydymo būdas.
2. Po operacijos būtina skirti adjuvantinį gydymą, siekiant išvengti ligos atsinaujinimo ar progresavimo.

REFERENCES

1. Smailytė G, Aleknavičienė A. Vėžys Lietuvoje 2012 metais. Vilnius 2015, p. 1–44.
2. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123(Suppl 1): 21S–49S.
3. Smailytė G, Aleknavičienė A. Vėžys Lietuvoje 2008 metais. Vilnius 2011, p. 1–37.
4. Chen W, Zhang S, Zou X. Evaluation on the incidence, mortality and tendency of lung cancer in China. *Thoracic Cancer* 2010; 1: 35–40.
5. Zhiqiang G, Bohui H, Jie S, Ai Qin G, Dajiang Q, Jinsu H, Chunlei S, Liwen X, Yizhuo Z, Liyan J, Huimin W, Yurong C. ERCC1 protein as a guide for individualized therapy of late-stage advanced non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med* 2011; 2(5): 811–815.
6. Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczśniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. Gene Expression from Bronchoscopy Obtained Tumor Samples as a Predictor of Outcome in Advanced Inoperable Lung Cancer. *PloS One* 2012; 7(7): e41379.
7. Li F, Sun X, Sun N, Qin S et al. Association between Polymorphisms of ERCC1 and XPD and Clinical Response to Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 489–494.
8. Bepler G, Begum M, Simon GR. Molecular Analysis-Based Treatment Strategies for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Control* 2008; 15(2): 130–139.
9. Boyd JA, Hubbs JL, Kim DW et al. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure. *J Thorac Oncol* 2010; 5(2): 211–214.
10. Arrigada R, Bergman B, Dununt A et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 351–360.
11. Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(9): 719–727.
12. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2589–2597.
13. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22(14S): 7019.
14. Simon G, Sharma A, Li X, Hazelton T, Walsh F, Williams C, Chiappori A, Haura E, Tanvetyanon T, Antonia S, Cantor A, Bepler G. Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2741–2746.
15. Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M, Vinolas N, Paz-Ares L, Lopez-Vivanco G, Munoz MA, Felip E, Alberola V, Camps C, Domine M, Sanchez JJ, Sanchez-Ronco M, Danenberg K, Taron M, Gandara D, Rosell R. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2747–2754.
16. Bott MJ, Patel AP, Verma V, Crabtree TD, Morgensztern D, Robinson CG, Colditz GA, Wagar S, Kreisel D, Krupnick AS, Patterson GA, Broderick S, Meyers BF, Puri V. Patterns of care in hilar node-positive (N1) non-small cell lung cancer: a missed treatment opportunity? *J Thorax Cardiovasc Surg* 2016 Jun; 151(6): 1549–1558.
17. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 May; 143(5 Suppl): e278S–313S.
18. Ma Q, Liu D, Guo Y, Shi B, Song Z, Tian Y. Surgical therapeutic strategy for non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis (N2). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2010 Apr; 13(4): 342–348.
19. Yoshino I, Nakanishi R, Osaki T, Takonoyama M, Taga S, Hanagiri T, Yasumoto K. Unfavorable prognosis of patients with stage II non-small cell lung cancer associated with macroscopic nodal metastases. *Chest* 1999; 116(1): 144–149.
20. Varlotto JM, Yao AN, DeCamp MM, Ramakrishna S, Recht A, Flickinger J, Andrei A, Reed MF, Toth JW, Fitzgerald TJ, Higgins K, Zheng X, Shelkey J, Medford-Davis LN, Belani C, Kelsey CR. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(4): 765–773.