

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Росздрава,
Санкт-Петербург

ПРОБЛЕМЫ СТАДИРОВАНИЯ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НМРЛ

Е.В. Левченко



Pierre Denoix
(1912–1990)

*Точная постановка
диагноза
немелкоклеточного
рака легкого (НМРЛ)
с определением
распространенности
первичной опухоли и
метастатического
поражения является
необходимым условием для
выработки адекватной
терапевтической
стратегии.*

Определение стадии опухолевого процесса является важнейшим прогностическим фактором в онкологии. Точная постановка диагноза немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с определением распространенности первичной опухоли и метастатического поражения является необходимым условием для выработки адекватной терапевтической стратегии.

Система для классификации злокачественных опухолей TNM была разработана хирургом – исследователем Pierre Denoix (Paris) в период с 1943 по 1952 г. [1]. В 1953 году он предложил «Унифицированную Методику для Клинической Классификации на основании TNM системы», которая была принята как основа Международной Комиссией по Стадированию Рака и Представлению Результатов (ICPR), созданной Международным Противораковым Союзом (UICC) в 1950 году. В 1968 году было опубликовано первое издание TNM классификации.

Основной целью создания Международной классификации злокачественных опухолей явилась необходимость в единообразном представлении клинических, а когда возможно, и патогистологических данных по анатомической распространенности опухолевого процесса.

Определение стадии злокачественного опухолевого заболевания включает в себя оценку первичной опухоли (T), вовлечение регионарных лимфоузлов (N) и наличие отдаленных метастазов (M).

В 2002 году Международный Противораковый Союз (UICC) и Американская Объединенная Комиссия по Раку (AJCC) опубликовала 6-е издание TNM классификации [2], которое является официальным документом с 01 января 2003 года.

TNM Клиническая классификация

T – Первичная опухоль

T_x – Недостаточно данных для оценки первичной опухоли или опухоль доказана только наличием опухолевых клеток в мокроте или промывных водах бронхов, но не выявляется методами визуализации, или при бронхоскопии;

TO – Первичная опухоль не определяется;

Tis – Преинвазивная карцинома (Carcinoma in situ);

T1 – Опухоль не более 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без видимой инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (без поражения главного бронха)¹;

T2 – Опухоль более 3 см в наибольшем измерении или опухоль любого размера, прорастающая висцеральную плевру или сопровождающаяся ателектазом, или обструктивной пневмонией, распространяющейся на корень легкого, но не захватывающей все легкое. Проксимальный край опухоли располагается не менее чем в 2 см от карины;

T3 – Опухоль любого размера, непосредственно переходящая на: грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, медиастинальную плевру, перикард, или опухоль, доходящая до карины менее чем на 2 см, но без вовлечения карины, или опухоль с сопутствующим ателектазом или обструктивной пневмонией всего легкого;

T4 – Опухоль любого размера, непосредственно переходящая на средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, пищевод, тела позвонков, карину (отдельные опухолевые узлы в той же доле или опухоль со злокачественным плевральным выпотом)²;

Примечание:

1 – Необычные поверхностно распространяющиеся опухоли любого размера, если их инфильтративный рост ограничен стенкой бронха, при распространении на главный бронх классифицируются как T1.

2 – Большинство плевральных выпотов, сопутствующих раку легкого, вызваны опухолью. Однако имеются случаи, когда многократные цитологические исследования плевральной жидкости не верифицируют опухолевую природу выпота. Такие пациенты могут быть далее оценены видеоторакоскопически с прямой биопсией плевры. Когда полученные клинические данные свидетельствуют о том, что плеврит не связан с опухолью, плевральный выпот должен быть исключен как элемент стадирования, и пациенту должна быть установлена стадия T1, T2, или T3.

N – Регионарные лимфатические узлы

Nx – Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

NO – Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – Имеется поражение перибронхиальных и/или лимфатических узлов корня легкого на стороне поражения, внутрилегочных лимфатических узлов, включая непосредственное распространение опухоли на лимфатические узлы;

N2 – Имеется поражение лимфатических узлов средостения на стороне поражения или бифуркационных;

N3 – Имеется поражение лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне, прескаленных или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения или на противоположной стороне.

M – Отдаленные метастазы

Mx – Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

MO – Нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – Имеются отдаленные метастазы, включая отдельные опухолевые узлы в другой доле на стороне поражения.

pTNM Патологическая классификация

(основана на данных, полученных до начала лечения, но дополненных или измененных на основании сведений, полученных при хирургическом вмешательстве или исследовании операционного материала)

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

pNO При гистологическом анализе материала из корня легкого или средостения, полученного при лимфаденэктомии, необходимо исследование не менее 6 лимфатических узлов. (Табл. 1).

Стадирование НМРЛ основывается на анализе жалоб, данных объективного осмотра, рутинных лабораторных исследований, обзорной рентгенографии и томозонографии органов грудной полости (рис.1). Дальнейшая диагностика НМРЛ основывается на:

– **неинвазивном стадировании** [компьютерная томография (КТ), магнитнорезонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)],

– **инвазивном нехирургическом стадировании** [фибробронхоскопия (ФБС), чрезбронхиальная биопсия (ЧББ), пищеводная ультрасонография (ПУС), эндобронхиальная ультрасонография (ЭБУС) с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) и плевроскопия (диагностическая торакокопия)],

– **инвазивном хирургическом стадировании** [медиастиноскопия, видеоассоциированные диагностические оперативные вмешательства].

Неинвазивное стадирование

Центральная роль в определении стадии НМРЛ в настоящее время отводится **компьютерной томографии (КТ)**. Современная КТ с ее значительными возможностями

Таблица 1
Группировка по стадиям

Стадия	Первичная опухоль (T)	Mts в регионарные лимфоузлы (N)	Отдаленные Mts (M)
Occult carcinoma	Tx	NO	MO
Стадия 0	Tis	NO	MO
Стадия IA	T1	NO	MO
IB	T2	NO	MO
Стадия IIA	T1	N1	MO
IIВ	T2	N1	MO
	T3	NO	MO
Стадия IIIA	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1, N2	MO
Стадия IIIB	Любая T	N3	MO
	T4	Любая N	MO
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

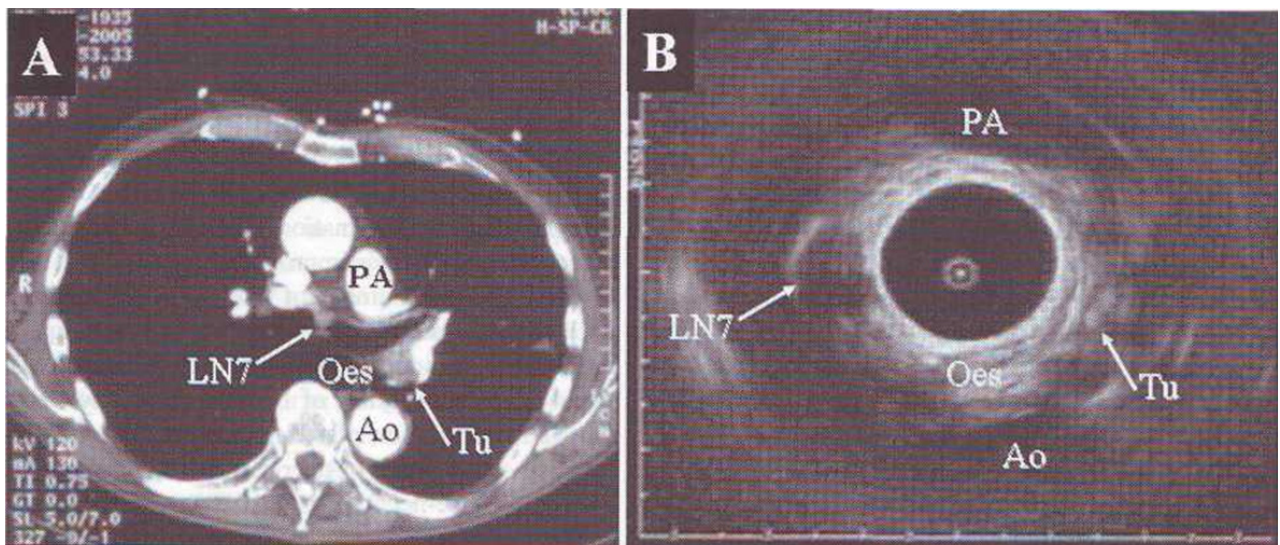


Рис. 1. (А) КТ пациента с центральной формой рака левого легкого и неувеличенными бифуркационными лимфоузлами (LN 7). (В) Эндобронхиальное ультразвуковое исследование визуализирует нижнюю легочную артерию (РА), пищевод (Oes), аорту (Ao), и опухоль (Tu) латеральнее бронха. Бифуркационный лимфоузел (LN7) хорошо локализован для безопасного прокола.

ми является методом выбора в стадировании НМРЛ: при оценке первичной опухоли (Т-фактора) – отношения опухоли к междолевым бороздам, к органам средостения, к плевре или к грудной стенке. С этой целью описаны различные критерии для оценки опухолевой инвазии. КТ-критериями в оценке вероятной резектабельности опухолевых масс, предлежащих к средостению, является: контакт со средостением протяженностью менее 3 см, под углом менее 90° с аортой, и сохранением прослойки средостенного жира между опухолевыми и средостенными структурами. С другой стороны, получение обратных данных, то есть – протяженность контакта со средостением более чем 3 см, угол контакта с аортой > 90°, отсутствие жировой прослойки между опухолевыми массами и средостенными структурами не всегда является признаком опухолевой инвазии и нерезектабельности [3]. При инвазии грудной стенки признаками нерезектабельности являются разрушение ребер с инвазией или без инвазии мягких тканей грудной клетки [4–5].

Что касается N-фактора, современная КТ в условиях контрастирования является точным, но не абсолютным методом в определении увеличенных лимфатических узлов (ЛУ). Клиническая значимость размеров ЛУ средостения для стадирования НМРЛ невелика в связи с возможностью метастатического поражения ЛУ с небольшими размерами и, с другой стороны, увеличение узлов может быть следствием воспалительного процесса при бронхообструктивном пульмоните. Критерием метастатического поражения лимфоузлов большинство исследователей считают диаметр короткой оси > 10 мм. Суммарный анализ большого числа исследований показал, что основные показатели диагностической ценности КТ при НМРЛ составляют: чувствительность 57%, специфичность 82%, положительная прогнозирующая ценность (PPV) – 56 % и отрицательная прогнозирующая ценность (NPV) – 83 % [6].

Таким образом, КТ является ведущим методом стадирования больных НМРЛ, однако во многих случаях не следует полагаться только на данные КТ в оценке N-фактора.

В прошлом **магнитнорезонансная томография (МРТ)** имела преимущество вследствие возможности разнопланового отображения. Однако возможности современных спиральных компьютерных томографов с трехмерным преобразованием и виртуальной бронхоскопией позволили вновь выйти КТ на лидирующие позиции в диагностике НМРЛ. На современном этапе МРТ следует рассматривать как альтернативу КТ в случаях непереносимости йодсодержащих препаратов. Кроме того, этот метод имеет преимущества перед КТ в оценке инвазии опухолью крупных кровеносных сосудов, мягких тканей, тел позвонков, в особенности при раке Панкоста [7]. Поскольку МРТ так же, как и КТ, основана на измерении диаметров, этот метод не предлагает никакой дополнительной информации для оценки ЛУ средостения [8].

Новые возможности неинвазивного стадирования НМРЛ были получены с внедрением **позитронно-эмиссионной томографии** с [18F]-флюоро-2-деоксид-глюкозой (ПЭТ-FDG). Однако для оценки первичного распространения опухоли КТ с его наилучшим пространственным решением остается стандартом. ПЭТ может быть информативным в случаях вовлечения в опухолевый процесс плевры с чувствительностью 89% и специфичностью до 94% [9]. Необходимо иметь в виду, что плевральные депозиты незначительных размеров или плоские по конфигурации могут быть пропущены при ПЭТ.

Следует учитывать возможность ложноположительных ПЭТ-заключений в случаях гранулематозного или неспецифического воспалительного поражения лимфоузлов, которое сопровождается повышенным накоплением FDG. Последние данные мета-анализов [6,10,11] убедительно

продемонстрировали, что ПЭТ является высокоинформативным методом оценки поражения ЛУ средостения при НМРЛ. При оценке различий между N0–1 и N2–3 чувствительность ПЭТ оценивается до 89 % (диапазон 67–100 %), специфичность – до 92 % (диапазон 79–100 %) и достоверность – до 90 % (диапазон 78–100 %), в сравнении с КТ – 65 % (диапазон 20–86 %), 80 % (диапазон 43–90 %) и 75 % (диапазон 52–79 %) соответственно [12].

Для стадирования НМРЛ с оценкой функционально-молекулярных и морфолого-анатомических данных в последнее время применяются **ПЭТ-КТ сканеры** [13].

При оценке Т-фактора данная комбинация позволяет получить дополнительную информацию в случаях опухолевой инвазии грудной стенки и органов средостения, а также для дифференцирования между опухолевым и воспалительным характером процесса или ателектазом [14]. Однако при оценке N-фактора не получено убедительных данных о преимуществе ПЭТ-КТ комбинации в точности оценки ЛУ по сравнению с ПЭТ и КТ [14].

Основной задачей неинвазивного стадирования является адекватная оценка ответа опухоли на индукционную терапию, которая включает ответ как первичной опухоли, так и медиастинальных лимфоузлов после проведенного лечения [15,16].

Ограничение точности КТ для оценки патологического ответа первичной опухоли связывают с тем, что даже незначительная остаточная масса может содержать агрессивные элементы опухоли, в то время как выраженный биологический ответ может наблюдаться у пациентов с незначительными изменениями объемов опухоли. С другой стороны, ПЭТ способна обнаружить наличие остаточной опухоли с чувствительностью от 88 до 97% [17]. Трудности адекватной оценки специфичности метода заключаются в незначительном удельном весе полных ответов у больных НМРЛ после индукционной терапии, который не превышает 10%.

В оценке ЛУ после индукционной терапии КТ имеет те же самые ограничения, что и при первичном стадировании (незначительные размеры ЛУ не исключают наличия

опухолевого поражения, в то же время воспалительные лимфоузлы могут быть значительных размеров). Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что рестадирование средостенных ЛУ после индукционной терапии при помощи ПЭТ может быть лучше, чем с использованием КТ. В мультицентровом проспективном исследовании при выявлении остаточного опухолевого поражения средостенных лимфоузлов после индукционной химиотерапии чувствительность ПЭТ составила 50%, а специфичность 71% [18] (рис. 2).

Инвазивное нехирургическое стадирование

Выполнение стандартной **фибробронхоскопии (ФБС)** считается обязательным методом исследования у пациентов с подозрением на рак легкого. В дополнение к основной задаче по верификации диагноза у значительного числа пациентов этот метод позволяет оценить и эндобронхиальное распространение опухоли (эндоскопическая Т стадия), которое может стать определяющим в планировании дальнейшей тактики. Для оценки N-стадии может быть выполнена «слепая» **чрезбронхиальная биопсия (ЧББ)** средостенных лимфоузлов с использованием катетера с иглой, проведенного через биопсийный канал бронхоскопа. Значительный разброс положительных результатов (от 15 до 83%) объясняется особенностями «слепой» техники взятия биопсийного материала, а также размерами и местоположением узлов. Вследствие чего чувствительность этого метода соответствует 76%, а частота ложно-отрицательных результатов при клинических данных за N2 достигает 29% [19]. Высокий процент ложно-отрицательных значений ставит под сомнение целесообразность использования обычной ЧББ для рутинного стадирования ЛУ средостения. Однако этот метод является чрезвычайно важным в морфологической верификации метастатического поражения узлов уровня N3. К тому же, ограничения методики ЧББ не позволяют оценить экстракапсулярное распространение опухоли за счет отсутствия прямого визуального осмотра.

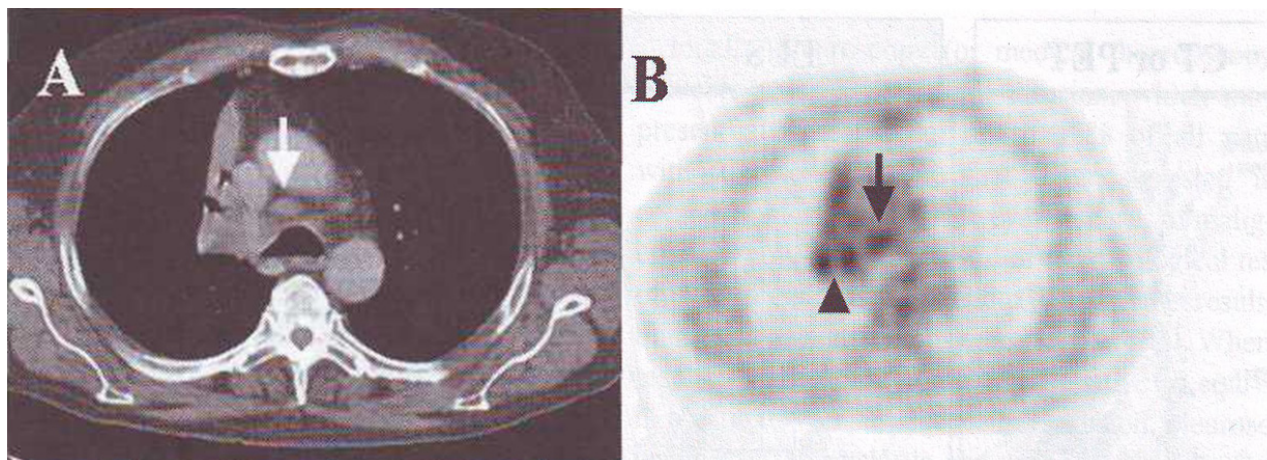


Рис. 2. (А) КТ-ПЭТ скан после индукционной химиотерапии у больного центральной формой рака верхней доли правого легкого с T2N2M0. Сохраняется увеличение лимфоузла на КТ. (В) на ПЭТ сохраняется повышенное накопление FDG в первичной опухоли (размерная стрелка) и в правых паратрахеальных лимфоузлах (стрелка).

Появление **эндоскопической ультрасонографии (ЭУС)** предоставило возможность изучения не только ультраструктуры бронхиальной стенки, но и улучшило точность взятия материала при ЧББ. При выполнении **пищеводной ультрасонографии (ПУС)** используется ЭХО-эндоскоп с адаптируемыми электронными датчиками 5, 7,5 или 10 МГц. Биопсийный катетер с иглой подается через рабочий канал эндоскопа, и через стенку пищевода под ЭХО контролем производится тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). При помощи данной методики особенно хорошо визуализируются ЛУ уровней 4L, 5 и 7 и в нижнем средостении уровней 8 и 9, согласно картографии ЛУ Mountain-Dressier [20] (рис. 3). Некоторые из этих уровней ЛУ (5, 8 и 9) считаются недоступными при бронхоскопии и медиастиноскопии. Считается, что чувствительность ПУС составляет 88 %, а специфичность 91%. Однако чаще метастатические ЛУ при раке легкого расположены в переднем средостении (уровень 4L, 4R или 2) являются недоступными для ПУС-ТАБ. В сравнении с ПЭТ методика ПУС-ТАБ имеет одинаковую чувствительность, но превышающую специфичность (100% против 72 %). При этом чувствительность и точность ПУС-ТАБ при ПЭТ-положительных средостенных ЛУ составляет 93 и 94% соответственно [21].

Эндобронхиальная ультрасонография (ЭБУС) в состоянии визуализировать средостенные ЛУ в переднем, среднем и нижнем средостении на уровнях как 2, 3, 4 и 7, так и ЛУ корня легкого (рис. 4). При этом диагностическая чувствительность методики ЧББ под контролем ЭБУС

составляет 89% [22]. Полученные данные при сравнении ЭБУС-ЧББ с обычной ЧББ свидетельствуют о преимуществе ЭБУС-ЧББ при оценке всех групп средостенных ЛУ за исключением равных диагностических возможностей при пункции бифуркационных лимфоузлов.

Изучение сонографической структуры бронхиальной стенки при центральной форме рака позволяет уточнить критерий T4 с чувствительностью до 89%, специфичностью 100 % и достоверностью – до 94 % [23].

И наконец, **плевроскопия** (или диагностическая торакоскопия) применяется у пациентов с плевральным выпотом, который наблюдается у 15% больных раком легкого. В этих случаях первым диагностическим шагом является торакоцентез. Однако в случаях злокачественного плеврита приблизительно только одна треть цитологических результатов исследований плевральной жидкости и приблизительно половина результатов слепой трепан-биопсии плевры оказываются положительными [24]. Таким образом, в случаях отрицательного цитологического результата у пациентов с плевральным выпотом следующим диагностическим шагом является торакоскопия под местной анестезией. Этот метод позволяет выполнять адекватную ревизию париетальной и висцеральной плевры, биопсию плевры и плевральный лаваж с чувствительностью более 90% и специфичностью 100% [24].

Инвазивное хирургическое стадирование Медиастиноскопия в течение многих лет является стандартом в определении метастатического поражения

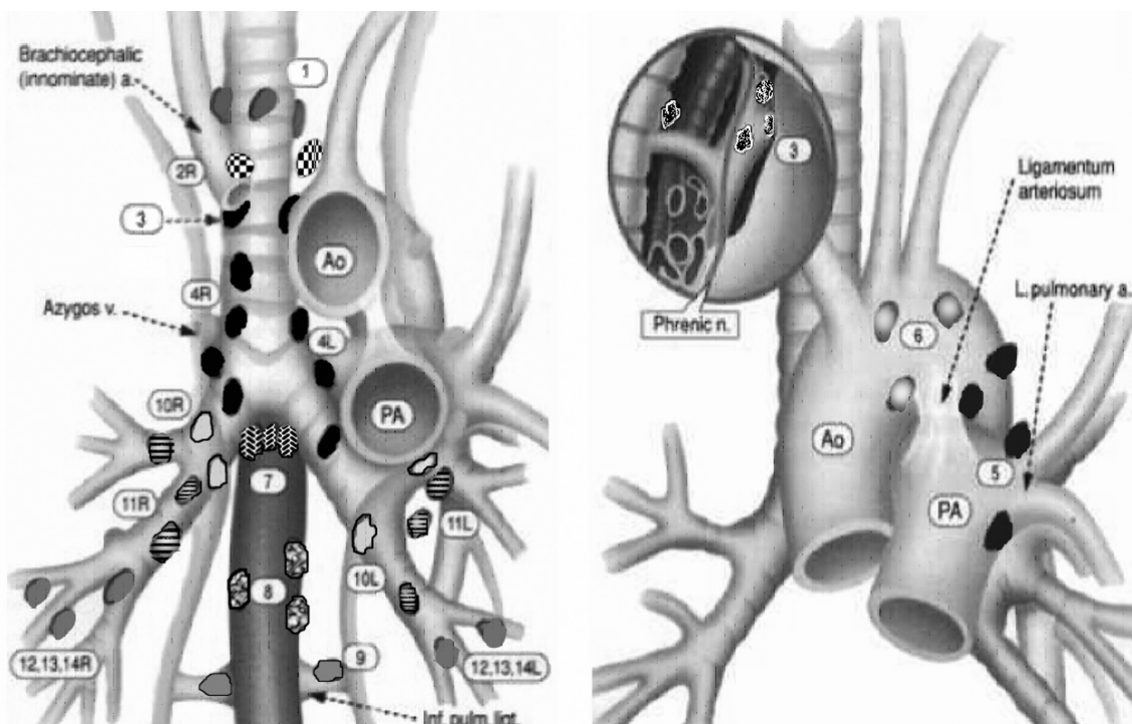


Рис. 3. Схема расположения регионарных лимфатических узлов, используемая для стадирования рака легкого (Mountain and Dresler, 1997). 1 – верхние медиастинальные, 2 – верхние паратрахеальные, 3 – превакулярные и ретротрахеальные, 4 – нижние паратрахеальные (трахеобронхиальные), 5 – субаортальные (аортопульмональное окно), 6 – парааортальные (восходящая аорта), 7 – бифуркационные, 8 – паразофальные, 9 – узлы легочной связки, 10 – корневые, 11 – междолевые, 12 – долевые, 13 – сегментарные, 14 – субсегментарные.

ЛУ средостения у больных НМРЛ. Описаны различные модификации этого метода. Чаще всего выполняется шейная медиастиноскопия через супрастернальный разрез под общей анестезией. Разведение тканей средостения позволяет получить доступ к претрахеальным, правым и левым паратрахеальным и верхней группе бифуркационных ЛУ (уровни 1, 2R, 4R, 2L, 4L, 7) (рис 3). При этом должно быть исследовано минимум по одному ЛУ из каждой группы [19].

Чувствительность шейной медиастиноскопии колеблется от 72 до 89%, со средним значением в 81% [25]. Подобные результаты частично объясняются тем фактом, что некоторые группы ЛУ (5, 6, 7 нижняя группа, 8 и 9) не доступны при шейной медиастиноскопии.

Остается открытым вопрос и о целесообразности выполнения медиастиноскопии в случаях отсутствия увеличенных ЛУ при КТ. При ретроспективной оценке 235 пациентов без КТ признаков увеличения ЛУ средостения у 47 больных (20 %) имелось поражение ЛУ, выявленное при шейной медиастиноскопии с многоуровневым поражением ЛУ в 16 и экстранодальным распространением у 21 больного [26]. Шейная медиастиноскопия может быть выполнена в амбулаторных условиях и, как сообщается, сопровождается очень низкой частотой осложнений и летальностью. Противопоказанием к выполнению шейной медиастиноскопии является непереносимость общей анестезии, выраженный кифоз и трахеостомия.

В некоторых случаях у пациентов с центральной формой опухоли медиастиноскопия может уточнить распространенность первичной опухоли (T-фактор), определить нерезектабельность вследствие выявленной инвазии крупных сосудов средостения. Следует отметить, что применение видеомедиастиноскопии позволяет улучшить визуализацию и привести к более точному стадированию.

Для оценки парааортальных и аортопульмональных лимфоузлов (уровни 5, 6) предложена также методика левосторонней парастернальной медиастиноскопии через второе межреберье, предложенная Chamberlain. Также описана методика расширенной медиастиноскопии, заключающаяся в выполнении через шейный доступ классической медиастиноскопии с последующим введением медиастиноскопа через шейный доступ выше

дуги аорты с оценкой ЛУ аортопульмонального окна. В опытных руках, чувствительность оказывается столь же высокой и достигает 81% [27]. Предложенная методика однако не получила широкого распространения вследствие высокого риска развития осложнений.

Повторная медиастиноскопия (ремедиастиноскопия) была предложена в качестве оценки индукционной терапии у пациентов с N2 – заболеванием. Снижение стадии после индукционной терапии у пациентов с N2 является важнейшим прогностическим фактором. Поэтому выполнение ремедиастиноскопии в последнее время получило широкое распространение.

Важнейшим современным инструментом в стадировании НМРЛ также являются **видеоассоциированные диагностические оперативные вмешательства** (ВДОВ). С внедрением спиральной КТ стало возможным определение контрлатеральных лимфоузлов, в диагностике которых ВДОВ приобретает особое значение. При помощи видеоассоциированной техники стала возможной и биопсия ЛУ нижнего средостения (7, 8, 9).

Использование видеоассоциированных диагностических оперативных вмешательств позволяет уточнить стадирование первичной опухоли и определить резектабельность.

Ремедиастиноскопия была предложена как инструмент для рестадирования ЛУ средостения после индукционной терапии у пациентов с N2 – заболеванием. Снижение стадии (downstaging) метастатически пораженных средостенных ЛУ является действительно важным прогностическим фактором, поскольку лишь в единичных случаях с остающимся N2 – поражением после индукционной терапии выполнение оперативного вмешательства может сопровождаться длительным выживанием. Поэтому торакальные хирурги все более часто сталкиваются с необходимостью выполнения ремедиастиноскопии. По мнению некоторых авторов, чувствительность и достоверность данного метода составляет 73 и 85% соответственно [28].

Таким образом, установление анатомической распространенности НМРЛ основывается на данных неинвазивного и инвазивного нехирургического стадирования, которое может быть дополнено инвазивным хирургическим стадированием в случаях планирования оперативного вмешательства.

Литература

1. *Denoiх P.F.* Tumor, node and metastasis (TNM) // Bull. Inst. Nat. Hyg. (Paris). – 1944. – Vol. 1. – P. 1-69.
2. *Sobin L.H., Wittekind C.L.* TNM classification of malignant tumors. 6th Ed. // New York: Wiley; 2002.
3. *Izbicki J.R., Thetter O., Karg O. et al.* Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. A prospective study // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1992. – Vol. 104. – P. 413-420.
4. *Bittner R.C., Felix R.* Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state-of-the-art // Europ. Respir. J. – 1998. – Vol. 11. – P. 1392-1404.
5. *Hierbolzer J., Luo L., Bittner R.C. et al.* MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 604-609.
6. *Tolozza E.M., Harpole L., McCrory D.C.* Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence // Chest. – 2003. – Vol. 123 (Suppl 1). – P. 137-146.

7. Vansteenkiste J., Bittner R., Izbicki J. et al. Co-workers of Working Group 2. Evolving techniques in the staging of lung cancer // *Europ. Respir. Review.* – 2002. – Vol. 12. – P. 141-155.
8. Webb W.R., Gatsouris S., Zerhouni E.A. et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group // *Radiology.* – 1991. – Vol. 178. – P. 705-713.
9. Gupta N.C., Rogers J.S., Graeber G.M. et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1918-1924.
10. Gould M.K., Kuschner W.G., Rydzak C.E. et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 879-892.
11. Birim O., Kappetein A.P., Stijnen T. et al. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 375-382.
12. Vansteenkiste J.F., Stroobants S.G. The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology // *Europ. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17. – P. 802-820
13. Fritscher-Ravens A., Bobuslavizki K.H., Brandt L. et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially respectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 442-451.
14. Lardinois D., Weder W., Hany T.F. et al. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography // *New Engl. U. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 2500-2507.
15. Lorent N., De Leyn P., Lievens Y. et al. Leuven Lung Cancer Group. Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year experience // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1645-1653.
16. Hellwig D., Graeter T.P., Ukena D. et al. Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 128. – P. 892-899.
17. Cerfolio R.J., Ojba B., Mukherjee S. et al. Positron emission tomography scanning with 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose as a predictor of response of neoadjuvant treatment for non-small cell carcinoma // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 125. – P. 938-944.
18. Hoekstra C., Smit E., Vansteenkiste J. et al. Prognostic relevance of early response to induction chemotherapy (1C) in locally advanced NSCLC by 18FDG positron emission tomography (PET) // [Abstract] *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 615A.
19. Detterbeck F.C., DeCamp M.M., Kohman L.J. et al. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 167-175.
20. Mountain C.F., Dresler C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging // *Chest.* – 1997. – Vol. 111. – P. 1718-1723.
21. Annema J.T., Hoekstra O.S., Smit E.F. et al. Towards a minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUS-FNA // *Lung. Cancer.* – 2004. – Vol. 44. – P. 53-60
22. Herth F.J., Becker H.D., Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 604-607.
23. Herth F.J., Becker H.D., Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 604-607.
24. Schoenfeld N., Loddenkemper R. European Respiratory Monograph. Pleural biopsy and thoracoscopy // *Europ. Respirat. Soc.* – 1998. – Vol. 9. – P. 135-152.
25. Toloza E.M., Harpole L., Detterbeck F. et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence // *Chest.* – 2003. – Vol. 123 (Suppl. 1). – P. 157-166.
26. De Leyn P., Vansteenkiste J., Cuypers P. et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* – 1997. – Vol. 12. – P. 706-712.
27. Freixinet Gilart J., Garcia P.G., de Castro F.R. et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70. – P. 1641-1643.
28. Lardinois D., Schallberger A., Betticher D. et al. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as videomediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 75. – P. 1102-1106.