

УДК 616-006.04:616.24-006.-089

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12\(30\)-895-904](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-12(30)-895-904)

**Верещако Роман Іванович** доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології, Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, бульвар Тараса Шевченка,13, м. Київ, 01601, <https://orcid.org/0000-0002-5706-6823>

**Земсков Сергій Володимирович** доктор медичних наук, професор, проректор з наукової роботи та інновацій, Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, бульвар Тараса Шевченка,13, м. Київ, 01601, <https://orcid.org/0000-0002-5039-1324>

**Петренко Василь Іванович** доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології, Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, бульвар Тараса Шевченка,13, м. Київ, 01601, <https://orcid.org/0000-0002-5450-308X>

**Іванчов Павло Васильович** доктор медичних наук, професор, завідувач кафедра хірургії №3, Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, бульвар Тараса Шевченка,13, м. Київ, 01601, <https://orcid.org/0000-0001-6201-4203>

## **ВПЛИВ ШИЙНОЇ МЕДІАСТИНОСКОПІ НА ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ РАКУ ЛЕГЕНЬ**

**Анотація.** Онкологічні захворювання залишаються грізною проблемою сьогодення. Незважаючи на сучасний рівень розвитку медицини та методів лікування, злоякісні хвороби займають друге місце серед причин смертності у світі. Рак легень є одним із найнебезпечніших видів раку в усьому світі, саме він є причиною більшості смертей від онкологічної патології. Хвороба є досить загрозлива, оскільки, щорічно, в Україні рівень захворюваності та смертності зростає. Мета цього наукового огляду – провести аналіз епідеміологічної тенденції, сучасних досягнень в діагностиці та лікування недрібноклітинного раку легень.

Рання діагностика та оптимальне лікування значно знижують кількість летальних випадків у хворих, що страждають недрібноклітинним раком легень. Згідно даних сучасної літератури своєчасне виявлення цього захворювання може врятувати, тобто вилікувати, приблизно 31% хворих. Однак рак легень часто діагностується на пізній стадії – III, IV. У таких випадках лише 2-8% пацієнтів можуть пережити 5 років при відповідному лікуванні. Головними причинами невчасної діагностики є, як правило,

відсутність симптоматики на початкових стадіях та відсутність високоспецифічних маркерів. Золотим стандартом діагностики раку легень, до теперішнього часу, залишається комп'ютерна томографія. Однак головним недоліком цього дослідження є відсутність морфологічної верифікації. В межах сучасних підходів щодо лікування, молекулярне тестування стає все більш важливим, оскільки численні біомаркери стають специфічними мішенями для діагностики у хворих на рак легень. Проте для виконання імуногістохімічних та молекулярних досліджень необхідно виконати забір достатньої кількості гістологічного матеріалу. Малоінвазивні методи (фібробронхоскопія, торакаскопія, ендоскопічна тонкогolgкова аспірація під контролем ультразвукового датчика, трансторакальна голкова біопсія) не завжди спроможні виконати забір необхідної кількості морфологічного матеріалу. Часто рак легень метастазує у лімфатичні вузли кореня легень та медіастинальні лімфовузли. У таких випадках доцільно виконувати шийну медіастиноскопію. Виконання шийної медіастиноскопії дозволяє точно встановити причину збільшення лімфатичних вузлів середостіння, у тому числі неспецифічні та специфічні зміни тканини лімфатичних вузлів; верифікувати діагноз та виконати забір достатньої кількості матеріалу для виконання імуногістохімічного та молекулярного досліджень, що дозволяє обрати оптимальний метод лікування.

В статті описується діагностичний метод медіастиноскопія, а також її роль у морфологічній верифікації лімфовузлів та вибору необхідної тактики лікування залежно від стадії процесу (хірургічне втручання, променева терапія, системна хіміотерапія й персоналізована молекулярно-цільова терапія), що збільшує загальну виживаність хворих на рак легень.

**Ключові слова:** медіастиноскопія, рак легень, оперативне лікування, хіміотерапія, лімфовузли.

**Vereshchako Roman Ivanovych** Doctor of Medicine Professor, Bogomolets National Medical University, Department of Oncology, Head of department 13, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601, <https://orcid.org/0000-0002-5706-6823>

**Zemskov Serhii Volodymyrovych** Doctor of Medicine Professor, Bogomolets National Medical University, Vice-Rector for Research and Innovations, 13, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601, <https://orcid.org/0000-0002-5039-1324>

**Petrenko Vasily Ivanovich** Doctor of Medicine Professor, Bogomolets National Medical University, Department of Phthysiology and Pulmonology, Head of department 13, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601, <https://orcid.org/0000-0002-5450-308X>

**Ivanchov Pavlo Vasyliovych** Doctor of Medicine Professor, Bogomolets National Medical University, Department of Surgery №3, Head of department 13, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601, <https://orcid.org/0000-0001-6201-4203>

## IMPACT OF CERVICAL MEDIASTINOSCOPY ON THE CHOICE OF OPTIMAL TREATMENT LUNG CANCER

**Abstract.** Oncological diseases remain a pressing issue of today. Despite the modern advanced level of medicine, malignant diseases rank second among the causes of mortality worldwide. Lung cancer is one of the most dangerous types of cancer globally; it is the leading cause of oncological mortality. The disease is quite menacing, as annually in Ukraine, the incidence and mortality rates are on the rise. The goal of this scientific review is to conduct an analysis of the epidemiological trend, modern achievements in the diagnosis, and treatment options of non-small cell lung cancer.

Early diagnosis and optimal treatment choice significantly reduce the mortality in patients suffering from non-small cell lung cancer. According to modern authors, timely detection of this disease can save, or cure, approximately 31 percent of patients. However, lung cancer is often diagnosed at its late stages - III and IV. In such cases, only 2-8 percent of patients can survive during 5 years, with appropriate treatment. The delayed diagnosis is mainly related to the absence of symptoms in the initial stages, and lack of highly specific markers.

Computed tomography has always been a golden standard for diagnosing lung cancer. However, the main drawback of this method is the absence of morphological verification. Within modern treatment approaches, molecular testing is becoming increasingly important, as numerous biomarkers become specific targets for diagnosing lung cancer. Nevertheless, to conduct immune-histochemical and molecular research, an adequate amount of histological material is required. Minimally invasive methods (bronchoscopy, thoracoscopy, endoscopic fine-needle aspiration under ultrasound, transthoracic needle biopsy) are sometimes useless for obtaining a sufficient amount of morphological material.

Lung cancer often metastasizes to the lymph nodes of the lung hilum and mediastinum. In such cases, cervical mediastinoscopy is advisable. Cervical mediastinoscopy allows for precise diagnosis of the cause of mediastinal lymph node enlargement, including non-specific and specific lymph node tissue changes. The method is used to verify the diagnosis and obtain sufficient material for immune-histochemical and molecular studies, which provides for the optimal treatment method choice.

The article describes the procedure of mediastinoscopy and its role in morphological verification of lymph nodes, as well as the selection of the treatment strategy regarding the stage (surgical intervention, radiation therapy, systemic chemotherapy, and personalized molecular-targeted therapy), which enhances the overall survival of lung cancer patients.

**Keywords:** mediastinoscopy, lung cancer, surgical treatment, chemotherapy, lymph nodes.

**Постановка проблеми.** Згідно канцер реєстру в Україні у 2020 році зляжкісні пухлини органів дихання було виявлено у 8222 чоловіків, а також

2129 випадків осіб жіночої статі [1]. У 2022 році захворюваність на злоякісні новоутворення легень в Україні становила 40,5 на 100 тис населення [2]. В структурі пухлинних захворювань людини рак легень посідав друге місце в Україні та багатьох країнах Європи і світу. За даними ВООЗ, щорічно у світі від онкологічних захворювань помирає близько 10 мільйонів людей, із цієї кількості смертність від раку легень становить понад 1,8 мільйона осіб. Злоякісні захворювання забирають життя у кожного шостого жителя планети [3].

Показник 5-річної виживаності людей, які страждають на рак легень, виглядає доволі погано і становить лише 15% навіть у країнах з найбільш прогресивною медициною. Залежно від географічних особливостей, щорічно реєструється від 5,3 до 99,7 нових випадків раку легень на 100 000 осіб. Частота захворюваності серед чоловіків у 6-10 разів перевищує рівень захворюваності серед жінок. За даними Miranda-Filho A. та Bousema J. [4-5], найпоширенішою причиною розвитку раку легень є хронічний вплив тютюнового диму. На пацієнтів, які не палять, припадає лише 10-15% випадків. Навіть у таких розвинених країнах як Сполучені Штати Америки у 2012 році діагностували рак легень в 1,8 мільйона людей, з яких 1,6 мільйона померли [6]. Тобто представлені показники підкреслюють значущість вивчення цієї теми.

Також сполуки, пов'язані із промисловими процесами й несприятливими екологічними умовами, відіграють важливу роль в етіології й поширенні раку легень. Однак велика кількість онкогенних факторів, які сприяють трансформації нормальних клітин епітелію легень в злоякісні, все ж призводять до утворення пухлин не більш ніж у 10-20% випадків.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Рівень захворюваності органів респіраторної системи в різних областях України дуже різна. Найбільш поширені онкологічні захворювання легень в Кіровоградській, Чернігівській, Херсонській, Київській, Донецькій і Запорізькій областях. У Волинській, Рівненській і Закарпатській рак легень зустрічається найрідше. Серед інших країн рак легень частіше спостерігається в США, Великобританії, Канаді, Угорщині, Польщі, Хорватії та Росії. У перерахованих країнах ця злоякісна пухлина займає перше місце серед онкологічної смертності. Населення країн Азії та Африки, зокрема Танзанії, Нігерії, Судану, рідко хворіє на рак легень. У державах з низьким рівнем життя чоловіча частка хворих у 5-7 разів перевищує жіночу. Найчастіше рак легень зустрічається у людей віком 50-70 років.

Рак легень характеризується швидким метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли та інші органи. У більше ніж 20% пацієнтів діагностується рак легень місцево-розповсюдженої форми (III стадії) [7]. У таких випадках завжди виникають протиріччя щодо правильної діагностики та лікування [8].

**Мета статті** – на основі зібраної сучасної наукової медичної літератури за останні 5 років проаналізувати доцільність виконання шийної

медіастиноскопії у хворих на рак легень, а також обґрунтувати важливий вплив цього методу діагностики на вибір тактики лікування.

**Виклад основного матеріалу.** За клініко-анатомічною класифікацією рак легень поділяється на центральний та периферичний. Більшість авторів [9-10] схилиються до думки, що центральна форма раку зустрічається частіше, її виявляють у близько 80% випадків. Периферичні карциноми легень становлять близько 20% від загального числа пухлин. Рак легень не має характерних патогномонічних симптомів, тобто він не характеризується специфічними симптомами. Як правило, рак легень розвивається безсимптомно. Однак Kozower В. вказує [11], що одним із найпоширеніших симптомів раку легень є кашель, що виникає внаслідок обструкції дихальних шляхів пухлиною. Одним із грізних симптомів раку легень є кровохаркання, що рідко буває масивним, і найчастіше проявляється прожилками крові в мокроті. Існує безліч факторів що сприяють розвитку раку легень. До групи ризику належать: завязаті курці, старше 40 років; люди з хронічною обструктивною хворобою легень; люди сімейний анамнез яких був обтяжений онкологічною патологією будь-якої локалізації; особи, які зазнають впливу респіраторних канцерогенів (особливо азбесту й радону). Такі особи повинні підлягати регулярному рентгенологічному дослідженню. Численні міжнародні рекомендації пропонують безліч методів лікування раку легень, але вибір тактики безпосередньо залежить від гістологічного типу, розповсюдження і стадії захворювання. Особливе місце у визначенні стадії раку легень займає морфологічне вивчення лімфовузлів середостіння. Провідним методом оцінки медіастинальних лімфатичних вузлів залишається медіастиноскопія. Це діагностична методика, що дозволяє візуально оглянути середостіння, виконати біопсію лімфатичних вузлів середостіння, кореня легень з мінімальною травматизацією. Однак виконання медіастиноскопії доречне при збільшених лімфовузлах середостіння у хворих на рак легень. Тобто, якщо комп'ютерна томографія органів грудної клітки не виявляє лімфатичних вузлів середостіння та кореня легень, що мають більше 1 см у діаметрі, то ймовірність статусу - N2 є досить низькою. Саме тому науковцями було визнано недоцільним виконувати медіастиноскопію, перед хірургічним лікуванням, пацієнтам у яких лімфатичні вузли середостіння не збільшені [12]. В інших випадках, якщо на комп'ютерній томографії виявлено збільшені лімфовузли середостіння, то необхідне проведення медіастиноскопії для встановлення або спростування статусу - N2, N3 [13], що суттєво вплине на вибір тактики лікування.

За даними Wiesel O. та Verdial F. [14-15], діагностика та лікування хворих на недрібноклітинний рак легень є однією із актуальніших і найскладніших проблем клінічної онкології, що пов'язано зі специфікою цієї пухлини: недрібноклітинний рак легень має найвищий рівень смертності серед усіх злоякісних новоутворень. Окрім цього, недрібноклітинний рак

легень є малочутливий до медикаментозної терапії. Морфологічно він є гетерогенним, що включає аденокарциному, плоскоклітинний рак і недиференційовану карциному (великоклітинний рак, змішаноклітинний рак, бронхоальвеолярний рак). Оскільки методи лікування таких форм раку принципово не відрізняються, їх об'єднали в одну групу – недрібноклітинний рак легень. Єдиним радикальним методом лікування недрібноклітинного раку легень залишається хірургічне втручання, але воно ефективне лише для пацієнтів на ранніх (початкових) стадіях захворювання. Проте, за даними ряду авторів [16-17], лише 10-30% хворих на рак легень є операбельними.

Незважаючи на постійне вдосконалення хірургічних та онкологічних методик, п'ятирічна виживаність пацієнтів, яким було виконано радикальну операцію, все ще становить 25–30% [18]. Причина в тому, що в багатьох хворих на момент обстеження вже є віддалені мікрометастази, які неможливо виявити неінвазивними методами діагностики. Тому у більшості випадків хірургічне лікування, за показаннями, слід комбінувати з променевою та/або системною медикаментозною терапією. Завдяки застосуванню медіастиноскопії можливо оцінити морфологічний стан лімфатичних вузлів, визначити стадію процесу й обрати необхідний метод терапії. Провідне місце займає медіастиноскопії у діагностиці місцево-розповсюдженого раку легень, оскільки III стадії потребує мультимодальних підходів до лікування та залишається предметом протиріч і сьогодні. Чітке морфологічне вивчення лімфатичних вузлів середостіння у хворих на місцево-розповсюджений недрібноклітинний рак легень дозволяє персоналізовано обрати метод чи методи лікування та покращує загальну 5-річну виживаність. Проведені множинні дослідження [8,19,20] щодо вибору оптимального методу лікування місцево-розповсюдженого (IIA стадія) недрібноклітинного раку легень свідчать про актуальність проблеми. Однак достовірно відомо, що індивідуальний підхід до лікування значно зменшує смертність. Більшість метааналізів довели, що при одиничних медіастинальних матастазах (N2) недрібноклітинного раку легень, схема лікування - неоад'ювантна хіміотерапія з подальшим радикальним хірургічним втручанням та ад'ювантною хіміотерапією покращує показник загальної 5-річної виживаність у порівнянні з хіміопроменевою терапією [19,20,21]. Проте у випадках множинних уражень медіастинальних вузлів (N2) достовірної різниці між хірургічним та хіміопроменевим лікуванням хворих на недрібноклітинний рак легень не виявлено. Щодо N3- статусу, то доведено, що хірургічне втручання має значно гірші показники виживаності у порівнянні з системною та променевою терапією [21,22,23].

**Висновки.** Отже, виконання шийної медіастиноскопії дозволяє: точно встановити причину збільшення лімфатичних вузлів середостіння, включаючи неспецифічні й специфічні зміни тканини лімфатичних вузлів у хворих на рак легень, виконати забір достатньої кількості матеріалу для

виконання морфологічного, імуногістохімічного та молекулярного досліджень. Медіастиноскопія дозволяє встановити точну стадію рака легень та вибрати оптимальну тактику подальшого лікування. Вивчивши данні сучасної літератури можливо зробити висновок, що медіастиноскопія займає провідне місце у діагностиці місцево-розповсюдженого рака легень, дозволяє обрати оптимальний метод/методи лікування. Таким чином відіграє важливу роль у покращенні показників виживаності.

### **Література:**

1. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., Гулак, Л. О., & Куценко, Л. Б. (2022). Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. А. Ф. Шипко (Ред.), Бюлетень Національного канцер-реєстру України, 23
2. Ryzhov A, Bray F, Ferlay J, et al. Recent cancer incidence trends in Ukraine and short-term predictions to 2022. *Cancer Epidemiol.* 2020;65:101663. doi:10.1016/j.canep.2019.101663
3. Bousema J.E., Dijkgraaf M.G.W., van der Heijden E.H.F.M., Verhagen A.F.T.M., Annema J.T., van den Broek F.J.C.; MEDIAStrial study group. Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2023. № 5. Pp. 220. doi: 10.1200/JCO.22.01728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018653/>
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [published online ahead of print, 2021 Apr 5]. *Int J Cancer.* 2021;10.1002/ijc.33588. doi:10.1002/ijc.33588
5. Miranda-Filho A., Piñeros M., Bray F. The descriptive epidemiology of lung cancer and tobacco control: a global overview 2018. *Salud Publica Mex.* 2019. 61(3), 219-229. doi: 10.21149/10140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31276337/>
6. Bousema J.E., Dijkgraaf M.G.W., van der Heijden E.H.F.M., Verhagen A.F.T.M., Annema J.T., van den Broek F.J.C.; MEDIAStrial study group. Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2023. № 5. Pp. 220. doi: 10.1200/JCO.22.01728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018653/>
7. Kim J., Lee H., Huang B.W. Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening. *Am Fam Physician.* 2022. № 1:105(5). Pp. 487-494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35559635/>
8. Rusch V.W. Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016; 37(5):727-735. doi:10.1055/s-0036-1592112
9. Zhao Y, Wang W, Liang H, et al. The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(6):1866-1875. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.11.024
10. Atanasov Mitev M., Dosev Obretenov E., Georgiev Valchev D. Localization and shape of stenoses in central lung carcinoma - Sensitivity and precision of MDCT VB and FB. *Acta Clin Croat.* 2020. 59(2), 252-259. doi: 10.20471/acc.2020.59.02.08. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456112/>
11. Sanz-Santos J., Almagro P., Malik K., Martinez-Cambor P., Caro C., Rami-Porta R. Confirmatory Mediastinoscopy after Negative Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration for Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022. № 19(9). Pp. 1581-1590. doi: 10.1513/AnnalsATS.202111-1302OC. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35348446/>
12. Kozower B.D. Commentary: Invasive mediastinal staging for patients with lung cancer-We need to do better! *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019. № 158(4). Pp. 1230-1231. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.05.015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31235358/>
13. Fibla JJ, Molins L, Simon C, Perez J, Vidal G. The yield of mediastinoscopy with respect to lymph node size, cell type, and the location of the primary tumor. *J Thorac Oncol.* 2006; 1(5):430-433.

13. Bousema J.E., Aarts M.J., Dijkgraaf M.G.W., Annema J.T., van den Broek F.J.C. Trends in mediastinal nodal staging and its impact on unforeseen N2 and survival in lung cancer. *Eur Respir J*. 2021. № 1; 57(4). Pp. 200. doi: 10.1183/13993003.01549-2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008940/>
14. Wiesel O., Kaufman D., Caplan-Shaw C., Shaw J. Perspective and practice patterns of mediastinal staging among thoracic surgeons. *J Thorac Dis*. 2022. № 14(10). Pp. 3727-3736. doi: 10.21037/jtd-22-183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36389296/>
15. Verdial F.C., Berfield K.S., Wood D.E., Mulligan M.S., Roth J.A., Francis D.O., Farjah F. Safety and Costs of Endobronchial Ultrasound-Guided Nodal Aspiration and Mediastinoscopy. *Chest*. 2020. № 157(3). Pp. 686-693. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605700/>
16. Santos Silva J., Costa A.R., Calvino P. Cervical mediastinoscopy: Safety profile, feasibility and diagnostic accuracy in a decade in a single center. *Pulmonology*. 2019. № 25(2). Pp. 119-120. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.01.004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30792171/>
17. Xiao R., Li Y., Zhao H., Li X., Wang X., Wang J. The value of mediastinoscopy in N staging of clinical N2 lung cancer. *Mediastinum*. 2019. № 11(3). Pp. 23. doi: 10.21037/med.2019.05.03. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35118251/>
18. Dickhoff C, Otten RHJ, Heymans MW, Dahele M. Salvage surgery for recurrent or persistent tumour after radical (chemo)radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918804150. Published 2018 Oct 5. doi:10.1177/1758835918804150
19. Watanabe SI, Nakagawa K, Suzuki K, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(12):1112-1118. doi:10.1093/jjco/hyx147
20. Ng T. Commentary: Maintaining Surgical Presence in the Treatment of Lung Cancer With N2 Disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;33(1):217-218. doi:10.1053/j.semtcvs.2020.09.019
21. Xu Z, Xing P, Ma D, Zhu Y, Ying J, Li J. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2019;22(2):111-117. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.06
22. Sepesi B, Zhou N, William WN Jr, et al. Surgical outcomes after neoadjuvant nivolumab or nivolumab with ipilimumab in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(5):1327-1337. doi:10.1016/j.jtcvs.2022.01.019
23. Smith A, Wali A, Montes A, et al. Salvage pulmonary resection in stages IIIb-IV lung cancer after treatment with immune checkpoint inhibitors case series and literature review. *J Surg Oncol*. 2022;125(2):290-298. doi:10.1002/jso.26691

### References:

1. Fedorenko, Z. P., Sumkina, O. V., Horokh, E. L., Gulak, L. O., & Kutsenko, L. B. (2022). Cancer in Ukraine, 2020–2021. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. A. F. Shipko (Ed.), *The National Chancer Register of Ukraine*, 23
2. Ryzhov A, Bray F, Ferlay J, et al. Recent cancer incidence trends in Ukraine and short-term predictions to 2022. *Cancer Epidemiol*. 2020;65:101663. doi:10.1016/j.canep.2019.101663
- Bousema J.E., Dijkgraaf M.G.W., van der Heijden E.H.F.M., Verhagen A.F.T.M., Annema J.T., van den Broek F.J.C.; MEDIASTrial study group. Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2023. № 5. Pp. 220. doi: 10.1200/JCO.22.01728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018653/>
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview [published online ahead of print, 2021 Apr 5]. *Int J Cancer*. 2021;10.1002/ijc.33588. doi:10.1002/ijc.33588



4. Miranda-Filho A., Piñeros M., Bray F. The descriptive epidemiology of lung cancer and tobacco control: a global overview 2018. *Salud Publica Mex.* 2019. 61(3), 219-229. doi: 10.21149/10140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31276337/>
5. Bousema J.E., Dijkgraaf M.G.W., van der Heijden E.H.F.M., Verhagen A.F.T.M., Annema J.T., van den Broek F.J.C.; MEDIASTrial study group. Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2023. № 5. Pp. 220. doi: 10.1200/JCO.22.01728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018653/>
6. Kim J., Lee H., Huang B.W. Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening. *Am Fam Physician.* 2022. № 1:105(5). Pp. 487-494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35559635/>
7. Rusch V.W. Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016; 37(5):727-735. doi:10.1055/s-0036-1592112
8. Zhao Y, Wang W, Liang H, et al. The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(6):1866-1875. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.11.024
9. Atanasov Mitev M., Dosev Obretenov E., Georgiev Valchev D. Localization and shape of stenoses in central lung carcinoma - Sensitivity and precision of MDCT VB and FB. *Acta Clin Croat.* 2020. 59(2), 252-259. doi: 10.20471/acc.2020.59.02.08.. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456112/>
10. Sanz-Santos J., Almagro P., Malik K., Martinez-Camblor P., Caro C., Rami-Porta R. Confirmatory Mediastinoscopy after Negative Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration for Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022. № 19(9). Pp. 1581-1590. doi: 10.1513/AnnalsATS.202111-1302OC. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35348446/>
11. Kozower B.D. Commentary: Invasive mediastinal staging for patients with lung cancer-We need to do better! *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019. № 158(4). Pp. 1230-1231. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.05.015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31235358/>
12. Fibla J.J., Molins L, Simon C, Perez J, Vidal G. The yield of mediastinoscopy with respect to lymph node size, cell type, and the location of the primary tumor. *J Thorac Oncol.* 2006; 1(5):430-433.
13. Bousema J.E., Aarts M.J., Dijkgraaf M.G.W., Annema J.T., van den Broek F.J.C. Trends in mediastinal nodal staging and its impact on unforeseen N2 and survival in lung cancer. *Eur Respir J.* 2021. № 1; 57(4). Pp. 200. doi: 10.1183/13993003.01549-2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008940/>
14. Wiesel O., Kaufman D., Caplan-Shaw C., Shaw J. Perspective and practice patterns of mediastinal staging among thoracic surgeons. *J Thorac Dis.* 2022. № 14(10). Pp. 3727-3736. doi: 10.21037/jtd-22-183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36389296/>
15. Verdial F.C., Berfield K.S., Wood D.E., Mulligan M.S., Roth J.A., Francis D.O., Farjah F. Safety and Costs of Endobronchial Ultrasound-Guided Nodal Aspiration and Mediastinoscopy. *Chest.* 2020. № 157(3). Pp. 686-693. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605700/>
16. Santos Silva J., Costa A.R., Calvinho P. Cervical mediastinoscopy: Safety profile, feasibility and diagnostic accuracy in a decade in a single center. *Pulmonology.* 2019. № 25(2). Pp. 119-120. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.01.004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30792171/>
17. Xiao R., Li Y., Zhao H., Li X., Wang X., Wang J. The value of mediastinoscopy in N staging of clinical N2 lung cancer. *Mediastinum.* 2019. № 11(3). Pp. 23. doi: 10.21037/med.2019.05.03. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35118251/>
18. Dickhoff C, Otten R.H.J, Heymans M.W, Dahele M. Salvage surgery for recurrent or persistent tumour after radical (chemo)radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918804150. Published 2018 Oct 5. doi:10.1177/1758835918804150

19. Watanabe SI, Nakagawa K, Suzuki K, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2017;47(12):1112-1118. doi:10.1093/jjco/hyx147
20. Ng T. Commentary: Maintaining Surgical Presence in the Treatment of Lung Cancer With N2 Disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;33(1):217-218. doi:10.1053/j.semtcvs.2020.09.019
21. Xu Z, Xing P, Ma D, Zhu Y, Ying J, Li J. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2019;22(2):111-117. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.06
22. Sepesi B, Zhou N, William WN Jr, et al. Surgical outcomes after neoadjuvant nivolumab or nivolumab with ipilimumab in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;164(5):1327-1337. doi:10.1016/j.jtcvs.2022.01.019
23. Smith A, Wali A, Montes A, et al. Salvage pulmonary resection in stages IIIb-IV lung cancer after treatment with immune checkpoint inhibitors case series and literature review. *J Surg Oncol.* 2022;125(2):290-298. doi:10.1002/jso.26691