

УДК 616.351-006.6-031.84-08

**ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ В ПРОГРАММЕ КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Казанцева Маргарита Викторовна – к.м.н.
*ГБУЗ «Клинический онкологический
диспансер № 1», Краснодар, Россия*

Уваров Иван Борисович – д.м.н.
*ГБУЗ «Клинический онкологический
диспансер № 1», Краснодар, Россия*

Потемин Сергей Николаевич – к.м.н.
*ГБУЗ «Клинический онкологический
диспансер № 1», Краснодар, Россия*

Несмотря на значительный прогресс в лечении рака прямой кишки (РПК), локорегиональный рецидив развивается, как правило, у 4–33 % пациентов. В последнее время возросшее число исследований этой проблемы свидетельствует о том, что включение в программу мультимодального лечения РПК интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) может значительно улучшить локальный контроль и выживаемость пациентов. Целью настоящего обзора является анализ исследований, оценивающих результаты применения ИОЛТ в лечении первичного местнораспространенного и рецидивного РПК.

Ключевые слова: РАК ПРЯМОЙ КИШКИ,
КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ,
ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

UDC 616.351-006.6-031.84-08

**INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY
OF RECTAL CANCER IN MULTIMODAL
TREATMENT PROGRAM (LITERATURE
REVIEW)**

Kazantseva Margarita Viktorovna – MD
*SBIHC «Clinic oncology dispensary Nr 1»,
Krasnodar, Russia*

Uvarov Ivan Borisovich – MD
*SBIHC «Clinic oncology dispensary Nr 1»,
Krasnodar, Russia*

Potemin Sergei Nikolaevich – MD
*SBIHC «Clinic oncology dispensary Nr 1»,
Krasnodar, Russia*

Despite significant progress in rectal cancer (RC), treatment in 4–33 % of patients demonstrated localized recurrences. A growing number of studies have shown that the inclusion of intra-operative radiation therapy (IORT) in the multimodal treatment program of RC can significantly improve local control and survival rate. The aim of this review is to provide a comprehensive summary of studies reporting outcomes with IORT in treatment of primary locally advanced and locally recurrent RC.

Key words: RECTAL CANCER, MULTIMODAL
TREATMENT, INTRA-OPERATIVE RADIATION
THERAPY

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из наиболее значимых позиций в онкологической заболеваемости и смертности в мире [1]. Радикальное хирургическое удаление опухоли остается краеугольным камнем лечения КРР. Очевидно, данное заболевание требует мультимодального лечебного подхода, сочетающего применение современных хирургических технологий с достижениями лекарственной и лучевой терапии [2, 3].

Существенная роль в улучшении локального контроля и общей выживаемости при раке прямой кишки (РПК) принадлежит пред- и послеоперационной дистанционной лучевой (ДЛТ) [4, 5, 6] и химиолучевой (ХЛТ) терапии [7, 8]. Несмотря на значительный прогресс в лечении, локорегиональный рецидив развивается у 4–33 % пациентов, перенесших радикальную операцию по поводу РПК [9, 10]. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) обеспечивает точную доставку однократной крупной фракции излучения (10–20 Гр) непосредственно к анатомической зоне высокого риска рецидивирования, одновременно позволяет вывести за пределы поля облучения либо экранировать радиочувствительные структуры [11, 12]. Возрастающее число исследований этой проблемы свидетельствует о том, что включение ИОЛТ в программу мультимодального лечения РПК может в значительной степени улучшить локальный контроль и выживаемость пациентов [13].

Методы ИОЛТ при РПК. В большинстве опубликованных исследований ИОЛТ проводилась с использованием устройств, генерирующих пучки электронов (ИОЭЛТ) [10, 13–35]. В прошлом проведение этой процедуры требовало наличия специальной операционной комнаты, оснащенной стационарным линейным ускорителем и имеющей соответствующую радиационную защиту [13, 16], либо транспортировки пациента под наркозом из операционной в помещение с обычным линейным ускорителем [27, 31]. В дальнейшем были разработаны

компактные и мобильные платформы для проведения ИОЛТ (бетатроны), оснащенные портативными линейными ускорителями и самостоятельной радиационной защитой, что способствовало значительному упрощению проведения процедуры [36]. Еще одним вариантом ИОЛТ является высокодозная брахитерапия (ВДБТ), основанная на использовании гамма-излучающих радиоизотопов, таких как Iridium-192 ($Ir192$), подаваемых через полые катетеры к гибкому силиконовому аппликатору [37]. ВДБТ имеет сходную клиническую и радиобиологическую эффективность с ИОЭЛТ. Однако время на проведение процедуры ИОЭЛТ, как правило, затрачивается меньше, и энергия электронного пучка может изменяться, что дает возможность облучать как поверхностные, так и более глубокие слои тканей [12].

Последние десятилетия ознаменовались разработкой новых платформ для проведения ИОЛТ, в частности, фотонной радиохирургической системы Intrabeam PRS500 (Carl Zeiss) (см. рис.).

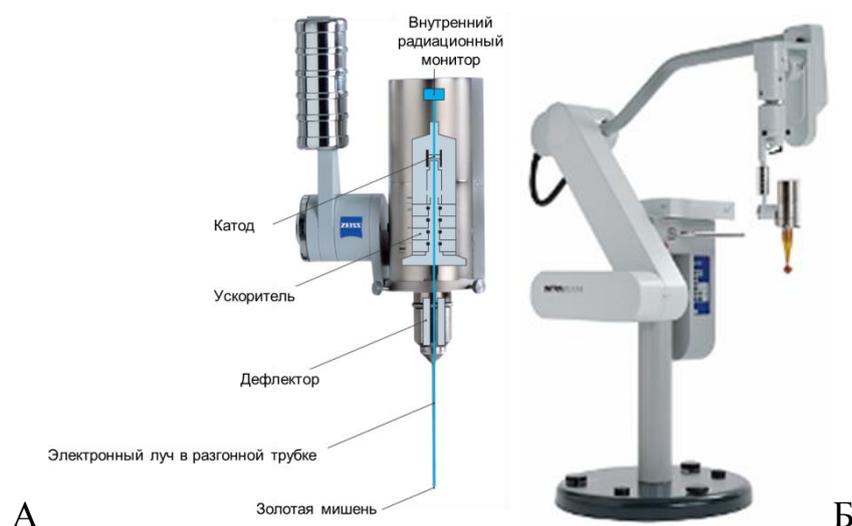


Рисунок. Фотонная радиохирургическая система Intrabeam PRS 500 (Carl Zeiss): А – общий вид; Б – схема устройства излучателя

Она представляет собой миниатюрный линейный ускоритель, в котором пучок электронов направляется на золотую пластинку,

находящуюся внутри сферического аппликатора для создания вторичного низкоэнергетического (30–50 кВ) рентгеновского излучения [38]. Рентгеновское излучение обладает высокой эффективностью воздействия на опухолевые клетки, при этом оно характеризуется крутым спадом при удалении от источника, что позволяет избежать лучевого повреждения окружающих радиочувствительных тканей и органов [39, 40].

Онкологические результаты. Представляется целесообразным отдельно оценить результаты использования ИОЛТ при первичном местнораспространенном РПК (МРРПК) и рецидивном РПК (РРПК). В таблице 1 приведена сводка онкологических исследований, в которой сообщаются результаты лечения пациентов с первичным МРРПК. В ходе выполнения двух рандомизированных клинических исследований [15, 24] проводилась сравнительная оценка лечения пациентов с МРРПК с применением ИОЛТ и без нее. Dubois et al. (2011) рандомизировали 142 пациента с T3/T4 или N+РПК на группу пациентов, получавших предоперационную ДЛТ и хирургическое лечение, и группу больных, получавших предоперационную ДЛТ, хирургическое лечение и ИОЛТ.

Авторы исследований не обнаружили статистически значимой разницы в уровне локального контроля, общей (ОВ) или безрецидивной (БРВ) выживаемости между группами. Поскольку пятилетний локальный контроль в обеих группах превышал 90 %, вполне вероятно, что в большинстве случаев было достигнуто полное удаление опухоли, что могло свести к минимуму преимущества ИОЛТ. Результаты исследований, таким образом, представляют убедительные доказательства, свидетельствующие об отсутствии необходимости рутинного применения ИОЛТ в условиях радикального хирургического удаления опухоли [15]. В исследовании Masaki et al. (2008) сравнивались результаты лечения 19 пациентов с МРРПК, получивших хирургическое лечение и ИОЛТ, и 22 пациентов – только хирургическое лечение.

Таблица 1 – Онкологические результаты применения интраоперационной
лучевой терапии при первичном местнораспространенном раке прямой
кишки

| Автор, год | N | Доза (Гр) | Край резек- ции | Пяти- летний ЛК (%) | ЛК поля (%) | Пяти- летняя ОВ (%) | Пяти- летняя БРВ (%) |
|---|-----|------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| Willett et al., 1991 [34] | 42 | 10– 20 | R0 R1 R2 | 88 69 50 | – | – | 53 47 17 |
| Huber et al., 1996 [41] | 38 | 15 | Все | T3(84) T4(90) | 100 | 28 | – |
| Nakfoor et al., 1998 [26] | 73 | 10– 20 | R0 R1/R2 | 89 65 | – | – | 63 32 |
| Mannaerts et al., 2000 [23] | 38 | 10,0– 17,5 | Все | 82 | 92 | 72 | 65 |
| Ratto et al., 2003 [28] | 19 | 10– 15 | – | 91 | 95 | 61 | 47 |
| Sadahiro et al., 2004 [29] | 99 | 17,3 | – | 98 | – | 79 | 71 |
| Nuyttens et al., 2004 [42] | 18 | 10 | – | 81 | 94 | 61 | – |
| Diaz- Gonzalez et al., 2006 [14] | 115 | 12,5 | – | 94 | 98 | 74 | 74 |
| Krempien et al., 2006 [20] | 210 | 10 (8– 18) | R0 R1/R2 | 93 77 | 98 | 74 55 | 68 0 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|-----|--------------|-------------|----------|-----|----------|----|
| Ferenschild et al., 2006 [43] | 30 | 10 | R0 R1/R2 | 72 58 | – | 66 38 | – |
| Roeder et al., 2007 [10] | 243 | 10,4 | R0 R1/R2 | 94 72 | 97 | – | – |
| Masaki et al., 2008 [24] | 19 | 18– 20 | – | 95 | – | 64 | 60 |
| Mathis et al., 2008 [25] | 146 | 7,5– 25,0 | Все | 86 | 98 | 52 | 43 |
| Valentini et al., 2009 [31] | 29 | 10– 15 | R0 | 100 | 100 | – | – |
| Kusters et al., 2010 [21] | 605 | – | Все | 88 | – | 67 | – |
| Dubois et al., 2011 [15] | 68 | 18 | – | 92 | 96 | 77 | 62 |

Примечание: ЛК – локальный контроль; ОВ – общая выживаемость; БРВ – безрецидивная выживаемость.

Существенных различий в результатах лечения в группах пациентов вышеназванными авторами также не отмечено. Однако небольшой размер выборки, включение пациентов с опухолями T1/T2 (и с N+) и отсутствие пациентов с опухолями T4 являются потенциальными ограничениями объективности данной работы [24].

В работе Willett et al. (1991) сравниваются результаты лечения 20 пациентов МРРПК, перенесших резекцию R0 и ИОЛТ, и 18 пациентов, перенесших только резекцию R0 [34]. Несмотря на схожие показатели пятилетней БРВ в обеих группах пациентов (53 % и 55 % у больных,

получавших и не получавших ИОЛТ, соответственно), удалось достичь значительного улучшения локального контроля у пациентов, получавших ИОЛТ (88 % против 67 %) в течение 5 лет.

В более позднем исследовании Ferenschild et al. (2006) выявили одинаковый уровень местного рецидивирования у пациентов, перенесших R0-резекцию при МРРПК, независимо от ИОЛТ [43]. Однако в тех случаях, где резекция R0 была невозможна, ИОЛТ способствовала значительному улучшению показателей локального контроля и общей выживаемости.

Valentini et al. (2009) проанализировали результаты лечения 78 пациентов, перенесших предоперационную ХЛТ и R0-резекцию при T4 опухолях прямой кишки, из которых 29 (37 %) получили ИОЛТ [31]. Общий пятилетний локальный контроль в этой серии составил 90 %. Авторы продемонстрировали улучшение местного контроля у пациентов, перенесших резекцию R0 и ИОЛТ, по сравнению с больными после R0-резекции (100 % против 81 %, соответственно, $p = 0,014$).

Ratto et al. (2003) также сообщили о значительном улучшении местного контроля у пациентов, получивших радикальную резекцию и ИОЛТ, по сравнению только с радикальной операцией (91 % против 57 % в течение 5 лет) [28]. Об улучшении локального контроля в целом и в пределах поля облучения, в частности, также сообщают другие авторы [10, 14, 19, 25].

В исследовании Kusters et al. (2010) [21], включающем в общей сложности 605 пациентов, протокол лечения во всех случаях сочетал предоперационную ХЛТ, радикальную резекцию в сочетании с ИОЛТ и выборочно адъювантную химиотерапию. Показатели пятилетнего уровня местного рецидивирования, общей выживаемости и опухоль-специфической выживаемости в исследуемой группе пациентов с РПК высокого риска были 12 %, 67 % и 74 %, соответственно, и выгодно

отличались от показателей, приведенных в исследованиях, не применявших ИОЛТ. Кроме того, авторы отметили, что у 55 % пациентов с положительным хирургическим краем резекции местный рецидив не развился, что подтверждает предположение о возможности элиминации опухолевых клеток после резекции R1 с применением ИОЛТ.

Онкологические результаты использования ИОЛТ при РРПК приведены в таблице 2. Наибольшая серия ИОЛТ при РРПК представлена авторами из клиники Мейо США, где ИОЛТ осуществляется электронным источником посредством линейного ускорителя (6–20 MeV) [17]. Авторы сообщают о серии из 607 пациентов с рецидивным КРР, получавших ИОЛТ в составе комплексного лечения в 1981–2008 гг. Большинство пациентов (96 %) получали пред- или послеоперационную ДЛТ (средняя доза – 45,5 Гр). Средняя доза ИОЛТ составляла 15 Гр (7,5–30,0 Гр). Медиана выживаемости составила 36 месяцев, пятилетняя выживаемость была 30 %, причем она в значительной степени зависела от радикальности резекции. Для R0-, R1- и R2-резекции этот показатель составил 46 %, 27 % и 16 %, соответственно.

Таблица 2 – Онкологические результаты применения интраоперационной лучевой терапии при рецидивном раке прямой кишки

| Автор, год | N | Доза (Гр) | Край резекции | Пяти-летний ЛК (%) | ЛК поля (%) | Пяти-летняя ОВ (%) | Пяти-летняя БРВ (%) |
|---------------------------|----|--------------|---------------|--------------------|-------------|--------------------|---------------------|
| Willett et al., 1991 [35] | 30 | 15–20 | R0 R1/R2 | 62 18 | – | – | 54 6 |
| Suzuki et al., 1995 [30] | 42 | 10–30 | R1 R2 | 60 | – | 19 | – |
| Eble et al., 1998 [16] | 31 | 13,7 (12–20) | R0 R1/R2 | 79 65 | 87 | – | 71 29 |

| | | | | | | | |
|----------------------------------|-----|--------------------------------|----------------|----------------|----|----------------|---------|
| Valentini et al., 1999 [32] | 11 | 10–15 | – | 80 | – | 41 | 19 |
| Martinez-Monge et al., 1999 [37] | 51 | 15 (10–20) 15 (10–20) | – | 21 40 | – | 13 8 | – |
| Lindel et al., 2001 [22] | 49 | 15 (15–20) | R0 R1/R2 | 56 17 | – | 46 14 | 32 8 |
| Wiig et al., 2002 [33] | 59 | 15–20 | R0/R1/R2 | 44 | – | 30 | – |
| Pezner et al., 2002 [27] | 15 | 15–20 | R0/R1/R2 | 25 | 48 | 29 | – |
| Shoup et al., 2002 [44] | 100 | 12,5– 17,5 | R0/R1/R2 | – | 67 | – | 22 |
| Hashiguchi et al., 2003 [18] | 39 | 23 (15–30) | R0/R1/R2 R0 | – 24 | – | 13 35 | – 24 |
| Nuyttens et al., 2004 [42] | 19 | 10 | – | 48 | 79 | 34 | – |
| Dresen et al., 2008 [13] | 147 | 10,0– 17,5 | R0 R1 R2 | 75 29 29 | – | 59 27 24 | – |
| Vermaas et al., 2008 [45] | 11 | 10,0– 12,5 | R0/R1/R2 | 27 | – | 51 | – |
| Haddock et al., 2011 [17] | 607 | 15 (7,5– 30,0) | R0 R1 R2 | 79 68 | – | 46 27 16 | – |

Примечания: ЛК – локальный контроль; ОВ – общая выживаемость; БРВ – безрецидивная выживаемость.

Показатель локального контроля в течение 5 лет составил 68 %, что является эффективным достижением для больных с РРПК [17]. Схожие результаты представлены в работе Lindel et al. (2001), в которой суммирован опыт лечения 49 пациентов с РРПК в Massachusetts General Hospital: пятилетняя выживаемость была 27 %, пятилетний локальный контроль – 35 %, показатель отдаленного метастазирования – 67 % [22]. О значительном улучшении локального контроля при РРПК сообщается также в других работах [30, 32]. В проспективном исследовании норвежских специалистов Wiig et al. (2002) проанализированы результаты лечения 107 пациентов с РРПК, 59 из которых получили ИОЛТ [33]. В группе пациентов с РРПК, получивших ИОЛТ, пятилетняя выживаемость составила 30 % и зависела от объема остаточной опухоли (60 % для R0-, около 25 % для R1- и 0 % для R2-пациентов). Для пациентов, перенесших резекции R0, пятилетняя выживаемость была примерно одинаковой (60 %) в двух (с и без ИОЛТ) группах. Уровень местного рецидивирования составил 30 % в группе R0- и около 65 % в группе R1-пациентов. В течение 5 лет 50 % пациентов оставались свободными от местных рецидивов в группе ИОЛТ, по сравнению с 30 % в группе больных, не получавших ИОЛТ.

В исследовании с участием 147 пациентов с РРПК, проанализированных ретроспективно, Dresen et al. (2008) также отметили высокие показатели пятилетнего локального контроля и общей выживаемости не только при выполнении R0-резекции, но и R1/R2-резекции [13]. В этом исследовании ИОЛТ проводилась дозой 10 Гр пациентам с отрицательными краями резекции, 15 Гр – пациентам с микроскопически положительным хирургическим краем и 17,5 Гр – при макроскопической резидуальной опухоли. У отдельных пациентов также в программу лечения была включена повторная ДЛТ (30,6 Гр пять раз в неделю в 17 дозах по 1,8 Гр), даже при более раннем проведении ДЛТ на

малый таз. Авторам исследований, благодаря использованию этой агрессивной стратегии лечения, удалось добиться пятилетнего локального контроля (безрецидивного периода) почти у трети пациентов с R1- и R2-резекциями, и сходных показателей общей пятилетней выживаемости.

Guo et al. (2012) [46] из Кливлендской клиники (США) сообщают о своем опыте ИОЛТ фотонной радиохирургической системой Intrabeam® при МРРПК и РРПК. Ретроспективно оценены результаты лечения 42 пациентов с РРПК (32) и МРРПК (10), пролеченных в период 2000–2009 гг. У всех пациентов выполнялось радикальное удаление опухоли. Позитивные края резекции были отмечены у 19 (45 %) пациентов. Доза ИОЛТ составила 5 Гр, на глубине 1 см (доза на поверхности: 13,4–23,1 Гр, медиана 14,4 Гр) использовались сферические аппликаторы диаметром 2–5 см. Среднее время проведения ИОЛТ составило 35 мин (от 14 до 39 мин), наблюдения после ИОЛТ – 22 месяца (0,2–101 месяц). Медиана времени выживаемости была 34 месяца, общая трехлетняя выживаемость – 43 % для пациентов с РРПК. Одногодичный показатель рецидивов составил 16 %, отдаленных метастазов – 32 %.

Осложнения ИОЛТ. В публикациях, посвященных использованию ИОЛТ при первичном и рецидивном РПК, сообщается о развитии ранних и поздних осложнений у пациентов с частотой, варьирующей от 15 до 59 %. Наиболее распространенными осложнениями были: раневые, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, обструкция мочеточника и нейропатии. Летальность в исследованиях, по оценке ИОЛТ, при МРРПК и РРПК составила 0–4,5 % и 0–8 %, соответственно. Среди ранних осложнений наиболее часто регистрировались раневые осложнения, включающие замедленное заживление ран [25, 34, 41, 42], раневую инфекцию [16, 17, 28, 29, 35, 45], расхождение краев раны [16, 27]. Вышеназванные осложнения имели неспецифический характер [10] и регистрировались с частотой от 3 до 46 %. О развитии некроза крестца (2–

3 %) приводятся сведения в двух публикациях [34, 35]. Об одном случае частичного некроза крестца также сообщено в недавнем рандомизированном клиническом исследовании [15]. Кишечные свищи, как осложнение лечения, зарегистрированы с частотой 1–8 % [13, 17, 25, 27, 34, 35, 42]. Доза ИОЛТ, используемая в этих исследованиях, была различной и колебалась от 7,5 до 30 Гр. Однако очевидной тенденции к увеличению частоты данного осложнения с повышением дозы ИОЛТ не отмечалось.

Так, Dresen et al. (2008) [13] сообщили о частоте возникновения свищей в 1 % при дозах ИОЛТ от 10 до 17,5 Гр, в то время как Nuuytens et al. (2004) [42] отметили при фиксированной дозе ИОЛТ 10 Гр развитие свищей у 8 % больных.

Постлучевые повреждения мочеточников отмечены с частотой от 2 до 12 % [10, 13, 16, 17, 22, 25, 27, 32, 34, 45], дозы ИОЛТ в этих исследованиях варьировали от 7,5 до 30 Гр. В некоторых публикациях авторы отмечают увеличение частоты лучевого повреждения мочеточников при повышении дозы ИОЛТ [47, 48]. Плексопатии и нейропатии признаются авторами исследований как отдаленные последствия облучения малого таза, и во многих исследованиях по ИОЛТ при РПК сообщается о развитии их с частотой от 2 до 22 % [10, 13, 17, 22, 23, 25, 27, 29, 32, 35, 41, 42, 45].

Haddock et al. (2010) продемонстрировали, что вышеназванное осложнение является дозозависимым: у пациентов, получивших ИОЛТ в дозах >12,5 Гр, нейропатии развиваются чаще и в более выраженных формах, чем у пациентов, получивших дозы <12,5 Гр [17].

Таким образом, проведение ИОЛТ фотонной радиохирургической системой Intrabeam® относительно безопасно и не приводит к развитию серьезных побочных эффектов. По данным Guo et al. (2012) [46], средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов после операции

составила 7 дней (2–20 дней). Несмотря на то, что ИОЛТ в минимальной степени увеличивала время операции, она не способствовала увеличению срока госпитализации. Гидронефроз отмечен у 10 пациентов (24 %), у 7 из которых был документально подтвержден рецидив. Ранее авторы из той же клиники [49], анализируя серию из 24 пациентов, сообщали, что фиброз мочеточников, как побочный эффект ИОЛТ, не наблюдался ни в одном случае. Нейропатия нижних конечностей была зафиксирована у двух пациентов, у одного – в результате хирургической травмы нервных сплетений. Двусторонняя преходящая парастезия у одного пациента рассматривалась как побочный эффект ИОЛТ.

Проведенный анализ литературных источников в настоящее время не позволяет привести окончательные однозначные выводы. Однако очевидно, что использование ИОЛТ в программе мультимодального лечения при первичном МРРПК и РРПК позволяет добиться улучшения локального контроля, повышения показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов. По нашему мнению, включение в программу лечения ИОЛТ является наиболее ощутимым преимуществом для пациентов с микро- или макроскопической резидуальной опухолью, которым невозможно выполнить R0-резекцию. Остается нерешенным ряд вопросов, касающихся использования ИОЛТ при РПК, включая отбор пациентов, определение «идеальной» зоны облучения и радиационной дозы, оптимальное соотношение ДЛТ и ИОЛТ, выбор оптимальной платформы и методики ИОЛТ. Кроме того, перспективной задачей является совершенствование методов профилактики побочных эффектов лечения. С целью достижения значимого прогресса в лечении первичного МРРПК и РРПК дальнейшие исследования должны быть продолжены.

Список литературы

1. *Cunningham D., Atkin W., Lenz H.J., Lynch H.T., Minsky B., Nordlinger B. et al.* // *Colorectal cancer*. *Lancet*. – 2010; 375: 1030–1047.
2. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. – М.: Изд. РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2011. – 96 с.
3. *Kum O.I.* Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2013. – Т. 23, № 3. – С. 65–71.
4. *Camma C., Giunta M., Fiorica F., Pagliaro L., Craxi A., Cottone M.* Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis // *JAMA*. – 2000; 284: 1008–1015. 5.
5. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials // *Lancet*. – 2001; 358: 1291–1304.
6. *Wong R.K., Tandan V., De Silva S., Figueredo A.* Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007; CD002102.
7. *Bosset J.F., Calais G., Mineur L., Maingon P., Radosevic-Jelic L., Daban A. et al.* Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921 // *J. Clin. Oncol.* – 2005; 23: 5620–5627. 7.
8. *Bosset J.F., Collette L., Calais G., Mineur L., Maingon P., Radosevic-Jelic L. et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2006; 355: 1114–1123.
9. *Hahnloser D., Nelson H., Gunderson L.L., Hassan I., Haddock M.G., O'Connell M.J. et al.* Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer // *Ann Surg.* – 2003; 237: 502–8.
10. *Roeder F., Treiber M., Oertel S., Dinkel J., Timke C., Funk A. et al.* Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007; 67: 1381–1388.
11. *Gunderson L.L.* Rationale for and results of intraoperative radiation therapy // *Cancer*. – 1994; 74: 537–541.
12. *Skandarajah A.R., Lynch A.C., Mackay J.R., Ngan S., Heriot A.G.* The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors // *Ann Surg. Oncol.* – 2009; 16: 735–744.
13. *Dresen R.C., Gosens M.J., Martijn H., Nieuwenhuijzen G.A., Creemers G.J., Daniels-Gooszen A.W. et al.* Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer // *Ann Surg. Oncol.* – 2008; 15: 1937–1947.
14. *Diaz-Gonzalez J.A., Calvo F.A., Cortes J., Garcia-Sabrido J.L., Gomez-Espi M., Del Valle E. et al.* Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006; 64: 1122–1128.
15. *Dubois J.B., Bussieres E., Richaud P., Rouanet P., Becouarn Y., Mathoulin-Pelissier S. et al.* Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study // *Radiother. Oncol.* – 2011; 98: 298–303.
16. *Eble M.J., Lehnert T., Treiber M., Latz D., Herfarth C., Wannemacher M.* Moderate dose intraoperative and external beam radiotherapy for locally recurrent rectal carcinoma // *Radiother. Oncol.* – 1998; 49: 169–174.

17. *Haddock M.G., Miller R.C., Nelson H., Pemberton J.H., Dozois E.J., Alberts S.R., et al.* Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011; 79: 143–150.
18. *Hashiguchi Y., Sekine T., Kato S., Sakamoto H., Nishimura Y., Kazumoto T. et al.* Indicators for surgical resection and intraoperative radiation therapy for pelvic recurrence of colorectal cancer // *Dis. Colon. Rectum.* – 2003; 46: 31–39.
19. *Kang M.K., Kim M.S., Kim J.H.* Intraoperative radiotherapy for locally advanced rectal cancer // *J. Korean. Soc. Coloproctol.* – 2010. – Aug.; 26(4): 274–8.
20. *Krempien R., Roeder F., Oertel S., Roebel M., Weitz J., Hensley F.W. et al.* Long-term results of intraoperative presacral electron boost radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006; 66: 1143–1151.
21. *Kusters M., Valentini V., Calvo F.A., Krempien R., Nieuwenhuijzen G.A., Martijn H., et al.* Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases // *Ann. Oncol.* – 2010; 21: 1279–1284.
22. *Lindel K., Willett C.G., Shellito P.C., Ott M.J., Clark J., Grossbard M. et al.* Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer // *Radiother. Oncol.* – 2001; 58: 83–87.
23. *Mannaerts G.H., Martijn H., Crommelin M.A., Dries W., Repelaer van Driel O.J., Rutten H.J.* Feasibility and first results of multimodality treatment, combining EBRT, extensive surgery, and IOERT in locally advanced primary rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000; 47: 425–433.
24. *Masaki T., Takayama M., Matsuoka H., Abe N., Ueki H., Sugiyama M. et al.* Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer // *Langenbecks. Arch. Surg.* – 2008; 393: 173–180.
25. *Mathis K.L., Nelson H., Pemberton J.H., Haddock M.G., Gunderson L.L.* Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy // *Ann. Surg.* – 2008; 248: 592–598.
26. *Nakfoor B.M., Willett C.G., Shellito P.C., Kaufman D.S., Daly W.J.* The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer // *Ann. Surg.* – 1998; 228: 194–200.
27. *Pezner R.D., Chu D.Z., Ellenhorn J.D.* Intraoperative radiation therapy for patients with recurrent rectal and sigmoid colon cancer in previously irradiated fields // *Radiother. Oncol.* – 2002; 64: 47–52.
28. *Ratto C., Valentini V., Morganti A.G., Barbaro B., Coco C., Sofio L. et al.* Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer // *Dis. Colon. Rectum.* – 2003; 46: 59–67.
29. *Sadahiro S., Suzuki T., Ishikawa K., Fukasawa M., Saguchi T., Yasuda S., et al.* Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2004; 30: 750–758.
30. *Suzuki K., Gunderson L.L., Devine R.M., Weaver A.L., Dozois R.R., Ilstrup D.M., et al.* Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer // *Cancer.* – 1995; 75: 939–952.
31. *Valentini V., Coco C., Rizzo G., Manno A., Crucitti A., Mattana C. et al.* Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience // *Surgery.* – 2009; 145: 486–494.

32. Valentini V., Morganti A.G., De Franco A., Coco C., Ratto C., Battista Doglietto G., et al. Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma: prognostic factors and long term outcome // *Cancer*. – 1999; 86: 2612–2624.
33. Wiig J.N., Tveit K.M., Poulsen J.P., Olsen D.R., Giercksky K.E. Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study // *Radiother. Oncol.* – 2002; 62: 207–213. 44.
34. Willett C.G., Shellito P.C., Tepper J.E., Eliseo R., Convery K., Wood W.C. Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 1991; 9: 843–849.
35. Willett C.G., Shellito P.C., Tepper J.E., Eliseo R., Convery K., Wood W.C. Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma // *Cancer*. – 1991; 67: 1504–1508.
36. Willett C.G., Czito B.G., Tyler D.S. Intraoperative radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2007; 25: 971–977.
37. Martinez-Monge R., Nag S., Martin E.W. Three different intraoperative radiation modalities (electron beam, high-dose-rate brachytherapy, and iodine-125 brachytherapy) in the adjuvant treatment of patients with recurrent colorectal adenocarcinoma // *Cancer*. – 1999; 86: 236–247.
38. Tobias J.S. Targeted therapy using the INTRABEAM® system: a new option in cancer treatment // *Oncology News Volume 7 Issue 1*. – 2012. – March / April. – P. 14–15.
39. Herskind C., Steil V., Tiefenbacher U. et al. Radiobiologic aspects of intraoperative radiotherapy (IORT) with isotropic low-energy X-rays for early-stage breast cancer // *Radiat. Res.* – 2005; 163: 208–215.
40. Marthinsen A.B., Gisetstad R., Danielsen S. et al. Relative biological effectiveness of photon energies used in brachytherapy and intraoperative radiotherapy techniques for two breast cancer cell lines // *Acta Oncol.* – 2010; 49(8): 1261–1268.
41. Huber F.T., Stepan R., Zimmermann F., Fink U., Molls M., Siewert J.R. Locally advanced rectal cancer: resection and intraoperative radiotherapy using the flab method combined with preoperative or postoperative radiochemotherapy // *Dis. Colon. Rectum*. – 1996; 39: 774–779.
42. Nuyttens J.J., Kolkman-Deurloo I.K., Vermaas M., Ferenschild F.T., Graveland W.J., De Wilt J.H. et al. High-dose-rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004; 58: 106–112.
43. Ferenschild F.T., Vermaas M., Nuyttens J.J., Graveland W.J., Marinelli A.W., van der Sijp J.R. et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer // *Dis. Colon. Rectum*. – 2006; 49: 1257–1265.
44. Shoup M., Guillem J.G., Alektiar K.M., Liao K., Paty P.B., Cohen A.M. et al. Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy // *Dis. Colon. Rectum*. – 2002; 45: 585–592.
45. Vermaas M., Nuyttens J.J., Ferenschild F.T., Verhoef C., Eggermont A.M., de Wilt J.H. Reirradiation, surgery and IORT for recurrent rectal cancer in previously irradiated patients // *Radiother. Oncol.* – 2008; 87: 357–360.
46. Guo S., Reddy C.A., Kolar M., Woody N., Mahadevan A., Deibel F.C., Dietz D.W., Remzi F.H., Suh J.H. 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. – Jul. 20; 7:110. doi: 10.1186/1748-717X-7-110.

47. *Miller R.C., Haddock M.G., Petersen I.A., Gunderson L.L., Furth A.F.* Intraoperative electron-beam radiotherapy and ureteral obstruction // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006; 64: 792–798.
48. *Shaw E.G., Gunderson L.L., Martin J.K., Beart R.W., Nagorney D.M., Podratz K.C.* Peripheral nerve and ureteral tolerance to intraoperative radiation therapy: clinical and dose-response analysis // *Radiother. Oncol.* – 1990; 18: 247–255.
49. *Algur E., Mahadevan A., Deibel C., Reddy C.A., Church J., Remzi F., Fazio V., Lyons J., Pelley R., Macklis R.* Interstitial Photon Radiosurgery System for Recurrent and Locally Advanced Rectal Cancer: A Retrospective Review of 24 Patients // *ASCO Gastrointestinal. Cancers. Symp.* – 2005, Abstract. 208.