

ФГУ «НИИ онкологии
им.Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

ПРИНЦИПЫ И ОБОСНОВАНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

С.В.Канаев

*На сегодняшний день
использование
химиолучевого лечения
опухолей является
одним из перспективных
направлений
в клинической
онкологии*

Опухолевая гипоксия была отчетливо показана Thomlinson и Gray [19] при гистологическом исследовании аденокарциномы легкого у человека. Неограниченный рост опухолевых клеток ведет к удалению их от кровеносных сосудов на такое расстояние, когда клетки становятся гипоксическими, а затем и некротическими (рис.1).

Сосудистое снабжение нормальной ткани резко отличается от опухолевой (рис.2), где происходит как бы его дезорганизация, что способствует возникновению больших регионов гипоксических и некротических клеток.

Опухолевая гипоксия – основной фактор, который резко снижает эффективность радиотерапии из-за очень низкой чувствительности (рис.3) к ионизирующему излучению гипоксических клеток. Гипоксия [1] повышает геномную нестабильность, увеличивая частоту мутаций и как бы производя селекцию клеток, начинающих экспрессировать антиапоптотические белки, такие как мутированный p53, ведет к повышению метастатического потенциала опухоли [1].

С клинической точки зрения, выраженность гипоксии опухолевых клеток – фактор, достаточно точно предсказывающий величину выживаемости (рис.4) больных злокачественными новообразованиями, подвергающихся только лучевому лечению [6].

Основной недостаток фракционированной лучевой терапии состоит в том, что во время между фракциями опухолевые клетки продолжают размножаться. Режим фракционирования, при котором ежедневно к опухоли подводится одна разовая очаговая доза (РОД) 1,8-2,0 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 65-70 Гр за 6,5-7 недель называется конвенциональным (стандартным, обычным). Принимая во внимание недостатки такого ритма подведения радиационных нагрузок на опухоль, были разработаны так называемые нетрадиционные варианты фракционирования [2]:

- гиперфракционирование;
- ускоренное гиперфракционирование;
- квазигиперфракционирование;
- ускоренное фракционирование.

Большая заслуга в изучении подобных режимов фракционирования принадлежит профессору отделения радиационной онкологии M.D.Anderson Cancer Center К.К.Анг [2]. Основываясь на большом опыте использования их в клинике, он полагает, что, учитывая повышенный риск повреждения нормальных тканей, применение режимов нетрадиционного фракционирования в обычной клинической практике должно быть ограничено.

В то же время, клинический опыт свидетельствует о том, что наибольшего прогресса в терапии злокачественных опухолей удалось достигнуть благодаря сочетанию облучения и химиотерапии, т.е. химиолучевому лечению [5]. Это, прежде всего [18], касается мультиморфной глиобластомы, опухолей головы и шеи, рака пищевода, прямой кишки и анального канала, шейки матки и легкого. Оценка влияния различных лечебных подходов на количество погибших опухолевых клеток базируется на модели Tannock [17]. Согласно ей, наибольший результат достигается при сочетании облучения и химиотерапии. Так называемый терапевтический интервал в радиотерапии определяется, с одной стороны, необходимостью эрадикации опухоли, а с другой – тяжестью побочных эффектов со стороны здоровых тканей при данной лучевой нагрузке. Синергизм в клиническом понимании

означает ситуацию, в которой два терапевтических средства, когда они сочетаются, ведут к уничтожению большего числа опухолевых клеток, чем каждое из них в отдельности [5]. В этих случаях нередко применяется понятие радиосенсибилизации. Другими словами, нужна меньшая доза радиации, чтобы достигнуть уровня клеточной гибели, наблюдаемой при большей дозе облучения [5].

Фракционированное лучевое лечение опухолей связано с феноменом репопуляции [9]. Определенное количество поврежденных радиацией опухолевых клеток репарирует (репарация – узнавание и вырезание поврежденного участка с последующим ресинтезом ДНК по матрице интактной цепочки и восстановление непрерывности цепи) во время между фракциями и затем пролиферирует. Чтобы избежать этого, были предложены схемы нетрадиционного фракционирования. Однако на феномен репопуляции можно достаточно сильно повлиять, если использовать химиолучевое лечение.

Клинические наблюдения показывают, что 5-FU, митомидин С или цисплатин при химиолучевом лечении боль-

ных плоскоклеточным раком отчетливо уменьшают потенциал репопуляции раковых клеток. В частности, как установлено на ксенографтах [5], когда облучение осуществляется на трансплантируемых опухолях РОД 4,5 Гр (11 раз) и с целью уменьшения репопуляции в 16, 23, 30 и 37 дни дается в условиях гипоксии добавочная радиационная нагрузка, то если облучение идет без митомидина С нужно подводить 1,33 Гр в день, если же назначается митомидин С, то аналогичное уменьшение репопуляции происходит при дозе 0,68 Гр. Следовательно, несомненно, что митомидин С усиливает действие радиации путем задержки репопуляции.

Термин аддитивность нужен, чтобы описать ситуации, когда оба компонента (радиация и лекарственное средство) действуют независимыми друг от друга способами, но количество погибших клеток больше, чем ожидалось от расчетного эффекта их совместного применения [5].

Термин intra (sub)-additivity (защита) применяется тогда, когда лекарственный препарат при облучении уменьшает число погибших клеток [5].



Рис. 1. Особенности снабжения кислородом опухолевой ткани.

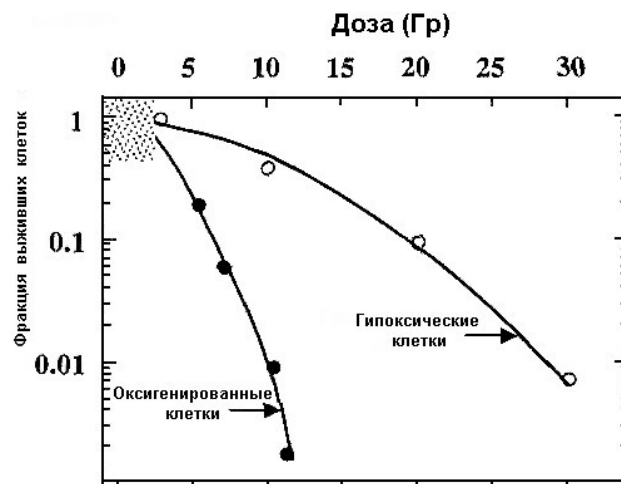


Рис. 3. Характеристика чувствительности к облучению оксигенированных и гипоксических клеток.

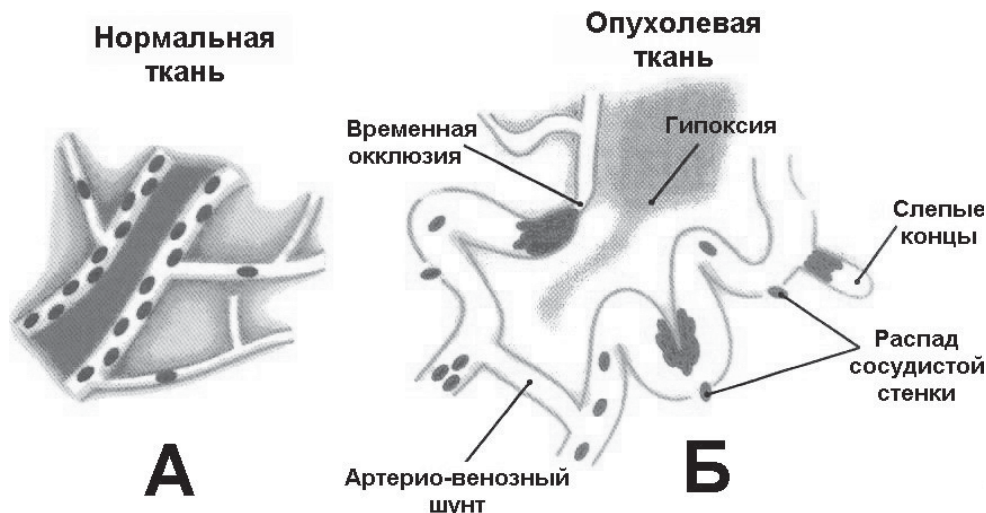


Рис. 2. Кровоснабжение в нормальной и опухолевой ткани. А – нормальная ткань; Б – опухолевая ткань.

Химиотерапия и радиация могут действовать на нескольких уровнях. В частности, концепция пространственного взаимодействия (рис.5) полагает, что химиотерапия и облучение могут действовать на опухоль в разных частях организма. В узком смысле это означает, что химиотерапия используется для уничтожения дистантных микроскопических метастазов, в то время как радиация действует непосредственно на первичную опухоль. Но все-таки более правильно говорить о комплексном пространственном взаимодействии: радиация влияет на первичную опухоль и уменьшает риск отдаленных метастазов. Химиотерапия увеличивает степень гибели клеток, вызванной радиацией в первичной опухоли, причем не только внутри радиационного объема, но улучшает и дистанционный контроль путем сокращения метастатического потенциала опухоли. Кроме того, сочетание радиации с химиотерапией увеличивает частоту локального контроля. В этом отношении задержка репопуляции радиочувствительных клеток и гибель гипоксических клеток, являющихся радиорезистентными, значительно увеличивают эффективность химиолучевого лечения.

Хорошо известно, что радиочувствительность клеток зависит от адекватности кислородного снабжения. В частности, в больших по размеру опухолях головы и шеи имеются большие области гипоксии и даже аноксии, что ведет к уменьшению радиочувствительности опухолевых клеток в этих областях. Предполагалось, что в сочетании с облучением химиотерапевтические препараты, которые способны к эрадикации гипоксических клеток, могут оказаться весьма эффективными, благодаря влиянию на ра-

диорезистентные гипоксические клетки [5]. Сравнивая эффекты нескольких цитостатиков в комбинации с радиацией на рост СЗН карциномы молочной железы, удалось установить, что циклофосамид, адриамицин и митомицин С оказывают наиболее значительное влияние на гипоксические клетки. В противоположность этому, блеомицин и цисплатин не имеют подобного выраженного эффекта на гибель гипоксических клеток [5]. Кроме того, было показано, что в ксенографтах кровотоков в опухоли увеличивается после назначения митомицина С. Испол-

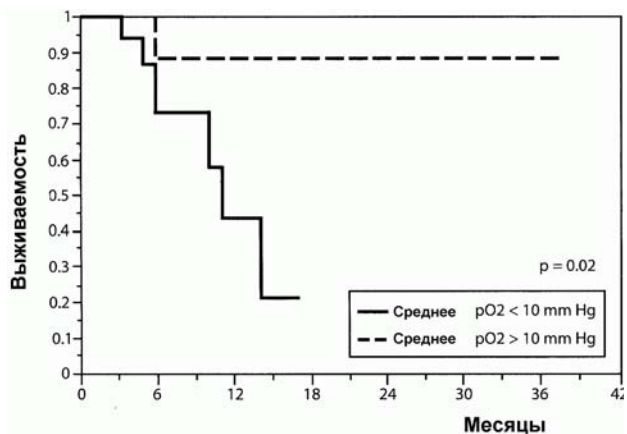
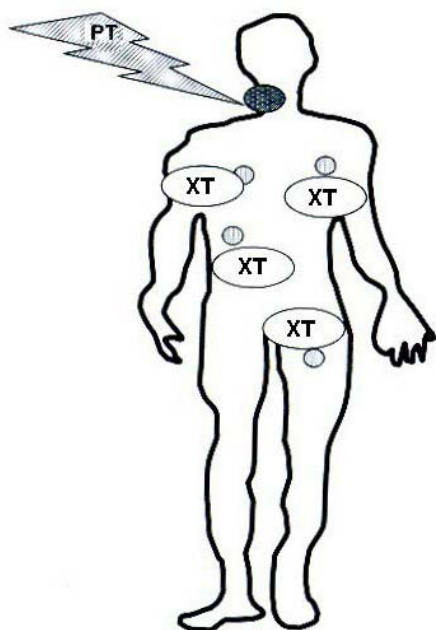


Рис. 4. Выживаемость пациентов, страдающих плоскоклеточным раком головы и шеи, получавших только лучевое лечение. Выживаемость при хорошо оксигенированных (пунктирная линия) и гипоксических (сплошная линия) опухолях.

Пространственное взаимодействие (классическое)



Пространственное взаимодействие (комплексное)

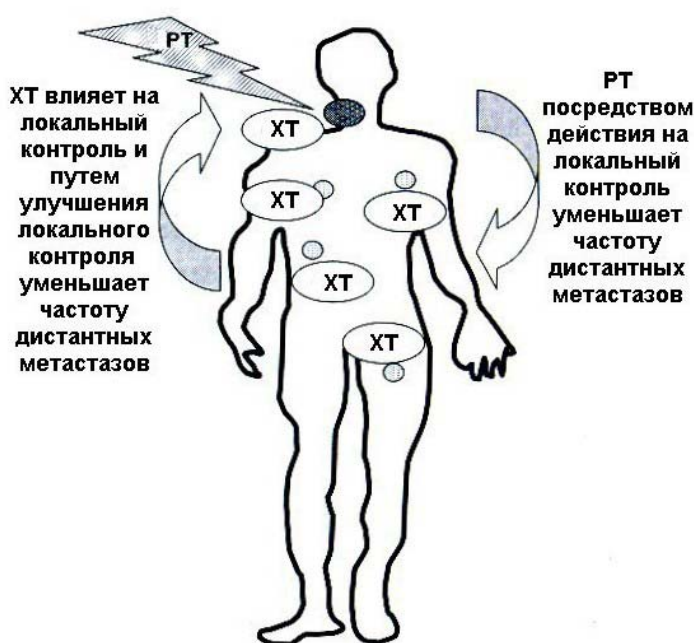


Рис. 5. Концепция пространственного взаимодействия химиотерапии и облучения. Обозначения: ХТ – химиотерапия; РТ – радиотерапия.

зую два различных типа плоскоклеточного рака, удалось продемонстрировать, что митомидин С в комбинации с радиацией ведет к увеличению гибели гипоксических клеток в ксенографтах. Однако сам по себе митомидин С не увеличивал гибели гипоксических клеток и не способствовал увеличению кровотока в опухоли [5]. При раке молочной железы паклитаксел значительно уменьшает давление внутритканевой жидкости и улучшает оксигенацию клеток. Из данных, полученных на МСА-4 ксенографтных системах, следует, что в определенной мере влияние паклитаксела на радиочувствительность осуществляется путем оптимизации оксигенации [5].

Механизмы влияния химиолучевого лечения на клеточном уровне показаны на рис.6: уменьшение репопуляции, гибель опухолевых клеток, усиление эрадикации гипоксических клеток, увеличение кровотока в опухоли, что способствует улучшению оксигенации, и, наконец, аккумуляция клеток в наиболее уязвимых для облучения фазах клеточного цикла.

Радиация вызывает нарушение синтеза ДНК путем разрыва как одной нити ДНК, так и двух. После облучения различные молекулярные системы вовлекаются в репарацию этих повреждений. Однонитивые разрывы быстро восстанавливаются, а разрывы двух нитей репарируют медленно или вообще не репарируют, что приводит в конечном счете к гибели клеток.

Таким образом, наиболее перспективны для химиолучевого лечения химиотерапевтические препараты, которые вызывают поражение ДНК или вступают в реакции, мешающие репарации ДНК.

Показано, что цисплатин и карбоплатин обладают задерживающим влиянием на системы репарации ДНК и

таким образом увеличивают клеточную гибель [4,15]. Этопозид, являющийся ингибитором топоизомеразы II, способствует разрыву двух нитей ДНК в основном во время S-фазы клеточного цикла. Комбинация цисплатина и этопозиды весьма перспективна для химиолучевого лечения [8]. 5-фторурацил, флударабин и гемцитабин активно влияют на систему ДНК, задерживая восстановление пораженных ДНК, вызванных радиацией, и репарацию ДНК.

Ряд антиметаболитов имеет отчетливое влияние на радиочувствительность клеток [7]. Так, активный антиметаболит урацила – 5-фторурацил превращается в

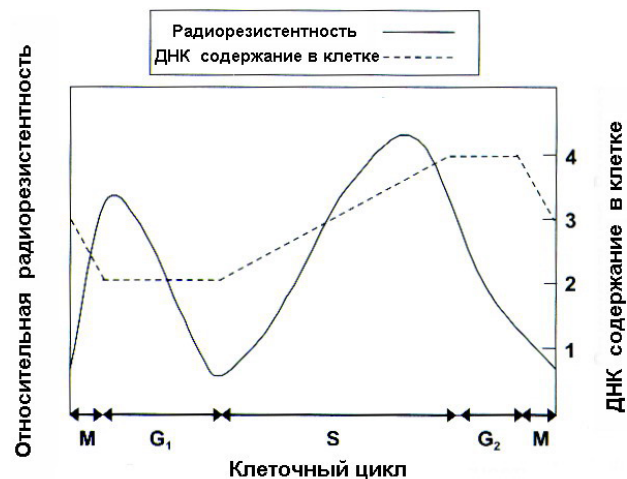


Рис. 7. Характеристика радиорезистентности в разных фазах клеточного цикла. Обозначения: М – митоз; G₁ – пресинтетический период; S – синтетический период; G₂ – премитотический период.



Рис. 6. Механизмы влияния химиолучевого лечения на клеточном уровне. Обозначения: РТ – радиотерапия; ХТ – химиотерапия.

5-фтордезоксифуридин, блокирующий активность тимидилатсинтетазы. В результате блокируется синтез тимидинмонофосфата из дезоксиуридинмонофосфата, а вместо тимидинтрифосфата, без которого невозможно построение ДНК, образуется фтордезоксифуридинтрифосфат. В итоге изменяется синтез новой ДНК, нарушается репликация (синтез ДНК – полимеразой новой нити ДНК по существующей нити ДНК) и репарация ДНК, а как конечный результат – наступает апоптоз. 5-FU особенно эффективен, когда он назначается в виде длительной непрерывной инфузии. 5-FU способствует аккумуляции клеток в S-фазе клеточного цикла [7].

Вполне понятно, что способностью повышать радиочувствительность обладает и капецетабин – антиметаболит цитидина. После его всасывания из желудочно-кишечного тракта и попадания в печень начинается ряд реакций, приводящих в конечном итоге к образованию 5-фторурацила. После перорального приема капецетабина содержание 5-фторурацила в опухоли в 20-30 раз превышает достигаемое при внутривенном введении 5-FU. Причем, после приема капецетабина концентрация 5-FU в плазме и нормальных тканях существенно меньше, чем в опухоли.

Другим антиметаболитом цитидина является гемцитабин. Он встраивается в молекулу ДНК после трехэтапного внутриклеточного фосфорилирования дезоксицитидинкиназой: гемцитабинмонофосфат, гемцитабиндифосфат и гемцитабинтрифосфат. Последний инкорпорируется в ДНК вместо физиологического цитидинтрифосфата, вызывая нарушение репликации и репарации ДНК. Важной особенностью гемцитабинтрифосфата служит то, что он входит в предпоследнее звено нити ДНК, что маскирует включение в нее модифицированного нуклеотида, поскольку затем идет нормальное нуклеотидное звено (замаскированное окончание спирали). В результате не может проявиться действие специального фермента, ответственного за распознавание и удаление поврежденного звена ДНК.

К радиосенсибилизаторам относят пеметрексед, который влияет сразу на три важнейших для клетки фермента – дигидрофолатредуктазу, тимидилатсинтетазу и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу.

Известно, что радиочувствительными (рис.7) являются две фазы клеточного цикла [7] М и G₂. Наиболее радиорезистентны клетки в S-фазе. Кроме того, клетки на границе G и S-фазы и в ранней S-фазе более радиочувствительны, чем в поздней S-фазе. Следовательно, модуляция клеточного цикла с помощью метаболитов является важным фактором коррекции радиочувствительности.

Гемцитабин обладает способностью задерживать клетки в ранней S-фазе и увеличивает количество радиочувствительных клеток путем их задержки на границе G₁/S-фазы [7]. Благодаря изложенному, происходит аккумуляция клеток в радиочувствительных фазах. Кроме того, 5-FU и гемцитабин делают радиочувствительными клетки и в S-фазе, тем самым меняя степень радиочувствительности в клеточном цикле [7].

В клинических исследованиях [18] было показано, что одновременное использование радиации и 5-FU улучшает локальный контроль и выживаемость при раке пищевода, прямой кишки и анального канала, головы и шеи, поджелудочной железы, шейки матки, желудка и мочевого пузыря. В настоящее время проводятся работы по сочетанному применению с радиацией капецетабина в комбинации с оксалиплатином или иринотоканом при раке прямой кишки [18]. Эффективность одновременного использования радиации [18], гемцитабина и паклитаксела исследуется при немелкоклеточном раке легкого, гемцитабина с одновременным облучением при раке мочевого пузыря.

К радиосенсибилизаторам, безусловно, относятся и таксаны. Основной механизм, с помощью которого таксаны действуют на радиочувствительность - аккумуляция клеток в G₂ и М фазах. Доцетаксел может не только задерживать клетки в G₂ и М-фазах, но он, кроме того, токсичен для радиорезистентных клеток S-фазы [13].



Рис. 8. Одно- и двунитевые разрывы двойной спирали ДНК.

Причем, таксаны могут понижать радиорезистентность как опухолей, чувствительных к таксанам, так и таксан-резистентных [14]. Кроме того, таксаны могут увеличивать радиочувствительность путем улучшения оксигенации опухолевых клеток [14].

Клинические исследования свидетельствуют о целесообразности использования таксанов одновременно с облучением при немелкоклеточном раке легкого, злокачественных новообразованиях головы и шеи, раке молочной железы и опухолях головного мозга [18].

Меняют радиочувствительность клетки и ингибиторы топоизомеразы I и топоизомеразы II [3]. Топоизомеразы – ядерные ферменты. Их функция заключается в том, чтобы раскрутить так называемую суперспираль ДНК. Суперспираль – это скрученная двойная спираль ДНК, необходимая для компактного расположения ДНК в ядре. Деление клетки без раскрутки суперспирали невозможно. Раскручивают же суперспираль топоизомеразы. В S-фазе топоизомераза I образует временный комплекс с одной из нитей ДНК, что и ведет к разрыву нити, т.е. возникает так называемый однонитевый разрыв ДНК (рис. 8). Затем комплекс топоизомеразы I – ДНК рассоединяется и разорванная нить ДНК с помощью ДНК полимераз становится способной к репликации.

Ингибитор топоизомеразы I камптотетин связывается с комплексом топоизомеразы I – ДНК, образуя как бы

тройной комплекс, который блокирует ферменты ДНК, обеспечивающие ее репарацию. Как следствие этого, восстановления разорванной нити ДНК не происходит. Причем, этот разрыв нити становится нерепарируемым. Клетки задерживаются в G₂ фазе и затем погибают [3]. Необходимо отметить, что в опухолевой ткани концентрация топоизомеразы I значительно превосходит таковую в нормальных тканях. Особенно высоко содержание топоизомеразы I в клетках рака толстой кишки и пищевода.

Ингибиторами топоизомеразы I кроме камптотетина являются иринотекан и топотекан. Особенностью топотекана является то, что он проникает через гематоэнцефалический барьер.

В принципе топоизомераза II выполняет те же функции, что и топоизомераза I, но топоизомераза II образует разрывы сразу в двух нитях ДНК. В отличие от топоизомеразы I содержание топоизомеразы II возрастает в начале G₂ и S фазы и резко падает в G₀/G₁ фазах [3]. Кроме того, ингибитор топоизомеразы II – этопозид в отличие от ингибиторов топоизомеразы I вызывает нерепарируемый разрыв [3] не в одной нити ДНК, а сразу в двух (рис.8), что и ведет к клеточной смерти путем апоптоза. Этопозид оказывает свое влияние на позднюю S и раннюю G₂ фазу. Он также нарушает переход клеток из S фазы в G₂.

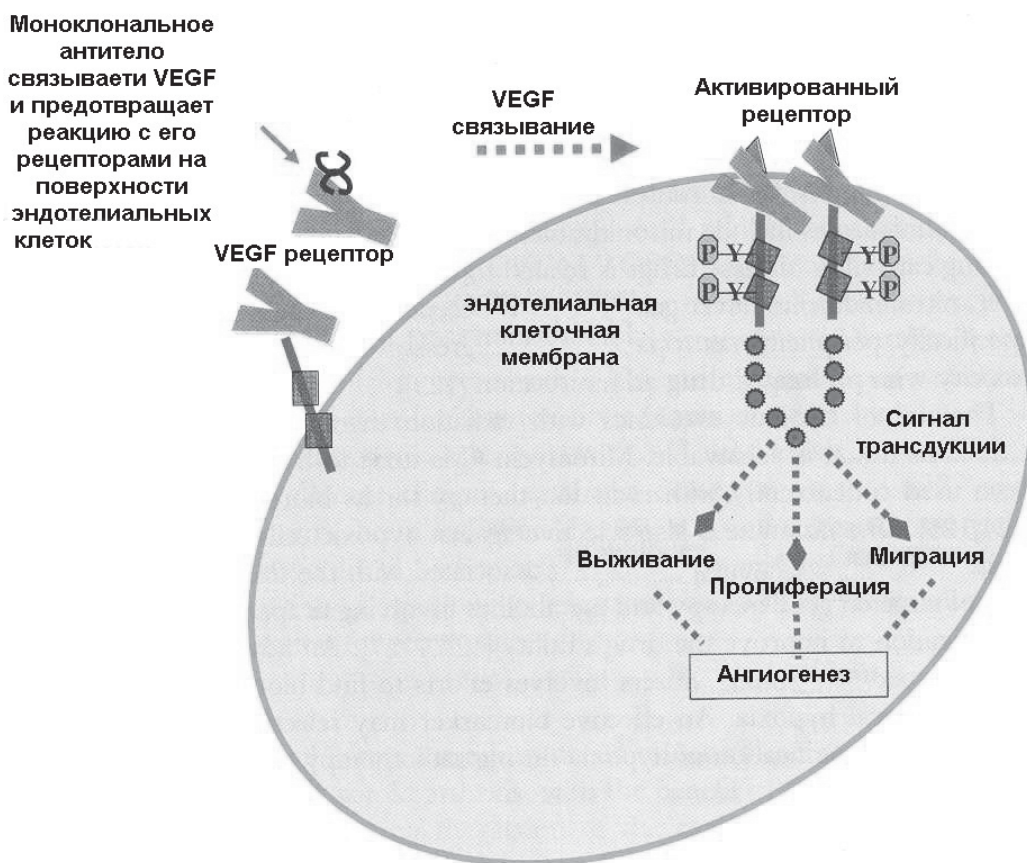


Рис. 9. Схема действия моноклональных антител к VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактору роста эндотелия сосудов.

Хорошо известно, что основной механизм действия ионизирующей радиации на клетки – повреждение нитей ДНК, т.е. появление разрыва как одной, так и двух нитей. Аналогичный тип действия характерен и для ингибиторов топоизомеразы. Поэтому их совместное использование с облучением вызывает большой интерес. Химиолучевое лечение [18] с применением капецетабина и иринотекана имеет место при раке прямой кишки, иринотекана и цисплатина у больных раком пищевода.

Комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) также относятся к соединениям, которые можно использовать одновременно с ионизирующей радиацией [16]. Цисплатин проходит через клеточную мембрану. Внутри клетки он реагирует с нуклеофильными участками в биомакромолекулах, что ведет к разнообразным повреждениям ДНК, нарушению ее синтеза и клеточной гибели. Свободные радикалы [18], вызываемые ионизирующей радиацией, увеличивают формирование токсичных дериватов цисплатина [16], что ведет к нарушению репарации ДНК.

Оксалиплатин подвергается в клетке биотрансформации с образованием положительно заряженного иона, который алкилирует ДНК, вызывая появление меж- и внутринитевых сшивок, нарушая синтез ДНК. Радиация увеличивает включение в клетку карбоплатина [16], причем этот эффект наиболее выражен в гипоксических клетках. Карбоплатин увеличивает число одностранных разрывов ДНК, вызванных радиацией. Если он используется одновременно с радиацией, то это вызывает увеличение числа погибших клеток [16]. Рост опухоли задерживается более эффективно, если имеет место сочетанное применение кар-

боплатина и радиации. Оксалиплатин, как радиосенсибилизатор, показывает синергичный эффект с 5-FU на опухолевых клетках толстой кишки человека [10].

В клинике цисплатин и этопозид совместно с радиацией используются [18] при мелкоклеточном и немелкоклеточном раке легкого, раке шейки матки. Оксалиплатин, 5-FU и облучение, оксалиплатин и облучение при раке прямой кишки.

В последнее время большая роль в терапии злокачественных опухолей отводится таргетным препаратам. Один из них представляет большой интерес для использования в химиолучевом лечении – бевацизумаб. Это – моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов (рис.9) – VEGF (vascular endothelial growth factor). Бевацизумаб блокирует образование ангиогенного сигнала. Он ингибирует связывание VEGF с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли. Очень важно, что бевацизумаб не увеличивает фракцию гипоксических клеток в опухоли [15]. Экспрессия VEGF стимулируется гипоксией [11]. Бевацизумаб потенцирует влияние радиации на опухоль в ксенографтах опухолей человека, он несомненно усиливает ответ опухоли на радиацию [12]. Не исключено, что одним из факторов, способствующих усилению действия бевацизумаба на опухоль, когда он используется совместно с радиацией, является нормализация сосудистого кровотока. В клинике планируются исследования по сочетанию бевацизумаба с облучением при раке прямой кишки и поджелудочной железы [18].

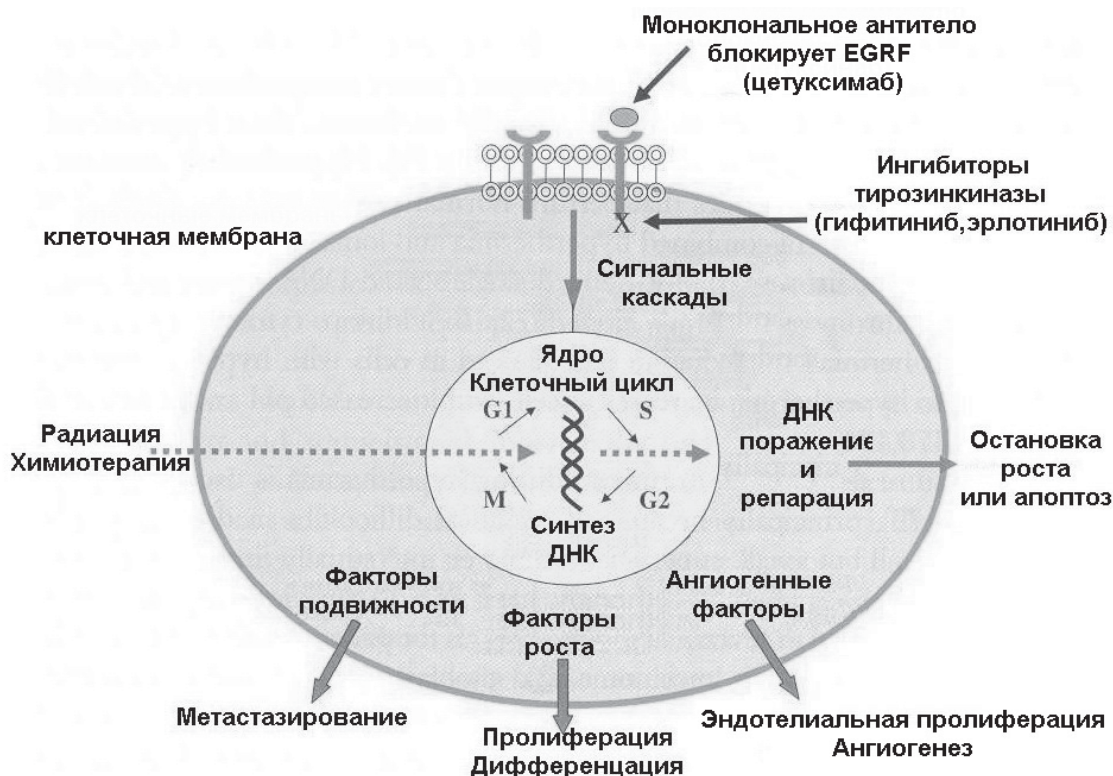


Рис.10. Схема действия моноклональных антител к EGFR (epidermal growth factor) – эпидермальному фактору роста и ингибиторов тирозинкиназы при химиолучевом лечении.

В настоящее время имеются и моноклональные антитела [11] к EGRF (epidermal growth factor) – эпидермальному фактору роста (рис. 10). Блокада его способна привести к повышению радиочувствительности. Это может происходить разными путями: задержка опухолевой репопуляции, репарации ДНК, изменений в клеточном цикле, способствующих повышению радиочувствительности, увеличение апоптоза, вызванного радиацией, задержка опухолевого ангиогенеза, влияние на миграцию кле-

ток и их инвазивную способность [11]. Ингибиторы EGRF усиливают противоопухолевую активность при комбинации с доксорубицином, цисплатином, паклитакселом, топотеканом и гемцитабином [11]. Цетуксимаб (моноклональное антитело к EGRF) повышает чувствительность к химиотерапии и ионизирующей радиации [8].

Таким образом, на сегодняшний день использование химиолучевого лечения опухолей является одним из перспективных направлений в клинической онкологии.

Литература

1. *Abn G-One and Brown J. Martin.* Combinations of Hypoxia-Targeting Compounds and Radiation-Activated Prodrugs with Ionizing Radiation / Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg. – 2006. – P.67-91.
2. *Ang K.K.* Fractionation Effects in Clinical Practice in Textbook of RADIATION ONCOLOGY. Ed. Leibel S.A., Phillips T.L, W.B. SAUNDERS COMPANI, Philadelphia. – 1998. – P.26-41.
3. *Bastasc M. and Hak Choy.* Combinations of Topoisomerase Inhibitors and Ionizing Radiation / Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg. – 2006. – P.53-66.
4. *Begg A.C.* Cisplatin and radiation: interaction probabilities and therapeutic possibilities // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1990. – Vol.19. – P.1183-1189.
5. *Belka C. et al.* Biological Basis of Combined Radio- and Chemotherapy / Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg. – 2006. – P.3-17.
6. *Brizel D.M., Sibley G.S., Prosnitz L.R., Scher R.L., Dewhirst M.W.* Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – Vol.38. – P.285-289.
7. *Harada H. et al.* Combinations of Antimetabolites and Ionizing Radiation / Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg. – 2006. – P.19-34.
8. *Harding J., Burtneess B.* Cetuximab: an epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody / Drugs Today (Bare). – 2005. – Vol.41. – P.107-127.
9. *Kim J.J., Tannock I.F.* Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure // Nat Rev Cancer. – 2005. – Vol.5. – P.516-525.
10. *Kjellstrom J., Kjellen E., Jobnsson A.* In vitro radiosensitization by oxaliplatin and 5-fluorouracil in a human colon cancer cell line // Acta Oncol. – 2005. – Vol.44. – P.687-693.
11. *Lammering G.* Combinations of Cytotoxic Drugs, Ionizing Radiation and EGFR Inhibitors / Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg. – 2006. – P.115-125.
12. *Li J., Huang S., Armstrong E.A. et al.* Angiogenesis and radiation response modulation after vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) blockade // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol.62. – P.1477-1485.
13. *Mason K.A.* Radiation interactions with taxanes, old and new // Radiat Res. – 2005. – Vol.163. – P.705-706.
14. *Milas L. et al.* Combinations of Taxanes and Ionizing Radiation / Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg. – 2006. – P.35-51.
15. *Nieder C. and Andratschke N.H.* Combinations of Cytotoxic Drugs, Ionizing Radiation and Angiogenesis Inhibitors / Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg. – 2006. – P.103-114.
16. *Nieder C. and Lordick F.* Combinations of Platinum Compounds and Ionizing Radiation / Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg. – 2006. – P.93-101.
17. *Tannock I.F.* Potential for therapeutic gain from com-bined-modality treatment // Front Radiat Ther Oncol. – 1992. – Vol.26. – P.1-15.
18. *Thomas C.T. et al.* Radiation Modifiers: Treatment overview and future investigations / Hematology/oncology clinics of North America. Ed. Kachnic Lisa A. et al., Saunders. – 2006. – P.119-139.
19. *Thomlinson R.H., Gray L.H.* The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy // Brit. J. Cancer. – 1955. – Vol.9. – P.539-549.