



МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО: МЕТОДИКИ И ПРОБЛЕМЫ

В.С.Усачев*, Е.И.Смоленов, Ю.А.Рагулин

МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме

Рак легкого занимает одно из лидирующих мест в мире по показателю заболеваемости и смертности. Несмотря на усовершенствование диагностических процедур, все же большинство случаев данного заболевания диагностируется на распространенных и метастатических стадиях. В последние годы были зарегистрированы новые подходы к системному противоопухолевому лечению, которые являются основным методом лечения у пациентов с IIIB — IV стадией. В диагностике и стадировании рака легкого в настоящее время всё чаще используются минимально инвазивные методы забора тканей, такие как эндобронхиальное ультразвуковое исследование или эндоскопическое ультразвуковое исследование с игольчатой аспирацией, трансbronхиальная биопсия и трансторакальная КТ-контролируемая трепан-биопсия. В проведенном анализе литературы оцениваются данные методики по риску возникновения осложнений и возможности забора достаточного количества материала для морфологического исследования, необходимого для морфологического и молекулярно-генетического тестирования. Важно понимать, как небольшой объем биопсийного материала, полученного с помощью минимально инвазивных методик, обрабатывается и оценивается патоморфологами. Важным условием является получение достаточного количества клеточного или тканевого субстрата, позволяющее надежно установить злокачественность процесса, определить гистологический тип опухоли (аденокарцинома или плоскоклеточный рак), провести иммуногистохимическое, а также молекулярно-генетическое исследование для определения показаний к назначению таргетной иммунотерапии и выбору режима химиотерапии. Необходимо проведение максимально щадящей и предоставляющей достаточно большой объем ткани однократной процедуры. Метод получения материала должен подбираться индивидуально в зависимости от локализации патологического образования, состояния больного и возможностей клиники.

Ключевые слова:

рак легкого, стадирование, диагностика, минимально инвазивные методы, молекулярное тестирование, биопсия

Оформление ссылки для цитирования статьи

Усачев В.С., Смоленов Е.И., Рагулин Ю.А. Морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика рака легкого: методики и проблемы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(3): 51-62. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-5>

Для корреспонденции

Усачев Владимир Сергеевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: doc-vova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-0139>

SPIN: 1329-7915, AuthorID: 901529

Scopus Author ID: 57200716739

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 27.11.2019, Рецензия (1) 22.06.2020, Рецензия (2) 24.06.2020, Принята к печати 14.09.2020

MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF LUNG CANCER: METHODS AND PROBLEMS

V.S.Usachev*, E.I.Smolenov, Yu.A.Ragulin

A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center,
4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

Abstract

Lung cancer is one of the leading causes of death in the world. Despite improvements in diagnostic procedures, most cases of this disease are diagnosed at common and metastatic stages. In recent years, new approaches to systemic antitumor treatment have been registered, which are the main method of treatment in patients with stage IIIB-IV. The diagnosis and staging of patients with lung cancer in recent decades has increasingly relied on minimally invasive tissue sampling techniques, such as endobronchial ultrasound (EBUS) or endoscopic ultrasound (EUS) needle aspiration, transbronchial biopsy, and transthoracic image guided core needle biopsy. These modalities have been shown to have low complication rates, and provide adequate cellular material for pathologic diagnosis and necessary ancillary molecular testing. It is important to understand how a small amount of biopsy material obtained using minimally invasive techniques is processed and evaluated by pathologists. An important condition is obtaining a sufficient number of cell or tissue substrate, can reliably establish the malignant process, to determine the histologic tumor type (whether it's adenocarcinoma or squamous cell carcinoma), carry out the immunohistochemical and molecular genetic study to determine indications for the purpose of targeted, immunotherapy and the selection of chemotherapy regimen. It is necessary to conduct a single procedure that is as gentle as possible and provides a sufficiently large amount of tissue. The method of obtaining the material should be selected individually depending on the location of the pathological formation, the patient's condition and the capabilities of the clinic.

Keywords:

lung cancer, staging, minimally invasive, diagnostics, molecular testing, biopsy

For citation

Usachev V.S., Smolenov E.I., Ragulin Yu.A. Morphological and molecular genetic diagnosis of lung cancer: methods and problems. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(3): 51-62. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-5>

For correspondence

Vladimir S. Usachev – researcher of the department of radiation and surgical treatment of diseases of the thoracic region A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation
Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation
E-mail: doc-vova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-0139>
SPIN: 1329-7915, AuthorID: 901529
Scopus Author ID: 57200716739

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 27.11.2019, Review (1) 22.06.2020, Review (2) 24.06.2020, Accepted 14.09.2020

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого — одна из наиболее частых причин смертности онкологических больных. Среди морфологических форм наиболее часто встречаются немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) эпителиального происхождения, представленный преимущественно аденокарциномой и плоскоклеточным раком. Гораздо реже встречаются нейроэндокринные опухоли, в частности — мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). Большинство случаев рака легкого диагностируется на распространенных стадиях. До 2000-х годов решение о тактике лечебных мероприятий основывалось на дифференциальной диагностике только между мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легкого. Поэтому все диагностические мероприятия были направлены на получение небольшого по объёму образца опухолевой ткани для последующего простого гистологического исследования, которое вместе с неинвазивными методиками позволяло стадировать опухоль по классификации TNM. Представление о том, что НМРЛ не имеет гистологической варибельности (NOS), наряду с преимущественной диагностикой уже при распространенных стадиях, определяло разработку противораковых препаратов вплоть до 2000-х годов, в этот период в основу схем лекарственной паллиативной терапии НМРЛ IV стадии включали производные платины [1].

Потребность в разделении гистологических подтипов НМРЛ появилась после разработки новых химиопрепаратов (пеметрексед) и моноклональных антител (бевацизумаб), которые в зависимости от морфологического типа опухоли могли как улучшить результаты лечения, так и инициировать выраженные токсические реакции [2, 3]. Гистохимические и иммуногистохимические методы нашли широкое применение для дифференциальной диагностики аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого на основе материала, полученного при биопсии. В 2011 году Международной ассоциацией по изучению рака легкого, Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом (IASLC/ATS/ERS) были разработаны минимальные клинические рекомендации по иммуногистохимическому анализу НМРЛ. Опухоли, классифицируемые ранее как недифференцированные, теперь должны расцениваться как плоскоклеточный рак или аденокарцинома [4]. Эти изменения в настоящий момент определяют требования к диагностическим подходам, инструментам и дальнейшей их разработке [5].

В последнее десятилетие необходимость в методиках адекватного забора ткани возрастает, так как современные препараты для терапии НМРЛ требуют тщательной морфологической и геномной диагно-

стики с целью индивидуализации лечения. Известно, что рак — это гетерогенная группа злокачественных опухолей из эпителиальных тканей, характеризующихся склонностью к инфильтративному росту и метастазированию, аномальному росту сосудов, репликативной бессмертности клеток, их устойчивостью к цитотоксическим агентам, нарушению супрессоров роста и иммунного надзора, а также устойчивым пролиферативным сигналом [6]. Последнее особенно превалирует в подтипах НМРЛ. Устойчивый сигнал к пролиферативной активности обычно происходит из-за генетических мутаций в определенных онкогенах, которые кодируют работу тирозинкиназ. Три основных геномных события напрямую приводят к активации тирозинкиназ при НМРЛ: избыточная экспрессия или амплификация (увеличение числа копий того или иного гена), мутации (точечных или вставки/делеции), а также перестановок в парных генах (из-за сохранения или активации киназного домена в онкогенах) [7].

Таким образом, на сегодняшний день, остается актуальной проблема получения достаточного морфологического материала для проведения всех доступных молекулярно-генетических исследований при минимально-инвазивных методиках.

Современные препараты для таргетной терапии рака легкого и их мишени

Ингибиторы тирозинкиназ (TKIs) — молекулы небольших размеров, способные блокировать работу внутриклеточных киназ, были разработаны в качестве прецизионного (таргетного) метода лечения НМРЛ. С 2015 года определение мутаций генов ингибиторов эпидермального фактора роста (EGFR) и транслокаций ALK является наиболее часто используемым в диагностике рака легкого и определяющим подходы к лечению НМРЛ. Первое поколение препаратов — ингибиторов EGFR (гефитиниб и эрлотиниб) и второе поколение (афатиниб) в 3 фазах клинических исследований продемонстрировали большую эффективность, нежели традиционно используемые платиновые дуплеты в качестве первой линии терапии распространенных форм аденокарциномы легкого [8–10]. Также одобрено применение осимертиниба, препарата третьего поколения, специфичного к мутации EGFR-T790M, вызывающей резистентность к препаратам первой и второй линии.

Препарат кризотиниб, направленный на подавление активности тирозинкиназы ALK/MET/ROS1, изучен в клинических испытаниях при аденокарциномах с транслокацией ALK. Рандомизированные исследования 3 фазы подтвердили высокую эффективность кризотиниба по сравнению с химиотерапией в качестве второй линии (кризотиниб против доцетаксела или

пеметрекседа) и первой линии (кризотиниб против пеметрекседа и препаратов платины), для использования при данных типах опухолей [11–13]. Перед применением кризотиниба требуется верификация статуса перестановок в гене ALK. Также существует второе поколение ALK тирозинкиназ, разрешенное к применению при наличии кризотиниб-резистентных ALK-перестановок, и родственное соединение алектиниб (alectinib), также потенциально эффективное при данных формах мутаций. Остальные ингибиторы тирозинкиназ показывают различную эффективность и возможность применения при аденокарциномах легкого с иными генотипами.

Всё большую популярность набирает иммунотерапия рака легкого. Одним из перспективных её направлений является разработка терапевтических анти-PD-1 и анти-PD-L1 моноклональных антител, приводящих к реактивации специфического противоопухолевого иммунного ответа. Оценка уровня экспрессии молекул PDL1 рассматривается как потенциальный биомаркер прогноза эффективности и продолжительности лечения злокачественных новообразований, а также как предиктор ответа на анти-PD1/PDL1 иммунотерапию [14]. На сегодняшний день показали свою эффективность и применяются в лечении противоопухолевые средства: ниволумаб, пембролизумаб и атезолизумаб.

Стандартизация морфологической диагностики и современные подходы получения тканевого материала.

В связи с необходимостью в стандартизации использования морфологического материала на фоне постоянно меняющихся потребностей молекулярной диагностики рака легкого в 2013 году Всемирная ассоциация по изучению рака легкого (IASLC), Ассоциация по изучению молекулярной патологии (AMP) и Коллегия американских патологов (CAP) опубликовали минимальные рекомендации по молекулярным тестам для селекции пациентов на наличие EGFR и ALK-мутаций, являющихся наиболее часто применяемыми в настоящее время в онкологической практике [15]. Согласно данным рекомендациям, приоритет в диагностике отдается простому генетическому анализу драйверных онкогенов. В настоящий момент современные технические достижения позволяют проводить комплексное определение молекулярно-генетического профиля в ежедневной клинической практике, применяя различные наборы для секвенирования генов [16].

Таким образом, значительно выросла потребность в высококачественном патоморфологическом материале, что обуславливает необходимость полу-

чения тканей при современных мини-инвазивных методиках в объёмах, достаточных для последующего анализа.

Быстрота и качество постановки диагноза, своевременное стадирование опухоли при раке легкого определяются эффективностью диагностических мероприятий, включающих минимально необходимый комплекс процедур перед началом лечения. Идеальной является ситуация, когда одномоментно проводятся процедуры, предоставляющие биологический материал для диагностики, позволяя провести молекулярное тестирование, и устанавливающие степень распространенности опухоли для полноценного стадирования. Тем не менее, подобные процедуры не всегда могут быть проведены из-за индивидуальных особенностей пациента, несмотря на потребность в достаточном объёме ткани для текущих и последующих, цитологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований. Среди существующих методик наиболее распространены: медиастиноскопия, эндобронхиальное ультразвуковое исследование с трансbronхиальной биопсией (EBUS-TBNA), эндоскопическое ультразвуковое исследование (EUS) с тонкоигольной биопсией (FNA), традиционная бронхоскопия с тонкоигольной биопсией и компьютерно-томографическая тонкоигольная (CT-FNA) или кор-биопсия (CT-CNB) [17, 18].

Медиастиноскопия является хирургической процедурой, позволяющей исследовать верхние отделы средостения, а в ряде случаев и главные бронхи. Проводится под общей анестезией, с максимально выгнутой шеей через 2–3 сантиметровой разрез в яремной вырезке через поверхностную мышцу шеи. Для осмотра зоны интереса используется видеоподдержка. При визуализации сосудов и лимфатических узлов проводится тонкоигольная пункция. Чувствительность обычной медиастиноскопии оценивается около 78% со средним отрицательным прогностическим показателем 91% [19]. Видео-ассистированная медиастиноскопия имеет среднюю чувствительность 89%, со средним отрицательным прогностическим значением 92% [20]. Приблизительно в 3% случаев имеются различные осложнения процедуры, в том числе серьезные кровотечения, в 0,4% случаев требующие стернотомии. Показатели послеоперационной смертности составляют 0,5% [21].

Существует две технические методики медиастиноскопии, используемые для забора медиастинальных лимфоузлов: видео-ассистированная медиастиноскопия с лимфаденэктомией (VAMLA) и трансцервикальная расширенная лимфаденэктомия (TEMLA). Обе эти процедуры не являются широко используемыми, однако чувствительность методик приближается к 100% [22, 23].

В настоящее время ряд авторов высказывают мнение о незначительной роли VAMLA и TEMLA в рутинной практике для оценки регионарных лимфоузлов при раке легкого ввиду своей инвазивности, высокого риска осложнений по сравнению с одинаково информативными, но менее инвазивными процедурами: такими, как EBUS и EUS [24, 25]. Кроме того, VAMLA и TEMLA не представлены [26] или не рекомендуются к использованию ни в рамках клинических испытаний [27], ни в наиболее распространенных практических руководствах по стадированию рака легкого.

Эндоскопические техники исследования появились как процедуры выбора при диагностике и стадировании рака легкого [28]. Они более безопасны, и экономически выгодны, нежели медиастиноскопия. Риски осложнений невелики: частота возникновения пневмоторакса колеблется между 0,07% и 0,2% [29–31]. Процедуры, чаще всего, выполнимы в амбулаторных условиях. Несмотря на то, что не существует единых рекомендаций о том, какое количество пункций каждого лимфоузла необходимо выполнить, среднее значение, как правило, 3 подхода по 15 пункций, позволяющее в 95% случаев получить достаточное количество материала [32, 33].

Главной отличительной особенностью EUS является возможность осуществлять доступ к областям, расположенным вне средостения: правой доле печени, левому надпочечнику. С учетом преимуществ и недостатков EUS, оно рекомендуется в качестве дополнения к EBUS, так как совместное применение этих методик демонстрирует 91% чувствительности и 100% специфичности [34, 35].

Роль методов визуализации в диагностике рака легкого

Компьютерная томография (КТ) предоставляет подробную информацию об анатомическом расположении, локализации, форме, краях, плотности первичной опухоли, наличии экстраорганной инвазии, увеличении лимфоузлов, их расположении относительно окружающих структур. Однако радиологические методы обследования не дают специфичной информации и не могут быть использованы в качестве единственного основного диагностического подхода. Средняя чувствительность и специфичность КТ при исследовании медиастинальных лимфоузлов составляет 55% и 81% соответственно [36]. По данным мета-анализов, чувствительность КТ при НМРЛ составляет 51–64% [37]. Важно, что компьютерная томография используется при проведении тонкоигльной или кор-биопсии. Чувствительность и специфичность объединенных методик составляет 90% и 97% соответственно [38]. В то же время отмечаются осложнения, в том числе пневмоторакс (15%) и кли-

нически значимые кровотечения (1%) [39]. Факторами риска развития серьезных осложнений при трансторакальных пункциях являются эмфизема легких, малые размеры образования, глубокое проникновение иглы и её неоднократное введение. По этим причинам не принято использовать трансторакальную биопсию для диагностики поражения медиастинальных лимфоузлов.

В целом, стоит отметить развитие мини-инвазивных техник, позволяющих клинически и морфологически диагностировать рак легкого, что позволяет определять оптимальную тактику лечения: выбор химиотерапии или таргетных препаратов, облучения или хирургического вмешательства. Совместное применение двух и более методов диагностики позволяют проводить более точное и эффективное обследование пациентов [40]. В исследовании Farjah et al., отмечена корреляция между возрастающим числом мультимодальных обследований с повышением эффективности лечения и улучшением выживаемости пациентов независимо от стадии заболевания [41].

При использовании только радиологических методов обследования для стадирования рака легкого присутствует значительный процент ошибок, что может привести к тому, что от 15% до 40% пациентов не получают адекватной терапии [42–44]. По этой причине, визуальная диагностика должна быть дополнена цитологическим или гистологическим исследованием патологического очага. Недостаточная точность методов визуализации при оценке поражения регионарных лимфоузлов или их неверная трактовка, к сожалению, является распространённой причиной выбора неправильной тактики лечения и неблагоприятных исходов терапии рака легкого [45–47].

Важно понимать, как небольшой объём биопсийного материала, полученного с помощью минимально инвазивных методик, обрабатывается и оценивается патоморфологами. Необходимо достаточное количество клеточного или тканевого субстрата, позволяющее надежно установить злокачественность процесса, определить гистологический тип опухоли (аденокарцинома или плоскоклеточный рак), провести иммуногистохимическое, а также, по возможности, молекулярно-генетическое исследование для определения показаний к таргетной и иммунотерапии [48]. Объём информации, получаемый по результатам биопсий, в настоящий момент существенно возрос, что влечет за собой необходимость увеличения частоты их выполнения.

При трансбронхиальной биопсии и трансторакальной толстоигльной биопсии образований в легких можно получить информацию о структуре тканей, в частности, позволяющей дифференцировать инвазивную опухоль, карциному in-situ и т.д.. Аспираты,

полученные при EBUS-TBNA или EUS-FNA, часто недостаточно информативны в плане гистологической структуры несмотря на то, что берутся большие фрагменты ткани. Установление злокачественной природы образования при цитологическом исследовании, чаще всего, не вызывает затруднений. В отличие от биопсийного материала, который почти всегда фиксируется в формалине или заливается в парафиновые блоки, материал для цитологической диагностики может быть обработан и оценен несколькими способами, в том числе при прямой микроскопии. Согласно последним рекомендациям Всемирной организации здравоохранения по классификации рака легкого, морфологический материал, независимо от способа получения, предпочтительно отдавать на иммуногистохимический анализ, нежели по отдельности проводить гистологическое и цитологическое исследование для того, чтобы дифференцировать аденокарциному легкого от плоскоклеточного рака [49, 50].

В частности, в первую очередь проводится анализ на маркер аденокарциномы (как правило, фактор транскрипции TTF-1) и маркер плоскоклеточного рака (p63 или p40). При неудовлетворительных результатах проводится анализ второй линии маркеров аденокарциномы (Napsin-A) и плоскоклеточного рака (цитокератин 5/6). Иммуногистохимическая окраска муцикармином позволяет выявить наличие дифференцировки железистой ткани. При отрицательных результатах иммуногистохимического анализа необходимо дополнительно использовать клинические и радиологические методы обследования, особенно при подозрении на метастазы железистого рака в легкие [51].

Согласно последним рекомендациям CAP, IASLC и AMP необходимо проводить анализ рака легкого на

EGFR-мутации (методом ПЦР) и перестановок в гене ALK (при помощи FISH или иммуногистохимической окраски) [50]. Все чаще проводится анализ на KRAS-мутации и T790M, определяющие возникновение резистентности к ингибиторам тирозинкиназ. Также расширяется список и других мутаций, потенциально информативных при диагностике и лечении рака легкого. Вследствие этого, материал, получаемый при биопсиях, интенсивно используют, и его необходимое для анализа количество неуклонно возрастает [52–55]. Последние исследования показывают успешность молекулярного тестирования на уровне 46–95% при заборе материала с помощью малоинвазивных технологий [56–58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в связи с развитием рентгенологии, онкологии, генетики и фармакологии, потребность в различных видах морфологического анализа (гистологического, цитологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического) неуклонно возрастает. Необходимо проведение максимально щадящей и предоставляющей достаточно большой объем ткани однократной процедуры. Метод получения материала должен подбираться индивидуально в зависимости от локализации патологического образования, состояния больного и возможностей клиники.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [59].

Участие авторов:

Усачев В.С. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, научное редактирование, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи

Смоленов Е.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, научное редактирование.

Рагулин Ю.А. – научное редактирование, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Authors contribution:

Usachev V.S. – research concept and design, text writing, material processing, scientific editing, technical editing, bibliography design, illustration preparation, data collection, analysis and interpretation, surgery assistance, article preparation.

Smolenov E.I. – research concept and design, text writing, material processing, scientific editing.

Ragul'in Yu.A. – scientific editing, technical editing, bibliography design, illustration preparation.

Список литературы:

- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jan 10;346(2):92–98. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011954>
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542–2550. <https://doi.org/10.1056/nejmoa061884>

- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3543–51. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.0375>
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory

- Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc.* 2011 Sep;8(5):381–385. <https://doi.org/10.1513/pats.201107-042st>
5. Усачев В.С., Рагулин Ю.А., Силантьева Н.К. Сравнительная оценка методик трансторакальных биопсий в диагностике опухолей легких и средостения. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена.* 2016;5(5):11–14. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165511-14>
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
7. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014 May 21;311(19):1998–2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>
8. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):947–957. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810699>
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239–246. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
10. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327–3334. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.44.2806>
11. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1693–1703. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1006448>
12. Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn M-J, et al. Clinical Experience with Crizotinib in Patients with Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 10;33(17):1881–1888. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.0539>
13. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Nov 20;371(21):1963–1971. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406766>
14. Giroux Leprieur E, Dumenil C, Julie C, Giraud V, Dumoulin J, Labrune S, et al. Immunotherapy revolutionises non-small-cell lung cancer therapy: Results, perspectives and new challenges. *Eur J Cancer.* 2017;78:16–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.041>
15. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Jun;137(6):828–860. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0720-OA>
16. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2013 Nov;31(11):1023–1031. <https://doi.org/10.1038/nbt.2696>
17. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging 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):e211S–e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
18. Kramer H, Groen HJM. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg.* 2003 Aug;238(2):180–188. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000081086.37779.1a>
19. Park BJ, Flores R, Downey RJ, Bains MS, Rusch VW. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Sep;126(3):726–731. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)00748-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00748-7)
20. Kirschner PA. Cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin N Am.* 1996 Feb;6(1):1–20.
21. Urschel JD. Conservative management (packing) of hemorrhage complicating mediastinoscopy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Feb;6(1):9–12.
22. Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)—technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb;21(2):348–351. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(01\)01125-3](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(01)01125-3)
23. Kuzdzal J, Zieliński M, Papla B, Szlubowski A, Hauer Ł, Nabiątek T, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy — the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Mar;27(3):384–390; discussion 390. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.12.008>
24. Zieliński M, Szlubowski A, Kołodziej M, Orzechowski S, Laczynska E, Pankowski J, et al. Comparison of endobronchial ultrasound and/or endoesophageal ultrasound with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy for staging and restaging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013 May;8(5):630–636. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e318287c0ce>
25. Kuzdzal J, Zieliński M, Papla B, Urbanik A, Wojciechowski W, Narski M, et al. The transcervical extended mediastinal lymphadenectomy versus cervical mediastinoscopy in non-small cell lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Jan;31(1):88–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.10.026>
26. Kuźdżał J, Warmus J, Grochowski Z. Optimal mediastinal staging in non-small cell lung cancer: what is the role of TEMPLA and VAMLA? *Lung Cancer.* 2014 Oct;86(1):1–4. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.015>
27. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Ra-

- mi-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 May;45(5):787–798. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028>
28. Steinfurt DP, Liew D, Conron M, Hutchinson AF, Irving LB. Cost-benefit of minimally invasive staging of non-small cell lung cancer: a decision tree sensitivity analysis. *J Thorac Oncol*. 2010 Oct;5(10):1564–1570. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3181e8b2e6>
29. Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1156–1164. <https://doi.org/10.1183/09031936.00097908>
30. Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, et al. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the AQUIRE registry. *Chest*. 2013 Apr;143(4):1044–1053. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0350>
31. VanderLaan PA, Wang HH, Majid A, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): an overview and update for the cytopathologist. *Cancer Cytopathol* 2014;122(8):561–576. <https://doi.org/10.1002/cncy.21431>
32. Folch E, Santacruz J, Machuzak M, Gildea T, Majid A. Safety and Efficacy of EBUS-Guided TBNA Through the Pulmonary Artery: A Preliminary Report. *CHEST*. 2011 Oct 23;140(4):600A. <https://doi.org/10.1378/chest.1119000>
33. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2007 Feb;131(2):539–548. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1437>
34. Chang KJ, Erickson RA, Nguyen P. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest Endosc*. 1996 Nov;44(5):568–572.
35. Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*. 2008 Feb 6;299(5):540–546. <https://doi.org/10.1001/jama.299.5.540>
36. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest*. 2013 Mar;143(3):825–839. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0960>
37. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s — meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999 Nov;213(2):530–536.
38. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, 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 Dec 2;139(11):879–892. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-11-200311180-00013>
39. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of 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):e142S–e165S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2353>
40. Силантьева Н.К., Петросян А.П., Шавладзе З.Н., Усачева А.Ю., Рагулин Ю.А., Усачев В.С. Одиночные очаги и образования легких: эффективность динамической КТ при дифференциальной диагностике. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(5):18–26. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-5-18-26>
41. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 2;155(3):137–144. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00003>
42. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepere E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Nov 24;304(20):2245–2252. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1705>
43. Farjah F, Flum DR, Ramsey SD, Heagerty PJ, Symons RG, Wood DE. Multi-modality mediastinal staging for lung cancer among medicare beneficiaries. *J Thorac Oncol*. 2009 Mar;4(3):355–363. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e318197f4d9>
44. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):178S–201S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1360>
45. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*. 2005 Dec;80(6):2051–2056. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.06.071>
46. Osarogiagbon RU, Yu X. Mediastinal lymph node examination and survival in resected early-stage non-small-cell lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Thorac Oncol*. 2012 Dec;7(12):1798–806. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31827457db>
47. Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, Wu JT. Objective review of mediastinal lymph node examination in a lung cancer resection cohort. *J Thorac Oncol*. 2012 Feb;7(2):390–396. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31823e5e2d>
48. Darling GE, Dickie AJ, Malthaner RA, Kennedy EB, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2011 Dec;18(6):e304–e310. <https://doi.org/10.3747/co.v18i6.820>
49. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1240–1242. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000663>
50. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and

cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 May;137(5):668–684.

<https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0263-RA>

51. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. p40 (Δ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2012 Mar;25(3):405–415.

<https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.173>

52. Schneider F, Smith MA, Lane MC, Pantanowitz L, Dacic S, Otori NP. Adequacy of core needle biopsy specimens and fine-needle aspirates for molecular testing of lung adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2015 Feb;143(2):193–200.

<https://doi.org/10.1309/AJCPMY8UI7WSFSYY>

53. Coley SM, Crapanzano JP, Saqi A. FNA, core biopsy, or both for the diagnosis of lung carcinoma: Obtaining sufficient tissue for a specific diagnosis and molecular testing. *Cancer Cytopathol.* 2015 May;123(5):318–326. <https://doi.org/10.1002/cncy.21527>

54. Wang S, Yu B, Ng CC, Mercorella B, Selinger CI, O'Toole SA, et al. The suitability of small biopsy and cytology specimens for EGFR and other mutation testing in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2015 Apr;4(2):119–125.

<https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.05>

55. Vanderlaan PA, Yamaguchi N, Folch E, Boucher DH, Kent MS, Gangadharan SP, et al. Success and failure rates of tumor genotyping techniques in routine pathological samples with

non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2014 Apr;84(1):39–44. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.013>

56. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, Berry LD, Dias-Santagata D, Wistuba II, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol.* 2015 May;10(5):768–777.

<https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000516>

57. van der Heijden EHFM, Casal RF, Trisolini R, Steinfors DP, Hwangbo B, Nakajima T, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration.* 2014;88(6):500–517.

<https://doi.org/10.1159/000368857>

58. Reynolds JP, Tubbs RR, Minca EC, MacNamara S, Almeida FA, Ma PC, et al. EGFR mutational genotyping of liquid based cytology samples obtained via fine needle aspiration (FNA) at endobronchial ultrasound of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2014 Nov;86(2):158–163.

<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.09.003>

59. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск.* 2017;26(2):26–40.

<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40>

References:

1. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jan 10;346(2):92–98. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011954>

2. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542–2550. <https://doi.org/10.1056/nejmoa061884>

3. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3543–51. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.0375>

4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc.* 2011 Sep;8(5):381–385.

<https://doi.org/10.1513/pats.201107-042st>

5. Usachev VS, Ragulin YuA, Silantyeva NK. Comparative assessment of transthoracic biopsy procedures in the diagnosis of pulmonary and mediastinal tumors. *Oncology. Journal named after P.A. Herzen.* 2016;5(5):11–14. (In Russian).

<https://doi.org/10.17116/onkolog20165511-14>

6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646–674.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

7. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014 May 21;311(19):1998–2006.

<https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>

8. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):947–957.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa0810699>

9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239–246.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)

10. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327–3334.

<https://doi.org/10.1200/jco.2012.44.2806>

11. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG,

- et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1693–1703. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1006448>
12. Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn M-J, et al. Clinical Experience with Crizotinib in Patients with Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 10;33(17):1881–1888. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.0539>
13. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Nov 20;371(21):1963–1971. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406766>
14. Giroux Leprieur E, Dumenil C, Julie C, Giraud V, Dumoulin J, Labrune S, et al. Immunotherapy revolutionises non-small-cell lung cancer therapy: Results, perspectives and new challenges. *Eur J Cancer.* 2017;78:16–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.041>
15. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Jun;137(6):828–860. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0720-OA>
16. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2013 Nov;31(11):1023–1031. <https://doi.org/10.1038/nbt.2696>
17. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging 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):e211S–e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
18. Kramer H, Groen HJM. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg.* 2003 Aug;238(2):180–188. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000081086.37779.1a>
19. Park BJ, Flores R, Downey RJ, Bains MS, Rusch VW. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Sep;126(3):726–731. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)00748-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00748-7)
20. Kirschner PA. Cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin N Am.* 1996 Feb;6(1):1–20.
21. Urschel JD. Conservative management (packing) of hemorrhage complicating mediastinoscopy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Feb;6(1):9–12.
22. Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)—technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb;21(2):348–351. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(01\)01125-3](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(01)01125-3)
23. Kuzdzal J, Zieliński M, Papla B, Szlubowski A, Hauer Ł, Nabiątek T, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy — the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Mar;27(3):384–390; discussion 390. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.12.008>
24. Zielinski M, Szlubowski A, Kołodziej M, Orzechowski S, Laczynska E, Pankowski J, et al. Comparison of endobronchial ultrasound and/or endoesophageal ultrasound with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy for staging and restaging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013 May;8(5):630–636. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e318287c0ce>
25. Kuzdzal J, Zieliński M, Papla B, Urbanik A, Wojciechowski W, Narski M, et al. The transcervical extended mediastinal lymphadenectomy versus cervical mediastinoscopy in non-small cell lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Jan;31(1):88–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.10.026>
26. Kuźdzał J, Warmus J, Grochowski Z. Optimal mediastinal staging in non-small cell lung cancer: what is the role of TEMPLA and VAMLA? *Lung Cancer.* 2014 Oct;86(1):1–4. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.015>
27. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 May;45(5):787–798. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028>
28. Steinfurt DP, Liew D, Conron M, Hutchinson AF, Irving LB. Cost-benefit of minimally invasive staging of non-small cell lung cancer: a decision tree sensitivity analysis. *J Thorac Oncol.* 2010 Oct;5(10):1564–1570. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3181e8b2e6>
29. Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):1156–1164. <https://doi.org/10.1183/09031936.00097908>
30. Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, et al. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the AQUIRE registry. *Chest.* 2013 Apr;143(4):1044–1053. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0350>
31. VanderLaan PA, Wang HH, Majid A, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): an overview and update for the cytopathologist. *Cancer Cytopathol* 2014;122(8):561–576. <https://doi.org/10.1002/cncy.21431>
32. Folch E, Santacruz J, Machuzak M, Gildea T, Majid A. Safety and Efficacy of EBUS-Guided TBNA Through the Pulmonary Artery: A Preliminary Report. *CHEST.* 2011 Oct 23;140(4):600A. <https://doi.org/10.1378/chest.1119000>
33. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2007 Feb;131(2):539–548. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1437>

34. Chang KJ, Erickson RA, Nguyen P. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest Endosc.* 1996 Nov;44(5):568–572.
35. Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA.* 2008 Feb 6;299(5):540–546. <https://doi.org/10.1001/jama.299.5.540>
36. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest.* 2013 Mar;143(3):825–839. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0960>
37. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s — meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999 Nov;213(2):530–536.
38. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, 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 Dec 2;139(11):879–892. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-11-200311180-00013>
39. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of 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):e142S–e165S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2353>
40. Silanteva NK, Petrosian AP, Shavlazde ZN, Usacheva AYU, Ragulin YuA, Usache VS. Solitary pulmonary nodules: effectiveness of dynamic CT in the differential diagnosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2017;16(5):18–26. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-5-18-26>
41. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med.* 2011 Aug 2;155(3):137–144. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00003>
42. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Descheppe E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010 Nov 24;304(20):2245–2252. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1705>
43. Farjah F, Flum DR, Ramsey SD, Heagerty PJ, Symons RG, Wood DE. Multi-modality mediastinal staging for lung cancer among medicare beneficiaries. *J Thorac Oncol.* 2009 Mar;4(3):355–363. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e318197f4d9>
44. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep;132(3 Suppl):178S–201S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1360>
45. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg.* 2005 Dec;80(6):2051–2056. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2005.06.071>
46. Osarogiagbon RU, Yu X. Mediastinal lymph node examination and survival in resected early-stage non-small-cell lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Thorac Oncol.* 2012 Dec;7(12):1798–806. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31827457db>
47. Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, Wu JT. Objective review of mediastinal lymph node examination in a lung cancer resection cohort. *J Thorac Oncol.* 2012 Feb;7(2):390–396. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31823e5e2d>
48. Darling GE, Dickie AJ, Malthaner RA, Kennedy EB, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2011 Dec;18(6):e304–e310. <https://doi.org/10.3747/co.v18i6.820>
49. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1240–1242. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000663>
50. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 May;137(5):668–684. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0263-RA>
51. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rehkman N. p40 (Δ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2012 Mar;25(3):405–415. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.173>
52. Schneider F, Smith MA, Lane MC, Pantanowitz L, Dacic S, Ohori NP. Adequacy of core needle biopsy specimens and fine-needle aspirates for molecular testing of lung adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2015 Feb;143(2):193–200. <https://doi.org/10.1309/AJCPMY8UI7WSFSYY>
53. Coley SM, Crapanzano JP, Saqi A. FNA, core biopsy, or both for the diagnosis of lung carcinoma: Obtaining sufficient tissue for a specific diagnosis and molecular testing. *Cancer Cytopathol.* 2015 May;123(5):318–326. <https://doi.org/10.1002/cncy.21527>
54. Wang S, Yu B, Ng CC, Mercorella B, Selinger CI, O'Toole SA, et al. The suitability of small biopsy and cytology specimens for EGFR and other mutation testing in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2015 Apr;4(2):119–125. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.05>
55. Vanderlaan PA, Yamaguchi N, Folch E, Boucher DH, Kent MS, Gangadharan SP, et al. Success and failure rates of tumor genotyping techniques in routine pathological samples with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2014 Apr;84(1):39–44. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.013>
56. Sholl LM, Aisner DL, Varela-Garcia M, Berry LD, Dias-Santagata D, Wistuba II, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol.* 2015 May;10(5):768–777. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000516>

57. Van der Heijden EHF, Casal RF, Trisolini R, Steinfors DP, Hwangbo B, Nakajima T, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration*. 2014;88(6):500–517. <https://doi.org/10.1159/000368857>
58. Reynolds JP, Tubbs RR, Minca EC, MacNamara S, Almeida FA, Ma PC, et al. EGFR mutational genotyping of liquid based cytology samples obtained via fine needle aspiration (FNA) at endobronchial ultrasound of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2014 Nov;86(2):158–163. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.09.003>
59. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk*. 2017;26(2):26–40. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40>

Информация об авторах:

Усачев Владимир Сергеевич* – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-0139>, SPIN: 1329-7915, AuthorID: 901529, Scopus Author ID: 57200716739

Смоленов Евгений Игоревич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Рагулин Юрий Александрович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-9248>, SPIN: 6453-6594, AuthorID: 696041, ResearcherID: L-5417-2016, Scopus Author ID: 55463680700

Information about authors:

Vladimir S. Usachev* – researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-0139>, SPIN: 1329-7915, AuthorID: 901529, Scopus Author ID: 57200716739

Evgeny I. Smolenov – researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Yury A. Ragulin – Cand. Sci. (Med.), researcher of the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-9248>, SPIN: 6453-6594, AuthorID: 696041, ResearcherID: L-5417-2016, Scopus Author ID: 55463680700