

новообразований терминального отдела толстой кишки. Тез. докл. Всеросс. конф. «Радиобиологические основы лучевой терапии». М., 2005; с. 16.

14. Дрошнев 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. Конопляников А.Г., Успенский В.А. Использование электронакцепторных соединений в схемах лучевой 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 неoadъювантной 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 T2–3N0–1, аденокарциномой ампулярного отдела прямой кишки (4–15 см от анального кольца) получали комплексное лечение в отделении проктологии РОНЦ. Комплексная программа лечения состояла из неoadъювантной 5-дневной лучевой терапии (ЛТ) разовой дозой 5 Гр до суммарной дозы 25 Гр с 3-кратной локальной гипертермией и 2-кратного внутримышечного введения метронидазола (10 г/м²) в составе полимерной композиции. Все пациенты получали неoadъювантную химиотерапию, начиная с 1-го дня ЛТ. Пациенты были рандомизированы на 3 группы для проведения неoadъювантной химиотерапии по следующим схемам: капецитабин 2000 мг/м² в течение 14 дней per os, фторафур 800 мг/м² в течение 21 дня per os, 5-ФУ 425 мг/м² 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

Fluorpyrimidines 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 fluorpyrimidines.

Subjects and methods. A prospective randomized trial was launched since January 2011. 37 patients with T2–3N0–1 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 g/m² on days 3, 5. Patients were randomized to additionally

receive either capecitabine 2000 mg /m² per os on days 1–14, fluorafur 800 mg /m² per os on days 1–21, or fluorouracile 425 mg /m² in 120-hours infusion i. v.

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

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

Key words: rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, fluorpyrimidines, 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-мишенях при болюсном варианте введения и делает биодоступность препарата мало-предсказуемой [8].

Определение оптимального способа назначения 5-ФУ при химиолучевом лечении в рандомизированном исследовании NCCTG 864751 показало, что предпочтительным является режим 225 мг/м² 5 раз в нед в течение всего курса ЛТ (в сравнении с болюсным введением 500 мг/м² 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 сопряжены 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/м² 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/м² 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/м² при назначении с 1-го по 35-й день лучевого лечения.

Фторафур (Тегафур) [R,S-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-фтордезоксимуридинмонофосфат, 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 аденокарциномой 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 анализы крови, определение опухолевых маркеров РЭА и СА 19.9, компьютерную томографию (КТ) брюшной полости, магнитно-резонансную томографию (МРТ) малого таза, рентгенографию грудной клетки и эндоректальное 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 %)		
Всего	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/м² в течение 14 дней, фторафур 800 мг/м² в течение 21 дня, 5-ФУ 425 мг/м² 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 метронидазола (МЗ). Для непосредственной доставки радиосенсибилизирующих доз метронидазола к опухоли прямой кишки сотрудниками ООО НПО «Колетекс» (Москва) был разработан принципиально новый подход, который заключается во внутривидеальном (*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
Гастроинтестинальная токсичность					
Диарея	Нет	2–3 р/сутки, слабое увеличение отделяемого из колостомы	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 кровавая 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 анальгетиками	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
Нейротоксичность					
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
Гематологическая токсичность					
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 Нет проявлений	1 Легкое воспаление, шелушение кожи	3 Тяжелое воспаление, кровоточивость раны при прикосновении, намокание раны вне складок кожи	4 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 анаплазия 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 фторпиримидинов 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 фторпиримидинов хорошо переносилась. Токсичность и ее встречаемость в различных группах представлена на рис. 1.

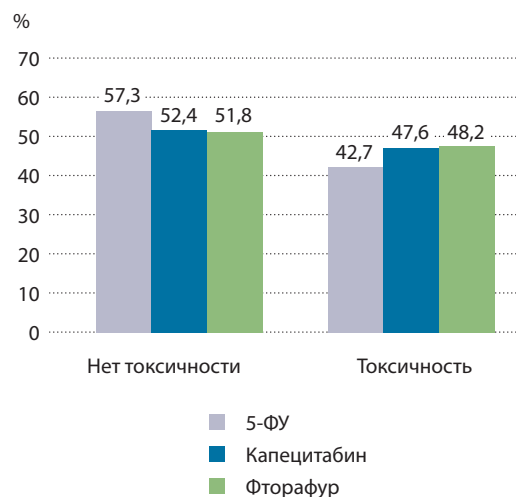


Рис. 1. Токсичность неoadъювантного лечения

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.

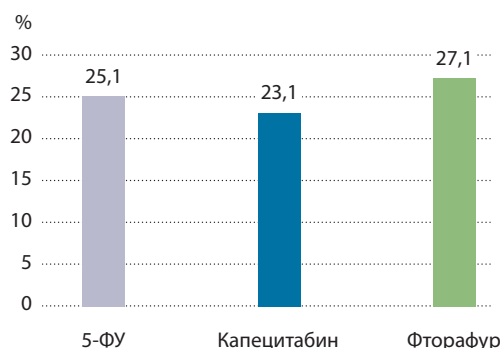


Рис. 2. Частота встречаемости III степени лечебного патоморфоза

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 protected-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 tumor cells in vitro to combined 5-fluorouracil or ftorafur 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. Тюреева 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 ftorafur administration. Cancer Res 1979;39:4289–90.
14. Antilla M.I., Sotaniemi E.A., Kairaluoma M.I. et al. Pharmacokinetics of ftorafur after intravenous and oral administration. Cancer Chemother Pharmacol 1983;10:1505–13.
15. Byfield J.E., Hornbeck C.C., Frankel S.S. et al. Relevance 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–II studies of oral tegafur (ftorafur). 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 (ftorafur) [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 неoadъювантной лучевой терапии. Онкологическая колопроктология 2011;1:5–10.