

наличии подобных клеток в лимфоузлах остается нерешенным [3]. Кроме того, для исключения неэпителиальной природы единичных цитокератинпозитивных клеток следует дополнительно определять гистогенетические маркеры других тканей (ОЛА, белок S-100 и др.). Иммуногистохимическое исследование, проведенное с использованием широкой панели антител, является более информативным, однако при поиске метастазов плоскоклеточного рака легкого ключевая роль принадлежит антителам, выявляющим цитокератины.

Заключение. Полученные данные демонстрируют ценность современных иммуногистохимических методик, широкое применение которых для исследования регионарных лимфоузлов, удаленных в ходе радикальных операций по поводу плоскоклеточного рака легкого, позволяет улучшить качество морфологической диагностики и более достоверно судить о распространенности и прогностических особенностях заболевания. В частности, использование маркеров эпителиальной дифференцировки клеток позволяет идентифицировать минимальные метастатические поражения лимфоузлов, которые не определяются при стандартном гистологическом анализе. Выявление в 14% наблюдений микрометастазов в регионарных лимфоузлах еще раз подтверждает целесообразность выполнения расширенной систематической медиастинальной лимфодиссекции. Такой подход позволяет реально оценить внутригрудную распространенность опухоли, повышает радикализм вмешательства и способствует оптимизации дополнительного противоопухолевого лечения.

Работа выполнена в рамках проекта РФФИ № 00-15-97939.

© Коллектив авторов, 2002
УДК 616.24-006.6-059

В. В. Жарков, В. П. Курчин, П. И. Моисеев, Б. Е. Полоцкий

РОЛЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Отделение грудной хирургии и онкологии НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь; НИИ клинической онкологии

В настоящее время отмечается снижение интереса к проведению исследований по изучению эффективности предоперационной лучевой терапии в сочетании с радикальным хирургическим лечением операбельных больных раком легкого, что проявляется в незначительном количестве публикаций по этой проблеме за последние годы. С одной стороны, концепция улучшения «локального контроля» путем изменения биологических свойств злокачественной опухоли предоперационной лучевой терапией и повышения абластики радикальной

cytokeratin-recognizing antibodies play the key role in identification of metastases of squamous-cell lung cancer.

Conclusion. Our findings render significant modern immunohistochemical approaches that improve morphological diagnosis and provide more reliable assessment of disease advance and prognosis when used in the analysis of regional lymph nodes. In particular, cell epithelial differentiation markers identify minimal metastases in lymph nodes that are undetectable by standard histological assay. The detection of regional lymph node metastases confirms reasonable wide systemic dissection of mediastinal lymph nodes. This approach helps to evaluate intrathoracic disease advance, to increase radicality of surgical intervention and to optimize further antitumor treatment.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. Рак легкого. — М., 1994.
2. Трахтенберг А. Х. Рак легкого. — М., 1987.
3. Франк Г. А., Пугачев К. К., Шабалова П. И. и др. //Арх. патол. — 1990. — Т. 52, №8. — С. 70—74.
4. Chen Zhao-Lun, Perez Sol, Holmes E. Carmack et al. //J. Nat. Cancer Inst. — 1993. — Vol. 85, N 6. — P. 493—498.
5. Gail M., Eagan R., Feld R. et al. //Cancer. — 1984. — Vol. 54, N 9. — P. 1802—1813.
6. Sendus E., Jassen I., Kamika-Modkowska V. et al. //Pneumonol. Allergol. — 1994. — Vol. 62, N 5. — P. 233—238.

Поступила 23.03.01 / Submitted 23.03.01

V.V.Zharkov, V.P.Kurchin, P.I.Moiseyev, B.E.Polotsky

THE ROLE OF PREOPERATIVE IRRADIATION IN THE TREATMENT FOR OPERABLE LUNG CANCER

Thoracic Surgery and Oncology Department, N.N.Alexandrov Institute for Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus; Institute of Clinical Oncology

There was a decreasing interest to study of the role of preoperative radiotherapy in combination with radical surgery in the treatment for operable lung cancer which is reflected by few publications tackling this problem over the recent years. On the one hand, improvement of local control through alteration of cancer biology as a result of preoperative irradiation and increasing radicalism of surgery was not confirmed by clinical experience, on the other hand, synthesis of new effective drugs for lung cancer opened good prospects for adjuvant chemotherapy which seemed

операции не находила убедительного подтверждения по мере накопления клинического опыта, с другой — синтез новых активных при раке легкого химиопрепаратов открыл новые перспективы применения адъювантной химиотерапии, которая с современных позиций является более обоснованным системным воздействием на очаги субклинического опухолевого роста как в зоне оперативного вмешательства, так и в отдаленных органах и тканях.

Предоперационная лучевая терапия начинает широко применяться в 60-е годы с целью повышения эффективности хирургического лечения рака легкого. Оставляя без внимания десятки публикаций с небольшим количеством наблюдений, необходимо отметить результаты трех сравнительных клинических испытаний при немелкоклеточном раке легкого (НРЛ), опубликованных в 70-е годы. Т. Shields [18] сообщил о результатах лечения 331 больного, в кооперированном исследовании NCI [21] участвовали 568 больных и опыт МНИОИ [7] обобщал результаты лечения 413 больных. Больным проводилось предоперационное облучение в режиме обычного фракционирования дозы (суммарная очаговая доза — СОД 30–60 Гр). Операция выполнялась через 3–6 нед после завершения облучения. Не выявлено преимуществ комбинированного метода по показателю 5-летней выживаемости, но отмечалось ухудшение непосредственных результатов лечения. Такую же оценку метода предоперационного облучения можно найти в современных отечественных публикациях [3, 9].

В 70–80-е годы обычное фракционирование при предоперационном облучении вытесняется укрупненными фракциями по 4–5 Гр ежедневно СОД 20–30 Гр. Интенсивно-концентрированное облучение позволяло провести лечение в более короткие сроки, не отдаляя существенно этап операции. Интересно, что предоперационное интенсивно-концентрированное облучение операбельных больных раком легкого становится прерогативой почти исключительно отечественной медицины. Нам известны результаты лишь одного зарубежного клинического исследования [15]. Результаты сравнительных клинических испытаний приведены в табл. 1.

Обращает на себя внимание небольшое количество наблюдений, поэтому полученные результаты следует оценивать осторожно. К сожалению, в дальнейшем исследования не были продолжены, несмотря на оптимистическую оценку эффективности комбинированного метода. Особого внимания заслуживают результаты кооперированного исследования эффективности интенсивно-концентрированного предоперационного облучения [20]. Из 478 больных раком легкого 218 получили интенсивно-концентрированное предоперационное облучение СОД 20 Гр. При комбинированном лечении больных с III стадией заболевания 5-летняя выживаемость составила 29,4% против 14,2% при хирургическом лечении.

В 90-е годы изучение эффективности интенсивно-концентрированного облучения на фоне применения различных радиомодификаторов (метронидазол, изометронидазол, искусственная гипергликемия, цисплатин) у операбельных больных раком легкого продолжалось в Белорусском НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова [2, 4, 10]. Накопленный большой клинический материал по применению предоперационного облучения укрупненными фракциями СОД 20 Гр при комбинированном лечении

Таблица 1

Table 1

Результаты хирургического и комбинированного лечения больных НРЛ

Results of surgical and combination modality treatment for NSCLC

Авторы	Метод лечения	Число больных	5-летняя выживаемость, %
А. И. Пирогов [8]	X / S K / C	123 89	34,1 36,4
J. Kazem [15]	X / S K / C	14 14	67 78
Г. В. Муравская [5]	X / S K / C	50 122	27,0 42,0
Р. И. Вагнер [1]	X / S K / C	66 52	14,2 32,0
А. Х. Трахтенберг [20]	X / S K / C	260 218	15,8* 29,2
Authors	Treatment	No. of patients	5-year survival, %

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: X — хирургический, K — комбинированный метод лечения.

* — показатели выживаемости приведены для III стадии ($p < 0,05$).

Note. Here and in tables 4, 5: S is surgery, C is combination modality treatment.

*, survival for stage III ($p < 0.05$).

to be a more reasonable systemic treatment of subclinical lesion both in the surgical area and in distant organs and tissues.

Preoperative radiotherapy was widely applied since the sixties to improve lung cancer treatment efficacy. Leaving alone tens of publications with small numbers of cases studied we should like to consider three comparative clinical studies in non-small cell lung cancer (NSCLC) published in the seventies. T. Shields [18] reported of results of treatment of 331 patients, NCI cooperative study was performed in 568 patients and the study [7] considered 413 cases. The patients received preoperative irradiation with standard fractionation (total tumor dose 30–60 Gy). Surgery was performed at 3–6 weeks following irradiation completion. The 5-year survival failed to demonstrate advantages of the combination modality treatment though poorer immediate results were reported. Modern Russian publication assess preoperative irradiation similarly [3,9].

In the seventies through eighties the standard fractionation was replaced by large fractions at 4–5 Gy daily to a total tumor dose 20–30 Gy. Intensive concentrated irradiation reduced treatment period and allowed surgery to be given at a shorter time after radiotherapy. Of interest that preoperative intensive concentrated irradiation was mainly popular in this country. We know only one foreign clinical study [15] of this regimen. Table 1 compares results of the clinical trials.

These results should be evaluated with care since there were very few cases studied. Unfortunately the study was not continued in spite of optimistic assessment of the combination modality treatment. Results of a cooperative study of intensive concentrated preoperative irradiation [20] deserve special attention. 218 of 478 lung cancer patients received intensive concentrated preoperative irradiation at a total tumor dose 20

операбельных больных немелкоклеточным раком легкого и только хирургического метода на базе одной клиники в условиях строгого соблюдения онкологических принципов радикализма хирургического вмешательства, одним из которых является обязательная медиастинальная лимфодиссекция, позволяет уточнить ранее опубликованные результаты.

Материал и методы. Для оценки эффективности предоперационной лучевой терапии изучены отдаленные результаты радикального лечения 834 больных немелкоклеточным раком легкого, выписанных из торакального отделения НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова за период с 1986 по 1994 г. Радикальная операция без адъювантного лечения произведена 386 больным (средний возраст 58,9 года; женщин — 25), а 448 (средний возраст 55,9 года; женщин — 3) — комбинированное лечение с интенсивно-концентрированным предоперационным облучением опухоли и зон регионарного метастазирования СОД 20 Гр (по 4 Гр ежедневно). Операция выполнялась через 1–3 сут после курса облучения.

Данный материал включает только тех больных, которым в послеоперационном периоде не проводилась дополнительно лучевая или химиотерапия. При pT1–2N0 послеоперационное облучение считали нецелесообразным, при pT3–4 или pN1–2 часть больных отказалась от послеоперационного облучения или его не проводили из-за послеоперационных осложнений.

Выживаемость больных рассчитывалась методом таблиц дожития [12]. Сравнение выживаемости в группах проводилось по методу Wilcoxon в модификации E. Gehan [13].

Сравнительная характеристика анализируемых групп больных и характеристика выполненных оперативных вмешательств представлены в табл. 2 и 3.

Ввиду того что рассматриваемые группы больных были получены не в рандомизированном исследовании, при изучении отдаленных результатов лечения нами применена стратификация по признакам, считающимся прогностическими для операбельного рака легкого.

Результаты и обсуждение. Ни в одной из прогностически однородных групп не было выявлено существенных различий по показателям выживаемости при хирургическом и комбинированном методах лечения (табл. 4–5). При III стадии НРЛ показатель 5-летней выживаемости при применении интенсивно-концентрированного облучения несколько выше, однако статистически существенного различия не прослеживается.

И наконец, нами была применена регрессионная модель D. Cox [11] с целью установить прогностическое значение предоперационной лучевой терапии наряду с другими факторами. Эта процедура многомерного анализа данных корректно поддерживает цензурированные данные, в связи с чем широко используется для оценки прогностической значимости факторов при изучении выживаемости. Для построения модели помимо фактора предоперационного облучения были использованы критерии T и N Международной классификации TNM (табл. 6).

В окончательной модели Кокса только два фактора (T и N) использованы в качестве прогностических по их влиянию на

Таблица 2

Частота различных гистологических типов и клинко-анатомических форм НРЛ при хирургическом и комбинированном лечении
Frequency of histological and clinicoanatomical NSCLC types in patients undergoing surgery versus combination modality treatment

Метод лечения	Число больных	Гистологическая форма			Клинко-анатомическая форма	
		эпидермоидный	аденокарцинома	крупноклеточный	центральный	периферический
Хирургический Surgery	386	266 (68,9)	86 (22,3)	34 (8,8)	131 (33,9)	255 (66,1)
Комбинированный Combination modality	448	399 (89,1)	24 (5,4)	25 (5,6)	345 (77,0)	103 (23,0)
Всего Total	834	665 (79,7)	110 (13,2)	59 (7,1)	476 (57,1)	358 (42,9)
Treatment	No. of patients	epidermoid	adenocarcinoma	large-cell	centric	peripheral
		Histology			Clinicoanatomical type	

Примечание. Здесь и в табл. 3. цифры в скобках — процент от общего числа больных.

Note. Here and in table 3 numbers in parentheses are percentages.

Таблица 3

Радикальные операции у больных НРЛ
Radical surgery in NSCLC

Метод лечения	Число больных	Объем оперативных вмешательств		
		пульмонэктомия	билобэктомия	лобэктомия
Хирургический Surgery	386	162 (42,0)	17 (4,4)	207 (53,6)
Комбинированный Combination modality	448	300 (67,0)	27 (6,0)	121 (27,0)
Всего Total	834	462 (55,4)	44 (5,3)	328 (39,3)
Treatment	No. of patients	pulmonectomy	bilobectomy	lobectomy
		Surgical procedure		

Gy. The 5-year survival of patients with stage III lung cancer receiving combination modality treatment was 29.4% versus 14.2% after surgery alone.

In the nineties study of intensive concentrated irradiation with a variety of radiomodifiers (metronidazole, isometronidazole, artificial hyperglycemia, cisplatin) in operable lung cancer patients was continued at the Belorussian N.N.Alexandrov Institute for Oncology and Medical Radiology [2,4,10]. The large clinical experience in preoperative irradiation by large fractions at a total tumor dose 20 Gy as a part of combination modality treatment of operable non-small cell lung cancer and in surgery alone gained at a single clinic strictly adhering to radical surgery principles with mandatory mediastinal lymph node dissection allows more accurate revision of previous results.

Materials and Methods. Follow-up results of radical treatment of 834 patients with non-small cell lung cancer managed at the Thoracic Department of N.N.Alexandrov Institute for Oncology and Medical

Таблица 4

Выживаемость радикально оперированных больных НРЛ I—III стадии при хирургическом и комбинированном лечении
Survival of stage I-III NSCLC patients receiving radical surgery alone versus combination modality treatment

Стадия	Метод лечения	Выживаемость, %		
		1 год	3 года	5 лет
I n = 216 n = 182	X / S K / C	90,6 88,4	71,9 72,0	60,8 60,5
II n = 85 n = 151	X / S K / C	90,4 80,6	68,8 57,0	52,7 41,0
III n = 87 n = 114	X / S K / C	59,5 61,4	31,8 35,1	20,5 27,5
I—III n = 392 n = 447	X / S K / C	83,2 78,9	61,5 57,5	49,6 46,2
Stage	Treatment	1 year	3 years	5 years
Survival, %*				

Примечание. Здесь и в табл. 5: * — достоверных различий не выявлено; n — число обследованных больных.

Note. Here and in table 5: *, no significant differences; n, No. of patients.

Таблица 5

Выживаемость радикально оперированных больных НРЛ с метастазами в регионарные лимфоузлы (N1—2) при прорастании опухоли в смежные структуры (T3—4)

Survival of patients having NSCLC with regional lymph node involvement (N1-2) and tumor invasion of adjacent structures (T3-4) after radical surgery

Прогностические критерии	Метод лечения	Выживаемость, %		
		1 год	3 года	5 лет
N1—2 n = 150	X / S	73,7	50,1	36,1
n = 255	K / C	72,4	47,0	35,7
T3—4 n = 85	X / S	67,7	37,4	32,3
n = 151	K / C	66,1	41,6	35,5
Prognostic factors	Treatment	1 year	3 years	5 years
Survival, %*				

выживаемость радикально оперированных больных раком легкого. Статистической значимости фактора предоперационного облучения не выявлено.

В кооперированном исследовании [20] было получено достоверное увеличение 5-летней выживаемости при предоперационном облучении укрупненными фракциями. Однако следует отметить, что авторы приводят низкий показатель 5-летней выживаемости при III стадии в хирургическом контроле (14,2%). Известно, что результаты лечения рака легкого в различных клиниках существенно различаются. По данным M Ohta и соавт. [17], 5-летняя выживаемость больных раком легкого III стадии после радикальной операции в разных центрах Японии колеблется от 7 до 41%. Поэтому для кооперированных исследований необходим тщательный отбор участников, обладающих сопоставимым опытом и результатами лечения больных.

В то же время некоторые авторы приводят более высокие показатели выживаемости при хирургическом лечении

Table 4

Radiology during 1986-1994 were analyzed. Radical surgery without adjuvant treatment was given to 386 patients (mean age 58.9 years; 25 females), combination modality treatment including intensive concentrated preoperative irradiation of the tumor and regional metastasis zones at a total tumor dose 20 Gy (4 Gy daily) was given to 448 patients (mean age 55.9 years, 3 females). Surgery was performed at 1-3 days after irradiation.

There were no patients receiving radio- or chemotherapy postoperatively in the group studied. Postoperative irradiation was not considered reasonable in pT1-2N0, a part of patients with pT3-4 or pN1-2 refused postoperative radiotherapy or irradiation was not performed due to postoperative morbidity.

Patient survival was calculated according to survival tables [12]. Comparison of survivals in two patients groups was performed by E.Geham's modification of the Wilcoxon technique [13].

Characteristics of patients and surgical procedures are compared in tables 2 and 3.

Since there was no randomization of patients we used stratification with respect to prognostic factors of operable lung cancer to analyze follow-up results.

Results and Discussion. There were no significant differences in survival between surgery and combination modality treatment arms in any of the prognostic subgroups specified (tables 4, 5). The 5-year survival in stage III NSCLC in the irradiation arm was somewhat higher though the difference was not statistically significant.

Analysis of prognostic value of preoperative irradiation in parallel with other factors was performed using D.Cox regression [11]. This multivariate procedure supports correctly censored data and therefore is widely used to assess prognostic significance of factors in analysis of survival. T and N (TNM international classification) criteria were used alongside with preoperative irradiation (table 6).

Only two parameters (T and N) were used as prognostic factors of significance for survival of operable lung cancer patients. Preoperative irradiation appeared to have no prognostic value.

The cooperative study [20] discovered increased 5-year survival in the group receiving large fraction irradiation preoperatively. However, it should be mentioned that the authors used a low 5-year survival rate (14.2%) for stage III in the surgical control group. Results of treatment for lung cancer differ considerably in different clinics. According to M.Ohta et al. [17] the 5-year survival in stage III lung cancer after radical treatment in Japanese medical centers varies from 7 to 41%. Therefore careful selection of participants should be made for cooperative studies with due regard to clinical experience and treatment results.

Таблица 6

Регрессионная модель Кокса
Cox regression model

Факторы	Коэффициент β	p
T-статус T status	0,2575	0,0157
N-статус N status	0,5161	0,0000
20 Гр 20 Gy	-0.0040	0,4737
Factors	Coefficient β	p

Примечание. β — ошибка 2-го рода (коэффициент наклона); p — достоверность.

Note. β is second kind error; p is significance level.

Table 6

операбельного НРЛ III стадии. По данным литературы [14, 19], 5-летняя выживаемость при N2 составила 20–22%, а при T3–4 — 30% [16].

Вместе с тем полученные результаты радикального лечения больных НРЛ III стадии свидетельствуют о низкой эффективности хирургического и комбинированного (с интенсивно-концентрированным облучением) методов. И хотя теоретически можно предполагать ощутимый эффект от предоперационного облучения [6], в действительности это не находит убедительного подтверждения при сравнительном изучении показателей выживаемости облученных и необлученных больных. Возможно, предоперационное облучение и уменьшает интраоперационную диссеминацию жизнеспособных опухолевых клеток, однако это не поддается клинической оценке. Даже такой наиболее важный параметр непосредственного эффекта предоперационной лучевой терапии, как лучевой патоморфоз, не коррелирует с отдаленными результатами радикального лечения НРЛ [2].

Выводы. 1. Медиастинальная лимфодиссекция не только повышает радикализм хирургического вмешательства, но и позволяет более точно оценить распространенность опухоли по системе TNM. Изучение отдаленных результатов радикального лечения больных раком легкого с медиастинальной лимфодиссекцией не подтвердило преимущества комбинированного метода с предоперационным облучением СОД 20 Гр (4 Гр за фракцию ежедневно) перед хирургическим по показателям 5-летней выживаемости в прогностически однородных группах. Таким образом, применение предоперационного облучения по данной методике в качестве рутинного метода у операбельных больных раком легкого нецелесообразно.

2. Низкая эффективность анализируемых методов лечения операбельного НРЛ III стадии диктует необходимость разработки других адъювантных воздействий (послеоперационной лучевой и полихимиотерапии).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вагнер Р. И., Барчук А. С., Канаев С. В. и др. // *Вопр. онкол.* — 1989. — № 6. — С. 721–724.
2. Демидчик Ю. Е. Радикальное лечение больных раком легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Минск, 1997.
3. Добровольский С. Р., Григорьева С. П., Иванов А. Н., Фишкова З. П. // *Хирургия.* — 1994. — № 6. — С. 13–17.
4. Жарков В. В. Комбинированное лечение больных эпидермоидным раком легкого. Факторы прогноза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
5. Муравская Г. В., Яськевич Л. С., Голубович И. А. и др. // *Здравоохр. Белоруссии.* — 1985. — № 7. — С. 55–58.
6. Муравская Г. В. Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. — Минск, 1986. — С. 123–126.
7. Павлов А. С., Пирогов А. И., Трахтенберг А. Х. Лечение раков легкого. — М., 1979.
8. Пирогов А. И., Голдобенко Г. В., Абрамов В. Ф. и др. // *Мед. радиол.* — 1984. — № 1. — С. 44–47.

Other authors report of high survival after surgical treatment for stage III operable NSCLC. According to [14,19] the 5-year survival was 20–22% for N2 and 30% for T3–4 [16].

However, results of radical treatment for stage III NSCLC demonstrate low response to surgery alone and combination modality treatment (including intensive concentrated irradiation). Although there is a considerable theoretical rationale for efficacy of preoperative irradiation [6], comparison of survivals of cases with versus without radiotherapy does not confirm the expected efficacy. The preoperative irradiation may decrease intraoperative dissemination of vital cancer cells but this effect cannot be assessed clinically. Even the most important factor of immediate result of the preoperative irradiation such as radiation pathomorphosis demonstrates no relationship with follow-up outcomes of radical treatment for NSCLC [2].

Conclusions. 1. Mediastinal lymph node dissection both improves radicalism of surgical interventions and allows more accurate assessment of disease advance by the TNM system. Follow-up results of radical treatment for lung cancer including mediastinal lymph node dissection as assessed by survival in prognostically balanced arms failed to confirm advantages of combination modality treatment with preoperative irradiation at a total tumor dose 20 Gy (by daily 4 Gy fractions) over surgery alone. It is not therefore recommended to use preoperative irradiation by this schedule as a routine treatment for operable lung cancer.

2. Poor response to the treatment for operable stage III NSCLC analyzed necessitates development of other adjuvant approaches (postoperative radio- and polychemotherapy).

9. Харченко В. П., Кузьмин И. В. Рак легкого. — М., 1994.
10. Яськевич Л. С. Хирургическое и комбинированное лечение рака легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993.
11. Cox D. R. // *J. R. Stat. Soc. B.* — 1972. — Vol. 34. — P. 187–229.
12. Gehan E. A. // *J. Chronic. Dis.* — 1969. — Vol. 21. — P. 629–644.
13. Gehan E. A. // *Biometrika.* — 1965. — N 52. — P. 203–223.
14. Goldstraw P., Mannam G. C., Kaplan D. K., Michail P. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1994. — N 107. — P. 19–28.
15. Kazem I., Jongerius C. M., Lacquet L. K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1984. — N 10. — P. 981–985.
16. Martini N., Yellin A., Ginsberg R. J. et al. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1994. — N 58. — P. 1447–1451.
17. Ohta M., Hara N. Gan To Kagaku Ryoho. — 1991. — N 18. — P. 1511–1515.
18. Shields T. W. // *Cancer.* — 1972. — N 30. — P. 1388–1394.
19. Tateishi M., Fukuyama Y., Hamatake M. et al. // *J. Surg. Oncol.* — 1994. — N 57. — P. 139–142.
20. Trakhtenberg A. Kh., Kiseleva E. S., Pitshkelauri V. G. et al. // *Neoplasma.* — 1988. — N 35. — P. 459–465.
21. Warram J. // *Cancer.* — 1975. — N 36. — P. 914–925.

Поступила 01.06.2000 / Submitted 01.06.2000