

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.329-006.6-085.849

*В. В. Булаева, А. К. Шамилов, С. И. Ткачев,
М. И. Нечушкин*

РОЛЬ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА

НИИ клинической онкологии

Лечение рака пищевода до настоящего времени является одной из наиболее сложных и до конца не решенных проблем клинической онкологии. Многочисленные обзоры и статистические исследования по изучению эффективности противораковой борьбы относят рак пищевода к группе злокачественных новообразований, наименее благоприятных по критерию 5-летней выживаемости: в среднем только 4—6% пациентов с этой формой опухоли в любой стране мира имеют шансы пережить 5 лет [3, 21, 22, 35]. Многие авторы в то же время отмечают, что больные раком пищевода, не получившие никакого лечения, умирают в течение 4—6 мес с тяжелейшими симптомами дисфагии. Это обуславливает необходимость оказания лечебной помощи как в радикальном объеме, так и в паллиативном плане с целью не только продлить больному жизнь, но и улучшить ее качество. Длительное, стойкое устранение дисфагии и боли, продление периода ремиссии, обеспечение относительного социального комфорта больного раком пищевода — решение этих задач является целью многочисленных исследований как в нашей стране, так и за рубежом [6, 8, 13, 16, 23, 37, 39, 40].

В России, по данным 1995 г., заболеваемость раком пищевода имеет тенденцию к снижению, оставаясь тем не менее высокой в отдельных регионах: республиках Саха (30,9 на 100 населения у мужчин и 11,0 у женщин) и Тува (35,8 и 14,7), Чукотском автономном округе (50,0 и 17,2) и некоторых других. В структуре смертности от злокачественных новообразований рак пищевода занимает в среднем по России 8-е место у мужчин и 10-е у женщин [7].

Как признают большинство онкологов, наиболее радикальными методами лечения рака пищевода являются хирургический и комбинированный, включающий предоперационное облучение опухоли и регионарных зон [6, 13, 15, 33]. М. И. Давыдов и соавт. [6] приводят весьма обнадеживающие результаты радикального лечения больных распространенным раком пищевода. При невысоком уровне летальности (5,9%) показатели 1- и 2-годовой выживаемости, по их дан-

*V. V. Bulayeva, A. K. Shamilov, S. I. Tkachev,
M. I. Nechushkin*

THE ROLE OF INTRACAVITARY RADIOTHERAPY IN TREATMENT FOR ESOPHAGEAL CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

Treatment for esophageal cancer is a most difficult problem of clinical oncology. Many reviews and statistical studies refer to esophageal cancer as to a malignancy with poorest 5-year survival since only 4 to 6% of patients with this pathology have a chance to survive 5 years [3, 21, 22, 35]. Many authors also point out that untreated esophageal cancer patients with severe dysphagia symptoms die within 4-6 months. This pathology requires both radical and palliative treatment in order to prolong the patients life and to improve its quality. Long-lasting control of dysphagia and pain, longer remission, relative social comfort - these are the problems addressed in many foreign and Russian studies [6, 8, 13, 16, 23, 37, 39, 40].

According to Russian statistics of 1995 esophageal cancer incidence showed a tendency to decline though remaining one of the highest in some regions: such as Republics of Sakha (30.9 per 100,000 in males and 11.0 per 100,000 in females) and Tuva (35.8 and 14.7), Chukchi Autonomous Region (50.0 and 17.2), and some others. Esophageal cancer is the 8th common malignancy among men and 10th among women in Russia [7].

Most oncologists believe surgery and combination modalities including preoperative irradiation of tumor and regional metastasis sites to be the most radical treatment for esophageal cancer [6, 13, 15, 33]. M. I. Davydov et al. [6] report of rather encouraging results of radical treatment for advanced esophageal cancer. In their study the death rate was 5.9%, and 1- and 2-year survival rates 92 and 31%, respectively. These results seem positive taking into account the severity of the disease.

The survival after palliation is much lower. According to A. E. Tuleulov [13] efficacy of such treatment may be evaluated only by 1-year survival (56%) because absolute majority of the patients die by the second year following treatment. Since the surgery is difficult and effort-consuming and the postoperative lethality is high (18-25%) selection of patients for palliation surgery should be made with much care.

By various reasons most patients are inoperable at admission. Due to long asymptomatic course the patients

ным, составили соответственно 92 и 31%. Учитывая тяжесть данного контингента больных, такие результаты следует признать довольно высокими.

Значительно ниже выживаемость после паллиативных операций. Об эффективности таких вмешательств, по данным А. Е. Тулеуова [13], можно судить только по одногодичной выживаемости (56%), к концу 2-го года погибает абсолютное большинство больных. Учитывая сложность и трудоемкость хирургического вмешательства, высокий процент послеоперационной летальности (в среднем 18—25), становится очевидной необходимость тщательного отбора больных для паллиативных хирургических методов лечения.

В то же время в силу целого ряда причин большинство больных раком пищевода поступают на лечение в неоперабельном состоянии. Длительное бессимптомное течение заболевания обуславливает позднее обращение больных за лечебной помощью, вследствие чего большинство заболевших поступают на лечение с далеко зашедшим опухолевым процессом. Кроме того, среди заболевших преобладают лица пожилого возраста, имеющие функциональные противопоказания к операции. Таким образом, основным методом лечения больных раком пищевода на сегодняшний день является лучевая терапия [5, 10, 13, 15, 23, 28, 37].

Результаты дистанционной лучевой терапии рака пищевода пока нельзя признать удовлетворительными. По данным ряда отечественных и зарубежных авторов [1, 3, 11, 21, 24], 2-летняя выживаемость составляет 10—20%, а 5-летняя — 8—10%. Рак пищевода является относительно радиорезистентным новообразованием, неудачи лучевой терапии чаще всего связывают с неполной регрессией опухоли, а это в свою очередь зависит также от возможности подведения адекватной лечебной дозы без риска тяжелых осложнений со стороны нормальных тканей и критических органов. Все это обусловило необходимость поиска путей повышения противоопухолевой активности ионизирующих излучений и расширения терапевтического интервала. Использование методик нетрадиционного фракционирования дозы, таких как расщепленный курс (Split-cours), динамическое фракционирование, мультифракционирование, позволило достичь результатов 3-летней продолжительности жизни у 17—24%, а 5-летней — у 14% больных [4, 5, 19, 37].

Определенные перспективы некоторые авторы связывают с применением химиолучевого лечения у больных неоперабельным раком пищевода. Химиопрепараты являются не только радиосенсибилизирующими агентами, но и воздействуют на микрометастазы, что улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения. В ряде работ отечественных и зарубежных авторов [1, 2, 11, 19, 39] приводятся обнадеживающие результаты химиолучевого лечения больных неоперабельным раком пищевода поздних стадий заболевания: показатели 2-летней выживаемости варьируют от 15 до 28%. В то же время исследователи отмечают увеличение количества осложнений, характерных для применяемых химиопрепаратов (гипертермия, ухудшение показателей ЭКГ, снижение артериального давления и т. п.), а также усиление ранних лучевых повреждений как следствие радиосенсибилизации. Это зачастую приводит к вынужденным перерывам в лечении, что ухудшает прогноз. Признавая перспективность метода химиолуче-

have advanced disease when making their first visit to the doctor. Besides, most patients are of elderly age and have functional contraindications to surgery. Therefore radiotherapy remains the principal treatment modality [5, 10, 13, 15, 23, 28, 37].

Results of distant radiotherapy for esophageal cancer are unsatisfactory with the 2-year survival 10-20% and 5-year survival 8-10% [1, 3, 11, 21, 24]. Esophageal cancer is a radioresistant malignancy. Radiotherapy failures are mainly due to incomplete tumor regression which depends on the possibility to convey adequate dose with minimal risk for normal tissues and critical sites. All these considerations urged development of radiotherapy methods providing higher antitumor activity and increased therapeutic interval. The use of atypical methodologies such as split courses, dynamic fractionation, multifractionation increased the 3-year survival to 17-24% and the 5-year survival to 14% [4, 5, 19, 37].

Some authors consider promising chemoradiotherapy of patients with inoperable esophageal cancer. Chemotherapeutics both increase tumor radiosensitivity and act on micrometastases thus improving immediate and follow-up results of treatment. Some publications [1, 2, 11, 19, 39] report of encouraging results of chemoradiotherapy for inoperable esophageal cancer with a 2-year survival varying within 15 to 28%. At the same time there is an increase in the rate of complications characteristic of drugs administered (fever, deterioration of ECG characteristics, decreased blood pressure, etc.) and early radiation morbidity due to the radiosensitizers. This often requires treatment withdrawal and results in poorer prognosis. While appreciating chemoradiotherapy for esophageal cancer the authors [19, 23, 37] necessitate the search for less toxic and more selective drugs.

Guisez was the first to undertake radium intraluminal radiotherapy for esophageal cancer in the early twenties, though his methodology was not used later because of marked radiation morbidity and danger for personnel [40]. Nevertheless there are publications on intraluminal radiotherapy for esophageal cancer, though such cases were few and the treatment was mainly undertaken as the last resort after failure of routine modalities [12, 23, 26, 36].

In this country intracavitary radiotherapy was advocated by A. V. Kozlova and Z. F. Lopatnikova who in 1963 developed and successfully used associated radiotherapy consisting of distant gamma-therapy at a total dose 35-40 Gy with intracavitary irradiation at a total dose 30-40 Gy in treatment of patient with esophageal cancer. The authors achieved better results than in distant radiotherapy as increase in mean life time to 23 months and reduction in morbidity from 12.7 to 3.5%.

Thus, since the sixties the intracavitary radiotherapy had advocates and was giving encouraging results in this country. There are several factors limiting the use of this modality, such as radiation danger for personnel and patients, painfulness and poor tolerability of long-lasting topometric and dosimetric procedures and sessions, and some others [14, 23, 39]. Over the last years the new improved intracavitary techniques were developed in this country and abroad. The practical use of AGAT VU, Selectron and MicroSelectron units assured remote afterloading of implants. The appearance of small sources (upto 2 mm in diameter) with a variety of activities (Cs-137, Ir-192), the development of methods

вого лечения рака пищевода, авторы сообщений по данному вопросу [19, 23, 37] признают также необходимость поиска менее токсичных химиопрепаратов с избирательным противоопухолевым действием.

Одним из методов повышения очаговой дозы при проведении лучевой терапии рака пищевода является внутрисполостная лучевая терапия.

Внутрипросветную лучевую терапию рака пищевода впервые применял Guisez в начале 20-х годов нашего столетия, используя источники радия, но из-за выраженных лучевых осложнений и радиационной опасности для больных и персонала метод не получил широкого применения [40]. Тем не менее в медицинской литературе разных лет встречаются сообщения о применении внутрипросветной лучевой терапии рака пищевода. Правда, случаи эти были спорадическими и чаще всего являлись вынужденной мерой после неудачи других видов лечения [12, 23, 26, 36].

В нашей стране активными сторонниками метода внутрисполостной лучевой терапии были А. В. Козлова и З. Ф. Лопатникова, которые в 1963 г. разработали и успешно применяли при лечении рака пищевода метод сочетанной лучевой терапии: дистанционная гамма-терапия в суммарной дозе 35—40 Гр дополнялась внутрисполостным облучением в суммарной дозе 30—40 Гр. Авторы получили лучшие по сравнению с дистанционной лучевой терапией результаты: увеличение средней продолжительности жизни до 23 мес и снижение количества осложнений с 12,7 до 3,5%.

Таким образом, внутрисполостная лучевая терапия в нашей стране уже с 60-х годов имела своих сторонников и приводила к обнадеживающим результатам. Ограничивало применение этого метода несколько факторов: прежде всего невысокий уровень радиационной безопасности для персонала и пациентов; болезненность и зачастую плохая переносимость больными процедуры внутрисполостного облучения из-за длительных по времени манипуляций во время топометрических и дозиметрических расчетов и самого сеанса облучения и некоторые другие факторы [14, 23, 39].

В последние годы методики внутрисполостной гамма-терапии опухолей пищевода интенсивно разрабатывались и совершенствовались за рубежом и в нашей стране. Внедрение в клиническую практику таких аппаратов, как АГАТ-ВУ, «Селектрон», «МикроСелектрон», позволило осуществить принцип последовательного автоматизированного введения эндостатов и источников (remote afterloading). Применение источников небольшого диаметра (до 2 мм), разной степени активности (^{137}Cs , ^{192}Ir), возможность варьировать мощность дозы, радиационная безопасность метода — все это вызвало новый всплеск интереса к контактной лучевой терапии опухолей разных локализаций, в том числе и рака пищевода [9, 12, 26, 36, 41]. Среди преимуществ внутрисполостной лучевой терапии называют также хорошую переносимость сеансов облучения больными. Особенно это относится к лечению источниками высокой активности дозы: за короткий (исчисляемый в минутах) промежуток времени удается подвести высокую очаговую дозу, что делает возможным проведение лечения в амбулаторных условиях [9, 16—18, 25, 36].

В литературе встречаются сообщения о применении внутрисполостной лучевой терапии в самостоятельном варианте при лечении неоперабельного рака пищевода.

with variation of doses and radiation safety attracted attention to contact radiotherapy of malignancies of various sites including esophageal cancer [9, 12, 26, 36, 41]. The intracavitary radiotherapy has the advantage of good tolerability. This mainly applies to high-dose sources: a high dose may be conveyed to the tumor for several minutes which makes possible treatment of the patients on an out-patient basis [9, 16, 17, 18, 25, 36].

There are reports of intracavitary radiotherapy alone in treatment of inoperable esophageal cancer. W. Yin [40] reported of treatment of 175 cases with a 40% complete response and a 8.4% 5-year survival. Although most of the patients (78%) in that study had early-stage disease.

C. Rowland and K. Pagliaro [36] considered contact radiotherapy a method of choice for about 2/3 esophageal cancer cases. Amelioration of dysphagia was achieved in 93% of 87 patients receiving intracavitary irradiation alone or in association with other irradiation modalities, and 15% of them survived 2 years and more.

The intracavitary radiotherapy seems to be increasingly applied abroad as an efficient and safe palliation for esophageal cancer. Although most authors do not consider the dose the intracavitary irradiation provides to be sufficient even for palliation. Associated radiotherapy that combines advantages of distant and intracavitary irradiation modalities becomes rather common.

Most investigators emphasize that many exophytic superficial and necrotized tumors respond to high-dose intracavitary radiotherapy without damage to normal tissues while distant irradiation provides delivery of a required dose closer to deep tumor segments and to regional metastasis sites [17, 24, 31, 32, 34, 36, 41].

R. Zhao et al. [41] reported of an increase in 3-year survival from 19 to 31% and in 5-year survival from 10 to 17% in a randomized study comparing distant and associated radiotherapy.

A. Flores [24] presented results of treatment involving intracavitary radiotherapy of 297 cases with esophageal and cardiac cancer. Of this number 204 patients with tumor site below the tracheal bifurcation received associated radiotherapy as a principal treatment and 66 as preoperative irradiation. Eight (9.4%) and 32 (50.7%) patients of the respective groups survived 3 years.

J. Immerzeel et al. [27] studied effects of various parameters on local disease cure, postradiation morbidity and survival. During 1987-1994 the authors carried out a non-randomized study in which 200 patients with inoperable esophageal cancer received various radiotherapy modalities. An association of distant radiotherapy at a total dose 60 Gy with two fractions of intracavitary radiotherapy using high-dose sources at 6 Gy per fraction gave the best results. The immediate effect was obtained in 55-70% of the patients, the disease-free survival was 22 months and the 5-year survival 31%.

Russian authors [29] reported of intracavitary radiotherapy using high-dose Ir-192 sources in treatment for inoperable esophageal cancer. Distant radiotherapy was performed with 15 MeV photons at a total dose 40 Gy. Intracavitary radiation sessions were performed once a week at a single dose 7 Gy upto a total dose 21 Gy. Complete and partial response was achieved in 41, disease progression was observed in 4 and no response in 29 patients. The authors focused on ad-

Так, например, W. Yin [40] приводит следующие результаты: из 175 больных у 40% был получен полный эффект лечения, 5-летняя выживаемость была равна 8,4%. Уточняется, что большинство пациентов (78%), включенных в это исследование, имели ранние стадии заболевания.

По мнению С. Rowland и К. Pagliero [36], контактная лучевая терапия является методом выбора при лечении примерно $\frac{2}{3}$ больных раком пищевода. Из 87 больных, получивших внутриполостную лучевую терапию в самостоятельном плане или как компонент сочетанного лучевого лечения, эффект в виде уменьшения дисфагии был получен у 93% больных, более 2 лет прожили 15%.

Как следует из приведенных данных, метод внутриполостной лучевой терапии в самостоятельном плане довольно распространен за рубежом как эффективный и безопасный способ паллиативного лечения рака пищевода. Тем не менее большинство авторов не считают дозу, подводимую только при внутриполостном методе, вполне адекватной даже для паллиативной цели. Все более широкое распространение получает метод сочетанной лучевой терапии, позволяющий реализовать преимущества дистанционного и внутриполостного способов облучения.

Исследователи подчеркивают преимущество сочетанной лучевой терапии, обосновывая это тем, что на большинство экзофитных, поверхностно расположенных и некротизированных опухолей можно воздействовать высокими дозами внутриполостной лучевой терапии без значительного повреждения нормальных тканей, а посредством дистанционного метода можно подвести необходимую дозу к глубже расположенной части опухоли, а также воздействовать на регионарные зоны метастазирования [17, 24, 31, 32, 34, 36, 41].

Так, например, в рандомизированном исследовании R. Zhao и соавт. [41] при сравнении дистанционной и сочетанной лучевой терапии получено увеличение 3-летней выживаемости с 19 до 31%, а 5-летней — с 10 до 17%.

A. Flores [24] приводит результаты лечения 297 больных раком пищевода и кардии, при котором применялась внутриполостная лучевая терапия. 85 из 204 больных, опухоль у которых локализовалась ниже бифуркации трахеи, получали сочетанную лучевую терапию в самостоятельном варианте, а 66 — в качестве предоперационного облучения. Более 3 лет живы соответственно 8 (9,4%) и 32 пациента (50,7%).

J. Immerzeel и соавт. [27] в своем исследовании изучали влияние различных параметров на местное излечение, уровень постлучевых осложнений и выживаемость. С 1987 по 1994 г. ими было выполнено нерандомизированное исследование по использованию сочетанной лучевой терапии у 200 больных неоперабельным раком пищевода, разделенных на группы в зависимости от схемы лучевой терапии. Наилучшим признано сочетание дистанционной лучевой терапии в суммарной дозе 60 Гр с двумя фракциями внутриполостной лучевой терапии источниками высокой мощности дозы по 6 Гр за фракцию. Непосредственный эффект был получен у 55—70% больных, срок безрецидивного течения 22 мес, а 2-годичная выживаемость 31%.

В сообщении отечественных авторов [29] приводятся данные о применении внутриполостной лучевой терапии источниками высокодозного излучения ^{192}Ir как компонента сочетанного лучевого лечения 74 больных неоперабельным раком пищевода. Дистанционная лу-

vantages of high-dose sources without mentioning follow-up results in this publication.

There is no doubt that intracavitary radiotherapy should be studied comprehensively before its broad practical application is started. Since high-dose sources are used, careful topometric and dosimetric planning should be performed before the treatment.

Planning systems facilitate the preradiation design and provide optimal dose distribution in the tumor while reducing radiation load on critical sites.

There is much dispute about succession of distant and intracavitary irradiation, single and total tumor dosage at each of the associated radiotherapy stages. Most investigators are in favor of starting with distant irradiation because higher doses may be conveyed to the tumor after its volume is reduced. If low-dose sources are used it is recommended to deliver 2 or 3 fractions per week at a single dose 4 to 6 Gy, irradiation using high-doses sources is delivered at 6-10 Gy not more than once per week [20, 25, 30, 32, 40]. There is literature on distant irradiation involving atypical schedules of fractionation and intracavitary irradiation by daily dosage divided into 2-3 fractions. These modalities are expected to reduce the risk of severe radiation morbidity [31, 38, 41].

Conclusion. There is an increasing interest in the use of intracavitary irradiation in treatment for inoperable esophageal cancer both in this country and abroad. These modalities are simple and safe for patients and personnel.

Intracavitary radiotherapy produces a marked palliation effect as undertaken alone and increases life time of patients with esophageal cancer when applied in association with distant irradiation. However, there are no clear indications and contraindications or patient selection criteria for the associated radiotherapy. Many aspects of the association radiotherapy such as sequence of distant and intracavitary components, tumor dose per fraction, number of fractions per week, total tumor dose per cycle are not yet clear either. However, most Russian and foreign oncologists advocate the advantages of and predict good prospects for associated radiotherapy in treatment for esophageal cancer.

чевая терапия проводилась с использованием фотонов энергией 15 МэВ в суммарной дозе 40 Гр. Раз в неделю проводился сеанс внутриполостной лучевой терапии в разовой дозе 7 Гр, суммарно 21 Гр. Полный и частичный эффект получен у 41 больного, прогрессирование заболевания наблюдалось у 4, не отмечено эффекта у 29 пациентов. Отдаленных результатов авторы не приводят, отмечая лишь преимущества использования источников высокой активности дозы.

Несомненно, внедрение в клиническую практику метода внутриполостной лучевой терапии требует всесторонней оценки с учетом достоинств и недостатков данного вида лечения. Прежде всего, принимая во внимание высокие уровни доз, подводимых к опухолевому очагу, становится очевидной необходимость особенно тщательного топометрического и дозиметрического планирования этапа внутриполостной лучевой терапии.

Использование планирующих систем значительно упрощает и индивидуализирует процесс предлучевой подготовки и лечения, позволяя оптимизировать

дозное распределение в облучаемом очаге, уменьшить лучевую нагрузку на критические органы.

До сегодняшнего дня весьма дискуссионным остается вопрос о выборе последовательности проведения дистанционного и интратуморального этапов облучения, величине разовых и суммарных очаговых доз за каждый этап, от каждого из компонентов сочетанного лучевого лечения. Большинство исследователей все же предпочитают начинать сочетанную лучевую терапию с дистанционного облучения, полагая, что уменьшение объема опухоли позволит подвести более высокие дозы к очагу. При использовании источников с низкой мощностью дозы авторы рекомендуют проводить 2—3 фракции в неделю разовыми очаговыми дозами 4—6 Гр, а при использовании источников с высокой мощностью дозы разовые очаговые дозы варьируют в пределах 6—10 Гр, не более 1 фракции в неделю [20, 25, 30, 32, 40]. В литературе имеются также сообщения о применении схем нетрадиционного фракционирования дозы на этапе дистанционного облучения и дроблении суточной очаговой дозы на 2—3 фракции при интратуморальном облучении. Предполагается, что такие методики позволят уменьшить риск возникновения тяжелых лучевых повреждений [31, 38, 41].

Закключение. Как следует из многочисленных сообщений в медицинской литературе, во всем мире и у нас в стране растет интерес к интратуморальной лучевой терапии неоперабельного рака пищевода. Методики этого вида лучевой терапии относительно просты, доступны, безопасны для больного и персонала.

Применение интратуморальной лучевой терапии в самостоятельном плане дает выраженный паллиативный эффект, а сочетание ее с дистанционным облучением увеличивает продолжительность жизни больных раком пищевода при сохранении ее удовлетворительного качества. Вместе с тем на сегодняшний день четко не определены показания и противопоказания к проведению сочетанной лучевой терапии, критерии отбора больных для этого метода лечения. Не решены многие аспекты сочетанной лучевой терапии, такие как последовательность проведения дистанционного и интратуморального компонентов, очаговая доза за фракцию, число фракций в неделю, суммарная очаговая доза за весь курс. Для решения этих вопросов требуются дальнейшие исследования, тем не менее преимущества и перспективность метода сочетанной лучевой терапии рака пищевода признаны очевидными большинством онкологов как в нашей стране, так и за рубежом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Азизалиев Н. А., Кушербаев С. К., Садыков С. С. и др. //Мед. радиол. — 1990. — № 6. — С. 20—22.
2. Алиев Б. М. //Там же. — 1991. — № 6. — С. 56—60.
3. Березкин Д. П., Филатов В. Н. //Вопр. онкол. — 1989. — № 5. — С. 548—549.
4. Герасимьяк В. Г., Пручанский В. С., Литвинов П. Д. и др. //Мед. радиол. — 1985. — № 5. — С. 27—30.
5. Голдобенко Г. В., Кудрявцева Г. Т., Чикваидзе Б. Г. //Вопр. онкол. — 1987. — № 2. — С. 63—69.
6. Давыдов М. Н., Рыбин В. М., Тулеуов А. Е. и др. //Хирургия. — 1990. — № 4. — С. 32—35.
7. Двойрин В. В., Аксель Е. М., Трапезников Н. Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. — М., 1996.
8. Ефимов О. Н., Поддубный Б. К., Нечушкин М. И. и др. //Вестн. ОНЦ АМН России. — 1996. — № 1. — С. 41—44.

9. Киселева Е. С., Кислов В. А., Дарьялова С. Л. и др. //Мед. радиол. — 1991. — № 6. — С. 4—7.
10. Козлова А. В. Лучевая терапия злокачественных опухолей. — М., 1971.
11. Кушербаев С. К. Лучевое и химиолучевое лечение рака пищевода: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — Алматы, 1993.
12. Павлов А. С., Цыб А. Ф., Скоропад Ю. Д. //Мед. радиол. — 1991. — № 4. — С. 59—62.
13. Тулеуов А. Е. Оценка эффективности современных методов лечения рака пищевода: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — М., 1990.
14. Фельдман С. З., Мусатирова Н. А., Мамекова Г. К. и др. //Мед. радиол. — 1988. — № 1. — С. 36—40.
15. Чиссов В. И., Грицман Ю. Я., Малюнтов А. С. //Вопр. онкол. — 1991. — Т. 36, № 8. — С. 983—986.
16. Adell G., Borch K., Forslo H. et al. //International Brachytherapy Conference, 8-th: Abstracts. — Nice, 1995. — P. 231—232.
17. Ardiet J. M., Desseigne F., Ginestet C. et al. //International Brachytherapy Conference, 7-th: Abstracts. — Baltimore, 1992. — P. 471—472.
18. Barone D. et al. //Panminevra Med. — 1993. — Vol. 35. — P. 86—92.
19. Cocia L. R. et al. //J. clin. Oncol. — 1987. — N 5. — P. 1783—1790.
20. Dale R. G. //Brit. J. Radiol. — 1985. — Vol. 58. — P. 515—528.
21. Earlam R., Cunha-Melo J. R. //Brit. J. Surg. — 1980. — Vol. 67. — P. 457—461.
22. Earlam R., Cunha-Melo J. R. //Ibid. — P. 381—390.
23. Flores A. D. //International Brachytherapy Conference, 7-th: Abstracts. — Baltimore, 1992. — P. 101—104.
24. Flores A. D. //Brachytherapy from Radium to Optimization. — Veenendaal, 1994. — P. 207—215.
25. Gava A. //International Brachytherapy Conference, 8-th: Abstracts. — Nice, 1995. — P. 153—154.
26. Hishikava Y. et al. //Radiother. Oncol. — 1991. — Vol. 21. — P. 107—114.
27. Immerzeel J. et al. //International Brachytherapy Conference, 8-th: Abstracts. — Nice, 1995. — P. 165—166.
28. Kaul T. K. et al. //Brachytherapy-2 /Ed. R. F. Mould. Nucletron — Leersum, 1989. — P. 449—458.
29. Kanayev S. V., Shulepov A. V., Tourkevich V. G. //International Brachytherapy Conference, 8-th: Abstracts. — Nice, 1995. — P. 261.
30. Kovacs G., Shmucking M., Wetzel H. J. et al. //International Brachytherapy Conference, 7-th: Abstracts. — Baltimore, 1992. — P. 476—479.
31. Kumar M. U., Swamy K., Supe S. S. et al. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1993. — Vol. 27. — P. 1072—1096.
32. Liu Tai Fu. //Brachytherapy from Radium to Optimization. — Veenendaal, 1994. — P. 200—206.
33. Lingfang S. et al. //J. surg. Oncol. — 1989. — Vol. 42, N 3. — P. 170—174.
34. Muller R.-P., Staar S., Ingenhoff E. //Brachytherapy in Germany. — Veenendaal, 1993. — P. 178—181.
35. Pastorino U., Valente M., Alloisio M. et al. //Tumori. — 1987. — Vol. 73, N 2. — P. 139—146.
36. Pagliero K. M., Rowland C. G. //Brachytherapy HDR & LDR /Eds A. A. Martinez et al. — Veenendaal, 1990. — P. 44—51.
37. Petrovich Z., Langholz B., Formenti S. et al. //Amer. J. clin. Oncol. — 1991. — Vol. 14. — P. 80—86.
38. Sur R. K., Kochar R., Singh D. P. et al. //Indian J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 11. — P. 121—123.
39. Sun D. R. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1989. — Vol. 16. — P. 329—334.
40. Yin W. B. //International Brachytherapy Conference, 8-th: Abstracts. — Nice, 1995. — P. 122—126.
41. Zhao R. F., Zhang P. G., Zhang P. G. //Chinese J. Radiat. Oncol. — 1990. — N 4. — P. 43—48.