

© Коллектив авторов, 1996
УДК 616.329-006.6-085.849-036.87

О. Н. Ефимов, Б. К. Поддубный, М. И. Нечушкин,
Ю. П. Кувшинов, А. К. Шамилов, Г. В. Унгиадзе,
М. А. Сусчихина, А. В. Васильченко

СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПИЩЕВОДА И РЕЦИДИВА ОПУХОЛИ В ОБЛАСТИ ПИЩЕВОДНОГО АНАСТОМОЗА

НИИ клинической онкологии

Общеизвестен факт, что несмотря на большие успехи в разработке оперативных методик и достижения анестезиологии, выживаемость больных раком пищевода остается весьма низкой [6, 9]: только 4 из 100 живут больше 5 лет. С учетом заболеваемости этот показатель соответствует 2—3 благоприятным случаям на миллионную популяцию [9]. Столь неутешительные данные объясняются в первую очередь тем, что рак пищевода встречается преимущественно у пожилых лиц и поздно диагностируется, приводя к неоперабельности пациентов в подавляющем большинстве случаев [5, 10].

Оперативное вмешательство остается пока единственным радикальным методом при лечении рака пищевода и как метод выбора должно учитываться во всех случаях [9]. Однако необходимо отметить, что такие особенности данной нозологии, как несоответствие величины опухоли и вероятности отдаленного метастазирования [6], склонность к подслизистому распространению при интактной слизистой оболочке, частое вовлечение в процесс рядом лежащих органов (главным образом трахеи) и высокая послеоперационная летальность, резко снижают результативность радикального операционного лечения. Чтобы не дискредитировать данный метод, необходимо совершенствовать отбор пациентов для хирургического лечения. Вместе с тем остается достаточно большая часть больных, считающихся неоперабельными, не имеющих шанса на излечение или паллиативное лечение с применением других методов.

Из хирургических паллиативных вмешательств наиболее распространены электрокоагуляция и лазерная деструкция опухоли пищевода с последующим эндопротезированием. Во всех данных методиках субстрат опухоли устраняется частично и, следовательно, можно рассчитывать только на кратковременное улучшение качества жизни больного [9]. Этим объясняется наиболее частое применение в лечении рака пищевода метода лучевой терапии, который у 70—80% больных проводится как в самостоятельной, так и в комбинированной форме. Однако отдаленные результаты выживаемости больных при этом остаются весьма неутешительными [5, 8, 11]. Положительный местный эффект от применения только дистанционного облучения наблюдается лишь в половине случаев [1—3]. Попытки усиления локального воздействия посредством увеличения дозы или биологического эффекта дистанционного облучения не имели успеха, так как даже при благоприятном для пациента влиянии на опухоль данная тактика неприемлема из-за побочного лучевого воздействия на не пораженные опухолью ткани [6]. Доза 70 Гр — вот предел для дистанционного облучения, это максимально толерантный объем, не дающий недопус-

О. Н. Ефимов, Б. К. Поддубный, М. И. Нечушкин,
Ю. П. Кувшинов, А. К. Шамилов, Г. В. Унгиадзе,
М. А. Сусчихина, А. В. Васильченко

ASSOCIATED RADIOTHERAPY FOR INOPERABLE ESOPHAGEAL CANCER AND DISEASE RECURRENCE IN ESOPHAGEAL ANASTOMOSIS REGION

Research Institute of Clinical Oncology

Survival of patients with esophageal cancer is low in spite of the great progress in the surgical techniques and the developments in anesthesiology [6, 9]: 4 of 100 cases only survive 5 years. Adjusted for the incidence this rate corresponds to 2-3 favorable outcomes per million population [9]. These poor results may be accounted for by occurrence of esophageal cancer primarily in the elderly and by late diagnosis which makes inoperable an overwhelming majority of the cases [5, 10].

Surgery is still the only radical treatment modality in esophageal cancer and should be considered the method of choice in every case [9]. However, some particulars of this nosology such as lack of correlation of tumor size and probability of distant metastasizing [6], disposition to submucosal spread with intact mucosa, frequent involvement of adjacent organs (mainly trachea) and high post-operative lethality reduce significantly efficacy of surgery. In order not to discredit this modality selection of patients for surgery should be improved. However, there are a large portion of the cases considered inoperable and having no chances for cure or palliation by using other modalities.

Electrocoagulation and laser destruction of esophageal cancer with endoprosthesis to follow are the most widely applied surgical palliations. In all these modalities tumor substratum is removed but partially, thus a short-term improvement in the patients' quality of life may be expected [9]. This mainly accounts for frequent (70-80% of the cases) application of radiotherapy alone or in combination with other modalities in esophageal cancer. Nevertheless the long-term survival is still poor [5, 8, 11]. Not more than half of the cases show local response to distant irradiation alone [1-3]. Attempts to enhance local efficacy of distant irradiation by escalation of dose or by increasing biological effect ended in failure, because this strategy cannot be adopted even in responsive cancers due to adverse side-effects of radiation on normal tissue [6]. A dose 70 Gy is the limit for distant irradiation that is tolerable and does not induce radiation-related morbidity [2]. More promising results were obtained by using new modalities different from standard radiotherapy such as associated radiotherapy, combined radiotherapy and hyperthermia, chemotherapy, laser or computed tumor destruction [5-8].

Materials and Methods. During 1989-1994 in CRC RAMS associated (distant and endocavitary) radiotherapy was given to 14 patients. The cases were 9 inoperable esophageal cancers, 1 esophageal cancer recurrence in the esophagogastral anastomosis region and 4 gastric cancer recurrences in the esophagointestinal anastomosis region. 10 of the 14 cases were really inoperable (due to gross local involvement, high level of affection, advanced age and severe concurrent diseases). 4 patients refused surgery.

тимых лучевых осложнений [2]. Более обнадеживающие результаты получены в методиках, ушедших от традиционной концепции лучевой терапии, таких, как сочетанная лучевая терапия, комбинированная лучевая терапия с гипертермией, химиотерапией, лазерной или компьютерной деструкцией опухолей [5—8].

Материалы и методы. В ОНЦ РАМН с 1989 по 1994 г. сочетанное (дистанционное и внутрисполостное) лучевое лечение было проведено 14 больным. Неоперабельный рак пищевода был у 9, рецидив рака пищевода в области пищеводно-желудочного анастомоза — у 1 и рецидив опухоли желудка в области пищеводно-кишечных анастомозов — у 4 больных. Неоперабельность в прямом смысле этого слова (обусловленная обширным местным распространением, высоким уровнем поражения, возрастом или тяжелыми сопутствующими заболеваниями) имела место лишь в 10 из 14 наблюдений. Четверо больных отказались от предложенного им хирургического лечения.

Перед началом лечения проводилась комбинированная уточняющая диагностика заболевания, учитывались соответствие полученных данных необходимым условиям для проведения топометрического планирования дистанционного компонента сочетанного лучевого лечения, достаточность просвета в зоне опухолевого поражения для введения эндостата. Так, с учетом уровня поражения пищевода больные распределялись следующим образом: верхнегрудной отдел у 1, среднегрудной — у 4, нижнегрудной — у 4 пациентов. Диаметр остаточного просвета в зоне опухолевого стеноза составлял: 0,2—0,3 см у 5, 0,4—0,5 см у 3 и более 0,6 см у 1 больного (в среднем 0,44 см). Линейная протяженность опухоли достигала 3—5 см у 3, 5—8 см у 4 и более 8 см у 2 пациентов (в среднем 7,1 см). Необходимо отметить, что уровень поражения, величина просвета и протяженность поражения оценивались нами только в случаях первичного неоперабельного рака пищевода (9 случаев). Морфологическая структура опухолей была представлена плоскоклеточным ороговевающим раком у 5, плоскоклеточным неороговевающим раком у 4, перстневидноклеточным раком у 2, мукозослизистным раком у 1 и аденокарциномой у 2 из 14 больных.

Проведение внутрисполостного лечения стало возможным лишь после предварительной комбинированной эндоскопической реканализации опухоли у 6 (43%) из 14 больных. Реканализация была проведена перед I этапом сочетанной лучевой терапии для уменьшения объема опухоли у 3 больных, в процессе I этапа при нарастающем опухолевом стенозе у 1 больного и предшествовала II этапу из-за несоответствия ширины просвета вводимому эндостату в 2 случаях. Сочетанная лучевая терапия проводилась в два этапа:

I этап: дистанционная лучевая терапия открытыми полями (два встречных поля), РОД 2 Гр ежедневно до СОД 40—45 Гр;

II этап: а) внутрисполостное облучение на аппарате «Селектрон» (7 больных) в режиме: облучение 2 раза в неделю при РОД 5 Гр до СОД 15—20 Гр или на аппарате «Микроселектрон-НДР» (7 больных) в режиме 1 раз в неделю при РОД 4—6 Гр до СОД 12—24 Гр; б) дистанционная гамма-терапия в режиме: РОД 2 Гр до СОД 10—15 Гр. За два этапа СОД дистанционного облучения составляла 50—55 Гр. II этап сочетанного лучевого лечения начинался спустя 2—3 нед после завершения I этапа.

Топометрическая подготовка для дистанционной гамма-терапии проводилась по рутинной для данного вида лечения методике, для внутрисполостной лучевой терапии осуществлялась по завершению I этапа сочетанного лечения с помощью специального имитатора активной линии, размещенного внутри эндостата, введенного в пищевод. Топометрическое исследование проводилось с целью совмещения центра облучаемого объема, формируемого при контактном облучении, с центром дистанционного дозного поля, определения длины и положения первой и последней порции активной линии, а также для получения пары рентгенограмм для проведения пространственной реконструкции имплантата при дозиметрическом планировании. Дополнительно, по данным компьютерной томографии, прослеживалось минимальное и максимальное расстояние от центра активной линии до внутреннего и наружного контуров пищевода по всей длине активной линии.

Пространственная реконструкция имплантата проводилась по изоцентрическим снимкам, выполненным под углом 330° и 30°. Длина активной линии зависела от протяженности опухоли, количество активных порций и шаг между ними были индивидуальными. Дозирование осуществлялось по центру объема на расстоянии 10 мм от активной линии, за одну фракцию подводилась доза 400—600 cГр.

More accurate diagnosis was made before treatment, compliance of the previous findings to conditions of topometric planning of distant radiotherapy and sufficiency of lumen in the affected region for an endostat were also assessed. Distribution of the cases with respect to level of esophagus affection was as follows: upper thoracic segment — 1, mid thoracic segment — 4, lower thoracic segment — 4 cases. Lumen diameter in the stenosis zone was 0.2–0.3 cm in 5, 0.4–0.5 cm in 3 and more than 0.6 cm in 1 patients (mean 0.44 cm). Tumor linear length was 3–5 cm in 3, 5–8 cm in 4 and more than 8 cm in 2 patients (mean 7.1 cm). Affection level, lumen diameter and tumor length were measured in primary inoperable cancer of esophagus only (9 cases). By morphology the tumors were squamous cell carcinoma with keratinization (5), squamous cell carcinoma without keratinization (4), signet ring cell carcinoma (2), mucocutaneous carcinoma (1) and adenocarcinoma (2).

Endocavitary treatment in 6 (43%) of the 14 patients was possible only after combined endoscopic recanalization of tumors. The recanalization was performed before stage I of associated radiotherapy to reduce tumor volume in 3 cases, during stage I in aggravating tumor stenosis in 1 case and before stage II because the lumen was too narrow for endostats in 2 cases.

Associated radiotherapy was carried out in two stages:

Stage I: distant radiotherapy using an open (two opposing) field arrangement, at a single tumor dose (STD) 2 Gy, daily upto a total tumor dose (TTD) 40–45 Gy.

Stage II: а) endocavitary irradiation with a Selectron unit (7 cases) 2 times a week at a STD 5 Gy upto a TTD 15–20 Gy or with a Microselectron-HDR (7 cases) once a week at a STD 4–6 Gy upto a TTD 12–24 Gy; б) distant gamma-therapy at a STD 2 Gy upto a TTD 10–15 Gy. TTD received during distant radiotherapy stages I and II was 50–55 Gy. Associated radiotherapy stage II was started at 2–3 weeks following stage I.

Topometry for distant gamma-therapy was carried out according to the routine technique. Topometry for endocavitary radiotherapy was performed after completion of stage I of associated radiotherapy using a special active line simulator inserted in an endostat to be placed in the esophagus. The topometry was performed to match the target volume center of contact irradiation and the distant dose field center, to determine length and location of the first and the last active line portions as well as to obtain a pair of x-ray films for three-dimensional planning. Besides, we assessed minimal and maximal distance from the active line center to esophageal internal and external outlines at the full active line length.

Implant three-dimension reconstruction was performed by isocentric films made at angles 330° and 30°. Active line length depended upon tumor extent, the number of active portions and steps between the portions were individual. Doses were delivered to the volume center at 10 mm from the active line at 400–600 cGy per fraction, the dose to the internal wall being 4 to 15 Gy (STD 4 Gy), and that to the external wall 8 to 12 Gy.

Endostat introduction in the esophagus was performed by an endoscopist transorally (transnasally) after oropharyngeal anesthesia with 0.5% dication solution, the patient being in the lateral position. The procedure was carried out under visual control, matching of a special mark on the endostat and incisors being evidence that the endostat occupied the whole esophagus length and its distal end reached lower than the tumor distal pole. Endostat endoscopic monitoring and fixation were carried out. Then the patient was transferred to an active room for endocavitary irradiation. Radiation source were ¹³⁷Cs in a Selectron unit and ¹⁹²Ir in a Microselectron-HDR unit.

Results. Evaluation of results of associated radiotherapy after stage II demonstrated a considerable widening of the esophageal lumen in the tumor region, evening of tumor outline and shrinkage of tumor tissue. There also were indirect signs of radiation pathomorphosis as reduction in depth and flattening of protruding uneven edges of tumor ulcers, massive necrosis of malignant tissue and fibrous deposits on tumor surface. These changes were visually detected in 13 (93%) of the 14 cases. Morphological study of bioptic specimens discovered marked radiation pathomorphosis of the tumor in all the 13 cases. Immediate results of associated

При этом внутренняя стенка получала дозу от 4 до 15 Гр (при РОД 4 Гр), а наружная — от 8 до 12 Гр.

Эндостат в пищевод вводился врачом-эндоскопистом после предварительной анестезии ротоглотки 0,5% раствором дикаина в положении больного на левом боку трансорально (трансназально) вслепую (под контролем зрения) до уровня специальной метки эндостата, достижение которой относительно резцов свидетельствует, что эндостат занимает всю длину пищевода и его дистальный конец находится ниже дистального полюса опухоли. Осуществлялись эндоскопический контроль положения эндостата, его фиксация. Далее больной переводился в активную палату для проведения внутриводостного облучения. Источником излучения в аппарате «Селектрон» является ^{137}Cs , в аппарате «Микроселектрон-НДР» — ^{192}Ir .

Результаты. Непосредственные результаты сочетанного лучевого лечения, оцениваемые после окончания II этапа, позволили нам констатировать существенное расширение просвета пищевода в зоне опухоли, выравнивание контуров последней и уменьшение объема опухолевой ткани. Кроме того, были отмечены и такие косвенные признаки лучевого патоморфоза, как уменьшение глубины и уплощение прежде возвышающихся неровных краев опухолевых изъязвлений, массивный некроз малигнизированной ткани и фиброзные наложения на поверхности опухоли. Указанные динамические изменения при визуальной оценке были отмечены в 13 (93%) из 14 наблюдений. Во всех 13 наблюдениях отмечался выраженный лучевой патоморфоз опухоли, по данным морфологического исследования биопсийного материала. Непосредственные результаты сочетанного лучевого лечения, оцененные с учетом унифицированных рекомендаций ВОЗ (Турин, 1977), приведены ниже:

- полный эффект 6 (43%),
- частичный эффект 7 (50%),
- без эффекта 1 (7%).

Отдаленные результаты сочетанного лучевого лечения оценивались нами у 9 произвольно выбранных больных спустя в среднем 6 мес после завершения лечения (от 2 до 13 мес, средняя продолжительность 6,5 мес). В зависимости от непосредственного эффекта были получены следующие данные: при полном непосредственном эффекте в 2 случаях наблюдалось диссемирование процесса при отсутствии опухоли в первичном очаге и в 1 случае был выявлен рецидив в области первичного расположения опухоли. При частичном непосредственном эффекте у 2 пациентов отмечалось прогрессирование первичной опухоли и у 1 — диссемирование. В 1 случае, когда не было эффекта при непосредственной оценке, в дальнейшем также наблюдалось прогрессирование процесса в месте первичной локализации. Таким образом, в 5 из 9 наблюдений спустя в среднем 6 мес сохранялась полная резорбция опухолей пищевода на месте их первичного расположения, по данным рентгенологического, эндоскопического и морфологического исследований.

Лучевые осложнения при внутритканевом облучении пищевода характеризуются в первую очередь острым эзофагитом, который приводит к резкому стенозированию просвета пищевода и мучительной дисфагии [12]. С учетом этого осложнения выделяют три степени постлучевой реакции [4]:

I степень — симптомы острого эзофагита без необходимости их эндоскопической коррекции.

II степень — острое прогрессирование дисфагии, купированное однократной реканализацией.

radiotherapy as assessed according to WHO recommendations (Turin, 1977) are, as follows:

- complete response — 6 (43%);
- partial response — 7 (50%);
- no response — 1 (7%).

Follow-up results of associated radiotherapy were evaluated in 9 randomly selected patients at a mean term of 6 months following treatment (follow-up term ranging from 2 to 13 months, mean 6.5 months). Outcomes with respect to the immediate results were as follows. Two complete responders had lesion dissemination in the absence of the primary and 1 complete responder developed local recurrence. Two patients with partial response showed primary progression and 1 partial responder had lesion dissemination. One non-responder developed progressive disease in the site of the primary. Thus, at 6 months (on the average) 5 of the 9 cases demonstrated complete resorption of the primary as discovered by x-ray, endoscopy and morphological study.

Interstitial irradiation-related morbidity was mainly acute esophagitis leading to marked stenosis of esophageal lumen and severe dysphagia [12]. Postradiation reactions may be graded as follows [4]:

- grade I - acute esophagitis symptoms not requiring endoscopic correction;
- grade II - acute progressive dysphagia that can be countered by a single recanalization;
- grade III - acute progressive dysphagia continuing after a single recanalization.

We also found that interstitial irradiation did a greater damage to tumor recurrences in cases receiving primary treatment with distant irradiation [4]. Other radiotherapy complications were injury of the thoracic spine accompanied with acute pain and esophageal cicatricial strictures due to radiation damage.

Moderate radiation esophagitis was observed in all cases. Two cases presented with marked esophagitis at a wall segment above the tumor proximal edge and exposed to interstitial radiation at an STD 12 Gy. The esophagitis was severe and led to anorexia. Check endoscopy discovered severe mucosal edema with inflammatory stenosis of the lumen which prevented visual examination of the tumor proximal pole. Radiotherapy was discontinued and radiation stenosis was treated by adequate antiinflammatory therapy in both cases. Follow-up examination revealed 1 case of marked cicatricial changes in the irradiation area due to intramural and periesophageal cicatrization, the mucosa being intact. We failed to examine visually poststenotic segments, but x-ray, endoscopy and morphological study discovered no signs of residual tumor. Endoscopic recanalization is not efficient in such cases. The patient underwent gastrostomy at the place of residence.

Conclusion. Our findings suggest that associated radiotherapy is a promising modality in treatment for esophageal cancer and cancer recurrence in esophageal anastomosis. The modality is less injurious to critical organs. Choice of optimal irradiation parameters with due account to mucosal and esophageal wall tolerance allows higher doses to be delivered to the tumor. We deliberately performed palliative treatment to prolong and to improve quality of the patients' life. This was the only reason for the small number of cases studied.

III степень — острое прогрессирование дисфагии, продолжающееся после однократной реканализации.

Отмечается также, что в случае рецидива опухолей, при первичном лечении которых было применено дистанционное облучение, лучевое поражение от внутриполостного лечения рецидива резко усиливается [4]. К другим осложнениям лучевой терапии следует отнести сопровождающиеся резкими болями в спине поражения грудного отдела позвоночника и, расцениваемые как поздние постлучевые реакции, рубцовые стриктуры пищевода.

В наших наблюдениях клиника умеренного лучевого эзофагита наблюдалась во всех случаях. В 2 случаях из 14 после достижения СОД от внутриполостного облучения 12 Гр был отмечен выраженный эзофагит со стороны участка стенки, расположенного выше проксимальной границы опухоли и включенного в облучаемую зону. Проявления эзофагита были резко выраженными, повлекли за собой анорексию, при контрольном эндоскопическом исследовании был отмечен резко выраженный отек слизистой оболочки со стенозированием просвета воспалительного характера, вследствие чего перестал быть доступным осмотру проксимальный полюс опухоли. В обоих случаях лучевая терапия была прекращена, адекватными противовоспалительными мероприятиями удалось купировать постлучевой стеноз. На основании отдаленных результатов нами отмечен 1 случай выраженного рубцового изменения в зоне облучения, обусловленный внутристеночным и околопищеводным рубцеванием при визуально неизменной слизистой оболочке. Выраженность стеноза не позволила визуализировать постстенотические отделы, однако в доступных осмотру отделах рентгенэндоскопически и морфологически не обнаружено признаков остаточной опухоли. Эндоскопическая реканализация в подобных случаях неэффективна. По месту жительства данному пациенту вынужденно произведена гастростомия.

Заключение. Полученные нами данные позволяют предполагать перспективность метода сочетанной лучевой терапии при раке пищевода или рецидивном раке пищеводного анастомоза, которая обусловлена возможностью уменьшить повреждающее лучевое влияние на «критические» органы и позволяет применять более высокие дозы с учетом толерантности слизистой оболочки и стенки пищевода путем выбора оптимальных параметров облучения. Предпринятое нами лечение носило заведомо паллиативный характер и проводилось для некоторого продления жизни неоперабельных больных или улучшения ее качества. Только этими причинами объясняется небольшое пока количество клинических наблюдений.

На данном этапе разработки метода нами предполагаются следующие потенциальные показания к проведению сочетанной лучевой терапии пищевода:

— комплексное или комбинированное лечение, рецидивы рака пищевода;

— резидуальные опухоли в случаях, когда изолированная дистанционная лучевая терапия свои возможности исчерпала;

— наличие опухолевых клеток по линии резекции пищевода на основании данных морфологического исследования операционного материала.

Мы считаем сочетанную лучевую терапию проти-

At the present stage of the methodology development we recommend the following possible indications to associated radiotherapy for esophageal cancer:

— complex or combined treatment, esophageal cancer recurrence;

— residual tumors non-responsive to isolated distant radiotherapy;

— the presence of tumor cells along the line of esophagus resection as assessed by morphology of surgical specimens.

Contraindications to associated radiotherapy are suspected esophageal tumor perforation and marked esophagitis due to distant irradiation.

It should be noted that this is a presentation of our first steps in development of the method of associated radiotherapy for esophageal cancer. We are fully aware of insufficiency of the clinical material for scientific analysis, accurate definition of indications and establishment of optimal irradiation regimens. Our suppositions can be verified by further development of the method.

вопоказанной при подозрении на перфорацию опухоли пищевода, выраженном лучевом эзофагите после дистанционного облучения.

В заключение необходимо отметить, что нами сделаны только первые шаги в разработке метода сочетанной лучевой терапии пищевода, мы осознаем недостаточность клинического материала для научного анализа, четкого определения показаний и разработки оптимальных режимов облучения. Наши предположения могут быть проверены лишь путем дальнейшей разработки метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Angorn I. B., Haffjee A. A. // S. A. J., Contin Mtd. Edut. — 1984. — Vol. 2, N 10. — P. 6—72.
2. Ardiat J. M., Dexeque F. // Int. Brachth. Working Conference, 7-th. — Baltimore, 1992. — P. 109—112.
3. Caspers R. J. L., Davelaar J. D. // Int. Brachth. Working Conference, 5-th. — Hague, 1988. — P. 134.
4. Fame O., Chaumet B., Daudet J. // Int. Brachth. Working Conference, 7-th. — Baltimore, 1992. — P. 115—118.
5. Flores A. D. // Int. Brachth. Working Conference, 5-th. — Hague, 1988. — P. 124.
6. Flores A. D. // Int. Brachth. Working Conference, 7-th. — Baltimore, 1992. — P. 101—104.
7. Kaul T. K., Rowland C. G., Pagliero K. M. // Int. Brachth. Working Conference, 5-th. — Hague, 1988. — P. 126.
8. Lin Tai Fu M. D. // Int. Brachth. Working Conference, 7-th. — Baltimore, 1992. — P. 99—100.
9. Pagliero K. M. // Int. Selectron User's Meeting, 3-th. — Innsbruck, 1984. — P. 243—247.
10. Pickering D. G. L., Barrett D. M., Cook A. J. // Int. Brachth. Working Conference, 7-th. — Baltimore, 1992. — P. 121—123.
11. Pizzi G. B., Beorchia A., Cereghini M. E. et al. // Int. J. Rad., Oncol., Biol., Phys. — 1989. — Vol. 16, N 1. — P. 261—262.
12. Wei-bo Yin // Int. Brachth. Working Conference, 5-th. — Hague, 1988. — P. 138.

Поступила 03.09.95 / Submitted 03.09.95