
МЕДИЦИНА

УДК 615.7:612.1:612.015.2:616.24-006.6

**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ
В ЛЕЧЕНИИ РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**

© 2012 г. П.А. Анистратов, Ю.Н. Лазутин, С.А. Зинькович, Г.З. Сергостьянц, С.З. Карташов,
С.Г. Чилингарянц, А.В. Чубарян

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
14 линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037,
rnioi@list.ru

Rostov Research Cancer Institute,
14 line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnioi@list.ru

Цель настоящего исследования – оценка переносимости и влияния на иммунный статус радикально оперированных больных немелкоклеточным раком легкого нового метода интраоперационной химиоиммунотерапии. Пилотные результаты лечения 20 пациентов свидетельствуют об удовлетворительной переносимости и позитивном влиянии на иммунный статус. Дальнейшее изучение эффективности этого метода как компонента комплексной терапии ранних стадий немелкоклеточного рака легкого представляется перспективным.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, иммунотерапия.

The purpose of this study was to evaluate the tolerability and effects on the immune status of patients with radically resection of non-small cell lung cancer new method of intraoperative chemoimmunotherapy. Pilot results treatment of twenty patients indicate a satisfactory tolerability and positive impact on the immune status. Further study of the effectiveness of this method as a component of the complex treatment of early-stage non-small cell lung cancer is promising.

Keywords: non-small cell lung cancer, chemotherapy, immunotherapy.

Рак легкого остается наиболее частой причиной смерти от онкологических заболеваний в индустриально развитых странах. В конце 90-х гг. XX в. принято разделение рака легкого на два основных морфологических типа: мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Несмотря на непрерывное стремление улучшить выживаемость больных НМРЛ, достичь удовлетворительных отдаленных результатов не удается. Даже при ранних стадиях НМРЛ среди пациентов, которым было проведено радикальное хирургическое лечение, возврат заболевания часто определяет клинические результаты. В США, Канаде и европейских странах послеоперационная 5-летняя выживаемость при IA и IB стадиях НМРЛ варьируется от 72 до 46 % [1, 2]. В Японии этот показатель колеблется от 83 до 60 % [3, 4]. В России она составляет 64–65 % [5, 6].

В течение длительного времени хирургическое вмешательство считалось методом выбора и стандартом лечения больных с I–IIIA стадиями НМРЛ. Тем не менее несколько недавних крупных рандомизированных исследований продемонстрировали улучшение общей выживаемости радикально оперированных больных НМРЛ, которым проводилась адъювантная химиотерапия (ХТ) платиносодержащими режимами. С целью выявления лечебных возможностей для достижения лучших результатов у группы больных, которым наиболее показано назначение адъювантной ХТ, были собраны и объединены индивидуальные данные 4 584 больных из 5 исследований (ALPI,

ANITA, BLT, IALT и JBR10), предпринятых после 1995 г. Медиана наблюдения – 5,1 года. Установлено, что 5-летняя общая выживаемость статистически достоверно лучше на 4,2 % ($p < 0,005$) в группе больных, получивших ХТ. Эффективность лечения зависела от стадии заболевания: IA стадия HR – 1,41; IB стадия HR – 0,93; II стадия HR – 0,83 и III стадия HR – 0,83. Таким образом, адъювантная ХТ улучшает результаты лечения большинства больных с II и III стадиями НМРЛ. Представленные данные поддерживают мнение о том, что данное лечение не приносит пользы пациентам с I, особенно с IA, стадией заболевания. Эффективность платиносодержащих схем не зависит от значительной степени от комбинации химиопрепаратов: винорельбин HR = 0,80, этопозид/винка-алкалоиды HR = 0,93 или митомицин C HR = 0,98 [7].

Скромные результаты адъювантной ХТ, хотя и ставшей в 2004 г. стандартом лечения, привели к росту интереса к исследованиям по неоадъювантной ХТ. Наиболее крупное многоцентровое исследование преследовало цель изучить, как неоадъювантная ХТ платиносодержащими режимами может улучшить результаты лечения больных операбельным НМРЛ вне зависимости от стадии заболевания. 519 пациентов из 70 научных центров Великобритании, Нидерландов, Германии и Бельгии были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – 261 больной, которым проведено только оперативное лечение, и 2-я группа – 258 пациентов, которым перед операцией проведено 3 курса платиносодержащей ХТ. Плоскоклеточная карцинома

установлена в 50 % наблюдений. Распределение по стадиям: IA ст. – 17 %, IB ст. – 45, IIA ст. – 3, IIB ст. – 29, IIIA ст. – 7 %. Схема MVP (митомидин С+винбластин+цисплатин) проведена 12 % пациентов; MС (митомидин С+ифосфамид +цисплатин) – 7; NC (винорельбин+цисплатин) – 45; TC (доцетаксел+карбоплатин) – 12 и GP (гемцитабин+цисплатин) – 25 %. Выполнимость лечения была удовлетворительной – 76 % пациентов получили все 3 курса ХТ. Отмечены хорошие непосредственные результаты: полная регрессия – 4 %, частичная – 45, только в 2 % наблюдений прогрессирование, что позволило пересмотреть стадию заболевания в сторону уменьшения почти у 20 % больных. Не отмечено влияния проведенной ХТ на ход оперативного вмешательства, уровень послеоперационных осложнений и качество жизни. Тем не менее не получено доказательств увеличения безрецидивной и общей выживаемости. Кроме того, у пациентов 2-й группы отмечено более частое метастазирование в головной мозг [8].

Представленные данные со всей очевидностью свидетельствуют об отсутствии явных преимуществ того или иного подхода. В связи с этим первичной целью другого крупного исследования стало определение оптимального времени проведения ХТ с использованием двух режимов: GP (гемцитабин 1 250 мг на м² в 1 и 8-й дни+цисплатин 75 мг на м² в 1-й день с интервалом между циклами 3 недели) и TC (паклитаксел 200 мг на м² + карбоплатин AUC = 6 в 1-й день с интервалом между циклами 3 недели). Всего включено 528 больных с IA-II стадиями НМРЛ, которые были рандомизированы на 4 группы: группа А – 2 курса GP + 2 курса GP для ответивших на лечение + операция; группа В – 2 курса GP+операция+2 курса GP для ответивших на лечение; группа С – 2 курса TC+2 курса TC для ответивших на лечение+операция; группа Д – 2 курса TC+операция+2 курса TC для ответивших на лечение. Непосредственные результаты продемонстрировали, что изменение размеров опухолей и количества морфологически полных регрессий не имело различий в зависимости от количества курсов предоперационной ХТ. Число пациентов, получивших 3 или 4 курса, было больше в группах, когда ХТ проводилась до операции. Предварительные результаты показали, что обе схемы эффективные и достаточно безопасные; степень морфологического ответа на лечение предполагает, что 2 курса неoadьювантной ХТ также эффективны, как и четыре; интенсивность дозы была выше в группах, где ХТ проводилась до операции, по сравнению с периоперационной ХТ [9].

Концепция интраоперационного химиотерапевтического «зонтика» с целью предотвращения гематогенной диссеминации во время осуществления хирургического приема на пораженном опухолью органе была предложена Ю.С. Сидоренко. Экспериментальные исследования и последующее клиническое применение в лечении больных НМРЛ показали обоснованность такого подхода [10]. Однако проблема повышения эффективности интраоперационного лекарственного лечения, обеспечения его безопасности и определения показаний к его применению явно недостаточно исследована.

Биологическая активность интерлейкина-2 (ИЛ-2) реализуется через взаимодействие с рецепторами клеточной поверхности. ИЛ-2-рецепторы обнаружены биохимическими методами на Т-, В- и НК-клетках и макрофагах. Немедленные последствия взаимодействия ИЛ-2 с ИЛ-2-рецепторами проявляются в виде пролиферации Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток и моноцитов, повышении цитотоксической активности Т-клеток и НК-клеток, усилении миграции клеток, продукции цитокинов, повышении лимфотока. Имеются веские аргументы в поддержку представления о том, что ИЛ-2 служит хемотаксическим фактором, привлекающим мононуклеарные клетки к очагам повреждения. На основании вышеизложенного становится очевидным, что ИЛ-2 представляет собой центральное звено в регуляции иммунного ответа, влияя на созревание и развитие Т-лимфоцитов, естественных киллеров, других циркулирующих мононуклеарных клеток. Продукция цитокина тонко регулируется, и существует система его быстрой элиминации.

ИЛ-2 быстро выводится из кровеносной циркуляции после в/в введения. За быстрым клиренсом ИЛ-2 с периодом полужизни (Т 1/2) 7–13 мин следует более продолжительный период с Т 1/2, равным 60–80 мин. После подкожного введения относительно постоянные уровни ИЛ-2 в сыворотке крови сохраняются до 8 ч, но они значительно ниже, чем после внутривенной инфузии. Считается, что после однократного введения небольшой дозы ИЛ-2 в картине периферической крови развивается лимфопения, которая при инфузионном или многократном болюсном введении приобретает глубокий и стойкий характер. Данное явление связано с интенсивным выходом лимфоцитов из сосудистого русла в межтканевое периваскулярное пространство или «краевым стоянием» мононуклеарных клеток периферической крови. После отмены введения ИЛ-2 в течение 24–36 ч возникает лимфоцитоз «отмены», при этом количество лимфоцитов в периферической крови увеличивается в 20–70 раз от их исходного значения. Выраженность реакции отмены носит дозозависимый характер. В месте с быстрым развитием лимфопении в течение 15–20 мин после завершения внутривенного введения ИЛ-2 происходит резкое уменьшение количества НК-клеток и их предшественников – больших гранулярных лимфоцитов в периферической крови. Количество их восстанавливается через 72 ч после отмены препарата. Таким образом, как внутривенное, так и подкожное введение ИЛ-2 вызывает перемещение мононуклеарных клеток периферической крови из микроциркуляторного русла в межтканевое пространство. В отличие от Т- и НК-клеток для популяции В-клеток не отмечено возникновение описанного выше феномена «отмены». Также введение ИЛ-2 не оказывает заметного влияния на количество нейтрофилов периферической крови, хотя часто наблюдается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Результатом системного введения ИЛ-2 является повышение в сыворотке крови уровней многих цитокинов, включая ФНО-альфа, ИНФ-гамма, ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ, ГМ-КСФ.

Показано, что фармакодинамические эффекты рИЛ-2 зависят от дозы, пути, методики и схемы вве-

дения. Двумя из наиболее заслуживающих внимания являются синдром повышенной сосудистой проницаемости (СПСП) и лимфоидной инфильтрации, наблюдаемой во многих органах и тканях. Механизм развития СПСП заключается в активации эндотелиальных клеток с продукцией провоспалительных цитокинов. СПСП характеризуется быстрым выведением низкомолекулярных транспортных белков плазмы крови из сосудистого русла, что подтверждается исчезновением из кровотока меченного радиоактивной меткой альбумина. Клиническими проявлениями развернутого СПСП являются артериальная гипотензия, олигурия, увеличение массы тела, отек легких. При использовании высоких доз ИЛ-2 увеличение массы тела на 5 % от исходной величины отмечается в 71 % наблюдений. С избыточной задержкой жидкости связывают развитие полиорганных расстройств. Дозолимитирующим при введении высоких доз ИЛ-2 является токсическое действие на сердечно-сосудистую систему и легкие. После прекращения введения препарата перераспределение жидкости быстро разрешается, обычно в течение 3–4 дней [11].

Можно предположить, что интраоперационное применение ИЛ-2 позволит мобилизовать циркулирующие опухолевые клетки в периваскулярном пространстве с одновременным цитотоксическим воздей-

ствием на них эффекторов иммунной системы, цито- статиков и цитокинов.

Цель исследования – разработать методику интраоперационной химиоиммунотерапии, оценить её переносимость и влияние на иммунный статус.

Материалы и методы

В исследование включено 60 радикально оперированных больных с IB–IIIA стадиями НМРЛ, находившихся на лечении в торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии с января 2010 г. по июнь 2011 г. Средний возраст – 62 года (51–73); мужчин – 53 (88,4 %), женщин – 7 (11,6 %). Аденокарцинома имела место в 34 (56,6 %) наблюдениях, плоско-клеточная карцинома – в 26 (43,4 %); IB стадия – 35 (58,3 %) пациентов, II стадия – 20 (33,3 %), IIIA стадия – 5 (8,4 %). Основную группу проспективных наблюдений составили 20 больных, которым была проведена интраоперационная химиоиммунотерапия по описанной ниже оригинальной методике; контрольная группа – 40 пациентов, которым проводилось лечение в соответствии с существующими современными международными стандартами. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп представлена в табл. 1, из которой видно, что существенных различий пациенты сравниваемых групп не имели.

Таблица 1

Распределение больных обеих групп по основным прогностическим критериям, абс. (%)

Характеристика	Хирургическое лечение+интраоперационная иммунохимиотерапия, n=20	Хирургическое лечение, n = 40	Характеристика обеих групп, n = 60
Возраст средний, лет	60	64	62
Интервал	52–71 год	51–73 года	51–73 года
50–59 лет	10(50)	19 (47,5)	29 (48,4)
60 и старше	10(50)	21 (52,5)	31 (51,6)
Пол			
мужской	17(85)	36(90)	53(88,3)
женский	3(15)	4(10)	7(11,6)
PS ECOG			
0	11(55)	17(42,5)	28(46,6)
1	7(35)	20(50)	27(45)
2	2(10)	3(7,5)	5(8,3)
Критерий T			
T1	–	4(10)	4(6,6)
T2	15(75)	24(60)	39(65)
T3	5(25)	12(30)	17(28,4)
Критерий N			
N0	18(90)	31(77,5)	49(81,6)
N1–2	2(10)	9(22,5)	11(18,4)
Критерий G			
G1	4(20)	7(17,5)	11(18,3)
G2	13(62,7)	29(72,5)	42(70)
G3	3(15%)	4(10)	7(11,7)
Стадии TNM			
1B	14(70)	21(52,5)	35(58,3)
2	5(25)	15(37,5)	20(33,3)
3A	1(5)	4(10)	5(8,4)
Пневмонэктомия	7(35)	16(40)	23(38,3)
Лобэктомия	11(55)	21(52,5)	32(53,3)
Сублобарные резекции	2(10)	3(7,5)	5(8,4)
Тип гистологий			
плоскоклеточный	9(45)	17(42,5)	26(43,4)
аденокарцинома	11(55)	23(57,5)	34(56,6)

За больными с IB стадией в послеоперационном периоде проводилось наблюдение. Пациентам основной и контрольной групп со II стадией НМРЛ проводилось 2 курса, а больным с IIIA стадией – 3 курса адьювантной ХТ. При аденокарциноме лечение по схеме СЕ (карбоплатин-АУС-6 в 1-й день + вепезид 100 мг/м² в 1, 3 и 5-й дни с интервалом между курсами 3 недели), при плоскоклеточной карциноме – по GC (гемцитабин 1200 мг/м² в 1 и 8-й дни + карбоплатин-АУС-6 в 1-й день с интервалом 3 недели).

Иммунологические исследования проводили на 4–5-й день после операции. Для оценки состояния Т-лимфоцитов проводили их выделение из периферической крови в градиенте фико-верографина с последующим осаждением средой 199. Общее содержание Т-лимфоцитов в крови определяли в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана. Субпопуляционный состав исследовали иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных

антител к рецепторам CD 4, CD 8 и CD 16 фирмы «Сорбент» (Москва).

Функциональную активность Т-лимфоцитов исследовали в реакции бластной трансформации, оценивая как спонтанную, так индуцированную митогенами (ФГА, Кон А, ЛПС) бластную трансформацию. Содержание в крови больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) определяли методом Киндзельского – Бутенко.

Для корректного анализа функциональных расстройств и токсических проявлений в раннем послеоперационном периоде, предоперационном периоде нами тщательно изучена фоновая патология (табл. 2), так как по определению фоновым заболеванием принято считать нозологическую единицу, этиологически и патогенетически не связанную с основным заболеванием, но способствующую неблагоприятному течению основного заболевания, повышая риск развития тяжелых осложнений.

Таблица 2

Распределение больных обеих групп по характеру сопутствующей патологии, абс. (%)

Фоновые заболевания	Основная группа	Контрольная группа
ИБС, нарушение ритма и проводимости	4 (20)	3 (7,5)
ИБС, постинфарктный кардиосклероз	3 (15)	5 (12,5)
Артериальная гипертензия	8 (40)	13 (32,5)
Хроническая обструктивная болезнь легких	12 (60)	22 (55)
Язвенная болезнь	2 (10)	3 (7,5)
Эрозивный гастродуоденит	3 (15)	4 (10)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	2 (10)	2 (5)

Таким образом, в основной группе по одному фоновому заболеванию имели 5 (25 %) больных, по два – 6 (30 %), по четыре – 3 (15 %), по пять – 1 (5 %); в контрольной по одному фоновому заболеванию – 5 (12,5 %), по два – 7 (17,5 %), по три – 4 (10 %), по четыре – 3 (7,5 %) и по пять – 2 (5 %). Очевидно, что в основной группе фоновая патология наблюдалась чаще, но по количеству сочетанных фоновых заболеваний различий не выявлено.

Результаты

Хирургические осложнения наблюдались у 5 (25 %) пациентов основной группы: внутриплевральное кровоизлияние – 1, плеврокожный свищ – 1, нагноение раны – 3; и у 9 (22,5 %) больных контрольной группы: эмпиема плевры – 1, плеврокожный свищ – 2, нагноение раны – 4, перфорация язвы 12-перстной кишки – 1. Летальных исходов в обеих группах не было.

На фоне комплексного послеоперационного лечения, включавшего профилактическую антибиотикотерапию, кардиотропную и респираторную терапию, введение блокаторов Н1- и Н2-рецепторов, ненаркотических и наркотических анальгетиков, проводился тщательный мониторинг состояния больных в течение первых семи дней послеоперационного периода. Клиническое наблюдение, кроме оценки симптоматики, предусматривало исследование показателей периферической крови, коагулограммы, биохимических показателей, выполнения ЭКГ 1 раз в два дня и рентгеногра-

фии органов грудной клетки в прямой и боковой проекции в 1 и 7-й дни после операции.

Возникшие в раннем послеоперационном периоде функциональные расстройства, зарегистрированные в соответствии с критериями NCI-СТС, могли быть связаны как с собственно реакцией организма на операционную травму, так и с токсическими проявлениями иммунохимиотерапии. Поэтому из-за объективной невозможности разграничить эти расстройства нам представилось целесообразным провести их совокупный сравнительный анализ (табл. 3).

Данные табл. 3 свидетельствуют о существенно более частой регистрации в основной группе аритмий, которые у 35 % больных имели транзиторный характер, не требующий дополнительной терапии, и только в 15 % наблюдений имели место клинически значимые пароксизмы мерцательной аритмии вследствие фибрилляции предсердий.

Значительно чаще больные основной группы жаловались на боли в суставах и мышцах, что также можно связать с действием ИЛ-2, вызывающим в средних и низких дозах гриппоподобный синдром. Однако эти симптомы, регистрируемые на 2–3 сут, быстро купировались, не отягощая состояние больных. Сменная лихорадка в виде аллергического конъюнктивита и ринита без кожных проявлений отмечалась на 3-и сут после операции у одного больного. В целом можно констатировать, что интраоперационное проведение иммунохимиотерапии не влияет негативно на течение послеоперационного периода и частоту осложнений.

Таблица 3

**Функциональные расстройства и токсические проявления в раннем послеоперационном периоде
(критерии NCI-CTC), абс. (%)**

Вид расстройства	Основная группа			Контрольная группа		
	I ст.	II ст.	III ст.	I ст.	II ст.	III ст.
Синусовая тахикардия	8 (40)	5 (25)	3 (15)	6 (15)	12 (30)	4 (10)
Аритмия	4 (20)	3 (15)	3 (15)	4 (10)	2 (5)	3 (7,5)
Гипотензия	4 (20)	2 (10)	2 (10)	4 (10)	3 (7,5)	3 (7,5)
Ишемия миокарда	3 (15)	2 (10)	1 (5)	5 (12,5)	4 (10)	2 (5)
Кашель	8 (40)	2 (10)	1 (5)	12 (30)	3 (7,5)	2 (5)
Одышка	9 (45)	5 (25)	2 (10)	14 (35)	4 (10)	2 (5)
Озноб	–	2 (10)	–	3 (7,5)	1 (2,5)	–
Лихорадка	7 (35)	2 (10)	1 (5)	15 (37,5)	3 (7,5)	1 (2,5)
Сенная лихорадка	1 (5)	–	–	–	–	–
Артралгия	3 (15)	2 (10)	–	2 (5)	–	–
Миалгия	2 (10)	1 (5)	–	1 (2,5)	–	–
Усталость	7 (35)	2 (10)	1 (2,5)	16 (40)	2 (5)	1 (2,5)
Бессонница	6 (30)	4 (20)	2 (5)	13 (32,5)	5 (12,5)	–
Инфекционные осложнения	3 (15)	1 (5)	–	6 (15)	2 (5)	–

Результаты изучения иммунного статуса представлены в табл. 4. Сравнительный анализ показал, что к 4–5 сут послеоперационного периода иммунный статус пациентов основной группы имел существенные отличия от больных контрольной группы.

У больных основной группы после операции выявлено статистически достоверное по сравнению с контрольной группой повышение относительных уровней Т-лимфоцитов, CD 4+ и CD 16+-клеток.

Также повысились относительные и абсолютные уровни функционально активных лимфоцитов в индуцированной реакции бластной трансформации с ФГА и ЛПС. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что несмотря на введение цитотоксинов, интраоперационная химиоиммунотерапия с использованием низких доз ИЛ-2 вызывает позитивные изменения иммунного статуса больных НМРЛ, перенесших радикальную резекцию.

Таблица 4

Показатели иммунного статуса больных в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	%	×10/л	%	× 10/л
Т-лимфоциты	57,6±3,3*	0,79±0,07	46,3±1,47	0,69±0,06
CD4+	33,2±3,27*	0,48±0,09*	23,1±2,03	0,33±0,03
CD8+	24,4±3,15	0,31±0,042	23,2±2,57	0,36±0,04
CD4/CD8	1,36±0,01		1,0±0,01	
CD16+	21,8±1,41*	0,28±0,04	15,2±2,23	0,21±0,02
РТБЛ спон.	17,6±1,32		18,4±1,7	
ФГА	34,2±2,03*	0,46±0,07*	27,1±1,2	0,29±0,04
ИС ФГА	2,01±0,16		1,66±0,23	
Кон А	26,3±2,14	0,34±0,041	19,2±0,81	0,29±0,02
ЛПС	36,3±2,3*	0,52±0,06*	27,4±1,33	0,39±0,03
ИС ЛПС	1,96±0,2		1,72±0,25	
БГЛ	2,7±0,23	0,16±0,02	2,3±0,19	0,14±0,01

* – статистически достоверные отличия от контрольной группы (p<0,05).

Выводы: первый опыт клинического применения интраоперационной химиоиммунотерапии с использованием низких доз ИЛ-2 показал её удовлетворительную переносимость и позитивное влияние на иммунный статус радикально оперированных больных НМРЛ в раннем послеоперационном периоде. Полученные пилотные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения эффективности предлагаемой методики как компонента комплексной терапии ранних стадий НМРЛ.

Примечание: ALPI – Adjuvant Lung Project Italy, ANITA – Adjuvant Navelbine International Trialist

Association, BLT – Big Lung Trial, IALT – International Adjuvant Lung Trial, JBR.10 – protocol of National Cancer Institute of Canada. PS ECOG – performance status Eastern Cancer Oncology Group, NCIC-CTG – National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group, HR – hazard ratio.

Литература

1. Prognostic assessment of 2.361 patients who underwent pulmonary resections for non-small cell lung cancer, stage 1, 2 and 3A / M.T. Van Rens [et al.] // Chest. 2000. Vol. 117. P. 374–379.

2. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: a retrospective analysis of 1.905 cases / D. Fang [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 72. P. 1155–1159.
3. Prognosis of 6.644 resected non-small lung cancers in Japan: Japanese Lung Cancer Registry study / T. Goya [et al.] // *Lung Cancer.* 2005. Vol. 50. P. 227–234.
4. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13.010 resected lung cancers / Y. Amasura [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* 2008. Vol. 3. P. 46–52.
5. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Аллавердиев А.К. Систематическая медиастинальная лимфатическая диссекция – стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого 1, 2 и 3А стадии // *Пульмонология.* 2007. № 3. С. 72–76.
6. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. М., 2009. С. 339–345.
7. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluations (LACE): A pooled analysis of the five randomized clinical trials including 4.584 patients / J.P. Pignon [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24, № 18S (June 20 Suppl.).
8. Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC/NVALT/EORTC 08012 multi-center randomized trial / M. Nicolson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, № 18S (June 20 Suppl.).
9. IFTC 0002 phase 3 study comparing a preoperative (PRE) and perioperative (PERI) chemotherapy with two different CT regimens resected non-small-cell lung cancer (NSCLC): Early results / B. Milleron [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, № 18S (June 20 Suppl.).
10. Зинькович С.А. Интраоперационная аутогемохимиотерапия в лечении рака легкого: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2005. 55 с.
11. Pharmacokinetics of recombinant interleukin-2 in humans / M.W. Konrad [et al.] // *Cancer Res.* 1990. № 50. P. 2009–2017.

Поступила в редакцию

14 июля 2011 г.
