УДК 616.35-006.6

Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы

О.И. Кит

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

Issue of colorectal cancer at the beginning of XXI century: achievements and prospects

O.I. Kit

Federal state-funded institution «Rostov Research Oncology Institute»
Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Провести анализ публикаций, посвященных значимым достижениям в лечении больных колоректальным раком.

Основные положения. Определены основные успехи в лечении колоректального рака: совершенствование хирургической техники, выполнение тотальной мезоректумэктомии и расширенных лимфодиссекций, применение сшивающих аппаратов при передних резекциях прямой кишки, лапароскопическая техника операций, совершенствование техники облучения и интеграция с химиотерапией, разработка и внедрение новых химиотерапевтических препаратов, применение таргетной терапии. Определены имеющиеся проблемы в лечении колоректального рака: низкая выявляемость ранних стадий, обследование и лечение онкологических больных не онкологами, широкая пропаганда средствами массовой информации методов народной медицины.

Заключение. Дальнейшее внедрение научных достижений в клиническую практику, модернизация здравоохранения будут способствовать новым достижениям в лечении больных колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, хирургия, лучевая терапия, химиотерапия.

The aim of review. To analyze publications devoted to significant advances in treatment of colorectal cancer.

Key points. Essential successes in colorectal cancer treatment are determined: improvement of surgical technique, performance of total mesorectumectomy and expanded lymph node dissections, application of staplers at anterior resection, laparoscopic surgery, improvement of radiation technique and its integration with chemotherapy, development and introduction of new chemotherapeutic agents, application of targeted therapy. Existing problems in treatment of colorectal cancer are determined: low rate of early stage detection, investigation and treatment of cancer patients by non-oncologist doctors, wide promotion of alternative medicine methods by mass media.

Conclusion. The further introduction of scientific advances in clinical practice, modernization of public health services will promote new achievements in treatment of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, surgery, radiation therapy, chemotherapy.

Кит Олег Иванович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. Контактная информация: e-mail: onko-sekretar@mail.ru; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Kit Oleg I. – MD, PhD, professor, director of Federal state-funded institution «Rostov Research Oncology Institute» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: e-mail: onko-sekretar@mail.ru; 344037, Rostov-on-Don, 14 liniya street, 63

Колоректальный рак (КР) в течение многих десятилетий остается актуальной проблемой онкологии. Это связано как с ростом заболеваемости раком ободочной и прямой кишки, так и со сложностями лечения. Указанные тенденции отмечают и в России, и за рубежом

Сегодня КР занимает третье место в мире по частоте среди всех злокачественных опухолей. Ежегодно в мире регистрируют около 800 тыс. больных раком ободочной и прямой кишки и 440 тыс. смертей от него. В 1990 г в России было выявлено 36,6 тыс. новых случаев КР, в 2000 г. – уже более 47 тыс. Его доля в общей структуре онкозаболеваемости составила 9,6% у мужчин и 11,4% у женщин [7]. В настоящее время число таких больных составило соответственно 11,0% у мужчин и 11,6% у женщин [11]. Таким образом, отмечается неуклонный рост заболеваемости раком толстой и прямой кишки.

Продолжительность жизни при КР увеличивается, что фиксируется с конца 1970-х годов во всех странах. В Европе 5-летняя продолжительность жизни пациентов с впервые выявленным раком ободочной кишки в 1995–1999 гг. составила 54% [30]. Улучшение результатов лечения больных колоректальным раком обусловлено прежде всего совершенствованием методов терапии, в которых за последние полвека произошли существенные изменения.

Главным методом лечения больных КР остается хирургический, и именно в нем произошли кардинальные изменения, которые основаны на углублении познаний об анатомии, опухолевом росте, совершенствовании хирургической техники. Это привело к пересмотру сложившихся онкохирургических подходов к лечению КР и разработке новой концепции, базирующейся на балансе двух принципов – предельно возможного радикализма хирургических вмешательств и максимального сохранения качества жизни больных.

В ряду инновационных хирургических разработок следует упомянуть: расширенную лимфодиссекцию, тотальную мезоректумэктомию, выполнение низких передних резекций прямой кишки, лапароскопические оперативные вмешательства, хирургическое лечение метастатических форм КР.

История лимфодиссекций уходит в начало 20 века, когда в 1908 г. Miles определил основные зоны регионарного метастазирования рака прямой кишки; в дальнейшем исследования особенностей лимфогенного метастазирования были продолжены [27, 31]. В настоящее время признанной является модель метастазирования по трем направлениям – восходящему, латеральному и нисходящему. Соответственно этому были разработаны методики выполнения расширенных лимфодиссекций при КР [22, 41]. Однако продолжают обсуждаться вопросы целесообразности

их применения в связи с неоднозначными результатами влияния на отдаленные исходы лечения и развитие осложнений. Тем не менее, большинство исследователей считают выполнение расширенных лимфодиссекций целесообразным, поскольку лимфогенное метастазирование повышает вероятность прогрессирования заболевания [10]. Для уменьшения нарушений мочевого и половой функций после таких вмешательств разработаны методы сохранения автономных и тазовых нервов [31].

Тотальная мезоректумэктомия, разработанная Richard J. Heald [37], в настоящее время является стандартом хирургического лечения больных раком прямой кишки в странах Европы, Северной Америки и в Австралии. Удаление прямой кишки под контролем зрения острым путем в пределах сохранной собственной фасции кишки со всей мезоректальной клетчаткой и лимфоузлами позволило уменьшить частоту местного рецидивирования более чем вдвое и увеличить выживаемость больных [8, 45].

Эволюция циркулярных сшивающих аппаратов способствовала революции в хирургии рака прямой кишки. Механические сшивающие аппараты используются в абдоминальной хирургии с середины прошлого века. Предшественник механических степлеров (аппарат УКБ) был создан в 1954 г. в России, и это открыло эру разработки и внедрения сшивающих аппаратов в хирургию. Благодаря использованию последних стали выполняться низкие передние резекции прямой кишки тем больным, которым раньше проводились брюшно-промежностные экстирпации, что позволило большому числу пациентов избежать наложения постоянной колостомы. В литературе имеются сообщения о разнообразных преимуществах механического шва, однако самым основным является возможность наложения анастомоза в труднодоступных для ручного шва областях.

С целью улучшения функциональности и повышения качества жизни больных после низкой передней резекции прямой кишки предлагаются различные варианты хирургических пластик с созданием тазовых резервуаров, сформированных из толстой кишки.

Несомненным достижением является также внедрение лапароскопических оперативных вмешательств. Это произошло после того, как лапароскопия доказала свое преимущество при выполнении малых хирургических вмешательств в случаях неонкологической патологии [17, 23]. Преимущество лапароскопического доступа очевидно: менее выраженный болевой синдром, меньшая кровопотеря, уменьшение продолжительности пребывания больного в стационаре, быстрая реабилитация [5, 9, 40].

Долгие годы ряд хирургов с предубеждением относились к оправданности лапароскопической хирургии в лечении КР. Вместе с тем проведен-

ные исследования показали, что благодаря этому методу возможно выполнение оперативного вмешательства с соблюдением всех онкологических принципов, обеспечивая необходимые границы и объемы резекции с таким же числом удаляемых лимфоузлов, как и при «открытой» операции [20, 25]; схожи и отдаленные результаты лапароскопических и открытых операций у таких больных [26].

Лапароскопическая хирургия в лечении колоректального рака в последнее десятилетие прошлого века стала бурно развиваться в Америке, Европе [36]. В России она развивается не столь интенсивно. Тем не менее, в настоящее время в крупных онкологических центрах нашей страны ощутимая доля оперативных вмешательств на толстой и прямой кишке выполняется лапароскопически с хорошими результатами [12, 13].

Изменились и взгляды на лечение больных метастатическим колоректальным раком. Если ранее таким пациентам назначали только многокурсовую химиотерапию, то сейчас проводится удаление резектабельных метастазов, локализованных в печени, легких, головном мозге и других органах. Широко применяется радиочастотная термоабляция нерезектабельных метастазов, находящихся в печени. Такой подход позволил увеличить продолжительность жизни больных колоректальным раком [34] и внес свой вклад в улучшение результатов лечения.

Второй метод лечения КР — лучевая терапия, имеющая столетнюю историю, также претерпел существенные изменения в последние десятилетия во многом благодаря совершенствованию техники облучения за счет разработки нового радиотерапевтического оборудования, развитию клинической дозиметрии, достижениям радиобиологии [2], а также вследствие интеграции с химиотерапией. Лучевая терапия позволяет в 2 раза уменьшить число местных рецидивов рака прямой кишки после хирургического лечения, которые без ее проведения составляют 15–30%.

Предоперационная лучевая терапия (в виде короткого или традиционного курса) в лечении рака прямой кишки в настоящее время широко применяется в клинической практике и направлена на снижение частоты местных рецидивов и увеличение числа сфинктерсохраняющих операций [2, 3, 32]. В сочетании с химиотерапией она стала стандартом лечения рака прямой кишки в странах Европы, поскольку продемонстрировала большую эффективность и меньшую токсичность, чем послеоперационная, и позволила увеличить число сфинктерсохраняющих операций [35, 39].

В США признание и широкое распространение получила послеоперационная лучевая терапия в сочетании с химиотерапией 5-фторурацилом. Она считается наиболее эффективным методом лечения рассматриваемой категории больных [33], а

проведенные рандомизированные исследования показали высокий уровень безрецидивной и общей выживаемости [21, 29].

В России одинаково широко используется как предоперационная, так и послеоперационная лучевая терапия, что позволяет улучшить результаты лечения больных раком прямой кишки.

Кардинально изменились подходы и к лечению рака анального канала. Так, если до середины 1980-х годов хирургический метод был основным методом лечения рака этой локализации, то в наши дни стандартом является химиолучевое лечение, которое позволило избежать колостомии, что заметно повысило качество жизни больных [14, 16].

Коснулся прогресс и химиотерапии колоректального рака, которая применяется в адъювантном режиме при местно распространенных опухолях [44], а также в случаях их метастазирования. В конце прошлого столетия проведены крупные рандомизированные исследования [21, 24], и сегодня общепризнанным постулатом считается следующий: при раке ободочной кишки с регионарными метастазами помимо хирургического вмешательства необходима химиотерапия, а при раке прямой кишки — химиолучевое лечение.

На протяжении полувека одним из наиболее эффективных препаратов при лечении колоректального рака остается 5-фторурацил. Многочисленные исследования показали его положительное действие в адъювантном, неадъювантном режимах и при метастатическом КР [13]. Для этого препарата разработаны болюсные, непрерывные, интермиттирующие инфузии, а также комбинации с другими методами лечения [28]. В то же время в последнее десятилетие появились новые средства с разными механизмами действия, которые применяются самостоятельно и в схемах: оксалиплатин (элоксатин), иринотекан (кампто), капецитабин (кселода).

Новые цитостатики открыли эру оптимизации химиотерапии колоректального рака. Самое широкое распространение получило производное платины третьего поколения — оксалиплатин, который резко отличается от своих предшественников низкой токсичностью [18]. Капецитабин дал возможность проводить высокоэффективную малотоксичную терапию в пероральном режиме [43]. Иринотекан в рандомизированных исследованиях не продемонстрировал улучшение результатов адъювантной терапии больных по сравнению с одними фторпиримидинами, однако доказал свою эффективность в случаях метастатического КР [19].

В настоящее время завоевали популярность разработанные схемы FOLFOX4, FOLFIRI, XELOX [18]. Международное клиническое исследование Multicentral International Study of Oxaliplatin 5-Fu-Lv in the Adjuvant treatment of Colon Cancer

(MOSAIC) определило схему FOLFOX как наиболее результативную при проведении адъювантного лечения больных колоректальным раком, она с успехом применяется и в России.

Фундаментальные исследования последних десятилетий привели к прогрессу в понимании молекулярных механизмов КР и определении молекулярных мишеней для направленной противоопухолевой терапии. В первую очередь, в этом вопросе привлекают внимание рецепторы эпидермального фактора роста и сосудистого эндотелиального фактора роста. Разработка препаратов для таргетной терапии является несомненным достижением в области лекарственного лечения метастатического рака. В арсенале онкологов появились такие препараты, как цетуксимаб и панитумумаб – моноклональные антитела к рецептору EGFR и бевацизумаб – моноклональные антитела к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста. В проводимых исследованиях продемонстрирована их эффективность как в монорежиме, так и при включении в режимы химиотерапии [38, 42]. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут определить место и роль таргетной терапии в лечении колоректального рака.

Таким образом, возросшие хирургические возможности, развитие лучевой и химиотерапии, появление препаратов для таргетной терапии расширили арсенал методов лечения КР и привели к улучшению результатов лечения. Однако степень этого улучшения несоизмерима прогрессии методов терапии и наших ожиданий успешности их применения. В связи с этим на повестку дня встает вопрос: какие достижения способны значительно улучшить результаты лечения больных КР и возможны ли такие достижения в принципе.

Очевидно, кардинально изменить ситуацию помогут фундаментальные исследования, проводимые во всем мире, в том числе в России. Так, большое число исследований проводится по изучению возможности применения в онкологии онколитических вирусов, наночастиц, стволовых клеток.

Открытие онколитических свойств у некоторых вирусов в свое время произвело сенсацию и стимулировало экспериментальные работы по изучению появившихся возможностей для лечения злокачественных опухолей. В настоящий момент некоторые компании (Oncolytics Biotech, Jennerex Biotherapeutics и др.) сообщают об успешном проведении II–III стадий клинических испытаний препаратов на основе вирусов.

Короткой оказалась дорога от открытия вируса папилломы человека лауреатом Нобелевской премии по медицине Харальдом цур Хаузенем до разработки противоопухолевой вакцины, способной уничтожать клетки шейки матки, измененные вирусом папилломы. Возможно, что у нас появится еще один метод лечения злокачественных опухолей.

Применение наночастиц в онкологии основано на накоплении наноразмерных систем в опухолях благодаря дефектной архитектуре формирующейся *de novo* сосудистой системы и повышенной проницаемости ее эндотелия [4]. В настоящее время проводятся многочисленные фундаментальные исследования по изучению возможностей применения наночастиц в лечении злокачественных новообразований, при этом наночастицы используются и как противоопухолевые агенты, и как средства направленной доставки химиопрепаратов к выявленному очагу, разрабатываются также наноразмерные противоопухолевые препараты [6]. Получены положительные результаты применения наночастиц для выявления ранних форм опухолей.

Открытие в 1998 г. Томпсоном и соавт. (США) возможности получения культуры стволовых клеток из эмбрионов человека, полученных «в пробирке», а также успехи генной инженерии и создание iPSC-клеток послужили предпосылкой для развития клеточной терапии, обладающей огромным потенциалом. Основой применения стволовых клеток в онкологии является их свойство «перепрограммировать» атипичные клетки. Кроме этого, последние российские исследования показали, что стволовые клетки могут выступать как переносчики химиопрепаратов к опухоли.

Один из примеров успешного применения разработанного метода – это трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в онкогематологии, позволяющая эффективно проводить высокодозную химиотерапию, что подтверждено 20-летним опытом. Другая область использования стволовых клеток – замещение обширных дефектов тканей, в частности костных, воссоздание утраченных органов, например трахеи.

Из последних достижений, получивших мировое признание, следует назвать работу Джона Гердона и Синья Яманака, посвященную «перепрограммированию» генетической информации, управляющей развитием живых клеток, которая в 2012 г. отмечена Нобелевской премией по медицине или физиологии, и, возможно, через несколько десятилетий изменит принципы лечения заболеваний, в том числе колоректального рака. Однако все эти, несомненно, огромные успехи фундаментальной медицины требуют десятилетий для внедрения в клиническую практику и являются пока для современного онкологического учреждения лишь «стратосферой»...

А что происходит в это время на Земле? Поисковая система Яндекс дает ссылки на 5 млн сайтов, предлагающих лечение опухолей народными средствами. Среди них: лечение водкой с маслом по методу Шевченко, уринотерапия, лечение апельсинами, лопухами, болиголовом, медвежьей желчью, АСД фракцией 2, мухоморами и многие другие абсурдные методы. Большое распростране-

ние получила газета «ЗОЖ» с рецептами нетрадиционной медицины, «помогающими» исцелению, приводятся «примеры» излечения онкологических больных, и огромное количество людей пользуются предлагаемыми услугами. К онкологу такие больные попадают уже в запущенных стадиях. Почему они не идут к онкологу, а предпочитают лечиться указанными методами: в основном из-за веками сложившегося мистического страха перед словом «рак», из-за обывательской уверенности в неизлечимости онкологических заболеваний методами официальной медицины.

И все же большинство больных попадают к онкологу. В нашей стране действует приказ Минздравсоцразвития России № 944н от 3 декабря 2009 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях», согласно которому специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь лицам с онкологической патологией, оказывается в федеральных организациях, оказывающих медицинскую помощь, а также в онкологическом диспансере, онкологической больнице. Однако если в крупных городах онкологическая служба более или менее налажена, там работают своевременно усовершенствующиеся онкологи, то в районах ставку онколога чаще всего занимает находящийся на пенсии врач другой специальности (терапевт, травматолог, хирург и др.). В этой ситуации трудно говорить о какой-либо ранней диагностике рака и диспансерной наблюдении пролеченных пациентов.

Проблемой на сегодняшний день является и то, что большое число больных с выявленными злокачественными опухолями получают хирургическое лечение не в специализированных онкологических учреждениях, а в хирургических отделениях центральных, районных, городских больниц. Опять же возникает вопрос: с соблюдением каких онкологических принципов выполняются там оперативные вмешательства, кто и когда назначит химиотерапию, лучевую терапию и как при этом можно ожидать улучшения выживаемости больных.

Еще одной проблемой является низкий процент выявления больных с ранними формами злокачественных опухолей. Изменить положение помогли бы профилактические осмотры и диспансеризация,

утратившие свое значение в нашей стране, пропаганда онкологической настороженности населения, создание Центров ранней диагностики рака с применением современных, в том числе молекулярных методов исследования. По-видимому, на устранение отмеченных выше недостатков и надо направить усилия, поскольку априори понятно, что результаты лечения ранних и доклинических стадий опухолей будут на порядок лучше, чем распространенных форм этого социально значимого заболевания. Сказанное может совершить переворот и в проблеме колоректального рака, однако для реализации этого направления необходимо создание государственных программ.

В намечаемых сегодня планах предполагается внедрить новые стандарты медицинской помощи, произвести информатизацию здравоохранения, создать образовательные программы, внедрить бенчмаркинг, аккредитацию медицинских работников, повышать уровень работы на селе, обновить базисную платформу [1]. Надеемся, что программа поможет решить имеющиеся проблемы и всем онкологическим больным будет оказываться высококвалифицированная медицинская помощь профессионалами-онкологами в специализированных учреждениях.

Несмотря на существующие в настоящее время трудности, онкологическому учреждению необходимо совершенствовать лечебную помощь и улучшать результаты лечения больных. В ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» работа ведется по многим направлениям: проводится подготовка высококвалифицированных врачей-онкологов, реализуются мероприятия, повышающие доступность онкологической помощи, обеспечивающие выявление ранних форм злокачественных опухолей, разрабатываются и внедряются высокотехнологичные методы диагностики и лечения больных, транслируются достижения фундаментальной онкологии, расширяется сотрудничество с научно-исследовательскими центрами страны. Ежедневная упорная работа ученых и врачей-онкологов, несомненно, даст результаты, и мы надеемся, что злокачественные опухоли, в том числе колоректальный рак, перейдут в разряд излечимых заболеваний.

Список литературы

1. *Антониади Е.Г.* Брифинг министра здравоохранения России В.И. Скворцовой (28.05.2012) // Доктор.Ру. № 5 (73). – 2012. – С. 6, 50–51.
1. *Antoniadi E.G.* Briefing meeting of Minister of healthcare of the Russian Federation V.I. Skvortsova (28.05.2012) // Doktor.Ru. N 5 (73). – 2012. – P. 6, 50–51.
2. *Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Тамразов Р.И., Ткачев С.И.* Сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения больных операбельным раком прямой кишки (результаты рандомизированного исследования) // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 105–113.
2. *Barsukov Yu.A., Nikolayev A.V., Tamrazov R.I., Tkachev S.I.* Comparative analysis of the surgical and combined treatment of patients by resectable rectal cancer (randomized trial data) // Prakticheskaya onkologiya. – 2002. – Vol. 3, N 2. – P. 105–113.
3. *Бердов Б.А., Цыб А.Ф., Юрченко Н.И.* Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки. – М.: Медицина, 1986. – С. 271.
3. *Berdov B.A., Tsyb A.F., Yurchenko N.I.* Diagnostics and

- the combined treatment of rectal cancer. — М.: Medicine, 1986. — P. 271.
4. *Водовозова Е.Л., Кузнецова Н.Р., Моисеева Е.В.* и др. Противоопухолевые липосомы с липофильными пролекарствами и углеводным лигандом селективных // Материалы конф. «Нанотехнологии в онкологии 2010», 30 октября 2010, Москва. — М., 2010. — С. 37.
 4. *Vodovozova Ye.L., Kuznetsova N.R., Moiseyeva Ye.V.* et al. Antineoplastic liposomes with lipophilic prodrugs and carbohydrate selectin ligand // Data of the conference «Nanotechnologies in oncology 2010», October, 30, 2010, Moscow. — М., 2010. — P. 37.
 5. *Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Фролов С.А.* и др. Лапароскопические операции при колоректальных заболеваниях // Эндоскопическая хирургия — 1999. — № 5. — С. 65–66.
 5. *Vorob'yev G.I., Shelygin Yu.A., Frolov S.A.* et al. Laparoscopic operations at colorectal diseases // Endoskopicheskaya khirurgiya — 1999. — N 5. — P. 65–66.
 6. *Гельперина С.Э., Халанский А.С., Швец В.И.* Химиотерапия экспериментальной глиобластомы с помощью наносомальной формы доxorубина // Материалы конф. «Нанотехнологии в онкологии 2010», 30 октября 2010, Москва. — М., 2010. — С. 41.
 6. *Gelperina S.E., Khalansky A.S., Shvets V.I.* Chemotherapy of experimental glioblastoma by nanosomal doxorubicin // Data of the conference «Nanotechnologies in oncology 2010», October, 30 2010, Moscow. — М., 2010. — P. 41.
 7. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М., 2002. — С. 14–32.
 7. *Davydov M.I., Aksel' Ye.M.* Malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2000 — М., 2002. — P. 14–32.
 8. *Сидоров Д.В.* Роль тотальной мезоректумэктомии в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010. — С. 16–20.
 8. *Sidorov D.V.* The role of total mesorectumectomy in the surgical and combined treatment of rectal cancer: Author's abstract. PhD degree thesis. — М., 2010. — P. 16–20.
 9. *Фролов С.А.* Лапароскопические операции на прямой кишке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 39 с.
 9. *Frolov S.A.* Laparoscopic surgery of the rectum: Author's abstract. MD degree thesis. — М., 2000. — 39 p.
 10. *Царков П.В., Воробьев Г.И., Одарюк Т.С.* Место и роль расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 82–92.
 10. *Tsarkov P.V., Vorob'yev G.I., Odaryuk T.S.* Significance and role of expanded aortic-iliac-pelvic lymphadenectomy in treatment of low ampullary cancer of rectum // Prakticheskaya onkologiya. — 2002. — Vol. 3, N 2. — P. 82–92.
 11. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М., 2012. — 260 с.
 11. *Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality). — М., 2012. — 260 p.
 12. *Шельгин Ю.А., Воробьев Г.И., Фролов С.А.* и др. Лапароскопические операции у больных раком прямой кишки // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 93–104.
 12. *Shelygin Yu.A., Vorob'yev G.I., Frolov S.A.* et al. Laparoscopic surgery in patients with rectal cancer // Prakticheskaya onkologiya. — 2002. — Vol. 3, N 2. — P. 93–104.
 13. *Шельгин Ю.А., Воробьев Г.И., Фролов С.А.* Техника лапароскопических операций при раке толстой кишки // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 81–91.
 13. *Shelygin Yu.A., Vorob'yev G.I., Frolov S.A.* Technique of laparoscopic surgery for colorectal cancer // Prakticheskaya onkologiya. — 2005. — Vol. 6, N 2. — P. 81–91.
 14. *Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L.* et al. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial // JAMA. — 2008. — Vol. 199. — P. 1914–1921.
 15. *Artru J., Paye F., Louvet C.* et al. Intensive systemic chemotherapy combined with surgery for metastatic colorectal cancer; results of a phase II study // Proc. ASCO. — 2005. — Vol. 23, N3. — P. 502–509.
 16. *Buchs N.C., Allal A.S., Morel P., Gervaz P.* Prevention, chemoradiation and surgery for anal cancer // Expert Rev. Anticancer Ther. — 2009. — Vol. 9. — P. 483–489.
 17. *Darzi A., Henry M.M., Guillou P.J.* et al. Stapled laparoscopic rectopexy for rectal prolapsed // Surg. Endosc. — 1995. — Vol. 9. — P. 301–303.
 18. *De Garamont A., Boni C., Navarro M.* et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years // Proc. of the Gastrointestinal Cancers Symposium. — 2005. — Abstr. 3509.
 19. *Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D.* et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1041.
 20. *Franklin M.E., Rosenthal D., Abrego-Medina D.* et al. Prospective comparison of open vs. Laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results // Dis. Colon Rectum. — 1996. — Vol. 39. — P. 35–46.
 21. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG): Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315. — P. 1294–1295.
 22. *Glass R., Ritchie J., Thompson H., Mann C.* The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdominoiliac lymphadenectomy // Br. J. Surg. — 1985. — Vol. 72. — P. 599–601.
 23. *Gorey T.F., O'Connell P.R., Waldron D.* et al. Laparoscopic assisted reversal of Hartmann's procedure // Br. J. Surg. — 1993. — Vol. 50. — P. 80–109.
 24. *Gray R.C., Barnwell J., Hills R.* et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) us observation including 3238 colorectal cancer patient // Proc. ASCO. — 2004. — P. 3501.
 25. *Hartley J.E., Mehigan B.J.* et al. Total mesorectal excision: assessment of the laparoscopic approach // Dis. Colon Rectum. — 2001. — Vol. 44. — P. 315–321.
 26. *Hewett P.J., Allardyce R.A., Bagshaw P.F.* et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCas trial // Ann. Surg. — 2008. — Vol. 248. — P. 728–738.
 27. *Hida J., Yasutomi M., Fujimoto K.* et al. Analysis of regional lymph node metastases from rectal carcinoma by the clearing method. Justification of the use of sigmoid in J-pouch construction after low anterior resection // Dis. Colon Rectum. — 1996. — Vol. 39, N 11. — P. 1282–1285.
 28. *Kohne C.H., Schoffski P., Wilke H.* et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952 // Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — P.9547–9549.
 29. *Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L.* et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 709–715.
 30. *Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D.* et al. Клинические рекомендации ESMO по необходимому уровню диагностики, адъювантной терапии и наблюдения при раке ободочной кишки // Минимальные клин. рек. Европейского об-ва мед. онкол. — М., 2010. — С. 110–118.

31. *Moriya Y., Hojo K., Sawada T., Koyama Y.* Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection // *Dis. Colon Rectum.* – 1989. – Vol. 32. – P. 307–315.
32. MRC (Medical Research Council Rectal Cancer Working Party) // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 1610–1614.
33. *Myerson R.J., Mohiuddin M., Rich T.A.* Rectal cancer // *Clinical Radiation Oncology* / Eds. Gunderson L.L., Tepper J.E. – N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. – P. 728–747.
34. *Nordlinger B., van Cutsem E., Gruenberger T.* et al. European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 985–992.
35. *Radu C., Berglund A., Pahlman L., Glimelius B.* Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer – a retrospective study // *Radiother. Oncol.* – 2008. – Vol. 87. – P. 343–349.
36. *Regadas F.S.P., Ramos J.R., Souza J.V.S.* et al. Laparoscopic colorectal procedure: a multicenter Brazilian experience // *Surg. Laparosc. Endosc.* – 1999. – Vol. 24. – P. 395–398.
37. *Richard J. Heald, Brendan J. Moran, Roger D.H.* et al. Rectal Cancer. The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978–1997 // *Arch. Surg.* – 1998. – Vol. 133 – P.894–898.
38. *Salts L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E.* et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 2013–2019.
39. *Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R.* et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomized trial // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 811–820.
40. *Stocchi L., Nelson H., Young-Fadok T.M.* et al. Safety and advantages of laparoscopic vs. open colectomy in the elderly. Matched-Control study // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 326–332.
41. *Takahashi T., Veno M., Azekura K., Ota H.* The lymphatic spread of rectal cancer and effect of dissection: Japanese contribution and experience // *Soreide O., Norstein J.* Rectal cancer surgery. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1997. – P. 164–180.
42. *Tol J., Koopman M., Cats A.* et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 563–572.
43. *Twelves C., Wong A., Nowacki M.P.* et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2696–2704.
44. *Vogel I., Soetk E., Ruder C.* et al. Disseminated Tumor cells in the blood and/or bone marrow of patients with colorectal carcinoma are an independent prognostic factor // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol. 22. – P. 3508.
45. *Wibe A., Moller B., Norstein J.* et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer – implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit // *Dis. Colon Rectum.* – 2002. – Vol. 45. – P. 857–866.