

Пероральные фторпиримидины в предоперационной химиолучевой терапии больных операбельным раком прямой кишки

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачёв, А.Г. Малихов, С.С. Гордеев, А.Г. Перевошиков, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичёв, И.Ш. Татаев, Ж.М. Мадьяров, А.И. Овчинникова, Ю.Ю. Ковалёва

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

Введение. Целью данного исследования было сравнить непосредственные и отдаленные результаты короткого курса предоперационной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки, получавших капецитабин или тегафур.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с гистологически верифицированным раком прямой кишки стадий T3N0M0, T2–3N1–2M0, которым проводилась предоперационная лучевая терапия 5 × 5 Гр с использованием локальной гипертермии 41–45 °С в 3–5-й дни и введение метронидазола 10 г/м² ректально в 3-й и 5-й дни. Больные были рандомизированы на 2 группы и получали химиотерапию препаратами фторпиримидина: капецитабином 1000 мг/м² 2 раза в сут перорально в 1–14-й дни или тегафуром 400 мг/м² 2 раза в сут перорально в 1–21-й дни. Оценивали токсичность терапии, лечебный патоморфоз, частоту сфинктеросохраняющих операций и отдаленные результаты.

Результаты. За 2011–2013 гг. в исследование включили 30 пациентов в группу капецитабина и 26 – в группу тегафура. Общая токсичность составила 36,7 и 50,0 % соответственно ($p = 0,42$), диарея III степени (наиболее частый побочный эффект) – 23,1 и 6,7 % соответственно ($p = 0,13$). Лечебный патоморфоз III–IV степени отмечался у 53,3 % пациентов, получавших капецитабин, и 34,6 % пациентов, получавших тегафур ($p = 0,12$). Сфинктеросохраняющие операции выполнены 100 и 84,6 % пациентов соответственно ($p = 0,04$). Медиана наблюдения составила 32,2 и 31,6 мес в группах капецитабина и тегафура соответственно. Трехлетняя общая выживаемость в группах капецитабина и тегафура составила 95,4 и 82,1 % ($p = 0,13$) соответственно, безрецидивная выживаемость – 91 и 74 % ($p = 0,029$) соответственно.

Выводы. Оба фторпиримидина продемонстрировали схожие непосредственные результаты лечения, отмечена тенденция к лучшим непосредственным результатам в группе капецитабина.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, фторпиримидины, капецитабин, тегафур, сфинктеросохраняющие операции

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-4-24-30

Oral fluoropyrimidines in preoperative chemoradiotherapy for operable rectal cancer

Yu. A. Barsukov, S. I. Tkachyov, A. G. Malikhov, S. S. Gordeev, A. G. Perevoshchikov, V. A. Aliev, D. V. Kuz'michyov, I. Sh. Tataev, Zh. M. Mad'yarov, A. I. Ovchinnikova, Yu. Yu. Kovalyova

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Background. The aim of this study was to compare short and long-term outcomes after neoadjuvant short-course chemoradiotherapy with capecitabine or tegafur for operable rectal cancer.

Materials and methods. Patients with histologically verified T3N0M0, T2–3N1–2M0 rectal cancer, who underwent 5 × 5 Gy neoadjuvant radiotherapy with local 41–45 °C hyperthermia on days 3–5 and metronidazole 10 g/m² per rectum days 3, 5 were randomized to receive capecitabine 1000 mg/m² bid per os days 1–14 or tegafur 400 mg/m² bid per os days 1–21. Toxicity, tumor regression, sphincter preservation rate and long-term outcomes were analyzed.

Results. During 2011–2013 26 patients were included in the tegafur group and 30 – in capecitabine group. Overall toxicity was 50 % in the tegafur arm and 36.7 % in the capecitabine arm ($p = 0.42$), grade III–IV toxicity (diarrhoea was the most common grade 3+ event) was observed in 23.1 % and 6.7 % ($p = 0.13$) patients accordingly. Grade III–IV tumor regression was observed in 34.6 % patients, who received tegafur and 53.3 % ($p = 0.12$) patients who received capecitabine. Sphincter-sparing surgery was performed in 84.6 % and 100 % ($p = 0.04$) patients who received tegafur and capecitabine accordingly. Median follow-up was 31.6 and 32.2 months accordingly. 3-year overall survival in capecitabine and tegafur arms was 95.4 and 82.1 % ($p = 0.13$), 3-year disease-free survival – 91 and 74 % ($p = 0.029$).

Conclusions. Both fluoropyrimidines demonstrated comparable short-term outcomes with a tendency to better results in the capecitabine arm.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, fluoropyrimidines, capecitabine, tegafur, sphincter-sparing surgery

Введение

На современном этапе развития онкопроктологии успехи в лечении больных раком прямой кишки (РПК)

неразрывно связаны с реализацией комбинированных программ лечения с использованием неoadъювантной лучевой терапии (ЛТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ).

Однако, по результатам многочисленных рандомизированных исследований, применение только неоадьювантной ЛТ позволило достичь лишь локорегионарного контроля заболевания при отсутствии улучшения отдаленных результатов лечения и различий в частоте отдаленного метастазирования [1–4]. Поэтому дальнейший прогресс в этом направлении основывается на повышении эффективности ЛТ в комбинированном лечении с применением современной системной цитотоксической терапии как в целях радиосенсибилизации опухоли, так и для воздействия на диссеминированные опухолевые клетки.

Благодаря современным достижениям радиобиологии наметился ряд перспективных направлений в повышении эффективности лучевого компонента комбинированного метода лечения: использование нетрадиционных режимов фракционирования [5]; увеличение дозы облучения или применение различных радиомодификаторов (в первую очередь, радиосенсибилизаторов гипоксических клеток [6, 7]), а также радиопротекторов [8] и усовершенствование методик их подведения; поиск эффективных сочетаний ЛТ и химиотерапии (ХТ) [9–12].

Успех ЛТ зависит от радиочувствительности опухоли, которая значительно варьирует у разных пациентов. Увеличить дозу облучения возможно при более точном подведении к мишени (т. е. путем совершенствования методики облучения), или используя корпускулярные излучения (нейтроны, протоны, позитроны, пи-мезоны, бета-частицы), или оптимизируя пространственно-временное распределение дозы ионизирующей радиации. Ограничением увеличения дозы облучения в целях повышения радиочувствительности опухоли является невозможность превышения установленных суммарных доз облучения из-за высокого риска развития тяжелых токсических реакций.

Повысить радиочувствительность опухолевых клеток без увеличения суммарной дозы облучения возможно с помощью радиомодификаторов [9–12]. В этом качестве могут использоваться как различные химические соединения (лекарственные препараты), так и физические факторы (например, гипертермия).

G.G. Steel и M.J. Peckham выделили 4 основных направления терапевтического взаимодействия ЛТ и лекарственной терапии [13, 14].

1. Пространственное взаимодействие, при котором ЛТ и лекарственный препарат воздействуют на различные анатомические области и их применение имеет различные цели. Например, повышение системного контроля за счет использования химиопрепарата и локального контроля за счет проведения ЛТ.

2. Разделение профилей токсичности: используются 2 различных метода лечения (лекарственный и лучевой), но они имеют различный профиль токсичности, за счет чего общая переносимость лечения не ухудшается.

3. Защита здоровых тканей. Например, применение амифостина в качестве радиопротектора [8].

4. Повышение эффективности комбинированного лечения за счет синергического воздействия ЛТ и ХТ. Это основной и наиболее изучаемый вид модификации радиационного воздействия.

В России первый опыт применения радиосенсибилизации для повышения эффективности ЛТ при РПК принадлежит проф. В.И. Кнышу [15]. В своей докторской диссертации в 1979 г. он описал метод адресной доставки 5-фторурацила в катетеризованную верхнюю ректальную артерию во время проведения курса ЛТ. Несмотря на достигнутое улучшение результатов лечения, у значительного числа пациентов опухоли оставались неоперабельными, а техническая сложность исполнения лимитировала широкое применение описанной схемы лечения.

В целях оценки радиосенсибилизирующих свойств лекарственных препаратов проведен ряд клинических испытаний III фазы, в ходе которых доказана эффективность лишь фторпиримидинов (в частности фторурацила) [16–18], однако перспективные результаты получены и для некоторых других препаратов [19, 20]. Доказательством их эффективности в качестве радиомодификаторов в процессе ЛТ при комплексном лечении служат публикации, где полный клинический и патоморфологический ответ был зарегистрирован у 5–35 % пациентов [19–21]. Однако у большей части больных не удается добиться выраженного ответа на ХЛТ, что говорит о невысоком потенциале применяемых лекарственных препаратов.

Одним из методов борьбы с радиорезистентностью опухоли является поиск новых лекарственных средств (как цитостатиков, так и таргетных), обладающих выраженными радиосенсибилизирующими свойствами. Другим принципиально новым направлением повышения радиосенсибилизации является совместное применение этих препаратов с радиомодификаторами в процессе неоадьювантной ЛТ. Такую концепцию в 1982 г. предложил проф. С.П. Ярмоненко, обозначив ее как «программу полирадиомодификации» [22]. Эта концепция является одним из наиболее перспективных методов повышения эффективности лучевого и лекарственного компонентов комплексной программы лечения РПК за счет синергизма (аддитивности) радиосенсибилизирующих эффектов при использовании нескольких радиомодификаторов (локальной сверхвысокочастотной (СВЧ) гипертермии и внутривидеально-подведенного метронидазола в составе полимерной композиции), усиливающих гибель опухолевых клеток.

Повышение эффективности противоопухолевых препаратов при совместном их применении с электроноакцепторными соединениями (метронидазолом) достигается за счет реализации эффекта хемосенсибилизации [23–25], а действие локальной СВЧ-гипертермии усиливает их биодоступность [26–28].

Применение пероральных фторпиримидинов (капецитабина) имеет сходную клиническую эффективность, более удобно для пациента и может рассматриваться как эквивалентная альтернатива внутривенным инфузиям 5-фторурацила [29–31].

Капецитабин имеет ряд изученных механизмов радиосенсибилизации:

- уменьшение доли радиорезистентных клеток в S-фазе клеточного цикла [32];
- нарушение процесса репарации сублетальных и потенциально летальных повреждений ДНК за счет ингибирования экспрессии мРНК, кодирующей белок ERCC1 [33];
- ЛТ может способствовать усилению селективности действия капецитабина за счет увеличения активности тимидилат фосфорилазы [34];
- увеличение гибели клеток связано с повышением фрагментации ДНК вследствие изменения соотношения дАТФ:дТТФ. ДНК клеток, входящих в синтетическую фазу с низким уровнем тимидина, более подвержена фрагментации и имеет низкий потенциал к репарации сублетальных лучевых повреждений [35–39].

В 2002 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина была разработана программа полирадиомодификации на базе короткого курса ЛТ (разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр) с включением локальной СВЧ-гипертермии в 3–5-й дни ЛТ и новой формы электрооакцепторного соединения метронидазола 10 г/м² в составе полимерной композиции, вводимой внутривенно в 3-й и 5-й дни (патент РФ на изобретение № 2352359) [40].

В последующих публикациях сотрудников хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) РОНЦ им. Н.Н. Блохина была доказана эффективность данной схемы лечения в достижении локального контроля

заболевания (снижения частоты рецидивов рака), но без положительной динамики в снижении частоты отдаленного метастазирования [41]. Это послужило основанием для разработки в 2006 г. новой методики комплексного лечения с включением лекарственного препарата капецитабина в программу полирадиомодификации (патент РФ № 2477641) (рис. 1).

Тегафур является аналогом 5-фторурацила для перорального применения, однако его эффективность в схемах ХЛТ в сравнении с капецитабином мало изучена.

Целью нашей работы явилась оценка эффективности комплексного лечения РПК с использованием 2 пероральных фторпиримидинов, включенных в программу полирадиомодификации.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты с РПК стадий Т3N0M0, Т2–3N1–2M0, которым планировалось проведение курса предоперационной ЛТ (РОД 5 Гр до СОД 25 Гр). Из исследования исключались больные с тяжелой сопутствующей патологией (> 2 баллов по шкале ECOG), с синхронными или метахронными злокачественными новообразованиями, пациенты в возрасте старше 75 лет, беременные и кормящие женщины.

В рамках проспективного рандомизированного исследования больные были разделены на 3 группы. В 1-й группе пациенты получали ХЛТ с РОД 5 Гр до СОД 25 Гр на фоне ХТ капецитабином 2000 мг/м² в сут перорально в 1–14-й дни, 3 сеанса локальной гипертермии в 3–5-й дни, метронидазол 10 г/м² 2 раза в сут ректально в 3-й и 5-й дни (см. рис. 1). Во 2-й группе проводилось аналогичное лечение, но капецитабин был заменен на тегафур 800 мг/м² в сут перорально в 1–21-й дни (рис. 2). В 3-й группе пациенты получали

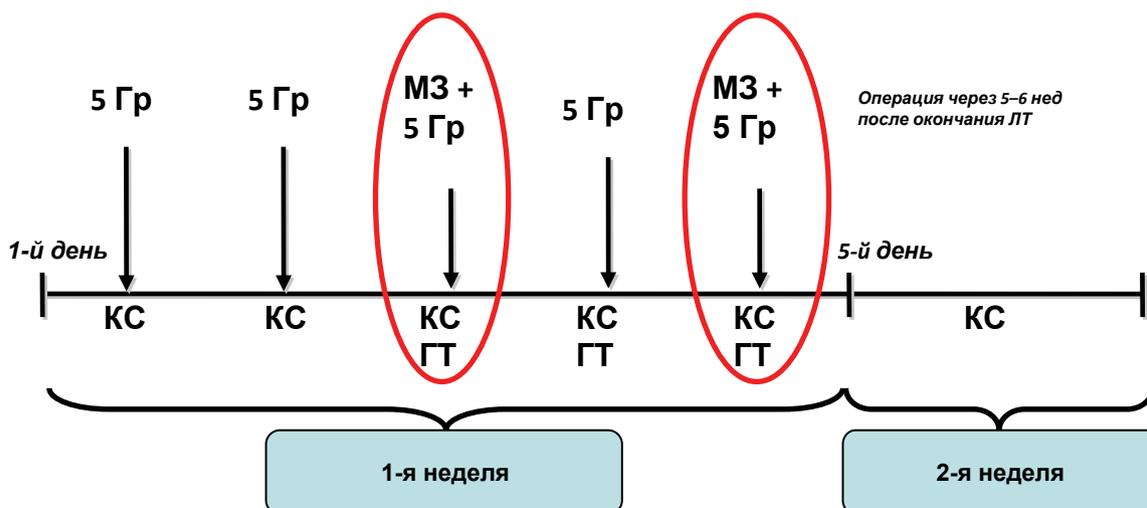


Рис. 1. Комплексная программа лечения с включением капецитабина. МЗ – метронидазол; КС – кортикостероиды; ГТ – гормональная терапия

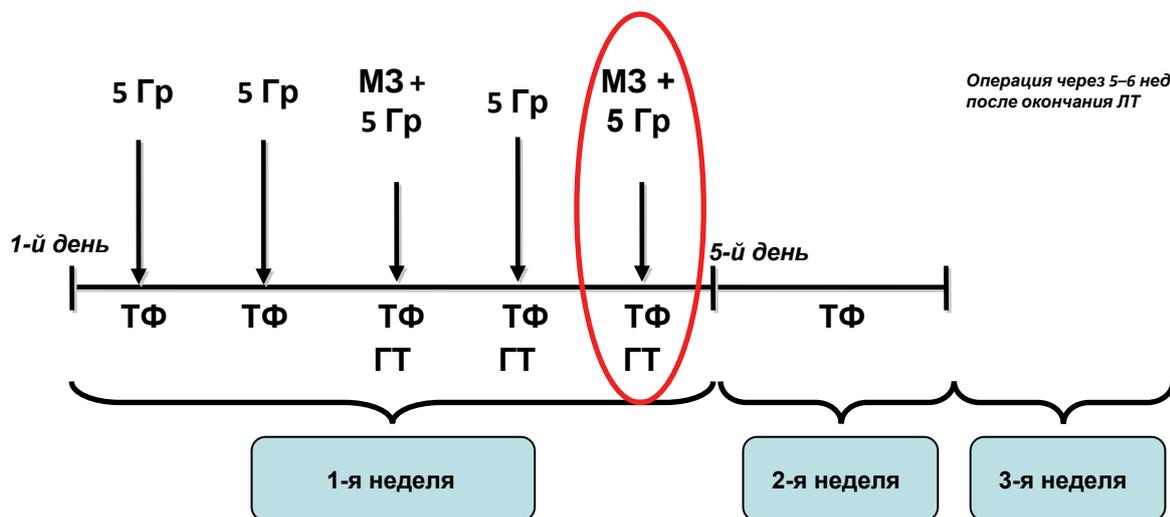


Рис. 2. Комплексная программа лечения с включением фторафура. МЗ – метронидазол; ТФ – тегафур; ГТ – гормональная терапия

ЛТ на фоне ХТ 5-фторурацилом. В настоящий анализ включены только первые 2 группы пациентов, так как проводится сравнение безопасности и эффективности пероральных фторпиримидинов.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica Software версии 7.1 (Statsoft, Tulsa, OK).

Оценивались общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ), токсичность по шкале NCI-CTC v. 3.0, частота достижения лечебного патоморфоза III–IV степени (по Г.А. Лавниковой (1976) и О. Dworak (1997)), частота выполнения сфинктеросохраняющих операций (ССО). БРВ рассчитывали от момента включения пациента в исследование до диагностики рецидива заболевания или смерти больного, ОВ – от момента включения пациента в исследование до его смерти. Достоверность различий в исследуемых группах оценивалась с помощью таблиц сопряжения 2×2 с точным тестом Фишера при двустороннем p . Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана–Майера, достоверность различий – по log-rank test. Токсичность лечения определялась от момента начала терапии до дня хирургического вмешательства.

Результаты

С 2011 по 2013 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина 56 пациентам было выполнено комплексное лечение с применением капецитабина (1-я группа, $n = 30$) и тегафура (2-я группа, $n = 26$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадии и локализации опухоли (см. таблицу).

Оценка профиля токсичности показала, что при включении в программу комплексной терапии капецитабина токсичность развилась у 36,7 % пациентов, а при включении тегафура – у 50 % ($p = 0,42$). Все случаи токсичности III степени были представлены диареей, за исключением 1 пациента, у которого од-

новременно отмечались диарея III степени и рвота III степени. Токсичности IV степени не наблюдалось. Частота осложнений III степени составила 6,7 и 23,1 % в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,127$).

Лечебный патоморфоз оценивался по шкалам Г.А. Лавниковой (1976) и О. Dworak (1997). Было показано, что III–IV степени патоморфоза выявлены в 50 % случаев при использовании капецитабина ($p = 0,12$) и в 34,6 % случаев в группе тегафура. В то же время

Характеристика исследуемых групп

Характеристика	1-я группа		2-я группа	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Число пациентов	30	100	26	100
Пол:				
мужской	14	46,7	15	57,7
женский	16	53,3	11	42,3
Средний возраст, лет	52,9		57,0	
Медиана возраста, лет	30–70		24–79	
Морфологическое строение:				
высокодифференцированная аденокарцинома	1	3,3	1	3,8
умеренно дифференцированная аденокарцинома	24	80,0	24	92,4
слизеообразующая аденокарцинома	5	16,7	–	–
перстневидноклеточный рак	–	–	1	3,8
Локализация:				
нижнеампулярный	11	36,7	12	46,2
среднеампулярный	14	46,7	11	42,3
верхнеампулярный	5	16,6	3	11,5
Стадия:				
cT2N0M0	2	6,7	2	7,7
cT3N0M0	11	36,7	10	38,5
cT2N+M0	–	–	2	7,7
cT3N+M0	17	56,6	12	46,1

IV степень патоморфоза при использовании капецитабина и тегафура отмечена у 6 (20 %) и 2 (7,7 %) пациентов соответственно ($p = 0,26$). При этом ССО после проведенного лечения выполнены у 100 и 84,6 % пациентов соответственно ($p = 0,04$), а послеоперационные осложнения развились у 3 (10 %) и 2 (7,7 %) больных ($p = 1$).

Медиана наблюдения в группе капецитабина составила 32,2 мес, а в группе тегафура – 31,6 мес. ОВ при комплексном лечении представлена на рис. 3 – 95,4 и 82,1 % ($p = 0,13$) соответственно, БРВ была 91 и 74 % ($p = 0,029$) соответственно (рис. 4).

Достоверных различий по показателям ОВ при комплексном лечении больных РПК с использованием капецитабина и тегафура не получено. БРВ была выше в 1-й группе. За указанные сроки наблюдения после применения капецитабина не выявлено локорегионарных рецидивов, у 1 (3,3 %) пациента отмечены отдаленные метастазы. В группе тегафура выявлен 1 (3,8 %) рецидив и 7 (26,9 %) случаев отдаленного метастазирования.

Обсуждение

Данное исследование является первым, в котором проводится сравнительная оценка тегафура и капецитабина в схемах ХЛТ 5 × 5 Гр. Значительным ограничением в нашей работе является небольшой объем исследуемых групп, который не позволяет оценить достоверность различий между ними. Тем не менее, по предварительным данным, отмечена незначительная тенденция к более высоким показателям лечебного патоморфоза и низкой частоте побочных эффектов в группе больных, получавших капецитабин. Единственным достоверным различием между группами в рамках анализа непосредственных результатов была частота ССО. В группе капецитабина всем пациентам (100 %) выполнены ССО. Тем не менее этот факт с большей вероятностью является случайным и объясняется небольшим объемом исследуемых групп, так как планирование операций основывалось в первую очередь на исходной распространенности и локализации опухоли. Однако необходимо дальнейшее мониторингирование данных групп пациентов для получения более объективных сведений.

В нашем исследовании полной регрессии опухоли удалось добиться у 20 и 7,7 % пациентов в группах капецитабина и тегафура при проведении короткого курса ЛТ. Эти данные сопоставимы и даже превосходят те, которые были получены при использовании пролонгированной ХЛТ в польском и трансасманском исследованиях соответственно [42, 43]. В японском исследовании, в котором изучалась схожая схема лечения с гиперфракционированным коротким курсом ХЛТ 25 Гр на фоне применения перорального фторпиримидина S1, частота полного морфологического ответа составила только 7,1 % [44]. При этом осложнения III степени встречались довольно редко (6,7

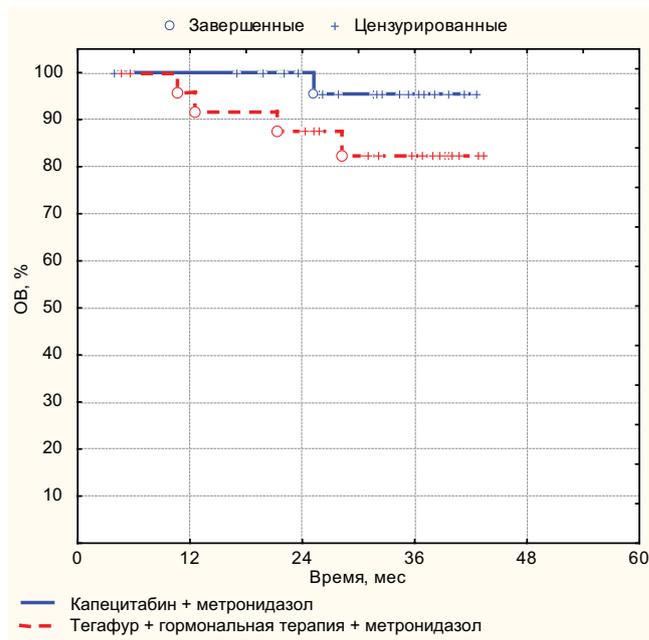


Рис. 3. ОВ при комплексном лечении капецитабином и тегафуром

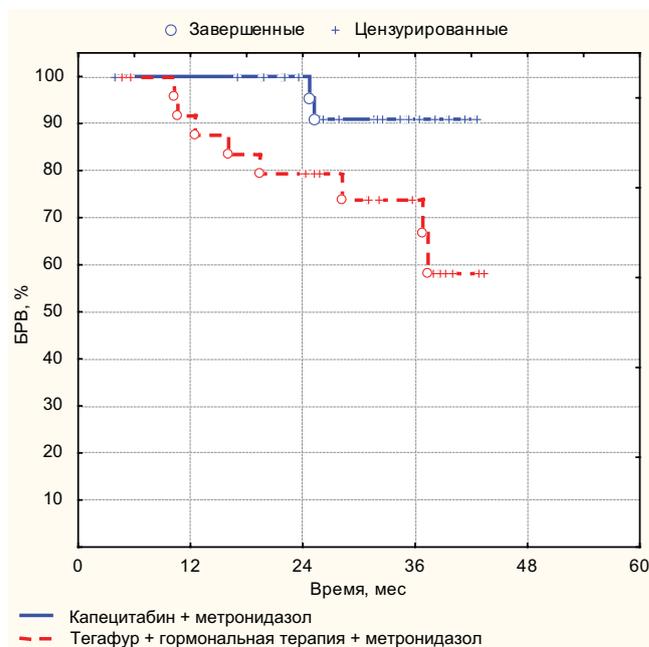


Рис. 4. БРВ при комплексном лечении капецитабином и тегафуром

и 23,1 % в 1-й и 2-й группах соответственно). Частота токсичности III–IV степени в группе капецитабина была 6,7 %, в исследованиях пролонгированной ХЛТ на фоне фторпиримидинов – 8,0 % [45, 46]. Возможность достижения схожих непосредственных результатов после пролонгированных и коротких курсов ХЛТ ранее не была продемонстрирована другими авторами.

БРВ в нашем исследовании была достоверно выше в группе капецитабина за счет меньшей частоты развития отдаленных метастазов. Оба исследуемых препа-

рата применялись в сопоставимых дозировках и имеют схожий механизм действия. Наличие значимого преимущества в оказании системного эффекта у одного из препаратов маловероятно. Следует предположить, что такое наблюдение объясняется небольшим объемом исследу-

емой группы и малой прослеженностью пациентов. Таким образом, созданные варианты комплексной терапии обладают выраженным локальным контролем, приемлемым профилем токсичности и совместимы с любым видом оперативного вмешательства на прямой кишке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575–82.
- Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5644–50.
- 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, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811–20.
- Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821–8.
- Koukourakis M.I., Simopoulos C., Pitiakoudis M. et al. Hypofractionated accelerated radiotherapy, cytoprotection and capecitabine in the treatment of rectal cancer: a feasibility study. *Anticancer Res* 2008;28(5B):3035–40.
- Gray L.H., Conger A.D., Ebert M. et al. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953;26(312):638–48.
- Дарьялова С.Л., Поляков П.Ю., Киселева Е.С. и др. Метронидазол при лучевом лечении злокачественных новообразований. *Медицинская радиология* 1986;(7):6–13. [Dar'yalova S.L., Polyakov P.Yu., Kiseleva E.S. et al. Metronidazole in the radiation therapy of malignant tumors. *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1986;(7):6–13. (In Russ.)].
- Coleman C.N., Turrisi A.T. Radiation and chemotherapy sensitizers and protectors. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990;10(3):225–52.
- Бердов Б.А., Невольских А.А., Ерыгин Д.В., Титова Л.Н. Лечение местно-распространенного рака прямой кишки. *Вопросы онкологии* 2007;5(53):578–83. [Berdov B.A., Nevol'skikh A.A., Erygin D.V., Titova L.N. Treatment of the local rectal cancer. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2007;5(53):578–83. (In Russ.)].
- Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А. и др. Местно-распространенный рак прямой кишки – пути улучшения результатов лечения. В сб.: *Материалы I съезда колопроктологов СНГ*. Ташкент, 2009. С. 149–50. [Erygin D.V., Berdov B.A., Nevol'skikh A.A. et al. Local rectal cancer – ways of treatment results' improvement. In: *Materials of the I conference of CIS coloproctologists*. Tashkent, 2009. Pp. 149–50. (In Russ.)].
- Голдобенко Г.В. Лучевая терапия в клинической онкологии: достижения, проблемы и перспективы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 1999;10(1):3–7. [Goldobenko G.V. Radial therapy in clinical oncology: achievements, problems and prospects. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS*. 1999;10(1):3–7. (In Russ.)].
- Ткачев С.И., Нечушкин М.И., Юрьева Т.В. и др. Развитие методов лучевого лечения в начале XXI века в ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2007;(10):9–13. [Tkachev S.I., Nechushkin M.I., Yur'eva T.V. et al. Development of radial treatment methods in the beginning of the XXI century in the SE N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk = Herald of the Russian Academy of Medical Science* 2007;(10):9–13. (In Russ.)].
- Steel G.G. The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1988;11(1):31–53.
- Steel G.G., Peckham M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5(1):85–91.
- Кныш В.И. Клиническое течение, диагностика и современное состояние лечения рака прямой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1979. [Knyshev V.I. Clinical treatment, diagnosis and modern status of the rectal cancer treatment. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1979. (In Russ.)].
- Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5620–7.
- Bosset J.F., Collette L., Calais G. et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114–23.
- Gérard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5.
- Rischin D., Peters L., Fisher R. et al. Tirapazamine, Cisplatin, and Radiation versus Fluorouracil, Cisplatin, and Radiation in patients with locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 98.02). *J Clin Oncol* 2005;23(1):79–87.
- Kjellström J., Kjellén E., Johnsson A. *In vitro* radiosensitization by oxaliplatin and 5-fluorouracil in a human colon cancer cell line. *Acta Oncol* 2005;44(7):687–93.
- Barsukov Y.A., Gordeyev S.S., Tkachev S.I. et al. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15(9):1107–14.
- Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей. В кн.: *Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей*. Обнинск, 1982. С. 126–7. [Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as new approach to the enhancement of the efficiency of the radial therapy of tumors. In: *Radiomodifiers in the radial therapy of tumors*. Obninsk, 1982. Pp. 126–7. (In Russ.)].
- Hahn G.M., Shiu E.C. Effect of pH and elevated temperatures on the cytotoxicity of some chemotherapeutic agents on Chinese hamster cells *in vitro*. *Cancer Res* 1983;43(12 Pt 1):5789–91.
- Miller R.C., Richards M., Baird C. et al. Interaction of hyperthermia and chemotherapy agents; cell lethality and oncogenic potential. *Int J Hyperthermia* 1994;10(1):89–99.
- Takemoto M., Kuroda M., Urano M. et al. The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours. *Int J Hyperthermia* 2003;19(2):193–203.

26. Meyer D.E., Kong G.A., Dewhirst M.W. et al. Targeting a genetically engineered elastin-like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia. *Cancer Res* 2001;61(4):1548–54.
27. Ohno S., Siddik Z.H., Kido Y. et al. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34(4):302–6.
28. Fujiwara K., Kohno I., Sekiba K. Therapeutic effect of hyperthermia combined with chemotherapy on vulvar and vaginal carcinoma. *Acta Med Okayama* 1987;41(2):55–62.
29. de la Torre A., Garcia-Berrocal M.I., Arias F. et al. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: randomized trial comparing oral uracil and tegafur and oral leucovorin vs. intravenous 5-fluorouracil and leucovorin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):102–10.
30. Glynn-Jones R., Dunst J., Sebag-Montefiore D. The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been? *Ann Oncol* 2006;17(3):361–71.
31. Kim J.S., Kim J.S., Cho M.J. et al. Comparison of the efficacy of oral capecitabine versus bolus 5-FU in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer. *J Korean Med Sci* 2006;21(1):52–7.
32. Byfield J.E. 5-Fluorouracil radiation sensitization – a brief review. *Invest New Drugs* 1989;7(1):111–6.
33. Ojima E., Inoue Y., Watanabe H. et al. The optimal schedule for 5-fluorouracil radiosensitization in colon cancer cell lines. *Oncol Rep* 2006;16(5):1085–91.
34. Sawada N., Ishikawa T., Sekiguchi F. et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999;5(10):2948–53.
35. Lawrence T.S., Burke R., Davis M.A. Lack of effect of TP53 status on fluorodeoxyuridine-mediated radiosensitization. *Radiat Res* 2000;154(2):140–4.
36. Hwang H.S., Davis T.W., Houghton J.A. et al. Radiosensitivity of thymidylate synthase-deficient human tumor cells is affected by progression through the G1 restriction point into S-phase: implications for fluoropyrimidine radiosensitization. *Cancer Res* 2000;60(1):92–100.
37. Davis M.A., Tang H.Y., Maybaum J., Lawrence T.S. Dependence of fluorodeoxyuridine-mediated radiosensitization on S phase progression. *Int J Radiat Biol* 1995;67(5):509–17.
38. Lawrence T.S., Davis M.A., Loney T.L. Fluoropyrimidine-mediated radiosensitization depends on cyclin E-dependent kinase activation. *Cancer Res* 1996;56(14):3203–6.
39. Yoshikawa R., Kusunoki M., Yanagi H. et al. Dual antitumor effects of 5-fluorouracil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells: a novel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy. *Cancer Res* 2001;61(3):1029–37.
40. Олтаржевская Н.Д. Патент № 2352359 «Способ создания композиции для доставки лекарственного препарата в полости организма при заболеваниях». [Oltarzhetskaya N.D. Patent № 2352359 “Method of creation of a composition for the pharmaceutical delivery to the organism cavity at diseases”. (In Russ.)].
41. Кныш В.И., Ткачев С.И., Перевощиков А.Г. и др. Лечение рака прямой кишки с использованием нескольких радиомодификаторов при предоперационной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2008;(2):25–30. [Knysh V.I., Tkachev S.I., Perevoshchikov A.G. et al. Treatment of the rectal cancer with use of several radiomodifiers at the pre-surgery radical therapy. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Security* 2008;(2):25–30. (In Russ.)].
42. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. 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;30(31):3827–33.
43. 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. *Br J Surg* 2006;93(10):1215–23.
44. Beppu N., Matsubara N., Noda M. et al. The timing of surgery after preoperative short-course S-1 chemoradiotherapy with delayed surgery for T3 lower rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(12):1459–66.
45. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(2):2773–80.
46. Rödel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679–87.