

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.В. Дворниченко^{1,2}, С.Г. Афанасьев³, А.В. Шелехов¹, Н.А. Москвина²

*Областной онкологический диспансер, г. Иркутск¹
Государственный институт усовершенствования врачей, г. Иркутск²
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»³
664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, e-mail: avsh@irk.ru*

Хирургическое лечение рака прямой кишки приводит к неудовлетворительным отдаленным результатам из-за большого количества местных рецидивов. Одним из наиболее эффективных методов, позволяющих улучшить безрецидивную выживаемость данной категории больных, является лучевая терапия. В литературном обзоре рассматриваются различные режимы лучевой терапии (предоперационное и послеоперационное), представлены преимущества и недостатки этих методов комбинированного лечения рака прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, лучевая терапия.

RADIOTHERAPY IN THE COMBINED MODALITY TREATMENT FOR RECTAL CANCER: THE REVIEW OF THE LITERATURE

V.V. Dvornichenko^{1,2}, S.G. Afanasiev³, A.V. Shelekhov¹, N.A. Moskvina²

*Regional Oncological Hospital, Irkutsk¹
The State Institute of Advanced Training of Medical Doctors, Irkutsk²
Cancer Research Institute, Siberian Branch of RAMS, Tomsk³
32, Frunze Street, Irkutsk-664035, Russia, e-mail: avsh@irk.ru*

Surgical treatment of rectal cancer leads to unsatisfactory long-term results due to local recurrences. Radiation therapy is one of the most effective methods allowing the improvement of recurrence-free survival of these patients. This literary review is devoted to the problem of radiotherapy for rectal cancer. Two modes of radiotherapy (preoperative and postoperative) are studied. Advantages and disadvantages of the combined modality treatment for rectal cancer are discussed.

Key words: rectal cancer, combined modality treatment, radiation therapy.

Злокачественные новообразования прямой и ободочной кишки по своей распространенности и смертности относятся к группе лидирующих онкологических заболеваний, занимая, по данным ВОЗ, в структуре онкологической заболеваемости 4-е место [6]. Всего в мире ежегодно регистрируют около 1 млн больных колоректальным раком, причем не менее половины пациентов погибают в первый год наблюдения [8, 9]

Исходя из анализа литературных источников, посвященных лечению рака прямой кишки (РПК), становится очевидным, что хирургическое лечение данной патологии приводит к неудовлетворительным результатам [2, 43, 44], что, в первую очередь, обусловлено большим количеством местных рецидивов [3, 4, 15, 32]. Одним из наиболее эффективных методов, позволяющих решить эту проблему, является лучевая терапия РПК.

Первое упоминание о лучевой терапии у больных раком прямой кишки относится к

1914 г. (Symonds C.J., 1914). В настоящее время данный метод получил широкое распространение за счет разработки нового оборудования, развития клинической дозиметрии, внедрения новых технологий проведения лучевой терапии. В зависимости от времени проведения лучевой терапии относительно оперативного вмешательства выделяют три основных режима проведения лучевой терапии: предоперационную, интраоперационную, послеоперационную [5]. Наиболее широкое распространение получили предоперационная (неoadъювантная) и послеоперационная (адъювантная) методики лучевой терапии. В литературе не прекращается дискуссия об эффективности и целесообразности данных методов [14, 28, 36, 39–42, 46, 49].

Адъювантная терапия рака прямой кишки

Методика адъювантной лучевой терапии РПК была разработана в 1970-х – начале 1980-х гг. Толчком к широкому распространению послеоперационной лучевой терапии послужили

проведенные в начале 1970-х гг. исследования, в которых характер развития рецидивов рака прямой кишки изучался в ходе повторных операций. Сотрудниками Университета штата Миннесота [22] было установлено, что большинство локорегионарных рецидивов возникало в пресакральном пространстве, за которым по частоте рецидивов следовали зона анастомоза и задние отделы органов мочеполового тракта. Эти данные позволили разработать оптимальные поля облучения, которые стали стандартом для адъювантного лечения рака прямой кишки. Ретроспективные обзорные исследования H.R. Withers et al. [23], R.B. Hoskins et al. [52], посвященные результатам послеоперационной лучевой терапии, показали уменьшение частоты местных рецидивов по сравнению с группами чисто хирургического лечения.

В последующие годы в ходе ряда проспективных рандомизированных исследований была определена роль системной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией. Эти многоцентровые исследования утвердили применение методик с использованием 5-фторурацила (5FU) и прояснили вопрос о дозировках, особенно при параллельном применении облучения и 5FU. Первая из них была проведена группой изучения гастроинтестинальных опухолей (GTSG), ее результаты были опубликованы в 1985 г. [19]. Больных РПК II и III стадии по рандомизации распределяли в одну из групп лечения: с применением хирургического метода, с послеоперационным облучением (40 Гр или 48 Гр), с послеоперационной химиотерапией (болюс 5FU и метил-ломустин), с сочетанием химиотерапии и лучевой терапии. В этом исследовании было обнаружено статистически существенное повышение показателей 5-летней безрецидивной выживаемости при сочетании операции с химиолучевой терапией по сравнению с хирургическим методом лечения. При оценке остальных показателей между 4 группами не выявлено статистически достоверных отличий.

В исследовании, проведенном в 1990 г. Северо-центральной группой противораковой терапии (NCCTG), больные со II или III стадиями заболевания по рандомизации получали либо послеоперационную лучевую терапию (45–50,4 Гр), либо сочетание химиотерапии (бо-

люс 5FU и метил-ломустин) с лучевой терапией [29]. При сравнении результатов сочетанной химиолучевой терапии и послеоперационной лучевой терапии местные рецидивы отсутствовали у 86,5 % против 75 % ($p=0,036$), произошло увеличение безрецидивной выживаемости до 58 % против 38 % ($p=0,0016$) и увеличение 5-летней общей выживаемости до 58 % против 48 % ($p=0,025$) соответственно. В результате этих рандомизированных многоцентровых исследований конференция Национального ракового института (National Cancer Institute – NCI) по консенсусу в заявлении, опубликованном в 1990 г., рекомендовала рассматривать методику сочетанной химиолучевой терапии как стандарт послеоперационного адъювантного лечения больных II и III стадий рака прямой кишки [35].

В последующем исследовании с кооперацией нескольких групп попытались определить оптимальные химиотерапевтические препараты и наилучшие способы введения этих препаратов. NCCTG провела рандомизированное исследование 4 групп, поставив задачу оценить полезность лейкозогенного препарата метил-ломустина и сравнить применение длительных инфузий низких доз 5FU с болюсным введением 5FU [13]. Прибавление метил-ломустина к 5FU не улучшало выживаемость и не уменьшало частоту местного рецидива. Кроме того, статистически достоверно отмечалось снижение частоты рецидивов опухоли и увеличение выживаемости, когда 5FU вводился в виде длительных инфузий на протяжении курса лучевой терапии, по сравнению с болюсной инфузией, проводимой в три конкретных дня 1-й и 5-й нед лучевой терапии.

Вопрос о полезности метил-ломустина ставился и в рандомизированном исследовании GTSG [51]. Как и в исследовании NCCTG, прибавление метил-ломустина к схеме послеоперационного лечения рака прямой кишки не принесло какой-либо пользы.

Указанные два кооперативных исследования стимулировали проведение 2 последовательных межгрупповых работ, в ходе которых решался вопрос об оптимальной схеме химиотерапии, применяемой вместе с послеоперационным облучением. Первой из этих 2 работ было меж-

групповое исследование INT-0114, в котором сравнивались схемы лечения с применением 5FU как монокимиотерапии, 5FU вместе с лейковорином, 5FU вместе с левамизолом и 5FU вместе с лейковорином и левамизолом [48]. Медианное значение срока динамического наблюдения составило 48 мес, и по сравнению с применением 5FU как монотерапии не обнаружено преимуществ ни у одной из других схем лечения. Второй работой было исследование INT-0144, в ходе которого сравнивались, с одной стороны, длительные инфузии 5FU в фазы до и после лучевой терапии в сочетании с дозой, вводимой одновременно с лучевой терапией, и, с другой стороны, болюсное введение 5FU в периоды без облучения.

Национальный проект хирургического лечения рака молочной железы с адъювантной терапией (NSABP) генерировал несколько другой подход к адъювантному лечению II и III стадий рака прямой кишки. В первом рандомизированном исследовании, проведенном соавторами этого проекта (NSABP R-01), изучались 3 группы больных, получавших в послеоперационном периоде метил-ломустин вместе с онковином и 5FU (схема MOF) в сравнении с чисто лучевой терапией и отсутствием послеоперационного лечения [16]. При этом обнаружено, что послеоперационная химиотерапия MOF существенно улучшает 5-летние показатели – как безрецидивную, так и общую выживаемость. Однако при анализе в подгруппах преимущество в выживаемости сохранялось за химиотерапией только в подгруппе мужчин моложе 65 лет (44 % против 26%). Наоборот, у женщин отмечалось снижение выживаемости, если им применялась адъювантная химиотерапия (37 % против 54 %). При проведении рандомизированного исследования NSABP R-01 было обнаружено, что лучевая терапия в послеоперационном периоде в сочетании с химиотерапией или без нее существенно не влияла на выживаемость, хотя частота местного рецидива заболевания была существенно сокращена (с 13 % до 8 %, $p=0,02$) [53].

Таким образом, радикальное оперативное вмешательство в сочетании с послеоперационной химиолучевой терапией позволяет получить лучшие отдаленные результаты лечения РПК по

сравнению с хирургическим методом лечения. Однако, анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что послеоперационное лучевая терапия не решает полностью проблему лечения осложненного и местнораспространенного рака прямой кишки.

Неoadъювантная терапия рака прямой кишки

В идею использования лучевой терапии на предоперационном этапе заложены достаточно веские аргументы [1]:

1. Снижение жизнеспособности и гибель опухолевых клеток, тем самым снижение вероятности диссеминации жизнеспособных клеток во время операции;

2. До операции клетки опухоли более оксигенированы и, значит, более чувствительны к облучению, чем после операции;

3. Достижение регрессии опухолей дистальных отделов прямой кишки, что увеличивает частоту сфинктеросохраняющих операций;

4. Предоперационная лучевая терапия проводится до операции на брюшной полости, тем самым уменьшается тяжесть лучевого повреждения органов малого таза.

Если послеоперационная лучевая терапия более интенсивно внедрялась и изучалась в США, то в странах Европы исследования фокусировались на применении предоперационной лучевой терапии, обычно без применения системной терапии. Европейские схемы лучевой терапии отличаются меньшей длительностью и большей интенсивностью облучения.

В серии европейских рандомизированных исследований сравнивалось предоперационное применение лучевой терапии с хирургическим лечением. Так, европейская организация по изучению и терапии рака (EORTC) сравнила эффективность предоперационной лучевой терапии РПК в СОД 34,5 Гр облучения за 15 фракций с хирургическим лечением. Хотя при этом не отмечено влияния на выживаемость, но отсутствие местного рецидива чаще проявлялось в группе больных, получавших неoadъювантную терапию (86 % против 72%, $p=0,003$) [20].

В 2 шведских рандомизированных исследованиях оценивались интенсивные короткие курсы предоперационного облучения [43, 46].

При этом также выявлено статистически достоверное снижение процента местного рецидива опухоли и к тому же наблюдалось повышение безрецидивной выживаемости, а в одном из этих шведских исследований зафиксировано и повышение общей выживаемости.

Наиболее показательные результаты представлены в рандомизированном исследовании, проводившемся в Великобритании в период с 1982 по 1986 г. и контролируемом Northwest Rectal Cancer Group. Исследование включало в себя 284 пациента с местно-распространенными формами рака прямой кишки, которым проводилась предоперационная лучевая терапия среднечастотной дозой 20 Гр за 4 фракции. В течение 1 нед после лучевой терапии осуществлялось оперативное лечение. Радикальная операция была выполнена в 50 % случаев. Период наблюдения составил 96 мес. Результаты исследования показали достоверное снижение частоты местных рецидивов при комбинированном лечении до 12,8 %, при хирургическом лечении – до 36,5 % [25, 34].

Суммирующим сообщением по данной тематике является работа С. Samra et al. [10]), где дан обзор опыта рандомизированных исследований по раку прямой кишки, в которых сравнивалось предоперационное облучение и хирургический метод. Всего в мета-анализ было включено 14 исследований. Авторы показали, что предоперационное облучение существенно сокращало 5-летнюю смертность от всех причин, связанных со злокачественным новообразованием, смертность от рака и снижение частоты местного рецидива болезни. Не отмечено сокращения частоты отдаленного метастазирования. Также улучшение показателей локального контроля при раке прямой кишки в послеоперационном периоде и увеличение количества сфинктеросохраняющих операций за счет снижения распространенности опухолевого процесса (снижение стадии заболевания в послеоперационном периоде) при использовании предоперационной лучевой терапии демонстрируется в ряде зарубежных исследований [11, 12, 18, 26, 27, 31–33, 37, 38, 45, 47].

Преимущества сочетанного химиолучевого лечения перед лучевой терапией в монорежиме в контексте послеоперационной терапии явились

предпосылками проведения нескольких исследований фаз I и II, в которых сравнивалась предоперационная лучевая терапия с предоперационной химиолучевой терапией, включавшей 5FU и облучение [30, 31, 37, 45]. Ретроспективный анализ показывает, что сочетанная предоперационная терапия, во-первых, в большей степени увеличивает степень лечебного патоморфоза опухоли, чем чисто лучевой метод, примененный до операции [31], а во-вторых, имеет меньшую частоту острых побочных эффектов по сравнению с сочетанной послеоперационной терапией [18, 30].

До настоящего времени не представлено достоверных доводов в пользу предоперационной или послеоперационной лучевой терапии. Однако опубликованные результаты исследований по ряду позиций могут свидетельствовать в пользу предоперационной лучевой терапии. Шведское раковое общество сравнило предоперационную терапию в виде короткого курса (25,5 Гр за 5 фракций) с более традиционным курсом послеоперационной лучевой терапии (60 Гр за 30 фракций). В исследование не включались больные, получавшие химиотерапию. После применения предоперационной терапии частота рецидива опухоли снижалась примерно в два раза – 21 % при послеоперационной лучевой терапии, а в группе с предоперационной лучевой терапией – 12 % ($p=0,02$). Между группами не отмечено различия в показателях общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и в частоте летальных осложнений лечения [17, 35].

Несмотря на многочисленность проведенных рандомизированных исследований по тематике предоперационной и послеоперационной лучевой терапии, однозначных рекомендаций по режиму применения этого метода (до или после оперативного вмешательства) нет. Так, конференция Национального ракового института по консенсусу в заявлении, опубликованном в 1990 г., рекомендует рассматривать методику сочетанной химиолучевой терапии как стандарт послеоперационного адъювантного лечения больных II и III стадий рака прямой кишки [35], тогда как Парижская конференция Национального агентства развития медицины рекомендует проведение лучевой терапии на предоперационном этапе [7].

Одним из важных преимуществ предопера-

ционной лучевой терапии является повышение частоты выполнения сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств, безусловно влияющих на качество жизни пациента. По данной тематике опубликовано несколько одноцентровых проспективных исследований. Медицинский онкологический центр Sloan Kettering (Нью-Йорк, США) опубликовал данные исследования, в котором 36 больным проводилась лучевая предоперационная терапия, эти больные проспективно обследовались лечащим хирургом, и им требовалась брюшно-анальная резекция прямой кишки [50]. В итоге 35 больных данной группы прошли полный курс лечения, из них 27 (77 %) удалось провести переднюю резекцию прямой кишки с колоанальным анастомозом. Функция сфинктера оценивалась как хорошая или отличная у 23 (85%) из этих 27 больных. Во второй работе из больницы Sloan Kettering изучалась сочетанная (химиолучевая) терапия, частота сохранения сфинктера составила 85 % [21]. В исследовании P. Rouanet et al. [38] применялась предоперационная лучевая терапия, сфинктеросохраняющие операции выполнены у 78 % больных [38].

Для сравнения сочетанной предоперационной химиолучевой терапии с сочетанной послеоперационной терапией были спланированы многоцентровые, проспективные, рандомизированные исследования. Хотя исследования NSABP и R-03 завершились досрочно из-за плохих клинических результатов, оценка сохранения сфинктера была возможна у первых 59 больных, которые по рандомизации отнесены в группу предоперационного сочетанного (химиолучевого) лечения [24]. Из этих 59 больных 22 нуждались в брюшно-анальной резекции прямой кишки, согласно проспективной оценке хирурга. Из этих 22 больных брюшно-анальная резекция фактически потребовалась 16 больным. Таким образом, в этом многоцентровом исследовании у 27 % больных, благодаря применению предоперационной терапии, был сохранен сфинктер. Таким образом, результаты проведенных рандомизированных исследований свидетельствуют в пользу комбинированного метода лечения, сочетающего предоперационную лучевую терапию с радикальным оперативным вмешательством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аджлуни М. Роль лучевой терапии как дополнительного метода лечения рака прямой кишки // *Международ. мед. журн.* 2002. № 5. С. 25–26.
2. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 438 с.
3. Бердов Б.А., Цыб А.Ф., Юрченко Н.И. Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки. М.: Медицина, 1986. 271 с.
4. Гарин А.М. Рак толстой кишки (современное состояние проблемы). М., 1998. 108 с.
5. Кныш В.И., Тимофеев Ю.М., Царюк В.Ф. Особенности хирургического лечения рака заднепроеходного канала // *Клиническая хирургия.* 1986. № 2. С. 21–24.
6. Мартынюк В.В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг). Практическая онкология: избранные лекции. СПб., 2004. С. 151–161.
7. Agence Nationale pour le Developpement de l'Evaluation Medicale: Le choix des therapeutiques du cancer du rectum. Confrence de Consensus. Paris, 1994. P. 132–134.
8. Bouvier A.M., Bonithon. Kopp C. Epidemiology and screening of colorectal cancer // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 16. P. 187–199.
9. Boyle P., Leon M.E. Epidemiology of colorectal cancer // *Brit. Med. Bull.* 2002. Vol. 64. P. 125.
10. Camma C., Giunta M., Fiorica F. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis // *JAMA.* 2000. Vol. 284. P. 1008–1015.
11. Chan A., Wong A., Langevin J. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 48. P. 843–856.
12. Chen E., Mohiuddin M., Brodovsky H., Fishbein G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994. Vol. 30. P. 169–175.
13. O'Connell M.J., Martenson J.A., Weiand H.S. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery // *New Eng. J. Med.* 1994. № 331. P. 502–507.
14. Douglass H.O., Moertel C.G., Mayer R.J. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer // *New Engl. J. Med.* 1986. № 315. P. 1294–1299.
15. Enker W.E., Thaler H.T., Cranor M.L., Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum // *J. Am. Coll. Surg.* 1995. Vol. 181. P. 335.
16. Fisher B., Wolmark N., Rockette H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01 // *J. Natl. Cancer Inst.* 1988. Vol. 80. P. 21–29.
17. Frykholm G., Glimelius J.B., Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and evaluation of late secondary effects // *Dis. Colon Rectum.* 1993. Vol. 36. P. 564–572.
18. Garcia-Aguilar J., Hernandez-de-Anza E., Sirivongs P., Lee S.H. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision // *Dis. Colon Rectum.* 2003. Vol. 46. P. 298–304.
19. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma // *New Engl. J. Med.* 1985. № 312. P. 1465–1472.
20. Gerard A., Buyse M., Nordinger B. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal carcinoma // *Ann. Surg.* 1988. Vol. 208. P. 606–614.
21. Grann A., Minsky B.D., Cohen A.M. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low dose leucovorin, and concurrent ra-

diation therapy for resectable T3 rectal cancer // *Dis. Colon Rectum*. 1997. Vol. 40. P. 515–522.

22. *Gunderson L.L., Sosin H.* Adenocarcinoma of the rectum and areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy // *Cancer*. 1974. Vol. 34. P. 1278–1292.

23. *Hoskins R.B., Gunderson L.L., Dozoretz D.E.* Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid // *Cancer*. 1985. Vol. 55. P. 61–71.

24. *Hyams D.M., Mamounas E.P., Petrelli N.* A Clinical trial to evaluate the worth preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol RO-3 // *Dis. Colon Rectum*. 1997. Vol. 40. P. 131–139.

25. *International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) Investigators* // *Lancet*. 1995. Vol. 345. P. 939–944.

26. *Janjan N.A., Khoo V.S., Abbruzzese J., Pazdur R.* Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. Vol. 44, № 5. P. 1027–1038.

27. *Kaminsky-Forreth M., Conroy T., Luporsi E.* Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3–T4 rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42. P. 935–941.

28. *Kapiteijn E., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer // *New Engl. J. Med.* 2001. № 345. P. 638–646.

29. *Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L.* Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma // *New Engl. J. Med.* 1991. № 324. P. 709–715.

30. *Minsky B.D., Cohen A.M., Enker W.E.* Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach // *J. Clin. Oncol.* 1992. № 10. P. 1218–1224.

31. *Minsky B.D.* Multidisciplinary management of resectable rectal cancer // *Oncology*. 1996. Vol. 10, № 1. P. 1701–1714.

32. *Mohiuddin M., Kramer S., Marks G.* Combined pre- and postoperative radiation for carcinoma of the rectum // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982. Vol. 8, № 1. P. 133–136.

33. *Moore H., Gittleman A., Minsky B.* Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection // *Dis. Colon Rectum*. 2004. Vol. 47. P. 279–286.

34. *MRC (Medical Research Council Rectal Cancer Working Party)* // *Lancet*. 1996. Vol. 348. P. 1610–1614.

35. *National Institutes of Health Consensus Conference:* Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer // *JAMA*. 1990. Vol. 264. P. 1444–1450.

36. *Pehlman L., Glimelius B.* Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma // *Ann. Surg.* 1990. Vol. 211. P. 187–195.

37. *Rich T.A.* Infusional chemoradiation for operable rectal cancer: post-, pre-, or nonoperative management? // *Neology*. 1997. № 11. P. 295–315.

38. *Rouanet P., Fabre J., Dubois J.* Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation. Functional and oncologic results // *Ann. Surg.* 1995. Vol. 221. P. 67–73.

39. *Rudel C., Hohenberger W., Sauer R.* Adjuvante und neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms [Review] // *Strahlenther. Onkol.* 1998. Bd. 174. S. 497–504.

40. *Rudel C., Grabenbauer G.G., Schick C.H.* Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil for locally advanced T4-primary rectal cancer // *Strahlenther. Onkol.* 2000. Bd. 176. S. 161–167.

41. *Sauer R., Fietkau R., Wittekind C.* Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94) // *Strahlenther. Onkol.* 2001. Bd. 177. S. 173–178.

42. *Sauer R., Becker H., Hohenberger W.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *New Engl. J. Med.* 2004. № 349. P. 258–270.

43. *Stockholm Rectal Cancer Study Group:* Preoperative short-term radiotherapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized study // *Cancer*. 1990. Vol. 66. P. 49–55.

44. *The Stockholm Colorectal Cancer Study Group* // *Proc. of ASCO*. 1994. P. 577.

45. *Stryker S.J., Kiel K.D., Rademaker A.* Preoperative «chemoradiation» for stages II and III rectal carcinoma // *Arch. Surg.* 1996. Vol. 131. P. 514–519.

46. *Swedish Rectal Cancer Trial:* Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // *New Engl. J. Med.* 1997. № 336. P. 980–987.

47. *Theodoropoulos G., Wise W., Padmanabhan A.* T-level down staging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival // *Dis. Colon Rectum*. 2002. Vol. 45. P. 895–903.

48. *Tepper J.E., O'Connell J.O., Petroni G.R.* Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114 // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 2030–2039.

49. *Tveit K.M., Guldvog I., Hagen S.* Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer // *Br. J. Surg.* 1997. Vol. 84. P. 1130–1135.

50. *Wagner R., Minsky B.D., Cohen A.M.* Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long-term follow-up [abstract] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 39. P. 167.

51. *Weaver D., Lindblad A.S.* For the Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG): Radiation Therapy and 5-fluorouracil (5-FU) with or without MeCCNU for the treatment of patients with surgically adjuvant adenocarcinoma of the rectum // *Proc. of the American Society of Clinical Oncology Meeting*. Washington D.C.: ASCO, 1990. № 9. 106 p.

52. *Withers H.R., Romsdahl M.M.* Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1977. № 2. P. 1069–1074.

53. *Wolmark N., Fisher B.* Analysis is of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project // *Ann. Surg.* 1986. Vol. 204. P. 480–489.

Поступила 6.12.08