

Современные тенденции в комбинированном лечении рака прямой кишки

НЕВОЛЬСКИХ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ, БЕРДОВ БОРИС АЛЕКСАНДРОВИЧ, ТИТОВА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА

Развитие хирургического метода привело к снижению частоты местных рецидивов и улучшению выживаемости при раке прямой кишки (РПК). На этом фоне изменилось отношение к комбинированному лечению. В настоящее время планирование лучевой терапии необходимо проводить с учетом прогностических факторов, влияющих на частоту местных рецидивов. Определяющее значение имеют расстояние от опухоли до циркулярной границы резекции (ЦГР), определяемое при магнитно-резонансной томографии (МРТ), расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли и наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы. Обсуждение тактики лечения больных на консилиуме врачей с участием хирурга, радиолога, лучевого терапевта и морфолога позволяет улучшить локальный контроль и выживаемость больных РПК.

Ключевые слова: рак прямой кишки, тотальная мезоректумэктомия, лучевая терапия, химиолучевая терапия, магнитно-резонансная томография, циркулярная граница резекции.

Контактная информация:

А. А. Невольских, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, nevol@mrrc.obninsk.ru

Б. А. Бердов, заместитель директора по научной работе Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

Л. Н. Титова, кандидат медицинских наук, врач отделения дистанционной лучевой терапии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России.

Улучшение результатов хирургического лечения изменило отношение к лучевой терапии в схемах комбинированного лечения больных РПК. В настоящее время можно с уверенностью утверждать, что облучение необходимо не всем больным [20, 31, 39, 44]. Низкий уровень рецидивов подтверждает необходимость применения дифференцированного подхода к лучевой терапии с учетом основных прогностических факторов.

Одной из наиболее важных причин, влияющих на онкологические результаты лечения РПК, является стадия заболевания. У больных с I стадией местные рецидивы возникают с частотой 0,7-3,0%, II — 5-8%, III — у 19-21% больных [19, 31, 39, 44, 46]. Значение имеют и другие факторы, косвенно отражающие биологическую агрессивность опухоли. К ним от-

носятся низкая степень дифференцировки, локализация в нижеампулярном отделе, приближение опухоли к циркулярной границе резекции (ЦГР), наличие сосудистой инвазии, её депозитов в мезоректальной клетчатке.

В морфологических исследованиях [11, 33, 34] были изучены механизмы возникновения местных рецидивов и показано значение такого параметра, как расстояние от опухоли до циркулярной границы резекции. Следующим важным шагом стало применение магнитно-резонансной томографии как рутинного метода предоперационной диагностики у больных РПК, позволяющего определять расстояние между опухолью и собственной фасцией прямой кишки [10, 23]. В тех случаях, когда это расстояние превышает 1 мм, потенциальная ЦГР считается не вовлеченной при усло-

вии, что последующая операция будет выполнена с сохранением целостности собственной фасции [42]. ЦГР, определяемая при морфологическом исследовании как минимальное расстояние от опухоли до циркулярного края резекции, является суррогатным показателем, позволяющим прогнозировать возникновение местного рецидива.

Многоцентровое исследование, проведенное в Великобритании, показало, что среднее различие между данными МРТ и морфологическим исследованием в оценке глубины инвазии опухоли не превышает 0,5 мм [24]. Авторами было также показано, что у больных, отнесенных на основании данных МРТ (рассто-

ТМЭ [27]. Было показано, что качество мезоректуэктомии — собирательный показатель, зависящий не только от стадии заболевания, но и от конституциональных особенностей пациента, а также от индивидуального опыта хирургов и хирургического учреждения в целом (табл. 1). Частота мезоректумэктомии хорошего качества (grade 3) колебалась в широких пределах — от 47 до 91%. Наибольшее число мезоректумэктомий плохого качества было получено в голландском рандомизированном исследовании — 24% [27]. Вместе с тем, в исследовании ОСУМ, которое в настоящее время проводится в Германии, частота ТМЭ хорошего качества достигла 91% [41].

Таблица 1. Оценка качества ТМЭ

Исследование	Число больных	Качество ТМЭ		
		Grade 3	Grade 2	Grade 1
Nagtegaal et al. [27]	180	57%	19%	24%
Garcia-Granero et al. [17]	294	82%	12%	5%
Maslekar et al. [22]	130	47%	40%	13%
Quirke et al. [34]	1156	52%	34%	13%
Майновская О. А. и др. [3]	112	49%	33%	18%
Strussburg J. et al. [41]	230	91%	7%	2,2%

Примечание: «grade 3» — хорошее качество ТМЭ, экстрамезоректальный план; «grade 2» — удовлетворительное качество ТМЭ, интрамезоректальный план; «grade 1» — плохое качество ТМЭ, мышечный план диссекции.

яние от опухоли до собственной фасции >1 мм, отсутствие экстрамуральной сосудистой инвазии, инвазия в мезоректум <5 мм) к группе с благоприятным прогнозом, частота местных рецидивов составила только 3% [43].

Среди факторов, влияющих на частоту местных рецидивов, следует выделить такие, которые определяются общим понятием «качество хирургического лечения». Многочисленные исследования доказали эффективность тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) при лечении больных РПК [1,4,7, 18, 21, 46, 48]. Вместе с тем, было показано, что соблюдение принципов ТМЭ не всегда приводит к желаемому результату — получению удаленного препарата хорошего качества. В связи с этим, была разработана система оценки качества

Таким образом, результаты лечения больных РПК зависят от большого числа клинико-морфологических и лечебных факторов. Знание этих факторов позволяет индивидуализировать лечебный процесс, улучшить функциональный результат и увеличить шансы больного на полное излечение. Какова же роль лучевой терапии в современном хирургическом лечении больных резектабельным РПК? Может ли она улучшить результаты хирургического метода при условии, что операция выполнена с соблюдением всех современных принципов, сохранением целостности собственной фасции и полным удалением мезоректума?

С практической точки зрения наибольший интерес представляют исследования, в кото-

рых сравнивали комбинированное и хирургическое лечение с применением современной техники. До настоящего времени проведено два таких исследования (табл. 2).

В обеих группах в качестве стандартной методики хирургического лечения применяли ТМЭ. Схема облучения в обеих группах была одинаковой. Лучевую терапию проводили фракциями по 5 Гр ежедневно в СОД 25 Гр, а операцию выполняли в течение недели после завершения лучевой терапии. Наиболее законченным является Голландское многоцентровое рандомизированное исследование [31]. При достоверном снижении частоты местных рецидивов с 10,9% при хирургическом лечении, до 5,6% комбинированной терапии ($P < 0,001$) не было получено различий в показателях общей выживаемости (64% и 63%; $P = 0,902$). Применение предоперационного облучения способствовало достоверному снижению частоты местных рецидивов только у больных с III стадией, «негативной» ЦГР

и расположением опухоли в среднеампулярном отделе.

Различия в показателях частоты местных рецидивов сохранились и при 10-летнем периоде наблюдения, составив 11% и 5% в группе хирургического и комбинированного лечения соответственно [19]. На этом этапе авторами были представлены результаты анализа отдельной выборки больных, в которой было известно расстояние от опухоли до ЦГР. У больных с «негативной» ЦГР (1382 из 1861) предоперационное облучение способствовало значимому снижению общей частоты рецидивов (27% и 20%; $P = 0,01$), частоты местных рецидивов (9% и 3%; $P < 0,0001$), и вероятности смерти больного от основного заболевания (22% и 17%; $P = 0,04$). Различий в показателях общей выживаемости получено не было, что было связано с увеличением случаев смерти больных от других заболеваний. При сравнении по стадиям, наиболее выраженные различия между группами были получены у больных с III стади-

Таблица 2. Частота местных рецидивов в зависимости от прогностических факторов

	Dutch trial [31]			MRC CR07 и NCIC-CTG C016 [39]		
	Хир.	Комб.	P	Хир.	Комб.	HR (95% CI)
Число больных	924	937		674	676	
Местные рецидивы						
– 2 года	2,4%	8,2%	<0,001	3,4%	8,3%*	
– 5 лет	5,6%	10,9%	<0,001	4,7%	11,5%	
Стадия TNM						
– I стадия	0,4%	1,7%	н.р.	1,9%	2,8%3 л.	0,68 (0,16-2,81)
– II стадия	5,3%	7,2%	н.р.	1,9%	6,4%3 л.	0,29 (0,12-0,67)
– III стадия	10,6%	20,6%	<0,001	7,4%	15,4%3 л.	0,46 (0,28-0,76)
Состояние ЦГР						
– ЦГР вовлечена	19,7%	23,5%	н.р.	13,8%	20,7%3 л.	0,64 (0,25-1,64)
– ЦГР не вовлечена	3,4%	8,7%	<0,001	3,3%	8,9%3 л.	0,36 (0,23-0,57)
Расстояние от анального края						
– 0-5,0	10,7%	12,0%	н.р.	4,8%	10,4%3 л.	0,45 (0,23-0,88)
– 5,1-10,0	3,7%	13,7%	<0,001	5,0%	9,8%3 л.	0,5 (0,28-0,9)
– 10,1-15,0	3,7%	6,2%	н.р.	1,2%	6,2%3 л.	0,19 (0,07-0,47)

Примечание: * – $P < 0,001$; н.р. – нет различий; 3 л. – 3-летние результаты; HR – отношение рисков; CI – доверительный интервал

Таблица 3. 10-летняя частота местных рецидивов и общая 10-летняя выживаемость больных с «негативной» ЦГР — данные Dutch Trial [19]

Стадия по TNM	Число больных	Местные рецидивы			Общая выживаемость		
		ЛТ+ТМЭ	ТМЭ	P	ЛТ+ТМЭ	ТМЭ	P
I	497	<1%	3%	0,027	65%	72%	0,293
II	421	4%	7%	0,355	51%	57%	0,213
III	435	5%	17%	<0,0001	50%	40%	0,032
Всего	1353	3%	9%	<0,0001	56%	57%	0,880

Примечание: ЛТ — лучевая терапия

ей и «негативной» ЦГР. Применение лучевой терапии способствовало снижению частоты местных рецидивов в 3 раза и увеличению общей выживаемости на 10% (табл. 3).

Анализ проведенных рандомизированных исследований с применением интенсивного предоперационного облучения и хирургического лечения в объеме ТМЭ позволяет сделать вывод о том, что расстояние от опухоли до ЦГР является одним из ключевых факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения. Лучевая терапия в интенсивном режиме с последующей операцией не может предотвратить возникновение местного рецидива у больного с неадекватным расстоянием (≤ 1 мм) от опухоли до ЦГР. Лучевая терапия улучшает результаты лечения больных с III стадией РПК.

Рандомизированные исследования подтверждают целесообразность применения предоперационной лучевой терапии у больных с III стадией резектабельного РПК. Вместе с тем, есть данные о том, что при использовании современной хирургической техники и хорошем качестве ТМЭ стадия заболевания не оказывает столь существенного влияния на частоту местных рецидивов [43]. Авторы этой работы считают, что при определении показаний к лучевой терапии ключевыми факторами являются расстояние от опухоли до ЦГР ≤ 1 мм и и/или инвазия опухоли за пределы стенки кишки на глубину 5 мм. К подобному же мнению пришли авторы другого многоцентрового исследования, которое в настоящее время проводится в Германии [41].

Согласно всем существующим рекомендациям, лучевую терапию необходимо применять у больных с N+ категорией [28, 29, 30, 35,

37, 38]. Учитывая большие различия в качестве хирургического лечения, существующие в настоящее время в разных странах и разных лечебных учреждениях [5, 9], отказ от лучевой терапии у этих больных может привести к увеличению числа рецидивов. Вместе с тем в отдельных учреждениях с высоким уровнем диагностики и хорошим качеством хирургического лечения возможно применение подхода, предложенного Taylor F. и соавторами [43].

В многочисленных исследованиях последних лет показано, что именно при нижнеампулярной локализации опухоли чаще всего регистрируется вовлечение ЦГР [40, 47]. Объясняется это несколькими факторами, прежде всего, отсутствием на уровне нижеампулярного отдела собственной фасции прямой кишки и мезоректальной клетчатки, отделяющих стенку кишки от смежных органов и тканей. Именно поэтому, опухоль даже небольших размеров, расположенная в пределах мышечного слоя стенки кишки, может находиться в непосредственной близости к предполагаемой ЦГР [11]. Некоторые исследователи применяют предоперационную лучевую терапию, основываясь только на расположении опухоли, проводя облучение всем больным с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе [9]. Предпосылкой этому являются данные о том, что применение лучевой терапии может способствовать увеличению расстояния от анального края до нижнего полюса опухоли [6, 45]. Кроме этого, в ряде исследований II-III фазы при использовании пролонгированной химиолучевой терапии было отмечено некоторое увеличение вероятности выполнения органосохраняющих опе-

ративных вмешательств [2, 26, 36]. Однако эти данные не были подтверждены результатами рандомизированных исследований, проведенных с целью оценки влияния лучевой терапии на частоту выполнения органосохраняющих операций при РПК [14, 16].

По мнению Shihab O. C. и соавторов [40] при определении тактики лечения больных с расположением опухоли в нижеампулярном отделе необходим дифференцированный подход. Для этой категории больных ими была разработана классификация, в основе которой авторы предлагают учитывать данные МРТ о глубине инвазии опухоли. Показанием к проведению лучевой терапии авторы считают распространение опухоли за пределы внутреннего сфинктера или приближение опухоли к предполагаемой ЦГР [40], т. е. 3-4 стадию по предложенной ими классификации. Рецидивы после хирургического лечения были отмечены у 3 из 54 (5,5%) больных 1-2 стадии, что сравнимо с рецидивами у больных с опухолями вышележащих отделов прямой кишки.

При локализации опухоли в верхнеампулярном отделе вероятность местного рецидива существенно ниже, что обусловлено отчасти особенностями лимфатического оттока (меньше роль латерального коллектора метастазирования), а отчасти меньшей вероятностью вовлечения ЦГР, так как передняя полуокружность кишки в этой зоне покрыта брюшиной, а толщина мезоректума по задней полуокружности значительно больше, чем в нижеампулярном отделе. С другой стороны при облучении верхнеампулярных опухолей выше вероятность повреждения тонкой кишки [12]. По этой причине применение пролонгированных режимов предоперационного облучения при опухолях, локализующихся выше перитонеального изгиба (приблизительно 12 см от анального края), рискованно.

Наиболее неопределенным является отношение к назначению лучевой терапии у больных с Т3N0 категорией опухоли. Стандарты лечения в разных странах существенно различаются. Согласно клиническим рекомендациям, принятым в США, всем больным с инвазией опухоли за пределы стенки кишки необходимо проводить пролонгированную химиолучевую терапию с отсроченным оперативным вмешательством [28]. В соответствии со стандарта-

ми, принятыми в Норвегии [11] и Франции [8] пролонгированная химиолучевая терапия таким больным будет предложена только в том случае, если опухоль будет расположена в непосредственной близости к ЦГР (<2 мм или <1 мм соответственно). Согласно рекомендациям ESMO [38] отказ от комбинированного лечения возможен в тех случаях, когда глубина инвазии опухоли составляет 1-4 мм, а расстояние от опухоли до ЦГР <1 мм. При инвазии опухоли на глубину ≥ 5 мм и ЦГР <1 мм рекомендуется комбинированное лечение с применением интенсивного или пролонгированного режимов, которые авторы рекомендаций рассматривают как эквивалентные в данной ситуации. При вовлечении ЦГР или смежных органов рекомендуется применение пролонгированной лучевой терапии.

На целесообразность использования в качестве прогностического фактора глубину инвазии опухоли в мезоректум указывают многие авторы [13, 25, 32, 49, 50]. Одно из таких исследований было проведено Merkel S. и соавторами [25], которые исследовали отдаленные результаты лечения больных с Т3 стадией, разделив их на 2 группы в зависимости от глубины инвазии опухоли: ≤ 5 мм (pT3a) и > 5 мм (pT3b). Частота местных рецидивов была статистически значимо ниже (10,4% и 26,3%; $P < 0,0001$), а безрецидивная выживаемость значимо выше (85,4% и 54,1%; $P < 0,0001$) у больных с pT3a стадией. Местные рецидивы возникли у 5,5% больных с pT3aN0 стадией, 15% больных с pT3bN0 стадией, 17% больных с pT3aN1—2 стадией и у 34% больных с pT3bN1—2 стадией. Показатели выживаемости больных с pT3aN0 и pT2N0 стадиями были одинаковыми, составив 91,2% и 93,6% соответственно. Выживаемость больных с pT3bN1—2 и pT2N1—2 стадией также значимо не различалась и составила 77,8% и 82,8% соответственно.

В 2010 году Augestad K. M. и его соавторами из Норвегии [9] было проведено большое исследование, в котором участвовало 123 колопроктологических центра, главным образом из стран Северной Америки, Европы и Азии. В результате опроса было показано, что существуют очень большие различия между центрами в отношении диагностики и определения показаний к лучевой терапии при РПК. В частности на тот период времени только 35%

исследователей применяли МРТ в комплексе предоперационного обследования у всех больных, тогда как 55% центров отдавали предпочтение компьютерной томографии органов малого таза и 29% эндосонографии. Только 74% исследователей рассматривали приближение опухоли к ЦГР как показание к лучевой терапии. Предпочтение пролонгированному режиму предоперационной лучевой терапии отдали 92% опрошенных, при этом чаще комбинированное лечение у больных со II-III стадией применяли в США по сравнению с другими странами (92% и 43%; $P=0,0001$). Наибольшее влияние на принятие решений о назначении дополнительных методов обследования и лучевой терапии оказывало обсуждение больных на собраниях мультидисциплинарной команды.

Проведены рандомизированные исследования, доказавшие необходимость обсуждения каждого пациента на консилиуме врачей разной специализации, в том числе хирурга, радиолога, лучевого терапевта и морфолога. Показано, что в тех случаях, когда результаты МРТ обсуждаются мультидисциплинарной командой, частота вовлечения ЦГР при морфологическом исследовании снижается до 1% [15].

Резюмируя представленные выше данные, а также собственный опыт, мы считаем, что лучевая терапия у больных резектабельным РПК необходима в следующих клинических ситуациях:

У больных с высоким риском вовлечения ЦГР (расстояние от опухоли до ЦГР по данным МРТ ≤ 1 мм) целесообразна пролонгированная лучевая (химиолучевая) терапия с последующим оперативным вмешательством через 6-8 недель после окончания облучения.

III стадия РПК. Пораженными следует считать лимфатические узлы ≥ 8 мм. Выбор между интенсивным и пролонгированным режимами может определяться в зависимости от предпочтений центра.

Пролонгированная лучевая (химиолучевая) терапия в дозе 45-50 Гр показана всем больным нижеампулярным РПК, у которых имеется прорастание опухоли в межсфинктерное пространство, смежные органы или расстояние от опухоли до предполагаемой ЦГР (мышц леваторов) составляет ≤ 1 мм.

Заключение:

Успешное лечение больных РПК на современном этапе определяется несколькими слагаемыми: тщательным дооперационным обследованием по разработанному протоколу с применением МРТ органов малого таза, проведенной по показаниям предоперационной лучевой терапией, выполненным в соответствии с современными принципами хирургическим вмешательством и тщательным патоморфологическим исследованием. От слаженной работы всех звеньев этой цепи зависят качество жизни и онкологические результаты лечения больных. Лучевая терапия, проведенная своевременно и по показаниям является необходимым звеном мультидисциплинарного подхода к лечению больных РПК, способствует снижению частоты местных рецидивов и увеличению продолжительности жизни.

Литература

1. Воробьев Г. И., Чиссов В. И., Шельгин Ю. А. Операции при злокачественных опухолях прямой кишки/Воробьев Г. И., Чиссов В. И., Шельгин Ю. А. // Атлас онкологических операций. Под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга, А. И. Пачеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С.373-408.
2. Воробьев Г. И., Шельгин Ю. А., Бойко А. В. и др. Предоперационная химиолучевая терапия как фактор, способствующий выполнению сфинктеросохраняющих операций при нижеампулярном раке прямой кишки // Российский онкологический журнал. — 2009. — № 6. — С.9-16.
3. Майновская О. А., Сидоров Д. В., Франк Г. А. Морфологическая оценка качества выполнения мезоректумэктомии в хирургии рака прямой кишки // Российский онкологический журнал. — 2011. — № 5. — С. 17-20.
4. Одарюк Т. С., Воробьев Г. И. Шельгин Ю. А. Хирургия рака прямой кишки. — М.: ООО «Дедалус». — 2005. — 256 с.
5. Помазкин В. И. Влияние специализации хирургов на улучшение отдаленных результатов лечения колоректального рака // Онкохирургия. — 2010. — Т.2. — № 1. — С. 38-43.

6. Расулов А. О. Хирургическая тактика после химиолучевой терапии рака прямой кишки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Москва, 2011. — 27 с.
7. Сидоров Д. В., Майновская О. А., Ложкин М. В. и др. Непосредственные результаты выполнения тотальной мезоректумэктомии в хирургическом лечении рака прямой кишки // Онкохирургия. — 2010. — № 1 (прил.1). — С.121.
8. Association Francaise de Chirurgie. French national guidelines for rectal cancer treatment // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2007. — V.31. — P.1s9-1s22.
9. Augestad K. M., Lindsetmo R.-O., Stulberg J. et al. International Preoperative Rectal Cancer Management: Staging, Neoadjuvant Treatment, and Impact of Multidisciplinary Teams // World J. Surg. — 2010. — V.34. — P.2689-2700.
10. Beets-Tan R. G., Beets G. L., Vliegen R. F. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumourfree resection margin in rectal cancer surgery // Lancet. — 2001. — V.357. — P.497-504.
11. Bernstein T. E., Endreseth B. H., Romundstad P. et al. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer // Br. J. Surg. — 2009. — V.96. — N.11. — P.1348-1357.
12. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U. et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial // J. Clin. Oncol. — 2005. — V.23. — N.34. — P.8697-8705.
13. Bori R., Sejben I., Svébis M. et al. Heterogeneity of pT3 colorectal carcinomas according to the depth of invasion // Pathol. Oncol. Res. — 2009. — V.15. — N.3. — P.527-532.
14. Bujko K., Nowacki M. P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: Report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radio-chemotherapy // Radiother. Oncol. — 2004. — V.72. — P.15-24.
15. Burton S., Brown G., Daniels I. R. et al. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? // Br. J. Cancer. — 2006. — V.94. — P.351-357.
16. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90—01 randomized trial // J. Clin. Oncol. — V.1999. — V.17. — P.2396-2402.
17. Garcia-Granero E., Faiz O., Muñoz E. et al. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer // Cancer. — 2009. — V.115. — P. 3400-3411.
18. Gijn W., Wouters M. W. J. M., Peeters K. C. M. J. et al. Nationwide Outcome Registrations to Improve Quality of Care in Rectal Surgery. An Initiative of the European Society of Surgical Oncology // Journal of Surgical Oncology. — 2009. — V.99. — P.491-496.
19. Gijn W., Marijnen G. A. M., Nagtegaal I. D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial // Lancet Oncol. — 2011. — V.12. — P.575-582.
20. Hansen M. H., Kjave J., Revhaug A. et al. Impact of radiotherapy on local recurrence of rectal cancer in Norway // Br. J. Surg. — 2007. — V.94. — N.1. — P.113-118.
21. Heald R. J., Moran B. J., Ryall R. D. H. et al. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997 // Arch. Surg. — 1998. — V.133. — N.8. — P.894-899.
22. Maslekar S., Sharma A., MacDonald A. et al. Mesorectal Grades Predict Recurrences After Curative Resection for Rectal Cancer // Dis. Colon Rectum. — 2006. — V.50. — P.168-175.
23. Mercury Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study [Электронный ресурс] // BMJ. — 2006. — V.333. — N.7572. — P.779. Doi: 10.1136/bmj.38937.646400.55.
24. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1602032/?tool=pubmed>, свободный. Дата обращения: 17.03.2010.
25. Mercury Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patient with rectal cancer: results of the MERCURY study // Radiology. 2007. — V.243. — P.132-139.
26. Merkel S., Mansmann U., Siassi M. et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas // Int. J. Colorectal Dis. — 2001. — V.16. — N.5. — P.298-304.
27. Minsky B. D., Coia L., Haller D., et al. Treatment systems guidelines for primary rectal cancer from the 1996 patterns of care study //

- Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — V.41. — P.21-27.
28. Nagtegaal I. D., van de Velde C. J., van der Worp E. et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — V.20. — P. 1729-3174.
 29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2012. — V.10. — P.1528-1564.
 30. NICE clinical guidelines. Colorectal cancer (CG131): The diagnosis and management of colorectal cancer. Режим доступа: <http://guidance.nice.org.uk/CG131>, свободный. Дата обращения: 19.06.2013.
 31. Norwegian Gastrointestinal Cancer Group. Colorectal cancer and anal cancer. Guidelines for physicians [in Norwegian]. Режим доступа: <http://www.ngicg.no/gronnbokgronnbok.htm>, свободный. Дата обращения: 18.07.2012.
 32. Peeters K. C., Marijnen C. A., Nagtegaal I. D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years. Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma // *Ann. Surg.* — 2007. — V.246. — N.5. — P.693-701.
 33. Pollheimer M. J., Kornparat P., Pollheimer V. S. et al. Clinical significance of pT sub-classification in surgical pathology of colorectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2010. — V.25. — N.2. — P.187-196.
 34. Quirke P., Durdet P., Dixon M. F. et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision // *Lancet.* — 1986. — V.2. — N.8514. — P. 996-998.
 35. Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomized clinical trial // *Lancet.* — 2009. — V.373. — N.9666. — P.821-828.
 36. Rectal cancer. Nation-wide guideline, version: 2.0 [in Netherlands]. Режим доступа: <http://www.oncoline.nl/rectalcancer>, свободный. Дата обращения: 18.09.2012.
 37. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. — V.351. — P.1731-1740.
 38. Schmiegel W., Pox C., Reinacher-Schick A. et al. S3 Guidelines for Colorectal carcinoma // *Z. Gastroenterol.* — 2010. — V.48. — P.65-136.
 39. Schmoll H. J., Van Cutsem E., Stein A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // *Ann. Oncol.* — 2012. — V.23. — P.2479-2516.
 40. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial // *Lancet.* — 2009. — V. 373. — N.9666. — P.811-820.
 41. Shihab O. C., Teylor S., Salerno G. et al. MRI Predictive factors for long-term outcomes of low rectal tumours // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — V.18. — P.3278-3284.
 42. Strassburg J., Ruppert R., Ptok H. et al. MRI-Based Indications for Neoadjuvant Radiochemotherapy in Rectal Carcinoma: Interim Results of a Prospective Multicenter Observational Study // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — V.18. — P.2790-2799.
 43. Taylor F. G. M., Quirke P., Heald R. J. et al. One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer // *Br. J. Surg.* — 2011. — V.98. — P.872-879.
 44. Taylor F. G. M., Quirke P., Heald R. J. et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone. A prospective, multicenter, European study // *Ann. Surg.* — 2011. — V.253. — P.711-719.
 45. Tiefenthal M., Nilsson P. J., Johansson R. et al. The effects of short-course preoperative irradiation on local recurrence rate and survival in rectal cancer: a population-based nationwide study // *Dis. Colon and Rectum.* — 2011. — V.54. — N.6. — P. 672-680.
 46. Valentini V., Coco C., Cellini N. et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — V.40. — P.1067-1075.
 47. Visser O., Bakx R., Zoetmulder F. A. et al. The Influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam // *J. Surg. Oncol.* — 2007. — V.95. — N.6. — P.447-454.

48. West N. P., Anderin C., Smith K. J. E. et al. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer // Brit. J. Surg. — 2010. — V.97. — P.588-599.
49. Wibe A., Moller B., Norstein J. et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer — implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit // Dis. Colon Rectum. — 2002. — V.45. — N.7. — P.857-866.
50. Willet C. G., Badizadegan K., Ancukiewicz M. et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer. Do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? // Dis. Colon Rectum. — 1999. — V.42. — N.2. — P.167-173.
51. Yoshida K., Yoshimatsu K., Otani T. et al. The depth of tumor invasion beyond the outer border of the muscularis propria as a prognostic factor for T3 rectal/rectosigmoid cancer // Anticancer Res. — 2008. — V.28. — N.3B. — P.1773-1778.