

- новообразований терминального отдела толстой кишки. Тез. докл. Всеросс. конф. «Радиобиологические основы лучевой терапии». М., 2005; с. 16.
14. Дрошнева И.В., Бойко А.В., Дарьялова С.Л. Усиление повреждения опухоли у больных местно-распространенным раком прямой кишки за счет использования химиопрепаратов. Мат. VI Всеросс. съезда онкологов «Современные техно-
- логии в онкологии», Ростов-на-Дону, 2005. Т. I; с. 260–1.
15. Киселева Е.С., Дарьялова С.Л. Электронакцепторные соединения как радиосенсибилизаторы гипоксических клеток опухолей человека. Мед радиол 1984;9:74–82.
16. Коноплянников А.Г., Успенский В.А. Использование электронакцепторных соединений в схемах лучевого и лекарст-
- венного лечения больных со злокачественными новообразованиями. Медицина и здравоохранение (обзорная информация). Серия «Онкология». М., 1988. Вып. 2; с. 55.
17. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей. Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск, 1982; с. 126–7.

## Фторпиримидины в комплексном лечении операбельного рака прямой кишки

**Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, Д.В. Кузьмичев,  
А.М. Павлова, А.Г. Малихов, С.Т. Мазуров**

Отделение онкопроктологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**Контакты:** Заман Заурович Мамедли z.z.mamedli@gmail.com

**Цель исследования — оценить токсичность, клиническую переносимость и эффективность неoadьювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки (РПК) с использованием фторпиримидинов.**

**Материалы и методы.** С января 2011 г. начато проспективное рандомизированное исследование. В период с января по сентябрь 2011 г. 37 пациентов с потенциально операбельными формами РПК T2–3N0–I, adenокарциномой ампулярного отдела прямой кишки (4–15 см от анального кольца) получали комплексное лечение в отделении проктологии РОНЦ. Комплексная программа лечения состояла из неoadьювантной 5-дневной лучевой терапии (ЛТ) разовой дозой 5 ГР до суммарной дозы 25 ГР с 3-кратной локальной гипертермии и 2-кратного внутриректального введения метронидазола ( $10 \text{ г}/\text{м}^2$ ) в составе полимерной композиции. Все пациенты получали неoadьювантную химиотерапию, начиная с 1-го дня ЛТ. Пациенты были рандомизированы на 3 группы для проведения неoadьювантной химиотерапии по следующим схемам: капецитабин  $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$  в течение 14 дней per os, фтора-фур  $800 \text{ мг}/\text{м}^2$  в течение 21 дня per os, 5-ФУ  $425 \text{ мг}/\text{м}^2$  120-часовая в/в инфузия.

**Результаты.** Программа комплексного лечения операбельного РПК с включением фторпиримидинов обладает приемлемым профилем токсичности и позволяет добиться III + IV степени лечебного патоморфоза (по шкале Г.А. Лавниковой, 1976; Dw orak, 1997) у 40% пациентов.

**Выводы.** Предварительная оценка эффективности различных фторпиримидинов показала их практическую идентичность по показателям токсичности и лечебного патоморфоза, что позволяет рекомендовать оральные фторпиримидины в связи с простотой приема для использования в схемах комплексного лечения операбельного РПК.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, предоперационная химиолучевая терапия, фторпиримидины, лечебный патоморфоз

**Fluoropyrimidynes in combined treatment of localized rectal cancer**

**Y.A. Barsukov, S.I. Tkachev, Z.Z. Mamedli, V.A. Aliyev, D.V. Kuzmichev, A.M. Pavlova, A.G. Malikhov, S.T. Mazurov**  
Department of oncoproctology,

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**The aim of the study is to investigate efficacy and toxicity of rectal cancer neoadjuvant chemoradiotherapy using fluoropyrimidines.**

**Subjects and methods.** A prospective randomized trial was launched since January 2011. 37 patients with T2–3N0–I localized rectal adenocarcinomas were included (4–15 cm above the anal verge). All patients underwent chemoradiotherapy during January 2011 – September 2011 at the department of proctology of N.N. Blokhin Cancer Research Center Combined treatment involved radiotherapy with 5 Gy up to a total dose of 25 Gy, local hyperthermia on days 3–5, metronidazole  $10 \text{ g}/\text{m}^2$  on days 3, 5. Patients were randomized to additionally

receive either capecitabine 2000 mg /m<sup>2</sup> per os on days 1–14, fluorafur 800 mg /m<sup>2</sup> per os on days 1–21, or fluorouracile 425 mg /m<sup>2</sup> in 120-hours infusion i. v.

**Results.** Combined treatment programme with fluoropyrimidines had acceptable toxicity and lead to 40 % grade III–IV tumor regression (Lavnikova 1976, Dworak 1997).

**Conclusions.** Comparative analysis of different fluoropyrimidines safety and efficacy showed identical toxicity profiles and tumor regression grades. Oral fluoropyrimidines can be recommended because of easy way of administration.

**Key words:** rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, fluoropyrimidines, tumor regression

Предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) с включением фторпиримидиновых соединений приобретает повышенный интерес в последние 10 лет в лечении резектабельного рака прямой кишки (РПК) II–III стадий.

Несмотря на то что предоперационная лучевая терапия (ЛТ) в монорежиме позволяет значительно улучшить локальный контроль, комбинация ЛТ с химиотерапией (ХТ) представляется перспективной как с точки зрения дальнейшего улучшения локального контроля и повышения частоты сфинктеросохраняющего лечения, так и с целью воздействия на отдаленное метастазирование.

Мировые стандарты лечения больных РПК за последние 10-летия изменились с использования послеоперационной ЛТ (для которой впервые была показана эффективность сочетания с ХТ 5-фторурацила (5-ФУ) [1–4]) у пациентов с Т3 и/или N+ стадиями до предоперационной ЛТ в настоящее время, а в некоторых странах — комбинации ЛТ с в/в введением 5-ФУ, болюсно, либо в виде продленной инфузии. Показано, что такая комбинация увеличивает частоту полного лечебного патоморфоза с 9 до 29 %, снижает частоту рецидивов с 17 до 3 % и увеличивает частоту сфинктеросохраняющего лечения до 75 % [5]. При этом токсичность ХЛТ увеличивается с 15 до 30 % [5]. Исследования последних лет доказывают, что добавление ХТ к ЛТ значительно повышает частоту полного лечебного патоморфоза, снижает частоту рецидивов и увеличивает частоту сфинктеросохраняющего лечения по сравнению с ЛТ в монорежиме.

Применение 5-ФУ в режиме продленной инфузии совместно с ЛТ предполагает достижение длительной экспозиции в опухолевой ткани необходимого уровня 5-ФУ, обеспечивая таким образом радиосенсибилизацию в опухолевых тканях [6, 7].

5-ФУ стал одним из первых агентов, продемонстрировавших повышение своей цитотоксической активности в сочетании с одновременным радиационным воздействием и радиосенсибилизирующие свойства (предклинические испытания Heidelberg et al., 1958). Пионерами широкого клинического применения комбинации 5-ФУ и облучения стали Byfield et al. (1982), показавшие синергизм этих лечебных методов с повышением эффективности в зависимости от времени действия 5-ФУ и его концентрации, что обосновало целесообразность проведения длительных

инфузий. Метаболизм и механизм действия препарата, синтезированного в 1957 г. Heidelberg, хорошо изучены. Основным недостатком 5-ФУ является быстрая катаболическая деградация под действием фермента дигидропиримидин-дегидрогеназы, который способен дезактивировать до 85 % дозы введенного 5-ФУ. Короткий период полураспада 5-ФУ в плазме крови (от 5 до 20 мин) не позволяет обеспечить достаточную экспозицию в клетках-мишениях при болюсном варианте введения и делает биодоступность препарата малопредсказуемой [8].

Определение оптимального способа назначения 5-ФУ при химиолучевом лечении в рандомизированном исследовании NCCTG 864751 показало, что предпочтительным является режим 225 мг/м<sup>2</sup> 5 раз в неделю в течение всего курса ЛТ (в сравнении с болюсным введением 500 мг/м<sup>2</sup> на протяжении 3 дней 1-й и 5-й недель облучения): это обеспечило увеличение безрецидивной ( $p = 0,01$ ) и общей выживаемости ( $p = 0,005$ ) на 10 % при 4-летнем периоде наблюдения пациентов [4].

Развитие технически удобных приспособлений для внутривенных инфузий, переносных инфузионных помп позволили перейти к проведению длительных 120-часовых введений 5-ФУ, более обоснованных с точки зрения фармакокинетики препарата и более эффективных в достижении объективного ответа. Длительные внутривенные инфузии 5-ФУ, большая эффективность которых доказана как в опытах *in vitro*, так и в рандомизированных клинических испытаниях, требуют наличия специального оборудования и со-пряжены с повышенным риском развития сосудистых осложнений вследствие длительного нахождения катетера в вене. Поэтому появление новых эффективных оральных фторпиримидинов позволяет онкологам оптимизировать методы комплексного лечения РПК.

Перспективными производными фторпиримидинов являются пероральные препараты фторафур (тегафур) и капецитабин.

Капецитабин — оральный фторпиримидин, превращающийся в активные метаболиты 5-ФУ непосредственно в тканях опухоли в результате каскадного действия 3 ферментов.

Три рандомизированных исследования I фазы определили максимально приемлемые дозы капецитабина для комбинации со стандартной ЛТ. Так, [9] отметил 31 % полных патологических регрессий опухо-

ли при назначении капецитабина из расчета 825 мг/м<sup>2</sup> в течение 1–14 и 22–35 дней предоперационной ЛТ при развитии у 7 % пациентов ладонно-подошвенного синдрома III степени, у 4 % — диареи III степени. Использование ежедневной дозы капецитабина более 1000 мг/м<sup>2</sup> сопровождалось значительным увеличением токсических реакций III–IV степени (главным образом диареи и ладонно-подошвенного синдрома) и при ежедневном приеме в течение всего курса ЛТ, и при использовании его 5 раз в нед на фоне облучения — пред- и послеоперационного [10, 11]. Рекомендуемая суточная доза капецитабина составляет 800–825 мг/м<sup>2</sup> при назначении с 1-го по 35-й день лучевого лечения.

Фторафур (Тегафур) [R,S-1—1(tetrahydrofuran-2-yl)-5-FU] представляет собой транспортную форму 5-ФУ. После приема внутрь превращение неактивного фторафура в активный метаболит (5-ФУ) осуществляется 2 путями. Первый реализуется в печени путем окисления при участии цитохрома P450. Второй — за счет внутриклеточной активации гидролиза фторафура под действием тимидинфосфорилазы (ТФ) и уридинфосфорилазы. Механизм образования 5-ФУ под действием ключевого фермента ТФ представляет наибольший интерес. Известно, что концентрация ТФ в опухоли существенно выше, чем в неизмененной ткани. Поэтому образование активного метаболита 5-ФУ происходит в значительно больших концентрациях именно в опухолевых клетках. Это обстоятельство должно определять низкую системную токсичность и высокую противоопухолевую активность фторафура. Образовавшийся 5-ФУ превращается в 5-фтордезоксиуридинмонофосфат, который ингибирует тимидилат синтетазу, что лежит в основе противоопухолевого эффекта. Фармакокинетика фторафура обеспечивает наличие постоянной невысокой концентрации 5-ФУ подобно таковой при длительной инфузии 5-ФУ [11]. Важной характеристикой фторафура является его эффективность, пероральное применение и незначительные побочные эффекты. Проведено сравнение режима клиники Мэйо и фторафура в рандомизированном исследовании у 237 больных с метастазами колоректального рака [12]. Частота достижения объективного эффекта и стабилизации болезни составила ≥4 мес и была достоверно ( $p = 0,001$ ) выше у больных, принимавших фторафур: 33,7 и 16; 42,7 и 39 % соответственно. Общая выживаемость была одинаковой (12,5 и 12,6 мес). Медиана времени до прогрессирования составила 6,3 и 6 мес. Отмечались побочные эффекты III–IV степени: нейтропения — 4,1 и 0 %, астения — 5 и 10,5 %, диарея — 14 и 18 %, стоматит — 7,4 и 6,1 %, тошнота — 0,8 и 3,5 %, рвота — 2,5 и 4,4 % (у больных 1-й и 2-й групп соответственно). Таким образом, было показано, что прием фторафура внутрь является альтернативой внутривенным введениям 5-ФУ и лейковорина при метастазах колоректального рака [13–18].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности различных фторпиримидинов в схемах комплексного лечения операбельного РПК.

### Материалы и методы

**Характеристика пациентов.** В исследование включались пациенты с верифицированной adenокарциномой прямой кишки с локализацией опухоли в пределах от 4 до 15 см от анального кольца и стадиями T2–3 и N0–1. Всего за период с января по сентябрь 2011 г. было пролечено 47 пациентов. Из них комбинацию с 5-ФУ получили 14 пациентов, с капецитабином — 16 и с фторафуром — 17.

**Стадирование.** Клиническое обследование включало общий осмотр, пальцевое исследование, общий и биохимический анализ крови, определение опухолевых маркеров РЭА и СА 19.9, компьютерную томографию (КТ) брюшной полости, магнитно-резонансную томографию (МРТ) малого таза, рентгенографию грудной клетки и эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ). Проктография и тотальная колоноскопия с биопсией и видеозаписью до начала лечения и перед операцией проводилась всем пациентам. Операция выполнялась 4 недели спустя окончания лечения. Распределение пациентов по стадиям представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям

TNM	Абс. число (%)	Стадия	Абс. число (%)
cT2N0	3 (6 %)	II	28 (60 %)
cT2NX	8 (17 %)		
cT3N0	7 (15 %)		
cT3NX	10 (21 %)		
cT2N1	5 (10,5 %)	III	19 (40 %)
cT3N1	14 (30 %)		
<i>Всего</i>	47 (100 %)		47 (100 %)

### Схема комплексного лечения

**Лучевая терапия.** Неоадьювантная ЛТ проводилась в 5-дневном режиме с разовой дозой 5 Гр до суммарной дозы 25 Гр. Поля облучения включали малый таз с зонами регионарного метастазирования.

**Химиотерапия.** Пациенты были рандомизированы на 3 группы для проведения неоадьювантной ХТ по следующим схемам: капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в течение 14 дней, фторафур 800 мг/м<sup>2</sup> в течение 21 дня, 5-ФУ 425 мг/м<sup>2</sup> 120-часовая в/в инфузия. ХТ начиналась с первого дня ЛТ.

**Гипертермия (ГТ).** Внутриполостная ГТ осуществлялась на аппаратах «Ялик» и «Яхта-4» на 3, 4 и 5-м сеансах предоперационной ЛТ в течении 60 мин при достижении температуры в опухоли 41–45 °С.

При невозможности проведения внутриполостной ГТ — опухолевый стеноз либо верхняя граница опухоли выше 10 см от анального кольца — проводилось наружная чрезкожная ГТ на аппарате «Synchrotherm».

**Электронно-акцепторное соединение метронидазол (МЗ).** Для непосредственной доставки радиосенсибилизирующих доз метронидазола к опухоли прямой кишки сотрудниками ООО НПО «Колетекс» (Москва) был разработан принципиально новый подход, который заключается во внутривектальном (*per rectum*) способе подведения МЗ в составе полимерной композиции (патент РФ № 2352359, 2009 г. «Способ создания композиции для доставки лекарственного

Таблица 2. Токсичность

Степени тяжести	0	I	II	III	IV
<b>Гастроинтестинальная токсичность</b>					
Диарея	Нет	2–3 р/сутки, слабое увеличение отделяемого из колostомы	До 4–6 р/сутки, стул несколько раз ночью, умеренное увеличение отделяемого	До 7–9 р/сутки, недержание, синдром мальабсорбции, значительное увеличение водянистого отделяемого	Стул чаще 10 р/сутки или обильная кровянистая диарея, обильный выход из колостомы, требующий парентерального питания обезвоживание.
Снижение аппетита	Нет	Слабое	Умеренное	Сильное	
Нарушение вкуса	Нет	Слабое	Умеренное	Сильное	
Боль в животе	Нет	Не требовала лечения	Контролируется аальгетиками	Контролируется наркотиками	Неконтролируемая боль
Проктит	Нет	Зуд в области ануса, геморрой	Тенезмы или изъязвления, купируемые медикаментозно	Тенезмы или изъязвления, не купируемые медикаментозно	Некроз слизистой. Геморрой и другие угрожающие жизни случаи
<b>Нейротоксичность</b>					
Тошнота	Нет	Ест умеренное количество пищи	Количество принимаемой пищи значительно уменьшено	Практически не ест, потеря веса	
Рвота	Нет	1 раз в сут	2–5 раз в сут	6–10 раз в сут	> 10 раз в сут, обезвоживание
<b>Гематологическая токсичность</b>					
Лейкоциты	> 4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	< 1,0
Тромбоциты	Верхний предел нормы (ВПН)	75,0 — норма	50,0–74,9	25,0–49,0	< 25,0
Гемоглобин	ВПН	10,0 — норма 100 — норма 6,2 — норма	8,0–10,0 80–100 4,95–6,2	6,5–7,9 65–79 4,0–4,9	< 6,5 < 65 < 4,0
Гранулоциты	> 2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
Лимфоциты	> 2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
Кожные проявления	0	1	3	4	
	Нет проявлений	Легкое воспаление, шелушение кожи	Тяжелое воспаление, кровоточивость раны при прикосновении, намокание раны вне складок кожи	Требуется стационарное лечение, ухудшение общего состояния	

препарата в полости организма при заболеваниях»). Состав полимерной композиции при следующих соотношениях ингредиентов масс-% содержит: МЗ — 12–22, альгинат натрия — 4–6, диметилсульфоксид — 2, воду дистиллированную — до 100.

Длительный контакт МЗ происходит за счет набухания и биодеструкции полимерной основы, определяемой как свойствами самого полимера, так и первоначальной вязкостью системы. Альгинат натрия, входящий в состав композиции, обеспечивает необходимую вязкость геля, удобную для длительного удержания его в полости прямой кишки, а содержащиеся микроэлементы (дериваты бурых морских водорослей) способствуют стиханию воспалительных явлений, снижают кровоточивость и ускоряют регенерацию тканей [19].

**Оперативное вмешательство.** Операция выполнялась в объеме брюшно-анальной резекции или низкой чрезбрюшной резекции с тотальной мезоректумэктомией.

**Токсичность.** Токсичность определялась по стандартам критериев токсичности Национального института рака США (NCI—CTC; v3.0, 2010), сводные данные о токсичности приведены в табл. 2.

**Лечебный патоморфоз.** Проводилось гистологическое исследование удаленных препаратов с изучением лечебного патоморфоза, в соответствии с критериями патоморфоза опухоли, описанными Г.А. Лавниковой (1976), Dworak (1997). В соответствии с данной классификацией принято выделять 4 степени лечебного патоморфоза в опухоли:

— I степень — сохраняется тот же тип гистологического строения опухоли и взаимоотношение между паренхимой и стромой, отмечается незначительный полиморфизм паренхиматозных элементов опухоли;

— II степень — 1/3 опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии. Отмечается очаговое исчезновение паренхимы и разрастание стромы, частично отсутствует эпителиальная выстилка в атипичных железах.

— III степень — 2/3 опухоли находится в состоянии некроза и дистрофии, паренхима опухоли — в виде единичных островков среди некроза и фиброза ткани, резкая анапазия и полиморфизм раковых клеток.

— IV степень — замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях — атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

**Методология исследования.** Изучение эффективности комплексного лечения РПК с включением фторопиримидинов проводилось в рамках проспективного рандомизированного исследования. Эффективность комплексного лечения (предоперационная термохимиолучевая терапия (ТХЛТ) с последующей операцией) изучалась на предмет токсичности и лечебного патоморфоза.

## Результаты

В целом предоперационная ТХЛТ с включением фторопиримидинов хорошо переносилась. Токсичность и ее встречаемость в различных группах представлена на рис. 1.

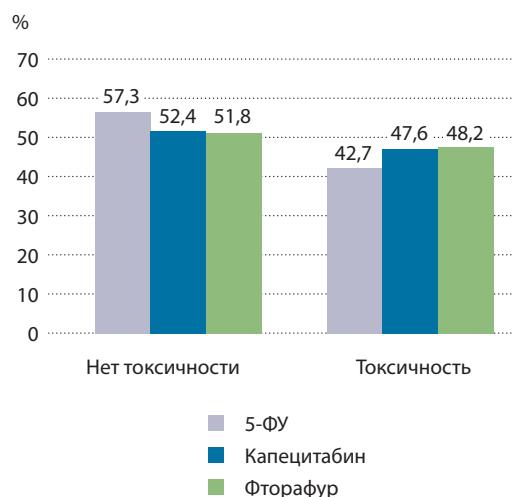


Рис. 1. Токсичность неоадъювантного лечения

Преобладала гастроинтестинальная токсичность (тошнота, диарея) (у 15 из 47 (32 %) пациентов, из них у 1 отмечались явления гастроинтестинальной токсичности I степени (7 %), у 5 (33 %) — II степени и у 9 (60 %) — III степени.

Нейротоксичность (общая слабость, рвота) отмечена у 4 пациентов (8,5 %) из них у 3 пациентов — II степени, у 1 — III степени.

Токсичности, потребовавшей отмены или прерывания лечения, отмечено не было. В табл. 3 показана частота встречаемости гастроинтестинальной и нейротоксичности в различных группах пациентов.

Таблица 3. Частота гастроинтестинальной и нейротоксичности в различных группах

	Гастроинтестинальная		Нейротоксичность	
	II	III	II	III
5-ФУ	9,1 %	—	9,1 %	—
Капецитабин	6,3 %	7,1 %	—	1,3 %
Фторафур	—	7,1 %	—	2,1 %

Гематологическая токсичность (II степень), проявившаяся лейкопенией, возникла у 3 больных (по 1 пациенту в каждой исследуемой группе).

**Лечебный патоморфоз.** Частота встречаемости III степени лечебного патоморфоза представлена на рис. 2.

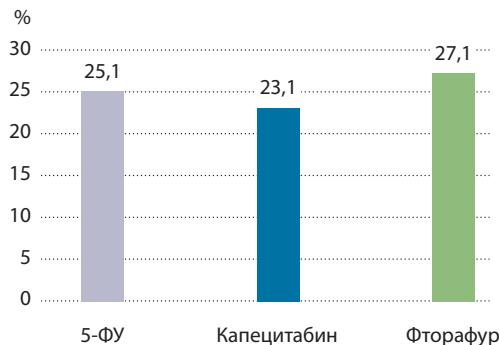


Рис. 2. Частота встречаемости III степени лечебного патоморфоза

IV степень лечебного патоморфоза встречалась 5 раз — 1 в группе с 5-ФУ (7%) и по 2 раза в группе с капецитабином (12,5%) и фторафуром (12%).

### Выводы

Проведенная предварительная оценка эффективности использования различных фторпиримидинов (5-ФУ, капецитабин, фторафур) в комплексной терапии РПК позволила установить:

- идентичность их по показателям токсичности,
- по лечебному патоморфозу.

Предварительная оценка эффективности различных фторпиримидинов показала их практическую идентичность по показателям токсичности и лечебного патоморфоза, что позволяет рекомендовать оральные фторпиримидины в связи с простотой приема для использования в схемах комплексного лечения операбельного РПК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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;324:709–15.
2. Fisher B., Wolmark N., Rockette H. et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21–29.
3. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992;10:549–57.
4. O'Connell M.J., Marterson J.A., Wieland H.S. et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative. *N Engl J Med* 1994;331:502–7.
5. Minsky B.D. Adjuvant therapy of rectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:540–4.
6. Byfield J.E., Calabro-Jones P., Klisak I. et al. Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human rumor cells in vitro to combined 5-fluorouracil or ftofatur and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1923–33.
7. Byfield J.E., Frankel S.S., Sharp T.R. et al. Phase I and pharmacologic study of 72-hours infused 5-fluorouracil and hyperfractionated cyclical radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:791–800.
8. Тюряева Е.И. Химиолучевое лечение рака прямой кишки. Практическая онкология 2008;1:31–8.
9. Kim J.C., Kim J.C., Cho M.J. et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:403–8.
10. Souglakos J., Androulakis N., Navroudis D. et al. Multicenter dose finding of concurrent capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment for operable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1284–7.
11. Dunst J., Reese T., Sutter T. et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3983–91.
12. Fernández-Martos C., Aparicio J., Bosch C. et al. Preoperative uracil, tegafur and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: A phase II multicenter study with 3 years' follow up. *J Clin Oncol* 2004;22:3016–22.
13. Au J.L., Sadee W. 5-fluorouracil concentration in human plasma following ftofatur administration. *Cancer Res* 1979; 39:4289–90.
14. Antilla M.I., Sotaniemi E.A., Kairaluoma M.I. et al. Pharmacokinetics of ftofatur after intravenous and oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983; 10:1505–13.
15. Byfield J.E., Hornbeck C.C., Frankel S.S. et al. Revelance of the pharmacology of oral tegafur as to its use as a 5-FU pro-drug. *Cancer Treat Rep* 1985;69:6445–652.
16. Ansfield F.J., Kallas G.J., Sigson J.P. Phase I–I studies of oral tegafur (ftofatur). *J Clin Oncol* 1983;1:107–10.
17. Hunter H.L., Browder H.P. Minimization of side effects with low daily dose, extend course tegafur (ftofatur) [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1980; 21:349.
18. Bedikian A.Y., Bodey G.P., Valdivielso M. et al. Phase I evaluation of oral tegafur. *Cancer Treat Rep* 1983;67:81–4.
19. Барсуков Ю.А. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием полирадиомодификации и системного цитотоксического компонента в схемах неоадьювантной лучевой терапии. Онкологическая колопроктология 2011;1:5–10.