

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

И.Л. Черниковский

...человечество начало свою борьбу с раком прямой кишки, имея в начале пути 5-летнюю выживаемость, не превышающую 5%. Говоря о дне сегодняшнем, указывают на 50-63% общей 5-летней выживаемости для больных с опухолями указанной локализации.

Значимость мультидисциплинарного подхода в лечении онкологических заболеваний нашла свое отражение в приказе Минздравсоцразвития России № 944н от 03.12.2009 “Об утверждении порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным”, 8 статья которого указывает на необходимость “сочетания хирургического, радиотерапевтического и лекарственного методов”, а пункты 5.1.1, 5.2.3, 5.3.4 приложения 4, обязывают определять тактику лечения онкологических больных решением “консилиума с участием врачей-специалистов по проведению различных видов противоопухолевого лечения (хирургического, лекарственного, радиотерапевтического)”. Те же принципы отражены в последнем аналогичном приказе № 915н от 15 ноября 2012 г. (п. 8). Такое внимание Правительства к вопросам лечебной тактики объясняется очевидным прогрессом в лечении онкобольных с применением принципов комбинации различных методов воздействия на опухоль. Что касается неоплазий желудочно-кишечного тракта, наиболее эффективно указанный принцип реализуется на примере эволюции в лечении ректального рака. История хирургического удаления опухоли прямой кишки началась с Jacques Lisfranc, который в 1826 г. выполнил промежуточную экстирпацию прямой кишки. Первые статистические результаты получил William Ernest Miles, прооперировавший в начале XX в. 57 больных раком прямой кишки, из которых 54 умерли в течение первого года от прогрессирования. Таким образом, человечество начало свою борьбу с раком прямой кишки, имея в начале пути 5-летнюю выживаемость, не превышающую 5%. Говоря о дне сегодняшнем, указывают на 50-63% общей 5-летней выживаемости для больных с опухолями указанной локализации. Причем, следует отметить, что в развитых странах этот показатель достигает 66%, а в развивающихся – не превышает 30-33 % [62]. Такая колоссальная разница в результатах лечения рака прямой кишки объясняется особенностями анатомии прямой кишки, обуславливающими сложность хирургического лечения и разнообразие лимфогенного и местного распространения опухоли, что требует особой тщательности в подходах комбинированного лечения резектабельного рака прямой кишки [74]. И, несмотря на то, что основным методом лечения остается хирургический, возможности оптимизации отдаленных результатов хирургии рака прямой кишки скорее всего исчерпаны. Поскольку в наши задачи не входит подробный обзор всех аспектов хирургии КРР, позволим себе остановиться на ключевых и спорных моментах в свете современного взгляда на проблему.

ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия как окончательно сформировавшаяся концепция была предложена Heald R.J. с соавторами в 1982 г. Суть методики в остром выделении и удалении мезоректальной клетчатки в пределах собственной фасции под контролем зрения на расстояние не менее 5 см от дистального края опухоли. В настоящее время ТМЭ является стандартом хирургического лечения ректального рака, после того как многочисленные исследования подтвердили снижение частоты местных рецидивов с ее внедрением [77, 79]. Кроме того, было убедительно показано увеличение общей выживаемости до 65% [79]. И несмотря на то, что авторские данные Heald демонстрировали снижение частоты рецидивирования при выполнении ТМЭ до 4%, по данным крупных многоцентровых рандомизированных исследований частота местных рецидивов после ТМЭ варьирует в пределах 11-12% [63, 79]. Это связано как с мастерством и опытом

хирурга, так и с индивидуальными анатомическими особенностями каждого конкретного пациента. Известно, что выполнить “чистую” ТМЭ у мужчины с узким тазом и крупной опухолью бывает весьма затруднительно. Внедрение эндовидеохирургических и роботических технологий в хирургию рака прямой кишки в некоторых случаях значительно облегчает выполнение ТМЭ, тем не менее, поиски более “удобных” вариантов продолжают. Так появилась относительно новая методика – трансанальная, или реверсивная, ТМЭ. Суть метода – в трансанальном циркулярном рассечении стенки прямой кишки, установке рабочей платформы (операционный ректорезектоскоп или монопорт) и диссекции мезоректальной клетчатки в направлении снизу-вверх до тазовой брюшины. Методика позволяет более прецизионно выполнить диссекцию по передней стенке, в области фасции Денонвиллье, где слой мезоректальной клетчатки наиболее тонкий и находится сухожильный центр промежуточности. Мировой опыт таких вмешательств не превышает нескольких сотен, однако предварительные результаты предполагают перспективность указанной методики. В одной из публикаций приводятся данные о 80 трансанальных ТМЭ, качество которых по критериям P. Quirke было оценено как “complete” у 88% пациентов, а частота осложнений составила 39%. За 2,5 года наблюдений было зарегистрировано 2 местных рецидива, что не превышает 2,5% [78]. Сравнимые результаты были получены и в других исследованиях [71]. В этом году должно начаться проспективное рандомизированное исследование COLOR III, одна из задач которого – сравнение реверсивной и традиционной ТМЭ.

Латеральная тазовая лимфодиссекция – расширенный вариант лимфаденэктомии при раке прямой кишки, в ходе которого удаляются лимфатические узлы по ходу наружной и внутренней подвздошных, запирающей и средней прямокишечной артерий. Методика была предложена Kuru в 1942 г., однако широкое применение нашла с 70-х гг. среди японских хирургов [12]. Анатомические предпосылки для выполнения такого объема вмешательства заключаются в особенностях лимфогенного метастазирования среднеампулярного и, особенно, нижнеампулярного рака прямой кишки. Известно, что при дистальных аденокарциномах прямой кишки частота метастазирования в боковые лимфоузлы таза составляет 8,6-29%. Однако, латеральная тазовая лимфодиссекция не находит широкого применения, что связано с несколькими обстоятельствами. Прежде всего большинство авторов указывают на высокую частоту осложнений. Так, по данным рандомизированного проспективного исследования, проведенного Н. Nagava (2001) [59], тазовая лимфаденэктомия сопровождалась достоверно большей кровопотерей. Однако, результаты мета-анализа с включением 4858 больных не показали статистически значимой разницы в кровопотере [25]. Гораздо более важной проблемой является увеличение частоты урогенитальных осложнений после выполнения расширенной латеральной лимфаденэктомии. Это связано с повреж-

дением гипогастральных нервных сплетений, и большинство авторов отмечают увеличение частоты развития нарушения мочеиспускания и половой дисфункции после выполнения расширенных оперативных вмешательств [25, 59]. Учитывая это, было предложено выполнение оперативных пособий, сопровождающихся сохранением автономной иннервации внутренних органов (nerve-sparing surgery), однако в связи с остающимися при этом лимфоузлами, расположенными по ходу гипогастрального сплетения, онкологическая целесообразность этих операций остается до настоящего времени дискуссионной. Неоднозначными остаются и онкологические результаты после выполнения расширенной латеральной лимфаденэктомии. Лишь единичные публикации указывают на увеличение 5-летней выживаемости и снижение частоты рецидивирования. Так, S.Fujita в 2003 г. отметил достоверное улучшение отдаленных результатов после латеральной лимфодиссекции, но только у пациентов с индексом N1 [32]. Подавляющее большинство исследований свидетельствуют об отсутствии разницы в онкологических результатах при сравнении указанных методик. Стоит отметить, что все работы имели ретроспективный характер. Единственное рандомизированное проспективное исследование, проведенное уже упомянутым Н. Nagava [59], также не показало разницы в 5-летней выживаемости и частоте рецидивов у больных раком прямой кишки, получивших курс предоперационной лучевой терапии (СОД 50 Гр). Существует мнение, что комбинированное лечение рака прямой кишки с включением пролонгированных курсов лучевой терапии и радиомодификации с успехом заменяет расширенную лимфаденэктомию. Поэтому в 2012 г. в Японии стартовало мультицентровое проспективное рандомизированное исследование, JCOG0212, призванное окончательно прояснить вопросы целесообразности латеральной тазовой лимфодиссекции и показаний к ее выполнению [31].

Дистальный край резекции

Крайне важный аспект в хирургии рака прямой кишки, так как определяет показания к сфинктеросохраняющим операциям, что имеет принципиальное значение для качества жизни больного. Достижение баланса между онкологическим радикализмом и сохранением функции нормальной дефекации – предмет поиска многих колопроктологических хирургов. Первое анатомическое обоснование необходимого дистального клиренса сделал Grinnell R.S. [37], который на основании патоморфологического исследования интрамуральной опухолевой инвазии предложил считать безопасным расстояние 5 см от опухоли до дистальной границы резекции. Значительно позднее Williams et al. доказали, что у большинства больных (97,5%) дистальная инвазия опухоли в стенку кишки не превышает 2 см [81]. Таким образом, по сей день существует так называемое “правило 2 см”, определяющее дистальную границу резекции. Однако стремление сохранить сфинктерный замыкательный аппарат привело к появлению множества исследований, свидетельствующих

о крайне редких вариантах дистального распространения опухоли на расстояние более 1 см. Более того, было установлено, что вероятность этого события существенно снижается при отсутствии глубокой инвазии в мезоректальную клетчатку и при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии. По данным польского исследования, опубликованного в 2006 г., распространение опухоли более чем на 10 мм в дистальном направлении было выявлено лишь у 4% больных в группе, где применяли интенсивное предоперационное облучение, а после пролонгированной лекарственной и лучевой терапии в дозе 50 Гр – ни в одном случае [26]. Используя эти данные, многие хирурги расширили показания для сфинктеросохраняющих операций, реализуя правило “1 см”. На сегодняшний день имеются противоречивые сведения об отдаленных результатах такой хирургии. Опубликованы данные об увеличении частоты местного рецидивирования, в случаях, когда дистальный макроскопический клиренс составлял менее 2 см [1, 34].

Экстралеваторная экстирпация прямой кишки

Наименее благоприятная локализация опухоли в прямой кишке с точки зрения прогноза – нижеампулярный отдел. Как было отмечено выше, это связано с особенностями лимфогенного метастазирования и сложными анатомическими взаимоотношениями со стенкой кишки на уровне, где заканчивается мезоректальная клетчатка и начинается мышечное тазовое дно. При этом значительно труднее добиться отрицательного циркулярного края резекции. Данный тезис подтверждается клиническими результатами брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ) прямой кишки, которая характеризуется большей, по сравнению с другими вмешательствами, частотой локальных рецидивов. Поэтому в 2007 г. шведский хирург Т. Holm предложил новую модификацию БПЭ, принцип которой заключается в расположении больного в prone position, цилиндрическом удалении прямой кишки с леваторами, отсекая их от места прикрепления, без широкого иссечения кожного лоскута с ишеоректальной клетчаткой, но резекцией копчика для свободного доступа. Такой способ позволяет удалить прямую кишку без так называемой “галии” – сужения препарата в области леваторов, и достичь отрицательной латеральной границы резекции у большего числа больных. Указанная методика имеет своих противников, и прежде всего потому, что по данным некоторых авторов сопровождается большим числом осложнений, связанных с необходимостью закрытия широкого промежностного дефекта при неоднозначных онкологических результатах. Так, анализ лечения 1397 больных, зарегистрированных в шведском колоректальном раковом регистре с 2007 по 2009 гг., показал отсутствие различий в 3-летней общей выживаемости, а частота рецидивирования оказалась даже выше среди пациентов, которым выполнили цилиндрическую БПЭ [64]. Существуют и противоположные данные двух мета-анализов, свидетельствующие о достоверном сни-

жении числа положительной циркулярной границы резекции, интраоперационных перфораций опухоли и частоты локальных рецидивов после экстралеваторной БПЭ по сравнению с традиционной [47, 80]. Результаты проспективных мультицентровых рандомизированных исследований на эту тему не опубликовано. На сегодняшний день можно утверждать, что драматического улучшения результатов лечения дистального рака прямой кишки с введением новой хирургической методики не произошло, а возможности для этого находятся в плоскости комбинированного лечения.

Таким образом, несмотря на внедрение усовершенствованных стандартных хирургических методик, остается многочисленная группа больных резектабельным раком прямой кишки, прогноз у которых оставляет желать лучшего. Это пациенты с II и III стадией заболевания, результаты хирургического лечения которых в значительной степени неоднородны. Они в большой степени зависят от глубины инвазии опухоли (T3 или T4), состояния латерального края резекции и числа пораженных лимфатических узлов [30, 39]. Так, например, при глубине инвазии T3 опухоли в жировую клетчатку более чем на 5 мм вероятность развития локорегионарного рецидива возрастала с 10,4% до 26,3% [57]. Частота местных рецидивов у больных с N0 статусом колебалась в зависимости от состояния латерального края резекции в пределах 9,7-19,4%. У больных со стадией T3N1 и T3N2 она составила 16,8-33,4% и 29,0-36,5%, соответственно. При сочетании двух наиболее неблагоприятных факторов – множественных метастазов в лимфатических узлах и положительного латерального края (≤ 1 мм) – частота отдаленного метастазирования возрастала до 77,7%, а общая 5-летняя выживаемость не превышала 25,7% [30]. Указанные данные свидетельствуют о том, что применение одного только хирургического метода позволяет рассчитывать на полное излечение лишь у больных начальными формами заболевания. Главной задачей хирургии рака прямой кишки является достижение R-0 резекции, так как никакие другие методы воздействия на опухоль не смогут компенсировать нерадикальный характер вмешательства. Инвазия опухоли в жировую клетчатку, метастазы в лимфатические узлы существенно ухудшают прогноз и делают целесообразным применение дополнительных способов воздействия на опухоль.

Методы диагностики, определяющие лечебную тактику

История лучевого лечения рака прямой кишки началась еще в начале XX в., когда были опубликованы первые сообщения о лечении опухолей прямой кишки радиом. В 1959 г. Memorial Sloan Kettering Cancer Center сообщил о результатах лечения 1200 пациентов раком прямой кишки, где было отмечено достоверное увеличение 5-летней выживаемости с 26 до 37% среди больных со стадией Dukes C., получавших комбинированное лучевое и хирургическое лечение. При других стадиях роль радиотерапии оказалась не столь существенной. Таким об-

разом, было подчеркнуто принципиальное значение дооперационного стадирования заболевания. Краеугольным камнем в выборе лечебной тактики следует считать отношение опухоли к собственной фасции прямой кишки, и современные диагностические методики с разной степенью достоверности позволяют получить объективное представление о местном распространении опухоли, а также статусе лимфоузлов. Поэтому ведущую роль в предоперационной оценке опухоли играют лучевые методы диагностики (КТ, МРТ, трансректальное УЗИ и ПЭТ).

Компьютерная томография не позволяет, по мнению большинства исследователей, адекватно определить степень инвазии опухоли. Это связано со слабым разрешением изображения КТ при исследовании мягких тканей малого таза и невозможностью четкой визуализации всех слоев кишечной стенки. Заподозрить опухолевую инфильтрацию соседних органов можно по косвенным признакам в виде истончения слоя параректальной клетчатки [7, 11, 21]. Имеются данные мета-анализа, которые определяют чувствительность СКТ в оценке местного распространения рака прямой кишки на уровне 72-79%, а специфичность – 78-96%. [17]. Основным критерием определения статуса тазовых лимфоузлов при СКТ является их размер, что часто приводит к диагностическим ошибкам, так как 95% метастатических л/узлов имеют размер менее 5 мм, а 50% – меньше 3 мм [67]. Таким образом, при диагностике параректальных лимфоузлов точность метода СКТ составляет всего 61,5% [67].

МРТ. В отличие от СКТ, при выполнении МРТ исследования органов малого таза с применением эндоректальных катушек на T2 взвешенных изображениях, как правило, четко визуализируются три слоя стенки прямой кишки. Слизистая оболочка и подслизистая основа определяются как зона повышенной интенсивности, в отличие от среднего слоя (мышечной оболочки), представляющего собой циркулярную гипоинтенсивную структуру. В свою очередь, параректальная клетчатка характеризуется гиперинтенсивностью МР-сигнала. Из-за отсутствия различий МР-сигнала от слизистой оболочки и подслизистой основы указанная методика не позволяет с высокой точностью дифференцировать стадии T1 и T2 [48]. В том случае, если опухоль прорастает мышечную оболочку, гипоинтенсивный слой не будет проследиваться по всей окружности, и это может свидетельствовать о T3 стадии заболевания, однако некоторые исследователи отмечают диагностические трудности в дифференциации T2 и T3 в связи с развитием десмопластической реакции вокруг опухоли, что мешает отличить фиброзную ткань от опухолевой инфильтрации параректальной клетчатки [15]. Кроме того, метод позволяет оценить вовлечение мезоректальной фасции в патологический процесс или расстояние между латеральным краем опухоли и фасцией, а также пенетрацию опухоли в окружающие органы. Существенным недостатком методики считается невозможность ее применения при стенозирующих и высоко расположенных опухолях [18]. В целом, в отношении определения степени инвазии опу-

холи в кишечную стенку, метод характеризуется 73-75% чувствительностью и 88-98% специфичностью [38, 51]. Хуже обстоят дела с определением положительных лимфоузлов, так как в оценке метастатического поражения лимфоузлов МРТ (также как и КТ) опираются в основном на их увеличение, при этом основным диагностическим критерием измененного л/узла является его размер более 5 мм, в то время как в ряде исследований находили метастатические изменения не менее чем в 45% лимфоузлов, размер которых не превышал 5 мм [45]. Из-за этого чувствительность метода МРТ при оценке состояния лимфоузлов малого таза составляет 68%, а специфичность 78%. В связи с этим ряд авторов предлагает оценивать не только размер, но и контуры и интенсивность МР-сигнала л/узлов, отмечая при этом увеличение специфичности метода до 97% [15, 20]. Нам не удалось найти данные о прямом сравнении СКТ и МРТ малого таза в диагностике рака прямой кишки, однако характеристики обеих методик однозначно предполагают применение МРТ малого таза в стандарте обследования больных ректальным раком.

УЗИ. Развитие технологий привело к пересмотру роли ультразвукового исследования в дооперационном стадировании рака прямой кишки. Метод был существенно улучшен благодаря появлению импульсной доплерометрии, эластографии, ангиографии и 3D реконструкции. Трансректальная методика проведения исследования, по мнению большинства авторов, является эффективной при определении локальной инвазии опухоли и статуса лимфоузлов [38]. На сегодняшний день выделяют 5 слоев кишечной стенки на трансректальных ультразвуковых томограммах: гиперэхогенная слизистая, гипоэхогенная мышечная пластинка слизистой, однородная гиперэхогенная подслизистая основа, вновь гипоэхогенная мышечная оболочка и, наконец, пятый, гиперэхогенный слой, соответствующий серозной оболочке. Особую ценность представляет собой возможность четко определить инвазию опухоли в собственную мышечную пластинку слизистой (что имеет принципиальное значение при выборе миниинвазивных хирургических методик, таких как ТЭМ, резекция слизистой и подслизистая диссекция). Кроме того, метод позволяет ясно визуализировать мышечную оболочку (проблематично для МРТ) и дифференцировать стадии T2 и T3 [7, 11, 22, 38]. Сравнивая диагностическую ценность МРТ и УЗИ в определении местного распространения опухоли прямой кишки, интересную работу опубликовали в 2012 г. датские специалисты. Были последовательно обследованы 86 пациентов с раком прямой кишки T3, при этом сначала выполняли ТРУЗИ, затем специалисты МР-диагностики “вслепую” выполняли МРТ малого таза. Из 51 опухоли, отнесенной УЗ-диагностами к “раннему” раку (глубина проникновения в стенку кишки не превышала 5 мм), всего 3 затем были отнесены к распространенному после выполнения МРТ малого таза [65]. Ультразвуковая методика позволяет также дифференцировать метастатически измененные лимфоузлы. На сканах они имеют округлую форму и ли-

шены обычной структуры, сохраняя при этом нормальные размеры. В нескольких исследованиях, сравнивающих диагностическую точность обеих методик, отмечают незначительное превосходство МРТ в определении местного распространения опухоли и небольшой перевес в сторону ТРУЗИ в отношении статуса лимфоузлов. Точность МРТ и ТРУЗИ в определении индекса Т по данным Halefoglu et al. составила 89,7% против 85,29% для ТРУЗИ, чувствительность 79,41% против 70,59%, специфичность 93,14% против 90,2%. В отношении индекса N: точность 74,5% для МРТ против 76,47% для ТРУЗИ, чувствительность и специфичность 61,76% и 80,88% против 52,94% и 84,31% [43]. Авторы делают вывод, что обе методики являются комплементарными и одинаково успешно могут применяться в диагностике рака прямой кишки.

ПЭТ. Эффективность ПЭТ-КТ в предоперационном стадировании рака прямой кишки невелика. ПЭТ диагностика первичной опухоли трудна тем, что при использовании 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) наблюдается высокое физиологическое накопление радиофармпрепарата в петлях кишечника и геморроидальных узлах [9]. Таким образом, специфичность методики при оценке первичной опухоли прямой кишки не превышает 66-71%, а чувствительность может достигать 92% только при крупных новообразованиях [8]. Чувствительность ПЭТ-КТ в определении индекса N крайне мала и не превышает 29%, что объясняется небольшим количеством опухолевых клеток в пораженном лимфоузле и низкой разрешающей способностью метода для объектов менее 5 мм. Поскольку при проведении исследования критерием метастатического поражения является метаболическая активность (пограничный SUV – 2,5), специфичность методики в отношении статуса л/узлов высока и составляет 96% [8]. Учитывая вышеизложенные обстоятельства, метод ПЭТ-КТ рутинно не применяется в первичной диагностике рака прямой кишки, однако он нашел свою нишу в дифференциальной диагностике рецидивов и отдаленных метастазов прогрессирующего колоректального рака, кроме того ведется изучение эффективности ПЭТ в прогнозировании полного постлучевого морфологического регресса.

Комбинированное лечение

Большинство исследований свидетельствуют о пользе комбинированного лечения [2, 13, 75, 76]. Крупный ретроспективный анализ, опубликованный норвежскими коллегами в 2007 г. показал существенное преимущество в 5-летней выживаемости у пациентов, получивших комбинированное лечение с добавлением пролонгированной лучевой терапии (СОД – 50 Гр), по сравнению с больными, которым провели только хирургическое лечение: 10,6% против 15,8%. Причем, более эффективным в отношении местного рецидивирования оказалось предоперационное облучение [44]. Объем мишени лучевого воздействия в соответствии с рекомендациями Международной комиссии радиационных единиц и измерений включает область крестца и пресакральное пространство,

заднюю стенку мочевого пузыря, предстательную железу или влагалище. Общепринятые границы используемых полей следующие: верхняя – на уровне L5-S1 при отсутствии клинических данных о поражении региональных лимфоузлов и L4-5 при позитивных лимфоузлах, нижняя – дистальнее foramen obturatorium, на 5 см ниже макроскопического края опухоли; общие подвздошные лимфоузлы также включаются в лечебный объем, боковые границы выступают на 1-2 см за пределы тазового кольца. Боковые поля захватывают крестец и копчик сзади и головку бедренной кости спереди для включения запирательных лимфоузлов.

До операции? После операции? Во время операции?

До настоящего времени ведется дискуссия о том, когда нужно проводить лучевую терапию. С одной стороны, предоперационная радиотерапия снижает вероятность локального рецидивирования более эффективно, чем послеоперационная. С другой стороны, ее применение требует крайне надежных методов дооперационной диагностики и правильного клинического стадирования заболевания. Кроме того, применение радиотерапии несомненно увеличивает риск послеоперационных осложнений (несостоятельность колоректального анастомоза, лучевое повреждение вегетативных нервов таза, постлучевой фиброз). Послеоперационная радиотерапия имеет преимущество в том, что проводится на основании патоморфологической оценки процесса, то есть по более объективным показаниям. Помимо этого снижается вероятность хирургических осложнений. Недостатком такой методики считают необходимость подведения более высоких доз, в связи с рубцовым процессом в зоне операции и сниженной оксигенацией тканей, а также изменение анатомических взаимоотношений у оперированного больного.

Послеоперационная лучевая терапия начала активно внедряться после опубликованного в 1985 г. первого рандомизированного исследования, продемонстрировавшего очевидную пользу послеоперационной химиолучевой терапии в лечении рака прямой кишки II-III стадии. 5-летняя выживаемость и частота местных рецидивов среди больных, получивших послеоперационное облучение и 2-кратное болюсное введение 5-фторурацила, составила 59% и 11% против 46% и 24%, соответственно [33]. Последующие исследования фактически повторили этот результат, и с 1990 г. в США адьювантная химиотерапия фторпиримидинами в сочетании с лучевой терапией была рекомендована в качестве стандарта [73]. Последующее изучение эффективности методики показало, что на самом деле на увеличение выживаемости оказывает влияние адьювантная химиотерапия [82], а с внедрением упомянутой выше хирургической методики ТМЭ частота локальных рецидивов и в отсутствие радиотерапии снизилась до целевых 10-11%. Таким образом, недостатки метода, связанные с осложнениями и не самой очевидной эффективностью, привели к внедрению предоперационной лучевой терапии.

Первые данные о более высокой эффективности предоперационной лучевой терапии были получены в Швеции в 1993 г. Предоперационная концентрированная лучевая терапия СОД 25Гр сопровождалась достоверно меньшей частотой локального рецидивирования и менее выраженными лучевыми реакциями по сравнению с послеоперационной ЛТ СОД 40 Гр. Существенной разницы в 5-летней выживаемости не наблюдалось. Такие обнадеживающие результаты обеспечили серьезный научный интерес к данной проблеме, в связи с чем было проведено несколько мета-анализов, один из которых на основе более 8000 случаев подтвердил, что предоперационная лучевая терапия (при биологически эффективных дозах более 30 Гр) снижает риск местного рецидива на 47% и смерти от рака прямой кишки с 50 до 45%. Послеоперационная лучевая терапия также снижает долю местных рецидивов, но на 37%. Существенного увеличения выживаемости, однако, получено не было [27]. В масштабном обзоре Glimelius B. et al., обобщившем данные 131 исследования, было доказано значительное снижение частоты местных рецидивов на 50-70% и улучшение выживаемости больных на 10% при добавлении неоадьювантной лучевой терапии к хирургическому лечению [35]. Эффективность послеоперационного облучения была существенно ниже: снижение частоты рецидивов составило 30-40%, и не было получено убедительных данных о влиянии послеоперационного облучения на выживаемость больных. Таким образом, предоперационная лучевая терапия при резектабельном раке II-III ст. была включена во многие зарубежные национальные клинические стандарты. Тем не менее, известно и отрицательное воздействие неоадьювантной радиотерапии, хотя данные об осложнениях ЛТ достаточно противоречивы. Например, частота несостоятельности низкого колоректального анастомоза при комбинированном лечении возрастала, по данным ретроспективного анализа, проведенного в Марокко, с 12% до 34,2% [54], а результаты крупного китайского мета-анализа с включением 7829 операций, напротив, не показали статистически значимой разницы в частоте указанного осложнения [83]. О достоверных различиях в частоте послеоперационных осложнений (18% против 26%) сообщается в Голландском рандомизированном исследовании [49]. Обратные результаты показало исследование, проведенное в Германии [70], которое не выявило увеличения частоты осложнений у больных, получавших интенсивное предоперационное облучение в дозе 25 Гр (36% и 34%, соответственно; $p=0,680$). Кроме того, одним из отрицательных последствий применения предоперационного облучения было достоверное увеличение послеоперационной летальности, отмеченное в одном из исследований, составившее в группе хирургического лечения 2%, а в группе комбинированного – 7% [24]. Модификация методики лучевой терапии, связанная с уменьшением верхней границы полей облучения с уровня LII до уровня L5-SI позвонков и применением четырехпольного облучения взамен двухпольного, способствовала снижению летальности больных до 1% в группе

комбинированного лечения [55]. Помимо этого, применение радиотерапии приводит к местным лучевым реакциям почти у каждого второго пациента и к длительному, вялому заживлению промежностной раны при экстирпации прямой кишки [3]. Отмечают также менее удовлетворительные результаты в отношении сексуальной и аноректальной функций после применения неоадьювантной ЛТ с последующей низкой резекцией прямой кишки [61].

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) – альтернативная методика, пока не нашедшая широкого применения в лечении рака прямой кишки. ИОЛТ – это особая технология лучевого лечения, которая основывается на электронном или ортовольтном облучении ложа опухоли во время хирургической операции. Главная привлекательность этого метода состоит в том, что можно подвести к опухоли высокие поглощенные дозы более результативно, чем это может быть достигнуто только с помощью одной конвенциональной дистанционной лучевой терапии. При этом, прилежащие интактные органы можно защитить от облучения. В настоящее время задачи интраоперационной ЛТ определены достаточно четко: повышение абластики оперативных вмешательств; уменьшение частоты локорегионарных рецидивов; повышение общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Существуют две технические возможности интраоперационного подведения лучевой нагрузки. Первоначальный вариант – транспортировка больного в наркозе непосредственно в каньон, что сопряжено с очевидными сложностями, и облучение непосредственно в операционной, что требует оснащения последней радиационной защитой и радиоизлучающей техникой. Французское мультицентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности ИОЛТ в лечении рака прямой кишки T3-4N+M0 (2011 г.), сравнивая результаты лечения 69 пациентов, получивших только дистанционную предоперационную лучевую терапию (40 Гр) и 73 больных с добавлением ИОЛТ 18 Гр, не показало различий по общей и безрецидивной выживаемости между группами [29]. Интерес к ИОЛТ рака прямой кишки вновь возродился с появлением интраоперационной контактной рентгенотерапии с использованием малогабаритной рентгенотерапевтической установки INTRABEAM. Принцип ее работы в энергии рентгеновских лучей, которая подводится путем излучения изотопного источника в сферическом аппликаторе непосредственно к ложу удаленной опухоли. Преимущества методики – в небольших размерах и мобильности аппарата, отсутствии необходимости радиационной защиты операционной, возможности защиты нецелевых тканей специальной вольфрамсодержащей резиной. Установка была разработана для лечения новообразований молочной железы и головного мозга, однако ее применение может быть обосновано при опухолях, расположенных в малом тазу, так как распространение излучения происходит в радиальном направлении на глубину не более 0,5-1 см. Метод может быть полезен в тех случаях, когда высока вероятность поло-

жительного циркулярного края резекции и при экстрафасциальных резекциях прямой кишки. Мировой опыт использования INTRABEAM в лечении рака прямой кишки ограничивается несколькими публикациями. В частности, Лядов К. В. с соавт. сообщили в 2008 г. о результатах применения INTRABEAM в лечении КРР у 20 больных, 7 из которых страдали местнораспространенным раком прямой кишки [6]. Не было отмечено клинически проявившихся как ранних, так и отсроченных лучевых реакций. Местный рецидив был отмечен у 1 пациентки в области левого мочеточника, который был выведен из зоны облучения путем экранирования вольфрамириванной резиной. Годичная безрецидивная выживаемость была достигнута у 5 пациентов из 20. Чуть более существенный опыт применения методики для рака прямой кишки был проанализирован в Кливленде [40]. Было пролечено 42 пациента, 10 из которых с первичным местнораспространенным раком прямой кишки. Было подведено 5 Гр на глубину 1 см. Общая 3-летняя выживаемость составила 65%. Не было связанных с ИОЛТ интраоперационных осложнений. Средняя продолжительность ИОЛТ была 35 минут (диапазон: 14-39). Авторы делают осторожный вывод о том, что указанная методика не уступает другим вариантам ИОЛТ, и высказываются о целесообразности дальнейших исследований.

25 или 50 Гр?

Один из нерешенных вопросов предоперационной радиотерапии рака прямой кишки – это режим подведения лучевой дозы. Существуют две основные альтернативные методики: концентрированная (интенсивная) лучевая терапия, которая проводится в течение 5 дней крупными фракциями по 5 Гр ежедневно до СОД – 25 Гр и пролонгированный курс в течение 22-24 дней фракциями по 1,8-2 Гр ежедневно. Первоначально операция выполнялась непосредственно после окончания интенсивной лучевой терапии, и основной целью последней было увеличение абластичности хирургического вмешательства. Вместе с тем, пролонгированное неoadъювантное лечение, особенно в сопровождении радиомодифицирующих агентов, сопровождается большим количеством клинических регрессов, что должно способствовать увеличению доли сфинктеросохраняющих операций и снижению числа позитивных циркулярных границ резекции. Одно из первых сообщений о клиническом и даже полном регрессе опухоли после пролонгированной лучевой терапии было опубликовано Horn A. в 1990 г., где был отмечен полный регресс опухоли у 6 пациентов, что составило 4,4% [46]. Дальнейшие работы в этом направлении показали еще более обнадеживающие результаты, и уже в 2009 г. главный идеолог лучевого лечения ректальных аденокарцином Nabr-Gama A. сообщила о 65% полных клинических ответов на неoadъювантную пролонгированную химиолучевую терапию [42]. Кроме того, пролонгированный курс лучевой (химиолучевой) терапии за счет уменьшения размеров опухоли может способствовать увеличению расстояния от ее ниж-

него полюса до зубчатой линии и расширению возможностей для сфинктеросохраняющих операций. [10, 70]. Вместе с тем, рандомизированное исследование Vujko K. et al. не подтвердило увеличения доли сфинктеросохраняющих вмешательств при пролонгированной неoadъювантной терапии, более того, была отмечена более высокая токсичность последней [23]. Те же результаты были получены в мета-анализе 12 клинических работ, опубликованном в 2014 г. Zhou Z. et al. [84]. Еще одно рандомизированное исследование не выявило статистически значимых различий между пролонгированным и коротким курсами ЛТ в отношении 5-летней и безрецидивной выживаемости, а также токсичности [60]. Все больший интерес вызывает концентрированная предоперационная лучевая терапия с отложенным на 6-9 недель хирургическим вмешательством. В этом случае преимущество короткого курса ЛТ становится более очевидным. В таком режиме крупнофракционное облучение не уступает пролонгированному в отношении частоты клинических регрессов и снижении стадии по индексу T и N, а также в пропорции сфинктеросохраняющих вмешательств [16]. В настоящее время в Германии проводится многоцентровое рандомизированное исследование, целью которого является сравнение двух режимов лучевой терапии – интенсивного в дозе 25 Гр в течение 1 недели и пролонгированного в дозе 50 Гр в сочетании с химиотерапией [72]. Возможно, ожидаемые в будущем результаты этого исследования определят показания к тому или иному режиму облучения.

Радиосенсибилизация

Современный этап изучения проблемы радиомодификации пришелся на начало 80-х гг. XX в. Было установлено, что усиление селективного лучевого воздействия на опухоль может осуществляться несколькими типами модифицирующих агентов: электроноакцепторные соединения, гипербарическая оксигенация, гипергликемия, гипертермия, а в последнее время – воздействие магнитным полем. Кроме того, весьма перспективным направлением представляется использование в комбинированном воздействии на опухоль некоторых цитостатиков – синхронизаторов митотического цикла, в частности – фторпиримидинов. Под их воздействием опухолевые клетки, находящиеся в различных фазах цикла, тормозятся в фазе S и поэтому одновременно доходят до фазы митоза, наиболее чувствительной к облучению [5].

Применение гипербарической оксигенации в клинической онкологии лимитируется технической сложностью метода [5] и в лечении рака прямой кишки не используется.

Гипергликемия также не нашла широкого применения в лечении онкологических больных, так как эффективная концентрация глюкозы (22–28 ммоль/л) соответствует уровню гипергликемической комы, что является небезопасным и требует интенсивного сопровождающего лечения [5]. Тем не менее, были опубликованы несколько исследований, свидетельствующих об увеличении доли

50% клинических регрессов рака прямой кишки с 15% до 43% при добавлении гипергликемии к радиотерапии [2]. В связи с этим определенные надежды возлагают на селективное эндovasкулярное введение глюкозы в артерию, питающую опухоль.

Применение магнитного поля как радиомодификатора не является рутинным методом. Публикаций о такой методике радиосенсибилизации при лечении рака прямой кишки практически нет. Интересными представляются данные отечественной работы, в основу которой положены результаты лечения 123 больных раком прямой кишки T1-4N0M0 и T2-3N1-2M0 [4]. Больные были разделены на две группы: 1 группа – 64 пациента, которым была выполнена радикальная операция. Больные второй группы (59 пациентов) получали неoadъювантное лечение по двум схемам: 30 пациентов получили предоперационную лучевую терапию средними фракциями, у 29 больных предоперационная лучевая терапия сочеталась с проведением магнитотерапии как радиомодифицирующего агента. При хирургическом лечении 3-летняя выживаемость составила 81,8%, при использовании лучевой терапии – 83,3% ($p > 0,05$), а при комбинированном методе лечения с использованием магнитотерапии – 89,3% ($p < 0,05$). Безрецидивная выживаемость за данный период времени в группах составила, соответственно, 69,9%, 76,7% ($p > 0,05$) и 82,1% ($p < 0,05$).

Теоретические и практические аспекты использования радиомодифицирующих свойств метронидазола, как акцептора электронов, активно изучаются с 80-х гг. нашими соотечественниками, которые доказали, что коэффициент усиления радиационного воздействия метронидазола на экспериментальную опухоль находится в пределах от 1,3 до 2,1, а о применении трихопола в комбинированном лечении рака прямой кишки впервые упоминает Саркисян Ю. Х. с соавт. в 1981 г. [69]. Однако, серьезным лимитирующим фактором в использовании этого препарата парентерально являются побочные эффекты, в первую очередь выраженная непереносимость [5]. Интерес к указанному препарату возрос с внедрением методики аппликации *per rectum* во время облучения, что существенно снижало его токсичность. Многолетнюю работу в этом направлении проводит Барсуков Ю.А. с соавт., создав собственный неoadъювантный режим с полирадиомодификацией. Схема лечения включает в себя ДЛТ в дозе 40 Гр за 10 фракций, капецитабин в течение 22 дней, инфузии оксалиплатина трижды во время облучения, несколько сеансов локальной гипертермии и 2-кратное введение метронидазол-геля в прямую кишку. Результаты такого лечения на сегодняшний день оказались более чем впечатляющими: среди пациентов с T4 аденокарциномой прямой кишки 2-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 91% и 83%, соответственно, а в 57,8% случаев были отмечены 3 и 4 ст. патоморфоза (Dworak) [14].

Наиболее распространенный способ радиомодификации – химиолучевая терапия. О преимуществах последней опубликовано множество исследований. В трех

мета-анализах, посвященных изучению эффективности химиолучевой терапии с добавлением 5-фторурацила, было отмечено значительное снижение частоты местных рецидивов, увеличение степени выраженности клинического регресса и патоморфоза, однако это не приводило к увеличению общей выживаемости и доли сфинктеросохраняющих операций [28, 56, 66]. Кроме того, исследование EORTC 22921 констатировало, что частота местного рецидивирования у больных, получавших неoadъювантную химиолучевую терапию, не отличалась от таковой у пациентов, перенесших предоперационное лучевое лечение без радиомодификации с последующей адъювантной химиотерапией [19]. Остается также проблема отдаленного метастазирования: 36% в течение 5 лет [50], что требует применения более эффективного системного лечения. Поэтому продолжают поиски новых радиомодифицирующих комбинаций цитостатиков, способных улучшить уже имеющиеся результаты. Наиболее перспективными в плане эффективности и низкой перекрестной токсичности являются препараты платины и ингибиторы топоизомеразы. Присоединение оксалиплатина к фторпиримидинам принесло клинические преимущества в отношении локального контроля. Инфузии оксалиплатина 130 мг/м² в 1-й день ХЛТ и капецитабин 1000 мг/м² с 1-го по 14-й дни с повторением курса каждые 3 недели показали увеличение частоты полных морфологических регрессов опухоли до 14-19% [68]. Напротив, применение иринотекана в неoadъювантной ХЛТ не дало ожидаемых результатов. В частности, корейское исследование по изучению неoadъювантных режимов не показало прироста степени клинических и патоморфологических регрессов, 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при добавлении иринотекана в схему ХЛТ с капецитабином [53]. Существует мнение, что на сегодняшний день достигнут предел эффективности предоперационной химиолучевой терапии, и пути оптимизации лечения рака прямой кишки лежат в другой плоскости.

Стратегия "wait and see"

Успехи химиолучевого лечения ректальных аденокарцином, сопровождающегося полным морфологическим регрессом опухоли (pCR), привели к дискуссии о том, так уж ли необходимо в этом случае хирургическое вмешательство, и может ли консервативное лечение быть достаточным. По данным различных авторов, частота pCR колеблется от 7,5% до 30% при полирадиомодификации и добавлении БУСТА [58], а в исследовании Nabr-Gama A. et al. достигает 65% [42]. Этим же коллективом авторов в 2004 г. были опубликованы результаты лечения 265 больных резектабельным раком прямой кишки [41]. Пациенты (n=71), которые по данным МРТ расценивались как достигшие полного клинического ответа, подвергались выжидательной тактике и активному наблюдению. В последующие 57 месяцев общая выживаемость в группе наблюдения составила 100%, а безрецидивная – 92%. В исследуемой группе возникло 2 реци-

дива (2,6%), было проведено хирургическое лечение. Все остальные больные подвергались оперативным вмешательствам. После хирургического лечения указанные показатели составили 88% и 83%, соответственно. Было отмечено, что задержка хирургического лечения после ХЛТ более чем на 12 недель не оказывала отрицательного влияния на выживаемость. Такие обнадеживающие результаты дали импульс для развития указанной концепции, и уже в 2012 г. появились данные мета-анализа 30 публикаций с включением 650 пациентов, достигших рСР [36]. Оценивалась частота рецидивирования, безрецидивная и общая выживаемость. Низкая доля местных рецидивов, возникших после полного морфологического ответа, наблюдалась в работе Nabr-Gama A. et al. и еще одном голландском проспективном исследовании (4-6%). Тем не менее, в других ретроспективных анализах уровень рецидивирования был выше. Все исследования были неоднородными по критериям включения, дизайну и частоте наблюдения после химиолучевой терапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты, которые подвергаются выжидательной тактике, но рСР при этом оказывается неустойчивым, впоследствии могут иметь худший прогноз, чем те, кому сразу выполнялась резекция опухоли. Авторы приходят к выводу о необходимости долгосрочных проспективных рандомизированных исследований на эту тему.

Список литературы

1. Барсуков ЮА, Власов ОА. Оптимизация выбора дистальной границы резекции при выполнении сфинктеросохраняющих операций по поводу рака прямой кишки в условиях хирургического и комбинированного лечения. Материалы Международного конгресса «Диагностика и лечение онкологических заболеваний пищеварительной системы». – Казань, 2010. – С.64-65.
2. Барсуков ЮА, Ткачев СИ, Кныш ВИ и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиомодификации // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, №3. – С. 350-353.
3. Ванцинова ЕВ, Абелевич АИ. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением дооперационной лучевой терапии крупными и дробными фракциями. Актуальные вопросы колопроктологии: материалы II съезда колопроктологов России с международным участием. Уфа, 2007. – С. 227-229.
4. Гатауллин ИГ, Петров СВ, Жинов АВ, Городнов СВ. Радиомодификация лучевой терапии вихревыми магнитными полями при комбинированном лечении рака прямой кишки // Колопроктология, N 3(25). – 2008.
5. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабеева Л.И. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. – 2006. – №4(20). – С. 63-67.
6. Лядов К.В., Синякин С.Ю., Крымский А.В., Крымский В.А., Беляйкин Е.В., Мартынова М.В. Первый опыт применения интраоперационной контактной рентгенотерапии с помощью установки Intrabeam при лечении местно-распространенного колоректального рака // Вместе против рака: ежеквартальный научно-практический журнал. – 2008. – №2. – С. 22-27.
7. Матвеев ВЕ. Комплексная лучевая диагностика рака прямой и ободочной кишок: дис. канд. мед. наук: 14.00.19 / Матвеев Вячеслав Евгеньевич, СПб., 2004. – 117 с.
8. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю.Б. Лимшманова, В.И. Чернова. В 2-х т. Томск: STT, 2010. –Т.1. – 290 с.
9. Позитронная эмиссионная томография: Руководство для врачей / под ред. А.М. Гранова и Л.А. Тютина. СПб.: Фолиант, 2008. – 368 с.
10. Расулов А.О., Бойко А.В., Дрошнев И.В. Химиолучевая терапия – независимый фактор увеличения числа сфинктеросохраняющих операций при нижнеампулярном раке прямой кишки. Сборник материалов VII съезда онкологов России. Москва, 2009. – Том. I. – С.145-146.
11. Торопов В.Ю. Возможности эндоректальной ультразвуковой томографии в диагностике и оценке степени местной распространенности РПК: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.14, 14.00.19 / Торопов Виктор Юрьевич. М., 2004: 26 с.

Выводы

Развитие хирургии рака прямой кишки в отношении отдаленных результатов лечения достигло предельного уровня.

Дальнейшее совершенствование хирургических методов в основном направлено на улучшение качества жизни больных и минимизацию травмы.

Выбор тактики лечения рака прямой кишки обязательно должен основываться на данных МРТ и ТРУЗИ, диагностическая ценность которых равнозначна.

Внедрение неoadъювантной химиолучевой терапии улучшило локальный контроль, снизило частоту локальных рецидивов, повысило общую и безрецидивную выживаемость.

Применение концентрированной предоперационной лучевой терапии с отложенным хирургическим вмешательством является хорошей альтернативой пролонгированному курсу и сокращает сроки лечения.

Поиск и внедрение новых режимов предоперационной лучевой терапии с полирадиомодификацией не оказывает влияние на долгосрочные результаты, однако увеличивает частоту и степень выраженности регресса опухоли.

Пути совершенствования комбинированного лечения лежат в плоскости увеличения частоты полных морфологических ответов с возможным отказом у ряда больных от операции или применением локального иссечения.

12. Царьков П. В., Воробьев Г. И., Одарюк Т. С. Место и роль расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // *Практ. онк.* – 2002. – №3 (2). – С. 82-92.
13. Чиссов В.И., Вашикмадзе Л.А., Дарьялова С.Л. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки // *Российский онкологический журнал.* – 1998, №6. – С. 9-13
14. Barsukov YA, Gordeyev SS, Tkachev SI, Fedyanin MY, Perevosnikov AG. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer // *Colorectal Dis.* – 2013, Sep. – Vol.15(9):1107-14.
15. Beets-Tan R.G., Beets G.L. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging // *Radiology.* – 2004. – Vol. 232. – P. 335–346.
16. Beppu N, Matsubara N, Noda M, Yamano T, Kakuno A, Doi H, Kamikonya N, Kimura F, Yamanaka N, Yanagi H, Tomita N. Short-course radiotherapy with delayed surgery versus conventional chemoradiotherapy: A comparison of the short- and long-term outcomes in patients with T3 rectal cancer // *Surgery.* – 2015, Apr.18.
17. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging – a meta-analysis // *Radiology.* – 2004. – Vol. 232. – P. 773–783.
18. Blomqvist L, Holm T, Rubio C, et al. Rectal tumours: MR imaging with endorectal and/or phased-array coils, and histopathological staging on giant sections – a comparative study // *Acta Radiol.* – 1997. – Vol. 38. – P. 437–444.
19. Bosset J. F., Calais G., Mineur L., Maingon P., et al. EORTC Radiation Oncology Group. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study // *Lancet Oncol.* – 2014, Feb. – Vol.15(2). – P. 184-190.
20. Brown G, Richards CJ, Bourne M.W. et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison // *Radiology.* – 2003. – Vol. 227. – P. 371–377..
21. Brown G, Dighe S, Taylor F, et al. Rectal Cancer, Clinical Staging: CT and MRI [Электронный ресурс] // *Current. Clinical. Oncology.* 2010. DOI: 10.1007/978-1-60761-567-5.
22. Brown G. Staging rectal cancer: endoscopic ultrasound and pelvic MRI // *Cancer Imaging.* – 2008. – Vol. 8. – P. 43-45.
23. Bujko K, Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer // *Brit. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. N.10. – P. 1215–1223.
24. Cedermark B, Jobansson H, Rutqvist L.E. et al. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial // *Cancer.* – 1995. – Vol. 75. N9. – P. 2269-2275.
25. Cheng H, Deng Z, Wang Z.J., Zhang W., Su J. T. Lateral lymph node dissection with radical surgery versus single radical surgery for rectal cancer: a meta-analysis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 12(10). – P. 2517-2521.
26. Chmielik E, Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A. et al. Distal intramural spread of rectal cancer after preoperative radiotherapy: the results of multicenter randomized clinical study // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 65. N1. – P. 182-188.
27. *Colorectal Cancer Collaborative Group.* Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials // *Lancet.* – 2001. – Oct. 20. – Vol.358(9290). – P. 1291-1304.
28. De Caluwé L, Van Nieuwenbove Y, Ceelen W. P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer // *Cochrane Database Syst Rev* 2013. – CD006041.
29. Dubois J. B., Bussieres E., Richaud P., Rouanet P., Becouarn Y., et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study // *Radiother Oncol* 2011 Mar. – Vol.98(3). – P. 298-303.
30. Eriksen M.T., Wibe A., Haffner J. et al. Prognostic groups in 1676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. – Vol.50(2). – P. 156-164.
31. Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, Saito N, et al. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial // *Lancet Oncol.* – 2012, Jun. – Vol.13(6). – P. 616-621.
32. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer // *Br J Surg.* – 2003, Dec. – Vol.90(12). – P. 1580-1585.
33. *Gastrointestinal Tumor Study Group.* Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol.312(23). – P. 1465-1472.
34. Glehen O, Chapet O, Adham M. et al. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer // *Br. J. Surg.* – 2003. – Vol.90(8). – P. 996-998.
35. Glimelius B, Grönberg H, Jörhult J. et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer // *Acta Oncol.* – 2003. – Vol.42. – P. 476-492.
36. Glynn-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation // *Br J Surg.* – 2012, Jul. – Vol.99(7). – P. 897-909.
37. Grimmell R.S. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1954. – Vol.99(4). – P. 421-430.

38. *Gualdi G.F., Casciani E., Guadalaxara A. et al.* Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histological finding // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – Vol.43. – P. 338–345.
39. *Gunderson L.L., Callister M., Marschke R. et al.* Stratification of rectal cancer stage for selection of postoperative chemoradiotherapy: current status. *Gastrointest // Cancer Res.* – 2008. – Vol.2(1). – P. 25–33.
40. *Guo S., Reddy C.A., Kolar M., Woody N., Mabadevan A., et al.* Intraoperative radiation therapy with the photon radiosurgery system in locally advanced and recurrent rectal cancer: retrospective review of the Cleveland clinic experience // *Radiat Oncol.* – 2012. – P. 110.
41. *Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al.* Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol.240(4). – P. 711–717.
42. *Habr-Gama A., Perez R. O., Sabbaga J., Nadalin W., et al.* Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis // Colon Rectum.* – 2009, Dec. – Vol.52(12). – P. 1927–1934.
43. *Halefoglu A. M., Yildirim S., Avlanmis O., Sakiz D., Baykan A.* Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2008, Jun 14. – Vol.14(22). – P. 3504–3510.
44. *Hansen M.H., Kjave J., Revbaug A. et al.* Impact of radiotherapy on local recurrence of rectal cancer in Norway // *Brit. J. Surg.* – 2007. – Vol.94(1). – P. 113–118.
45. *Herrera L., Brown M.T.* Prognostic profile in rectal cancer // *Dis.Colon Rectum.* – 1994. – Vol.37(2). – P. 1–5.
46. *Horn A., Morild I., Dabl O.* Tumour shrinkage and down staging after preoperative radiation of rectal adenocarcinomas // *Radiother Oncol.* – 1990, May. – Vol.18(1). – P.19–28.
47. *Huang A., Zhao H., Ling T., Quan Y., Zheng M., Feng B.* Oncological superiority of extralevator abdominoperineal resection over conventional abdominoperineal resection: a meta-analysis // *J. Colorectal. Dis.* – 2014, Mar. – Vol.29(3). – P. 321–327.
48. *Iafrate F., Laghi A., Paolantonio P. et al.* Preoperative staging of rectal cancer with MR Imaging: correlation with surgical and histopathologic findings // *Radiographics.* – 2006. – Vol.26 (3). – P. 701–714.
49. *Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.345(9). – P. 638–664.
50. *Keam S.J., Dunn C.J., Figgitt D.P.* Oxaliplatin: in operable colorectal cancer // *Drugs.* – 2005. – Vol.65(1): 89–96.
51. *Kim S.H., Lee J.M., Park H.S. et al.* Accuracy of MRI for Predicting the Circumferential Resection Margin, Mesorectal Fascia Invasion, and Tumor Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer // *J. Magn. Res. Imag.* – 2009. – Vol.29. – P. 1093–1101.
52. *Krimker V.M., Goldobenko G. V., Ozbiganov E. L., A-takova T. I., Diuskaliev Zh. D.* The use of artificial hyperglycemia in the radiotherapy of patients with rectal cancer // *Vopr Onkol.* – 1986. – Vol.32(10). – P. 40–46.
53. *Lee S. U., Kim D. Y., Kim S. Y., Baek J. Y., Chang H. J., Kim M. J., et al.* Comparison of two preoperative chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: capecitabine alone versus capecitabine plus irinotecan // *Radiat Oncol.* – 2013. – P. 258.
54. *Majbar M.A., Elmalki Hadj O., Souadka A. El., Alaoui M., Sabbah F. et al.* Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal adenocarcinoma // *Tunis Med.* – 2014, Jul. – Vol.92(7). – P. 493–496.
55. *Martling A. L., Holm T., Rutqvist L. E. et al.* Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basinstoke Bowel Cancer Research Project // *Lancet.* – 2000. – Vol.356(9224). – P. 93–96.
56. *McCarthy K., Pearson K., Fulton R., Hewitt J.* Preoperative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer // *Cochrane Database Syst Rev* 2012.:CD008368.
57. *Merkel S., Mansmann U., Hobenberger W. et al.* Time to locoregional recurrence after curative resection of rectal carcinoma is prolonged after neoadjuvant treatment. A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.*2009; [Epub ahead of print]. – “Accepted Article”; doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02110.x.
58. *Mobiuddin M., Paulus R., Mitchell E., Hanna N., Yuen A., et al.* Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomized phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013, Jul 1. – Vol.86(3). – P. 523–528.
59. *Nagawa H., Muto T., Sunouchi K., Higuchi Y., Tsurita G., et al.* Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy // *Dis. Colon Rectum.* – 2001, Sep. – Vol.44(9). – P. 1274–1280.
60. *Ngan S. Y., Burmeister B., Fisher R. J., Solomon M., Goldstein D., et al.* Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04 // *J. Clin. Oncol.* – 2012, Nov 1. – Vol.30(31). – P. 3827.
61. *Parc Y., Zutschi M., Zalinski S., Ruppert R., et al.* Preoperative radiotherapy is associated with worse functional results after coloanal anastomosis for rectal cancer // *Dis. Colon Rectum.* – 2009, Dec. – Vol.52(12). – 2004. – P. 14.
62. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al.* Global Cancer Statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol.55(2). – P. 74–108.

63. *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. – Vol.246(5). – P. 693-701.
64. *Prytz M., Angenete E., Bock D., Haglund E.* Extralevator Abdominoperineal Excision for Low Rectal Cancer-Extensive Surgery to be Used With Discretion Based on 3-Year Local Recurrence Results: A Registry-based, Observational National Cohort Study. *Ann. Surg.* – 2015.
65. *Rafaelsen S. R., Vagn-Hansen C., Surensen T. P., Iuen J., Jakobsen A.* Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging measurement of extramural tumor spread in rectal cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2012, Sep. 28. – Vol.18(36). – P.5021-5026.
66. *Rabbari N. N., Elbers H., Askoxyllakis V., Motschall E., Bork U., et al.* Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013, Dec. – Vol.20(13). – P. 4169-4182.
67. *Raman S. P., Chen Y., Fishman E. K.* Evolution of imaging in rectal cancer: multimodality imaging with MDCT, MRI, and PET // *J. Gastrointest Oncol.* – 2015, Apr;6(2). – P.172-184. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.108.
68. *Rxdel C., Grabenbauer G.G., Papadopoulos T. et al.* Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin and radiation for rectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P. 3098-3104.
69. *Sarkisian Iu. Kb., Antonova A. M., Voronina S. S., Syromiatnikova E. N., Kallistova L. P.* Experience in using trichopol in the combined radiation therapy of rectal cancer // *Med Radiol (Mosk).* – 1981, Aug. – Vol.26(8). – P. 7-11.
70. *Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al.* Preoperative versus postoperative radiochemotherapy for rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.351(17). – P. 1731-1740.
71. *Serra-Aracil X., Mora-Lypez L., Casalots A., Pericay C., Guerrero R., Navarro-Soto S.* Hybrid NOTES: TEO for transanal total mesorectal excision: intracorporeal resection and anastomosis // *Surg Endosc.* – 2015, Mar 27.
72. *Siegel R., Burock S., Wernecke K.-D. et al.* Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-center prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society // *BMC Cancer.* – 2009. – Vol.9(50) - Doi: 10.1186/1471-2407-9-50.
73. *Steele G.D., Augenlicht L.H., Begg C.B. et al.* National Institutes of Health consensus development conference statement – adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer // *JAMA.* – 1990. – Vol.264(11). – P. 1444-1450.
74. *Steup W.H., Moriya Y., van de Velde C.J.H.* Patterns of lymphatic spread in rectal cancer: a topographical analysis on lymph node metastases // *Europ. J. Cancer.* – 2002. – Vol.38(7). – P. 911-918, 68.
75. *Swedish Rectal Cancer Trial.* Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol.336(14). – P. 980-987.
76. *Valentini V., Aristei C., Glimelius B. et al.* Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2) // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol.92(2). – P. 148-163.
77. *Van Cutsem E., Dicato M., Haustermans K. et al.* The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007 // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol.19(6)(Suppl.): vi1-vi8.
78. *Veltcamp Helbach M., Deijen C. L., Velthuis S., Bonjer H. J., Tuynman J. B., Sietses C.* Transanal total mesorectal excision for rectal carcinoma: short-term outcomes and experience after 80 cases. *Surg Endosc.* – 2015, Apr. 29.
79. *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. – Vol.95(6). – P. 447-454.
80. *West N. P., Anderin C., Smith K. J., Holm T., Quirke P.* Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer // *Brit J Surg.* – 2010, Apr. – Vol.97(4). – P. 588-599.
81. *Williams N.S., Dixon M.F., Johnston D.* Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival // *Brit. J. Surg.* – 1983. – Vol.70(3). – P. 150-115.
82. *Wolmark N., Wieand H.S., Hyams D.V. et al.* Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02 // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol.92(5). – P. 388-396.
83. *Zhang N., Su X.* Effect of preoperative long course radiotherapy on anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a Meta-analysis // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2014, Aug. – Vol.17(8). – P. 820-824.
84. *Zhou Z. R., Liu S. X., Zhang T. S., Chen L. X. et al.* Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Surg Oncol.* – 2014, Dec. – Vol.23(4). – P. 211-221.