

Порівняння передопераційної радіотерапії з модифікованою хрономодульованою променевою терапією раку прямої кишки: морфологічне дослідження

А.В. Свиначенко,
Т.П. Якимова

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
АМН України, Харків

Comparison of pre-operative radiotherapy with
modified chronomodulated radiation therapy for
rectal cancer: morphology investigation

Цель работы: Установление особенностей патоморфоза рака прямой кишки (РПК) после проведения неoadъювантной хронорадиохимиотерапии в сопоставлении с традиционной лучевой терапией (ЛТ).

Материалы и методы: Сравнительному морфологическому исследованию подвергали препараты прямой кишки больных РПК стадии T1-3N0-1M0, удаленные после хрономодулированной ЛТ (36 больных, 5 × 5 Гр, облучение в период 08:00–10:00, каждой фракции предшествовала в/в инфузия лейковорина 20 мг/м² и 5-фторурацила 450 мг/м²) или ЛТ 5 × 5 Гр без химиотерапии и учета времени суток (35 больных). Морфологическая оценка проводилась методом световой микроскопии.

Результаты: Установлено, что комплексное лечение оказывает более выраженное воздействие на опухоль по сравнению с самостоятельной ЛТ, что проявляется в увеличении индекса апоптоза (6,31 ± 1,49 против 1,44 ± 0,26, p < 0,05). При хрономодулированной радиохимиотерапии увеличивается объем регрессировавшей опухоли — 53,0 против 44,5 %. Особенно отчетливо преимущества хрономодулированной радиохимиотерапии выражены при низкой степени дифференцировки опухолей, в 13,89 % которых наблюдается почти полная терапевтическая резорбция.

Выводы: Применение 5-дневной хрономодулированной радиохимиотерапии приводит к более значительной редукции опухоли и снижению ее митотической активности при резектабельных стадиях РПК, чем традиционная ЛТ в аналогичной СОД, причем в большей степени это касается аденокарцином низкой степени дифференцировки.

Ключевые слова: патоморфология рака прямой кишки, радиохимиотерапия, хрономодуляция.

Objective: To determine the character and peculiarities of therapeutic pathomorphism of respectable rectal cancer (RC) after intensive neoadjuvant chronoradiochemotherapy when compared with traditional radiation therapy (RT) at a similar mean focal dose.

Material and Methods: The comparative morphological investigation was performed on the specimens of patients with a respectable stage T1-3N0-1M0, RC as performed of the rectum removed after chronomodulated RT (36 patients, 5 × 5 Gy, irradiation within the period of 8 a.m. – 10 a.m. with a preliminary IV infusion of leukovorin at a dose of 20 mg/m² and 5-fluorouracil 450 mg/m² within the period of 0 a.m. – 4 a.m.) or RT 5 × 5 Gy without chemotherapy and consideration of the time of the day (35 patients). Morphology was done using light microscopy.

Results: It was established that complex treatment produced more pronounced effect on the tumor when compared with RT alone (5 × 5 Gy), which manifested by increase of apoptosis index (6.31±1.49 vs. 1.44±0.26, p<0.05). At chronomodulated radiochemotherapy the volume of the regressing tumors was slightly larger than at traditional therapy, 53.00 vs. 45.50 %. The advantages of chronomodulated radiochemotherapy were especially marked at low differentiation of the tumor, 13.89 % of which demonstrated almost complete therapeutic resorption.

Conclusion: Application of 5-day chronomodulated radiochemotherapy results in more pronounced reduction of the tumor and its mitotic activity in respectable RC when compared with traditional RT at the same MFD, this is especially true for poorly differentiated adenocarcinomas.

Key words: rectal cancer pathomorphism, radiochemotherapy, chronomodulation.

Мета роботи: Встановлення особливостей патоморфозу раку прямої кишки (РПК) після проведення неад'ювантної хронорадіохемотерапії у порівнянні з традиційною променевою терапією (ЛТ).

Матеріали і методи: Порівняльному морфологічному дослідженню підлягали препарати прямої кишки хворих на РПК стадії T1-3N0-1M0, видалені після хрономодульованої ЛТ (36 хворих, 5 × 5 Гр, опромінення в період 08:00–10:00, кожній фракції передувала в/в інфузія лейковорину 20 мг/м² та 5-фторурацилу 450 мг/м²) або ЛТ 5 × 5 Гр без хемотерапії і врахування часу доби (35 хворих). Морфологічна оцінка проводилася методом світлової мікроскопії.

Результати: Встановлено, що комплексне лікування завдає більш вираженого впливу на пухлину в порівнянні із самостійною ЛТ, що проявляється в збільшенні індексу апоптозу (6,31 ± 1,49 проти 1,44 ± 0,26, p < 0,05). При хрономодульованій радіохемотерапії збільшується обсяг регресованої пухлини — 53,0 проти 44,5 %. Надто яскраво переважає хрономодульованої радіохемотерапії виражені при низькому ступені диференціювання пухлин, в 13,89 % яких спостерігається майже повна терапевтична резорбція.

Висновки: Використання 5-денної хрономодульованої радіохемотерапії приводить до більш значної редукції пухлини і зниження її митотичної активності при резектабельних стадіях РПК, ніж традиційна ЛТ в аналогічній СОД, причому більшою мірою це стосується аденокарцином низького ступеня диференціювання.

Ключові слова: патоморфологія раку прямої кишки, радіохемотерапія, хрономодуляція.

Для променевого лікування резектабельних форм раку прямої кишки (РПК) найчастіше застосовують передопераційний курс променевої терапії (ПТ) у ритмі великого фракціонування (20–25 Гр за 5 днів). Використання інтенсивного передопераційного опромінення великими фракціями показано при місцевому поширенні процесу (T2–4) при відсутності або одиничному метастатичному ураженні регіонарних лімфовузлів. Найефективнішим цей режим є при зміщуваних пухлинах, у хворих молодого віку, при локалізації пухлини у верхньоампулярному відділі прямої кишки і ректосигмоїдному сполученні, екзофітному росту, високодиференційованих аденокарциномах і плоскоклітинному раці [1].

Численними дослідженнями доведено позитивний вплив 5-денної ПТ у дозі 20–25 Гр на безрецидивну [2–4], а деякими — і на загальну виживаність [5]. Своєрідним підґрунтям для таких успіхів безперечно є морфологічні зміни, які відбуваються в пухлині після великофракційного опромінювання. Зокрема, при вивченні препаратів ободової кишки, видалених після передопераційного опромінення дозою 20–25 Гр за 5 фракцій, встановлено, що будова пухлин набуває мозаїчного характеру за рахунок осередків дистрофії, некрозу та некробіозу, у її клітинах відзначається збільшення розмірів і гіперхроматизм ядер, конденсація хроматину, різко зменшується кількість мітозів [6]; при цьому у переважній більшості клітин подібні зміни розцінюються як необоротні, а радіочутливість пухлин залежно від морфологічної форми зменшується у послідовності: залозистий рак — залозистий рак зі слизоутворенням — слизовий рак [7].

З огляду на викладене становить безумовний інтерес вивчення характеру та інтенсивності морфологічних змін, які відбуваються при РПК за умов як тільки ПТ, так і одночасного впливу на пухлину двох терапевтичних чинників — опромінення і хемотерапії. Як хеморадіомодифікатор ми обрали 5-фторурацил (FU) і лейковорин (LV), які на сьогодні залишаються препаратами, найчастіше комбінованими з ПТ при РПК. При цьому обидва терапевтичні чинники слід застосовувати у

хрономодульованому режимі, який враховує добові коливання чутливості пухлини і нормальних тканин до радіохемотерапії.

Мета дослідження — встановлення характеру й особливостей терапевтичного патоморфозу резектабельних форм РПК після проведення інтенсивної неоад'ювантної хрономодульованої радіохемотерапії для оцінки її ефективності порівняно з традиційною ПТ в аналогічній СОД.

Методика дослідження

Дослідження проведено у 71 хворого на РПК T1–3N0–1M0, у яких пухлину було визнано резектабельною і яка відповідала аденокарциномі за гістологічною будовою. На першому етапі комплексного лікування хворі основної групи (36 чол.) отримували РХТ, яку з метою посилення протипухлинної дії виконували в режимі хрономодуляції згідно з розробленою нами методикою: ПТ 5 × 5 Гр, опромінювання в період 08:00–10:00, кожній фракції передувала в/в інфузія лейковорину 20 мг/м² та 5-фторурацилу 450 мг/м² в період 00:00–04:00. Хворі контрольної групи (35 осіб) отримували ПТ за традиційною методикою: ПТ 5 × 5 Гр без хемотерапії і врахування часу доби. Другим етапом лікування в обох групах було оперативне втручання, яке виконували через 24–72 години після закінчення радіо- або радіохемотерапії. У 50 осіб з аналогічними стадіями РПК вивчено також біоптати інтактних пухлин.

Морфологічному дослідженню підлягали біоптати інтактних пухлин і препарати прямої кишки, видалені після ПТ 25 Гр або ПТ 25 Гр+FU/LV. Морфологічну оцінку проводили методом світлової мікроскопії, при цьому враховували характер росту пухлини, гістологічну структуру, ступінь диференціювання, мітотичну активність, кількість патологічних мітозів, характер клітинних реакцій в стромі пухлини, наявність і ступінь дистрофічних і регресивних змін у пухлині, а також наявність некрозів і апоптозу [8–11].

Для морфологічного дослідження шматочки видалених пухлин після фіксації у 10 %-вому розчині формаліну піддавали парафіновій проводці за традиційною методикою [11]. Парафінові зрізи 5–7 мм завтовшки забарвлювали гематоксилін-еозином та за Ван-Гізеном. Гістологічну структуру і ступінь диференціювання пухлини визначали за Гістологічною класифікацією пухлин кишечника ВООЗ (№18, 1977 р.), мітотичний індекс і кількість патологічних мітозів — за методом І.А. Алова [11] і А.І. Казанцевої [12], промєневий патоморфоз, ступінь промєневого ушкодження пухлини — за методом Г.Г. Автанділова [13].

Індекс апоптозу розраховували гістологічним методом за кількістю апоптозних клітин на 100 клітин пухлини [14].

Щоб установити відмінності між групами використовували статистичні критерії Фішера та Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Проведене дослідження патоморфозу аденокарцином прямої кишки при різних схемах передопераційного лікування дало такі результати (табл. 1).

Порівняльний терапевтичний патоморфоз РПК при впливі в передопераційному періоді ПТ в СОД 25 Гр і хрономодульованої ПТ в аналогічній СОД, модифікованої 5-ФУ і лейковорином
Comparative therapeutic pathomorphism of RC at influence on pre-operative period of RT at mean focal dose of 25 Gy and chronomodulated RT at the same dose modified with FU and leukovorin

Група пухлин	Ступінь променевого ушкодження пухлини, умов. од.	Ступінь дистрофії клітин пухлини, умов. од.	Мітотичний % ₀₀	Кількість патологічн- %	Вираженість клітинних стромальн- умов. од.	Індекс апоптозу
25 Гр, n = 35	1,78 ± 0,11*	2,11 ± 0,12*	7,13 ± 1,14*	82,59 ± 7,48	2,27 ± 0,29	1,44 ± 0,26
25 Гр + FU/LV, n = 36	2,12 ± 0,11*	1,89 ± 0,12*	7,06 ± 1,34*	84,90 ± 4,89	2,21 ± 0,27	6,31 ± 1,49*
Інтактні пухлини, n = 50	0,81 ± 0,17	0,63 ± 0,14	21,81 ± 2,39	65,45 ± 11,06	2,56 ± 0,15	1,12 ± 0,13

Примітка. * — вірогідні відмінності від неопромінених пухлин, $p < 0,05$.

Як можна побачити з наведених у табл. 1 даних, ступінь ушкодження пухлини на клітинному і тканинному рівнях різко зріс порівняно зі спонтанним, у 3 рази меншим став мітотичний індекс, зросла кількість патологічних мітозів. Разом з тим, ступінь променевого ушкодження пухлини на тканинному і клітинному рівні є помірним, а найефективнішого впливу на пухлину ПТ завдає на генетичному рівні, різко знижуючи проліферативні властивості пухлин.

Привертає увагу висока активність клітинних реакцій строми пухлини і наявність малозміненої сполучної тканини, з інфільтрацією строми імункомпетентними клітинами, такими як лімфоцити, плазмоцити, гістіоцити та макрофаги. Отже, використання в передопераційному періоді ПТ в СОД 25 Гр досить серйозно девіталізує пухлину.

Порівняльний аналіз патоморфозу резектабельного РПК після самостійної передопераційної ПТ і ПТ в аналогічній дозі, проведеної в хрономодульованому режимі з модифікацією FU/LV, показав, що використання в схемі променевого лікування хемотерапії приводить до більш значного ушкодження пухлини на тканинному рівні і до збільшення індексу апоптозу. Ступінь пригнічення проліферативної активності пухлини, який характеризується кількістю патологічних мітозів і мітотичним індексом, при порівнюваних методах лікування в середньому є практично однаковим. Отримані порівнювані результати впливу на пухлину ПТ, самостійно й у комплексі з хемотерапією, не виявили істотної відмінності цих двох методів лікування за даними проме-

невого патоморфозу, хоча при хрономодульованій РХТ обсяг регресованої пухлини дещо більший, ніж при звичайній радіотерапії — 53,00 % проти 44,50 %.

Дистрофічні і регресивні зміни були виявлені в 100 % пухлин. Як і в групі хворих, що одержали в передопераційному періоді тільки променеве лікування, ступінь променевого ушкодження пухлини коливався від слабкого до вираженого, однак слабкий ступінь променевого ушкодження на тканинному рівні (регресія) у цій групі пухлин зустрічався лише в 4 з 36 випадків (11,11 %), а слабо виражені ушкодження пухлини на клітинному рівні (дистрофічні зміни клітин пухлини) виявлені в 25 %, тобто у 9 з 36 хворих. Виражена регресія пухлини настала у 18 (50 %) хворих, а значно виражена дистрофія пухлинних клітин була виявлена у 16 (44,43 %) випадках. Слід зазначити, що у 5 (13,89 %) випадках зареєстрована настільки значна регресія пухлини (рис. 1), що в стінці кишечника залишилися лише одиночні пухлинні комплекси, а об'єм регресованої пухлини досяг 87,55–96,25 %. Подібні прояви спостерігалися у двох випадках помірно- і у трьох низькодиференційованого раку.

Дані, представлені в табл. 1, свідчать, що після комбінованого впливу на пухлину опромінювання і хемотерапії різко збільшився, порівняно зі спонтанними, ступінь ушкодження пухлини на тканинному рівні і досяг помірних величин. Аналогічне спостерігали й у реакції клітин на комплексний вплив терапевтичних засобів. Дистрофічні зміни в клітинах були виражені у вигляді їх слабкого забарвлення, втрати чіткості

меж, вакуолізації ядра і цитоплазми, гетерохромії, пікнозу і набрякання ядер, а також збільшення або зморщування клітин зі зменшенням їх розмірів.

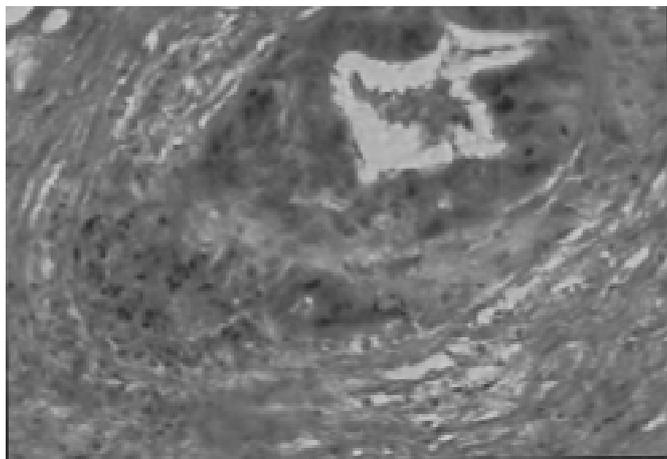


Рис. 1. Значне, III ступеня, променеве ушкодження РПК. Окремі групи пухлинних комплексів з вираженими дистрофічними змінами клітин строми пухлини, колагенові волокна гомогенізовані. В стромі відсутні імунокомпетентні клітини, забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 280$

Fig. 1. Considerable stage III radiation lesion of RC. Separate groups of tumor complexes with pronounced dystrophic changes in the tumor stroma; collagen fibers are homogenized. Immunocompetent cells are absent in the stroma, stained with hematoxylin-eosin, $\times 280$

Різко пригнічено проліферативну активність пухлин. Мітотичний індекс знизився у 3 рази, зросла кількість патологічних мітозів. Причому в 5 разів збільшився індекс апоптозу, і в препараті зросла кількість апоптозних тіл, представлених частками клітинних елементів,

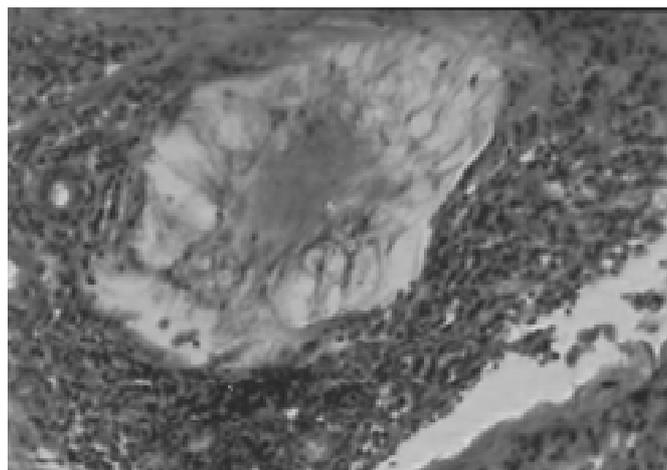


Рис. 2. Повна регресія пухлини (IV ступінь променевого ушкодження). На місці пухлини слизові маси. В стромі, яка оточує пухлину, ясна інфільтрація імунокомпетентними клітинами, забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 140$

Fig. 2. Complete tumor regression (stage IV radiation lesion). Mucous masses on the site of the tumor. There is a rich infiltration with immunocompetent cells in the stroma surrounding the tumor, stained with hematoxylin-eosin, $\times 140$

порожнинами та «тінями» на місці загиблих внаслідок апоптозу клітин. Утім, фактор апоптозу не має великого значення в регресії РПК. Основним механізмом загибелі пухлин є об'ємні некротичні процеси. Кількість некротичних процесів у групі аденокарцином, які зазнали хрономодульованого впливу опромінення і хемотерапії, зросла у понад 4 рази — вони були зареєстровані у 52,78 % пухлин порівняно з 12,00 % у групі інтактного РПК. Слід зазначити, що в деяких випадках (4 хворих, або 11,11 %) відзначалася майже повна регресія пухлини, але організації некротичних мас ще не наставало, а на місці деяких пухлинних мас виявлялися великі «озера» слизу (рис. 2).

Таким чином, спільне використання хемотерапії і передопераційної ПТ різко пригнічує мітотичну активність пухлин, однак регресивні зміни настають тільки в 53 % їх обсягу, що диктує необхідність подальшого хірургічного видалення новоутвору для повної санації пухлинного вогнища.

Оскільки ступінь диференціювання пухлини деякою мірою зумовлює прогноз, ми провели порівняльний аналіз ефективності самостійно проведеної ПТ і хрономодульованої ПТ, модифікованої хемотерапією, залежно від ступеня диференціювання пухлини. Результати цього аналізу наведені в табл. 2.

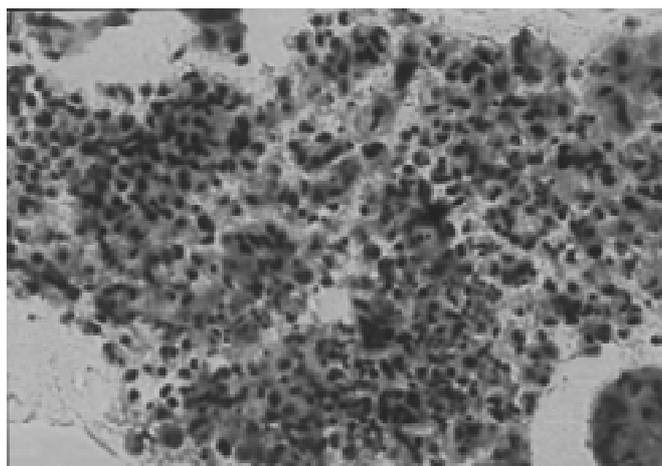


Рис. 3. Різко виражені явища апоптозу низькодиференційованої аденокарциноми. Велика кількість клітин фрагментована на апоптозні тіла, обмежені мембраною, забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 140$

Fig. 3. Pronounced phenomena of apoptosis in a poorly differentiated adenocarcinoma. A large amount of cells fragmented into apoptosis bodies limited with a membrane, staining with hematoxylin-eosin, $\times 140$

Порівняльний патоморфоз РПК залежно від ступеня диференціювання пухлини і способу лікування
Comparative pathomorphism of RC depending on the degree of the tumor differentiation and the method of treatment

Ступінь диференціювання пухлини	Ступінь променевого ушкодження умов. од.	Ступінь дистрофії клітин пухлини, умов. од.	Мітотичний індекс, ‰	Кількість патологічних мітозів, %	Вираженість клітинних стромальних реакцій, умов. од.	Індекс апоптозу
25 Гр, n = 26, G2	1,96 ± 0,21	1,90 ± 0,20	6,01 ± 0,92	85,44 ± 6,21	2,25 ± 0,11	1,40 ± 0,31
25 Гр + FU/LV, n = 29, G2	2,07 ± 0,24	1,79 ± 0,19	7,72 ± 2,20	87,70 ± 5,66	2,15 ± 0,08	6,01 ± 1,26*
25 Гр, n = 9, G3	1,25 ± 0,25	2,75 ± 0,14	9,25 ± 2,32	96,13 ± 4,77	2,33 ± 0,16	1,64 ± 0,01
25 Гр + FU/LV, n = 7, G3	2,31 ± 0,18*	2,19 ± 0,34	4,33 ± 1,14	74,60 ± 3,01	2,38 ± 0,12	6,62 ± 0,59*

Примітка. * — вірогідні відмінності в порівнюваних групах променевого і комплексного лікування, $p < 0,05$.

Аналіз представлених даних променевого і терапевтичного патоморфозу низько- та помірнодиференційованого РПК свідчить про певне посилення ступеня променевого ушкодження пухлини на тканинному рівні і значно ефективніше пригнічення проліферативної активності раку низького ступеня диференціювання, а також підвищення індексу апоптозу, що відбиває індукування процесу хемотерапевтичними препаратами (рис. 3).

Об'єм регресованої пухлини в помірнодиференційованих аденокарциномах, які зазнали впливу тільки опромінення, дорівнює 49,00 %, а при застосуванні комплексної терапії — 51,75 %, тобто відзначається слабка тенденція до підвищення ступеня ушкодження пухлини.

Разом з тим, пухлини низького ступеня диференціювання зазнавали більшої регресії під впливом хрономодульованої РХТ. Так, у групі тільки опромінених пухлин об'єм регресованої тканини низькодиференційованих аденокарцином є нижчим (31,25 %), ніж такий у помірнодиференційованих аденокарцином (49,00 %), що може бути пов'язано з більш високою проліферативною активністю пухлин низького ступеня диференціювання і недостатньо високою СОД опромінення для її остаточного пригнічення. При використанні хрономодульованої РХТ пухлини низького ступеня диференціювання було відзначено об'єм регресованої тканини 57,75 %, тобто в 1,5 рази більший, ніж при традиційній ПТ (31,25 %), і навіть дещо більший за регресований об'єм пухлин помірного ступеня диференціювання (51,75 %).

Слід відзначити, що в групі хворих, які одержали комплексне лікування, у 2 із 7 випадків низькодиференційованого раку мітози в пухлині не виявлені.

Крім того, у 5 з 36 осіб (13,89 %), які одержали хрономодульовану РХТ, виявлена настільки значна регресія пухлини, що в стінках кишечника залишилися лише одиничні пухлинні комплекси. У цих хворих ступінь променевого ушкодження, тобто регресії, становив 3,50—3,85 ум. од. при 4-бальній оцінці, де 4-й ступінь променевого ушкодження відповідає повній регресії пухлини. Об'єм регресованої пухлини сягав 87,55—96,25 %. Високий ступінь променевого ушкодження пухлини виявився у 2 випадках при помірному і в 3 — при низькому ступені диференціювання пухлини.

Узагалі, оцінюючи результати променевої і комплексної терапії при РПК за даними променевого і терапевтичного патоморфозу, можна твердити, що вірогідних розбіжностей при впливі на пухлину тільки ПТ 25 Гр та її комбінації з хемотерапією фторурацилом і лейковорином не виявлено. Разом з тим, при комплексному лікуванні зафіксовано вираженіше пригнічення проліферативної активності пухлини, більша активізація індукції апоптозу, а також підвищення ступеня променевого ушкодження для аденокарцином низького ступеня диференціювання.

Таким чином, передопераційна ПТ при РПК завдає значної девіталізації пухлині, пригнічуючи її мітотичну активність і збільшуючи кількість патологічних мітозів, порівняно з інтактними пухлинами, спричиняючи помірного ступеня дистрофію і регресію пухлини.

Використання в схемі передопераційної ПТ режиму хрономодуляції і модифікації за допомогою 5-FU/LV більш суттєво ушкоджує пухлину на тканинному рівні, приводить до більшого ступеня її ушкодження і стимулює індукцію апоптозу.

Комплексне лікування (5×5 Гр + FU/LV) справляє більш виражений вплив на пухлину порівняно із самостійною ПТ (5×5 Гр), особливо при низькому ступені диференціювання пухлин, а в 13,89% випадків приводить майже до повної регресії з регресованим об'ємом пухлин 87,55–96,25%.

Отримані нами дані збігаються з результатами інших авторів, які також свідчать про посилення терапевтичного патоморфозу РПК внаслідок хеморадіомодифікації пухлини [15, 16]. Можливим поясненням впливу радіомодифікації на патоморфоз пухлини може бути потенціювання цитотоксичної дії опромінення і цитостатиків, яке за рахунок хрономодуляції відбувається водночас без посилення променевого терапевтичного впливу на нормальні тканини.

ВИСНОВКИ

За даними гістологічних досліджень, використання 5-денної хрономодульованої радіохемотерапії посилює редукцію пухлини та знижує її мітотичну активність при резектабельних стадіях РПК, порівняно з традиційною ПТ в аналогічній СОД, причому більшою мірою це стосується аденокарцином низького ступеня диференціювання.

Література

1. Сенютович Р.В., Гонца А.О., Штрек П. та ін. Комбінована і комплексна терапія раку прямої кишки. — Чернівці: Місто, 2002. — 226 с.
2. Kapiteijn E., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D. et al. // *N. Eng. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 638–646.
3. Havenga K., Enker W.E., Norstein J. et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 25. — P. 368–374.
4. Marsh P.J., James R.D., Schofield P.F. // *Dis. Colon Rectum.* — 1994. — Vol. 37. — P. 1205–1214.
5. *Swedish Rectal Cancer Trial.* // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 980–987.
6. Соколова В.А., Ростовцев М.В., Важенин А.В., Кандакова Е.Ю. // *Паллиат. мед. и реабил.* — 2008. — № 1. — С. 20–25.
7. Шалімов С.О., Євтушенко О.І., М'ясоєдов Д.В., Приймак В.В. Комбіноване лікування хворих на рак ободової кишки. — К.: Четверта хвиля, 2006. — 168 с.
8. Белоус Т.А. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2002. — №4. — С. 50–55.

9. Green M., Watson J., Roche M. et al. // *British J. of Cancer.* — 2007. — Vol. 96. — P. 140–142.
10. Moore H.G., Gittleman A.E., Minsky B.D. et al. // *Dis. Colon Rectum* — 2004. — Vol. 47. — P. 279–286.
11. Алов И.А. Цитофизиология и патология митоза. — М.: Медицина, 1972. — 264 с.
12. Казанцева А.И. // *Архив патол.* — 1980. — №2. — С. 77–82.
13. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. — М.: Медицина, 2002. — 240 с.
14. Фильчиков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. — К.: Марион, 1999. — 184 с.
15. Nomura M., Watari J. // *Virchows Arch.* — 2000 — Vol. 437. — P. 17–24.
16. Терскова Т.В. Лучевой патоморфоз рака прямой кишки после предоперационной лучевой терапии с использованием эндоваскулярной радиомодификации опухоли. // *Матер. Рос. науч.-практ. конфер. «Актуальные вопросы морфологической, иммуногистохимической и цитологической диагностики злокачественных новообразований».* — Томск, 2006. — С. 126–127.

Надходження до редакції 23.05.2008.

Прийнято 05.08.2008.

Адреса для листування:
Свинаренко Андрій Вікторович,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна