

РАК ЛЕГКОГО

УДК 616.24-006.08

А. С. Барчук

СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

Актуальность проблемы рака легкого связана с ростом заболеваемости, высокой смертностью и неудовлетворительными результатами лечения. Рак легкого занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости мужчин России, он же остается лидером среди причин смертности от злокачественных опухолей.

Морфологически рак легкого неоднороден. Преобладающим гистологическим типом (до 80% случаев) является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который включает плоскоклеточный, железистый и крупноклеточный рак. Мелкоклеточный рак легкого в силу биологических особенностей течения и иных подходов к лечебной тактике выделяется в отдельную группу.

Клинико-биологические особенности НМРЛ (разнообразие гистологических форм, выраженная способность к распространению как лимфогенным, так и гематогенным путем) позволяют добиться успеха в лечении этого заболевания только тогда, когда опухолевый процесс не вышел за пределы пораженного органа и ближайших зон регионарного метастазирования. Естественно ожидать благоприятных результатов лечения при выявлении опухоли на ранних стадиях. К сожалению, более 75% больных раком легкого поступают на лечение с распространенными формами заболевания, что ставит перед клиницистами проблему выбора лечебного алгоритма.

Наиболее эффективным среди существующих методов лечения НМРЛ (операция, лучевая терапия, химиотерапия) является хирургический. К сожалению, его результаты нельзя считать удовлетворительными, так как 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения колеблется в пределах 30% и не имеет заметной тенденции к повышению.

Важнейшее значение при выборе метода лечения НМРЛ имеет степень распространенности опухолевого процесса: размеры первичной опухоли, наличие метастазов, поражение соседних органов. Только четкое представление о стадии НМРЛ позволяет определить лечебную тактику и улучшить прогноз заболевания. По нашему мнению, наиболее удобными для стадирования являются классификация TNM и классификация, одобренная Американским комитетом по раку (AJCC)

и Международным противораковым союзом (UICC) в 1997 г. (см. таблицу). Стадирование является одним из важнейших инструментов унификации лечебной тактики и объективной оценки результатов лечения рака легкого.

Развитие диагностических исследований, накопление клинического материала и появление новых методов лечения ведут к пересмотру устоявшихся представлений о стадировании рака легкого. Так, группа больных НМРЛ стадии T3N0M0 перешла из IIIA во IIIB стадию. По нашему мнению, дальнейшего уточнения требует группировка по IIIA и IIIB стадиям. Это связано в первую очередь с недостаточно четким определением поражения лимфоузлов (символ N2). Анализ результатов лечения рака легкого T1—2N2 позволяет выделить 2 группы больных: 1) с поражением 1—2 лимфоузлов без прорастания капсулы и 2) с метастатическим поражением более 2 лимфоузлов (bulky N2) или массивным прорастанием капсулы лимфоузла при одиночном поражении. Представляется оправданным и разделение IIIB стадии на 2 группы: 1) T4N0—1 (вовлечение карины, позвоночника, правого предсердия и др.) и 2) T4N0—1 (вовлечение легочной артерии, аорты, диффузное вовлечение средостения), T4N2, T1—4N3. Предлагаемое деление диктуется различием терапевтических подходов.

Несмотря на более чем полувековую историю разработки лечебной тактики при НМРЛ, многие принципиальные вопросы хирургического лечения и сегодня требуют обсуждения и уточнения. Так, до сих пор нет единого мнения об объеме вмешательства на легком и регионарных лимфатических коллекторах. Спорным остается вопрос о профилактической медиастинальной лимфаденэктомии как о «золотом стандарте» при всех стадиях НМРЛ. Подлежат дальнейшему изучению вопросы о правомерности экономных и видеоторакоскопических операций при ранних стадиях рака легкого. Крайне важными проблемами остаются целесообразность и пределы расширенных и комбинированных операций при местнораспространенном раке легкого с выходом процесса за пределы органа и поражением лимфоузлов зоны N3. До настоящего времени нет единой точки зрения в отношении оправданности дополнения хирургического вмешательства облучением или химиотерапией, во всяком случае, пока не в полной мере оправдались надежды, возлагавшиеся на различные схемы комбинированной и комплексной терапии данного заболевания.

Т а б л и ц а

Сопоставление классификации TNM и классификации Американского комитета по раку (AJCC) и Международного противоракового союза (UICC)

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
T2	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IV
M1	IV	IV	IV	IV	

Поскольку онкологическая «адекватность» операции при НМРЛ во многом зависит от суммы прогностических факторов, которые в первую очередь определяют риск регионарного метастазирования, решающее значение в индивидуализации лечебного алгоритма придается пред- и интраоперационному стадированию. Предоперационная оценка первичной опухоли (символ Т) основывается, как правило, на данных рентгенологического и эндоскопического исследований. На сегодняшний день общепринятым стандартом для определения стадии заболевания является компьютерная томография (КТ) грудной клетки. Адекватная оценка медиастинального распространения опухоли требует применения контрастирования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) повышает точность диагностики местного распространения опухоли. Однако специфичность рентгенологических методов, в том числе и КТ грудной клетки, при выявлении метастазов в лимфоузлы средостения (символ N) остается низкой. Именно это обстоятельство диктует необходимость применения хирургических методов диагностики метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

В течение многих лет стандартной процедурой для оценки состояния средостенных лимфоузлов являлась шейная медиастиноскопия. Это исследование рекомендуется при наличии рентгенологически увеличенных (более 1 см) паратрахеальных лимфоузлов [4; 13]. По нашим данным, более эффективной и менее опасной процедурой для выявления регионарного лимфогенного метастазирования является видеоторакоскопия.

В целом, несмотря на значительное повышение информативности дооперационной диагностики местного и регионарного распространения опухолевого процесса, а также отработку и оптимизацию диагностического алгоритма, окончательное заключение об истинной распространенности процесса и, следовательно, возможности выполнения радикального вмешательства можно получить лишь при интраоперационной ревизии и срочном гистологическом исследовании. Операционные находки и результаты морфологического исследования являются решающими в определении стадии заболевания.

Только точная стратификация исходного материала позволяет дать оценку существующим методам лечения. Разработка последних при НМРЛ наталкивается на объективные трудности. Многие разногласия по принципиальным вопросам обусловлены зачастую различиями в агрессивности хирургического подхода. Сторонники уменьшения объема вмешательства считают возможным определять индивидуальные схемы лимфаденэктомии, ориентируясь на частоту метастазирования и его маршруты, размеры опухоли, форму роста, степень дифференцировки и топографию лимфоузлов [4; 5; 9]. Среди контраргументов сторонников агрессивного подхода следует отметить невозможность точной интраоперационной идентификации микрометастазов в лимфоузлах, наличие оккультных и «прыгающих» метастазов, субъективность и высокую частоту ошибок при пальпаторной и визуальной ревизии [1; 2; 3]. Все вышеперечисленное приводит к тому, что решение задач, стоящих перед хирургами при лечении НМРЛ, идет разными путями. Они нередко определяются не только клинико-биологическими факторами и общепатологическими характеристиками опухоли, но и идеологией каждой клиники.

Мы полагаем, что даже с учетом определенных этических проблем только крупномасштабные проспективные рандомизированные исследования при тщательной стратификации смогут решить существующие проблемы лечения НМРЛ и унифицировать тем самым лечебные подходы при этом грозном заболевании.

TXN0M0

Наличие опухолевых клеток в мокроте или в промывных водах из бронхов в отсутствие эндоскопически или рентгенологически выявленной первичной опухоли требует регулярного эндоскопического (в том числе флюоресцентной бронхоскопии) и рентгенологического (в том числе спиральной КТ грудной клетки) контроля не реже 1 раза в 6 мес. В дальнейшем лечебная тактика определяется в соответствии с установленной стадией опухолевого процесса.

Стадия 0 (TisN0M0)

При неинвазивной карциноме легкого наряду с хирургическим вмешательством допустимы внутриспиральная лучевая терапия (брахитерапия), фотодинамическая терапия, лазерная деструкция, криотерапия и электрокоагуляция. Щадящий характер этих методов, исключающий повреждение окружающих тканей, особенно важен при лечении пациентов преклонного возраста с сопутствующей патологией. Сокращение объема удаляемых тканей оправдывается также тем обстоятельством, что у больных с карциномой *in situ* повышен риск второй опухоли легкого. В клинической практике стандартом является минимальная анатомическая резекция легкого (сегментэктомия).

Стадии IA—IB (T1—2N0M0)

«Золотой стандарт» лечения НМРЛ этой стадии — оперативное вмешательство в объеме лобэктомии или пневмонэктомии. Объем вмешательства определяется размером опухоли и общим состоянием больного. В то же время существует немало сторонников органосохраняющего лечения НМРЛ стадии T1, призывающих к уменьшению объема вмешательства до сегментэктомии или клиновидной резекции легкого. Звучат предложения о выполнении резекции легкого с помощью видеоторакоскопии [9; 21]. К сожалению, сторонники минимализации доступа и объема удаляемых тканей не учитывают такого принципиально важного фактора, как особенности регионарного метастазирования при раке легкого стадии T1, что создает ложное впечатление о его малой агрессивности. При изучении собственного материала нами установлено, что даже ранние формы рака легкого обладают высоким метастатическим потенциалом. Так, частота регионарных метастазов pN1 и pN2 при периферическом раке легкого стадии pT1 была 19 и 11% соответственно, что составило в сумме 30%. При этом у каждого третьего больного при pN1 были поражены медиастинальные лимфоузлы (pN2).

Определенную ясность в проблему органосохраняющего лечения НМРЛ стадии T1 внесла Lung Study Group [11]. Она провела проспективное рандомизированное исследование по сравнительной оценке эффективности лобэктомии и операций меньшего объема (сегментэктомия

и клиновидная резекция легкого) у 247 больных НМРЛ с опухолью размером менее 3 см. Отдаленные результаты лечения были достоверно лучше у больных, перенесших лобэктомию. Таким образом, даже при НМРЛ ранних стадий операции меньшего, чем лобэктомию, объема несут компромиссный характер и могут выполняться лишь у больных с серьезной сопутствующей патологией. Развитие эндовидеохирургической техники открыло возможности для видеоассистированных вмешательств на легком. Появилось немало исследований [10; 21] по использованию этой методики при лечении НМРЛ, в первую очередь IA—IV стадий. Действительно, современные технические возможности позволяют выполнять видеоторакоскопические операции в объеме лобэктомии и пневмонэктомии. Тем не менее большинство клиницистов относятся к таким вмешательствам крайне сдержанно. Накопленный в разных медицинских учреждениях клинический материал пока свидетельствует лишь о том, что видеоторакоскопические операции выполняются с позиций технических возможностей, а не биологической целесообразности [9].

Если хирургическое вмешательство противопоказано из-за тяжелых сопутствующих заболеваний, оправдана дистанционная или внутритоплотная лучевая терапия. Кроме того, при центральных формах НМРЛ стадии T1 могут использоваться и другие методы лечения: фотодинамическая терапия, лазерная терапия и т. д.

Химио- и иммунотерапия в виде самостоятельного или адъювантного лечения являются предметом клинических исследований и пока не могут быть рекомендованы для применения при НМРЛ этой стадии [20].

Стадии IIA—IV (T1—2N1M0, T3N0M0)

Стандартом лечения больных НМРЛ этих стадий также является хирургическое вмешательство, объем которого определяется размерами первичной опухоли и общим состоянием больного. Оправданы бронхопластические операции в объеме лобэктомии с резекцией главного бронха и крупных сосудов. Одним из спорных вопросов хирургического лечения больных НМРЛ II стадии остается вопрос о вмешательствах на регионарных лимфатических коллекторах. Необходима ли медиастинальная лимфаденэктомия в отсутствие данных о метастатическом поражении лимфоузлов? Сторонники профилактической лимфаденэктомии считают, что перенесенные ранее воспалительные заболевания могут вызывать повреждение регионарных лимфатических коллекторов, которое приводит к нарушению этапности метастазирования [1; 3]. В этом случае отсутствие метастазов в ближайших лимфоузлах не означает их отсутствия в более отдаленных коллекторах. Трудности интраоперационного выявления микрометастазов в лимфоузлах свидетельствуют в пользу профилактического удаления последних.

Однако ряд авторов не отмечает улучшения выживаемости после профилактической медиастинальной лимфаденэктомии. Так, по данным И. С. Стилиди и М. Д. Тер-Ованесова [3], при НМРЛ T1—3N0M0 расширенные лимфодиссекции по сравнению с типичными вмешательствами (удаление корневых, верхних и нижних трахеобронхиальных лимфоузлов) достоверно улучшают лишь 1-летнюю выживаемость (87 и 67% соответственно). Между тем 5-летняя выживаемость после

расширенных и типичных операций составляет 24 и 30% соответственно. Это заставляет искать более надежные способы выявления микрометастазов в лимфоузлы. В последнее время появились сообщения о профилактическом удалении так называемых сторожевых лимфоузлов. По данным J. Martin и соавт. (2002), это повышает информативность интраоперационной оценки состояния лимфоузлов.

Несмотря на то что до настоящего времени вопрос о преимуществах профилактической медиастинальной лимфаденэктомии остается открытым, публикации последних лет и наш собственный опыт укрепляют нас во мнении об обоснованности удаления всех групп лимфоузлов средостения на стороне пораженного легкого. В пользу этого свидетельства имеют данные большого рандомизированного исследования, проведенного в США (American College of Surgeons Oncology Group, протокол № 20030), в котором отмечено улучшение выживаемости после расширенных операций [10].

Несмотря на серьезные теоретические и экспериментальные обоснования, пока еще не получено убедительных доказательств эффективности адъювантной химио- или лучевой терапии у больных НМРЛ II стадии. Лишь одно рандомизированное исследование, проведенное во Франции [15], показало, что предоперационная химиотерапия цисплатином, ифосфамидом и митомицином достоверно снижает риск рецидива при НМРЛ I—II стадий.

Серьезная попытка внести ясность в проблему адъювантного лечения НМРЛ ранних стадий предпринята в США (Southwestern Oncology Group, протокол № 9900). Окончательные результаты этого исследования будут опубликованы в конце 2003 г. [10].

При наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству больным НМРЛ II стадии проводят лучевую терапию по радикальной программе.

Стадия IIIA (T1N2M0, T3N1—2M0)

Основным методом лечения больных НМРЛ IIIA стадии остается хирургический. Он предусматривает выполнение расширенных и комбинированных операций с удалением всех зон регионарного метастазирования на стороне пораженного органа, а при необходимости и контралатеральных лимфоузлов. Стандартным доступом для двусторонней расширенной медиастинальной лимфаденэктомии является продольная стернотомия. Этот доступ обеспечивает визуальный контроль за состоянием крупных сосудов и органов переднего средостения. Комбинированные операции предусматривают удаление или резекцию вовлеченных в опухолевый процесс соседних органов: перикарда, предсердия, диафрагмы, пищевода, верхней полой вены, легочной артерии, грудной стенки. Понятно, что радикальность вмешательства при местнораспространенном НМРЛ весьма условна из-за высокого риска субклинических метастазов, что оправдывает проведение комбинированного лечения, предусматривающего сочетание операции с лучевым или лекарственным воздействием. Большой интерес представляют данные многочисленных клинических протоколов по адъювантной лучевой терапии [4; 5; 16; 22].

Возможны три комбинации хирургического и лучевого воздействия: 1) облучение + операция; 2) операция +

облучение; 3) облучение во время операции. К сожалению, широкое применение адъювантного лечения сдерживается не только разногласиями по вопросам методики, но и серьезными сомнениями в ее целесообразности.

На основании анализа литературных данных [16; 22] и собственного клинического материала мы считаем оправданным лишь послеоперационное облучение. Показанием к его назначению является метастатическое поражение медиастинальных лимфоузлов (N2), особенно в сочетании с врастанием опухоли в соседние органы. По нашим данным, послеоперационное облучение приводит к достоверному улучшению общей и безрецидивной выживаемости, в 2,5 раза уменьшает частоту местных рецидивов. Аргументы в пользу адъювантного послеоперационного облучения при НМРЛ с метастазами в медиастинальные лимфоузлы (N2) получены и в ряде других исследований [5; 22]. По данным большинства рандомизированных исследований [9; 13], предоперационная лучевая терапия при НМРЛ IIIA стадии неэффективна. Исключение составляют только опухоли верхней легочной борозды (опухоли Панкоста). При них проведение лучевой терапии перед операцией улучшает отдаленные результаты лечения.

Появление новых эффективных цитостатиков, с одной стороны, и высокая вероятность отдаленных метастазов — с другой, объясняют разработку адъювантной химиотерапии НМРЛ IIIA стадии. Исследования последних лет показали, что предоперационная (неадъювантная) химиотерапия с использованием производных платины (3 цикла) в 3 раза увеличивает выживаемость при НМРЛ с метастазами в медиастинальные лимфоузлы (N2) [17; 18]. При этом 75% больных удается выполнить радикальную операцию, а 3-летняя выживаемость составляет 27%. По данным других авторов [8], неадъювантная химиотерапия производными платины, винорельбином и таксанами обеспечивает объективный эффект (полный и частичный) более чем у 75% больных, причем полная регрессия опухоли при гистологическом исследовании выявляется у каждого 5—6-го больного [7]. Заслуживают серьезного внимания результаты исследований [15], в которых показано, что неадъювантное химиолучевое лечение эффективнее неадъювантной химиотерапии. Можно надеяться, что уже в ближайшем будущем в стандарты адъювантного лечения НМРЛ IIIA стадии будут внесены коррективы.

При противопоказаниях к хирургическому лечению проводится лучевая терапия по радикальной программе. Она обеспечивает продолжительный лечебный эффект у 5—10% пациентов. По данным метаанализа нескольких рандомизированных исследований [8], химиотерапия производными платины, гемцитабином, таксанами, винорельбином повышает результаты лучевой терапии на 10—15%.

Стадия IIIB (T4NлюбойM0, ТлюбойN3M0)

Тактика лечения больных НМРЛ IIIB стадии предполагает проведение химиотерапии или паллиативной лучевой терапии или сочетание этих методов. Комбинированное лечение достоверно увеличивает 2-летнюю выживаемость на 4—6%. При наличии плеврального выпота целесообразно введение в плевральную полость цитостатиков, проведение органоплазменного плевродеза, склерозирующей терапии. Нередко в процессе химиолучевой терапии отмечается выраженная

регрессия опухоли, что при хорошем общем состоянии больного дает возможность предпринять попытку хирургического вмешательства.

В ряде случаев (N3, врастание в верхнюю полую вену, позвоночник) оправдана попытка хирургического вмешательства. Его проведение возможно в крупных центрах, имеющих опыт операций на сердце, при наличии квалифицированных нейро- и сосудистых хирургов. Современный уровень сосудистой хирургии и разработка новых технологий позволяют выполнять резекцию и протезирование крупных сосудов (аорта, полые вены), одномоментную резекцию пищевода и трахеи, операции на позвоночнике.

При осложненном течении (кровотечение, стеноз, абсцедирование), когда есть реальная угроза жизни больного, при НМРЛ IIIB стадии оправданы паллиативные операции. Порой они не только спасают больных от неминуемой гибели, но и за счет циторедукции создают условия для проведения химио- или лучевой терапии.

Стадия IV (ТлюбойNлюбойM1)

Стандартом лечения НМРЛ IV стадии является системная полихимиотерапия. Она улучшает выживаемость по сравнению с симптоматической терапией. Ослабленным больным с паллиативной целью можно проводить монохимиотерапию гемцитабином или винорельбином. На сегодняшний день предлагаются следующие стандарты системной полихимиотерапии НМРЛ: 1) цисплатин + этопозид; 2) цисплатин + доксорубин + циклофосфамид; 3) цисплатин + циклофосфамид + митомицин; 4) цисплатин + винорельбин; 5) цисплатин + гемцитабин; 6) паклитаксел + карбоплатин; 7) доцетаксел + цисплатин [6]. Основой современной полихимиотерапии НМРЛ пока остаются производные платины. Использование новых цитостатиков (таксаны, гемцитабин, винорельбин) в сочетании с производными платины повышает выживаемость при распространенном НМРЛ. Важно подчеркнуть, что до настоящего времени не выявлено преимуществ ни одной из перечисленных комбинаций. Они отличаются профилем токсичности, поэтому выбор той или иной комбинации определяется наличием сопутствующей патологии, а также фармакоэкономическими соображениями.

В настоящее время проводятся исследования эффективности новых препаратов, разработанных на основе данных о молекулярно-биологических особенностях НМРЛ, а также сочетания химио- и биотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И. Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей в торако-абдоминальной клинике // Вопросы онкологии. — 2002. — Т. 48, №4—5. — С. 468—479.
2. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. Рак легкого. — М.: Радикс, 1994. — 210 с.
3. Стилиди И. С., Тер-Ованесов М. Д. Хирургическое лечение рака легкого // Практическая онкология. — 2000. — №3. — С. 21—23.
4. Трахтенберг А. Х. Рак легкого. — М., 1987. — 303 с.
5. Харченко В. П., Кузьмин Н. В. Рак легкого. — М.: Медицина, 1994. — 480 с.

6. *Chevalier le T., Arrigada R., Quoix F.* et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small-cell lung cancer // *Lung Cancer*. — 1994. — №10. — P. 239—244.
7. *De Pierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D.* et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small-cell lung cancer. // *J. Clin Oncol.* — 2002. — №20. — P. 247—253.
8. *Giaccone G.* State of the art in systemic treatment of lung cancer // *Proc. ESMO*. — 2002. — P. 99—114.
9. *Ginsberg R., Vokes E., Raben A.* A non-small-cell lung cancer // *DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A.* (eds). *Cancer principles and practice of oncology*. — Philadelphia: Lippincott, 1997. — P. 858—911.
10. *Ginsberg R.* Role of surgery in the treatment of stage I and II lung cancer // *Proc. ASCO*. — 2001. — P. 460—464.
11. *Ginsberg R., Rubenstein L.* Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small-cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 1985. — Vol. 60. — P. 615—623.
12. *Mountain C.* Revisions in the international system for staging lung cancer // *Chest*. — 1997. — Vol. 111. — P. 1710—1717.
13. *Pass H., Mitchell J., Johnson D.* et al. Lung cancer. Principles and Practice. — Raven, 1996. — 982 p.
14. *Pirker R., Malayeri R., Huber H.* Adjuvant and induction therapy in non-small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 71—76.
15. *Pistrers K.* Stage I/II non-small-cell lung cancer: Is there a role for combined-modality therapy? // *Proc. ASCO*. — 2002. — P. 465—470.
16. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine controlled trials // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 257—263.
17. *Rosell R., Gomes-Codina J., Camps C.* et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial // *Lung Cancer*. — 1999. — Vol. 26. — P. 7—14.
18. *Roth S., Atkinson E., Fosella F.* et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in lung cancer: final report of Australian multi-centre trial // *Radiother. Oncol.* — 1999. — Vol. 52. — P. 129—136.
19. *Sause W.* Non-small-cell lung cancer // *Proc. ASCO*. — 2001. — P. 216—224.
20. *Strauss G., Kwiatkowski D., De-Camp M.* et al. Extent of surgical resection influences survival in stage IA NSCLC // *Proc. ASCO* — 1998. — Vol. 17. — P. 462.
21. *Swanson S., Herndon J., Amico D.* et al. Results of CALGB 39802 feasibility of video-assisted surgery (VATS) lobectomy for early stage lung cancer // *Proc. ASCO* — 1998. — P. 1158.
22. *Van Houtte P.* The role of radiotherapy and the value of combined treatment in lung cancer // *Proc. ESMO*. — 2002. — P. 91—98.