

Kojarzenie radioterapii i chemioterapii

Monika Rucińska

Katedra Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Olsztyn

Kojarzenie radioterapii i chemioterapii jest standardowym postępowaniem w radykalnym leczeniu wielu nowotworów. Celem radio-chemioterapii jest zwiększenie kontroli lokoregionalnej, zmniejszenie ryzyka rozwoju przerzutów odległych i wydłużenie czasu przeżycia chorych, a tym samym poprawa skuteczności leczenia przy mniej okaleczających terapiach. Równoczesowa radio-chemioterapia jest jednak bardziej toksyczna niż stosowanie każdej metody osobno lub sekwencyjnie. Konieczne są dalsze badania, aby zoptymalizować leczenie skojarzone. Nowe możliwości przynosi dołączanie leczenia celowanego i immunoterapii do klasycznej radio-chemioterapii.

Słowa kluczowe: radioterapia, chemioterapia, leczenie skojarzone

Historycznie pierwszą metodą leczenia nowotworów była chirurgia. Wprowadzenie do leczenia nowotworów promieniowania jonizującego dało możliwość łączenia tych dwóch metod. Przez kilka dziesięcioleci radioterapia, jako uzupełnienie chirurgii, wpływała na poprawę kontroli lokoregionalnej. Niestety, szereg czynników zależnych od guza i samego pacjenta ograniczał zarówno skuteczność samodzielnego leczenia operacyjnego i samodzielnej radioterapii, jak też połączenia tych metod. Wynika to m.in. z braku możliwości usunięcia zbyt dużej objętości tkanek oraz niemożności dostarczenia odpowiednio wysokiej dawki promieniowania do obszaru docelowego ze względu na zagrożenie trwałym uszkodzeniem tkanek zdrowych w okolicy guza. Brak możliwości skutecznej terapii przeciwnowotworowej tylko przy użyciu metod leczenia miejscowego związany jest też z występowaniem nacieków poza obszarem guza pierwotnego, przerzutów w narządach odległych oraz tzw. mikroprzerzutów. Pojawienie się idei multimodalnego leczenia onkologicznego z udziałem leczenia systemowego dało szansę na ominięcie ograniczeń, jakie niosą ze sobą chirurgia i radioterapia.

Obecnie kojarzenie radioterapii i chemioterapii jest standardowym postępowaniem w radykalnym leczeniu wielu nowotworów [1–3]. Celem radio-chemioterapii jest zwiększenie

kontroli lokoregionalnej, zmniejszenie ryzyka rozwoju przerzutów odległych i wydłużenie czasu przeżyci chorych – a tym samym poprawa skuteczności leczenia. Dodatkowo zakłada się, że dzięki kojarzeniu tych metod możliwe staje się leczenie mniej okaleczające, zachowanie narządów i ich funkcji [4, 5].

Po raz pierwszy radio-chemioterapię zastosowano w początku lat 50. ubiegłego wieku. Pierwszym cytotatykiem podawanym równocześnie z radioterapią był 5-fluorouracyl [6]. Przed końcem lat 50. XX wieku 5-fluorouracyl z powodzeniem stosowano w połączeniu z radioterapią w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego, raków szyjki macicy oraz raków regionu głowy i szyi [7].

Pierwotnie zakładano, że radioterapia i chemioterapia są niezależne pod względem efektywności i toksyczności. Teoretyczną podstawę kojarzenia radioterapii i chemioterapii opracowali w 1979 roku Steel i Peckham [8]. Przedstawili oni cztery potencjalne sposoby, dzięki którym terapia skojarzona może poprawić indeks terapeutyczny:

- współdziałanie przestrzenne,
- niezależna toksyczność,
- lepsza ochrona tkanek prawidłowych,
- lepsza odpowiedź guza na leczenie [4, 5, 8].

Jak cytować / How to cite:

Rucińska M. *Combined radiotherapy and chemotherapy*. NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 319–325.

Współdziałanie przestrzenne

Koncepcja współdziałania przestrzennego (*spatial cooperation*) zakłada, że radioterapia i chemioterapia działają całkowicie niezależnie. Radioterapia działa lokoregionalnie, czyli niszczy pierwotny guz nowotworowy, a terapia systemowa – głównie ogólnoustrojowo, czyli ukierunkowana jest na niszczenie mikroprzetrzutów. Właściwie do współdziałania przestrzennego interakcje pomiędzy chemioterapią i radioterapią nie są konieczne – radioterapia działa miejscowo, chemioterapia ogólnoustrojowo, a ich działanie się kumuluje. Przykładami takiego rozumienia korzyści z radio-chemioterapii jest sekwencyjna chemioterapia i radioterapia w raku piersi oraz napromienianie profilaktyczne mózgu po zakończeniu chemioterapii w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca.

Niezależna toksyczność

Pierwotnie Steel i Peckham [8] zakładali, że brak nakładania się toksyczności cytostatyków i promieniowania jonizującego pozwoli na efektywniejsze zabijanie komórek nowotworowych przy braku nasilenia toksyczności w stosunku do tkanek prawidłowych. Idea współdziałania przestrzennego zakładała właśnie niezależną toksyczność radioterapii i chemioterapii, a tym samym odpowiednią ochronę tkanek zdrowych i lepszą odpowiedź na leczenie przy równoczesnym zastosowaniu tych dwóch metod. Jednak w praktyce klinicznej nie udało się tego osiągnąć. Szybko udowodniono, że jednoczesne stosowanie chemioterapii i radioterapii zwiększa skutki uboczne leczenia. Toksyczność radioterapii i chemioterapii sumuje się, ponadto promieniowanie może powodować chemosensytyzację, a chemioterapia – radiosensytyzację [4]. Standardem jest unikanie bezpośredniego nakładania się toksyczności cytostatyków i radioterapii (np. metotreksatu z napromienianiem mózgu czy bleomycyny z napromienianiem płuc).

Lepsza ochrona tkanek prawidłowych

Inną ideą związaną z łączeniem chemioterapii z radioterapią zaproponowaną przez Steela i Peckhama [8] było działanie mające na celu zwiększoną ochronę zdrowych tkanek przed niekorzystnym wpływem promieniowania jonizującego (*radioprotective properties*). Nie udało się jednak zidentyfikować substancji chemicznych, które chroniłyby tkanki prawidłowe przed szkodliwym działaniem radioterapii, a tym samym wpływały na indeks terapeutyczny. Ograniczony sukces osiągnięto dzięki amifostynie – wykazano jedynie, że amifostyna zmniejsza ryzyko kserostomii w przypadku radioterapii nowotworów głowy i szyi [9].

Lepsza odpowiedź guza na leczenie

Nadal wydaje się, że dużą rolę w kojarzeniu chemioterapii z radioterapią ma efekt promienioczułającego działania niektórych cytostatyków (*radiation sensitization*), co zwiększa miejscową skuteczność działania promieniowania jonizującego. Lepsza kontrola lokoregionalna równocześnie z systemowym

działaniem cytostatyków może też zmniejszać przerzutowy potencjał choroby. Radioczułające działanie chemioterapii w stosunku do radioterapii sugeruje większą efektywność stosowania tych metod równocześnie niż sekwencyjnie [4, 5].

Radioterapia – poprzez mechanizm jonizacji – powoduje fizyczne i chemiczne zmiany w komórce – głównie w DNA. W teorii uwrażliwienie na promieniowanie uzyskuje się poprzez szereg interakcji:

- bezpośrednie zwiększenie wrażliwości komórek na radioterapię poprzez uszkodzenie DNA,
- hamowanie przyspieszonej repopulacji,
- hamowanie naprawy komórkowej,
- akumulację komórek w fazie wrażliwej na promieniowanie, lub
- eliminację komórek z fazy odpornej na promieniowanie,
- poprawę utlenowania komórek [4, 5, 10–12].

Uszkodzanie DNA

Radiobiologiczna zasada „radioczułacza” zakładała, że lek będzie nasilał popromienne uszkodzenia DNA. Jeżeli cząsteczka leku łączy się z DNA komórki nowotworowej lub sama powoduje uszkodzenie DNA, zwiększa tym samym podatność DNA na uszkodzenia powodowane promieniowaniem jonizującym. Przykładami tego typu leków są 5-fluorouracyl i cisplatyna.

Hamowanie przyspieszonej repopulacji

Gdy dochodzi do częściowej utraty komórek na skutek działania promieniowania jonizującego, pozostałe komórki nowotworowe odpowiadają przyspieszoną repopulacją. Leki cytostyczne, a nawet cytostatyczne, działają antyproliferacyjnie i stosowane równocześnie z napromienianiem mogą zapobiegać przyspieszonej repopulacji komórek nowotworowych pomiędzy poszczególnymi frakcjami radioterapii. Zwiększa to wrażliwość komórek guza na promieniowanie i podwyższa szansę miejscowego wyleczenia [13].

Hamowanie naprawy uszkodzeń

Komórki nowotworowe, które potrafią skutecznie naprawiać uszkodzenia DNA, wykazują znaczną odporność na działanie promieniowania. Dlatego związki, które zakłócają transdukcję sygnału naprawy uszkodzeń DNA, mogą zwiększyć działanie promieniowania poprzez hamowanie naprawy uszkodzeń subletalnych i potencjalnie letalnych. Niektóre chemioterapeutyki zaburzają biosyntezę nukleotydów – należą do nich na przykład 5-fluorouracyl, gemcytabina, metotreksat, etopozyd, cisplatyna. Dodatkowo, związki, które ingerują w cykl komórkowy, mogą pośrednio hamować naprawę DNA.

Wpływ na dystrybucję komórek w cyklu komórkowym

Najbardziej wrażliwe na promieniowanie jonizujące są komórki będące w fazie G2 i M cyklu komórkowego, a najmniej – w fazie S. Szereg chemioterapeutyków jest też fazowo specyficznych.

Skuteczność napromieniania zwiększają związki, które mogą akumulować komórki w fazach wrażliwych na promieniowanie i te, które mogą eliminować komórki z faz odpornych na promieniowanie. Taksany i analogi nukleozydów oraz zmodyfikowane pirymidyny wydają się działać właśnie w ten sposób [14, 15].

Poprawa utlenowania komórek

Guzy lite zawierają obszary komórek o niższym utlenowaniu. Hipoksja zmniejsza skuteczność radioterapii, ponieważ działa w głównej mierze przez powstawanie wolnych rodników. Dlatego leki, które zmniejszają hipoksję, mogą zwiększyć skuteczność promieniowania. Chemioterapia poprzez działanie cytotoksyczne może po prostu zmniejszać wielkość guza, a tym samym obniżyć ciśnienie śródmiąższowe i ułatwić przepływ tlenu do komórek. Ponadto śmierć szybko proliferujących komórek powoduje przybliżanie się niedotlenionych komórek do naczyń wolniej proliferujących [16]. Leki, takie jak związki nitroimidazolu, mogą naśladować/zastępować tlen w regionach niedotlenionych i zmniejszać niekorzystny efekt hipoksji [17].

Różna wrażliwość na leczenie poszczególnych klonów komórkowych

Nowszą koncepcją wyjaśniającą korzyści z radio-chemioterapii jest założenie, że radioterapia i chemioterapia niezależnie zabijają różne klony komórkowe [13]. Heterogenna natura guza nowotworowego może odpowiadać za to, że pewna część komórek nowotworowych jest odporna na promieniowanie, ale może okazać się wrażliwa na działanie równocześnie podawanego leku chemicznego. Przykładem takiego współdziałania jest zastosowanie cytotoksyn hipoksydycznych, np. tirapazaminy w leczeniu skojarzonym nowotworów głowy i szyi.

Przykłady cytostatyków zwiększających skuteczność radioterapii

Antymetabolity

5-fluorouracyl wpływa na dystrybucję komórek w cyklu komórkowym, działa na komórki w fazie S cyklu komórkowego, a więc odporne na promieniowanie, i powoduje reoksygenację niedotlenionych komórek [12, 15, 18]. Bardziej efektywne w trakcie radioterapii jest podawanie 5-fluorouracylu we wlewie ciągłym lub pod postacią preparatów doustnych niż w bolusie [19].

Leki alkilujące

Mitomycyna C hamuje syntezę DNA i RNA poprzez zakłócanie wiązań krzyżowych, głównie przy parach guaniny i cytozyny. Chociaż mitomycyna C nie jest specyficzna dla cyklu komórkowego, zatrzymuje komórki w fazie G2/M tego cyklu. W połączeniu z promieniowaniem, mitomycyna C działa jako radiocuczulacz komórek będących w hipoksji i zapobiega repopulacji [20–23].

Temozolomid uszkadza DNA poprzez metylację DNA w pozycji 0–6 guaniny. Metylacja ta uruchamia nieprawidłowy szlak naprawy DNA, co prowadzi do większej wrażliwości komórek na radioterapię i kieruje je na drogę apoptozy [24, 25]. Temozolomid hamuje repopulację komórek nowotworowych [12, 18].

Związki platyny

Cisplatyna utrwała uszkodzenia, do których dochodzi w DNA na skutek promieniowania jonizującego – zmiany (np. przerwanie nici DNA) potencjalnie naprawialne stają się letalnymi. Hamuje syntezę DNA i transkrypcję, hamuje naprawę popromiennych uszkodzeń DNA [12, 26–28]. Cisplatyna wykazuje aktywność zarówno w komórkach dobrze natlenionych, jak i hipoksyjnych [29]. Promieniowanie natomiast ułatwia przenikanie cisplatyny do komórek i tworzenie jej aktywnych metabolitów [30–32].

Leki działające na mikrotubule wrzeciona podziałowego

Alkaloidy vinka oddziałują na sam cykl komórkowy – powodują depolimeryzację mikrotubul i zakłócają działanie wrzeciona mitotycznego. Skutkiem tego jest zatrzymanie komórek we wrażliwej na radioterapię fazie M. Ponadto hamują naprawę uszkodzeń DNA wywołanych radioterapią [33].

Taksany stabilizują mikrotubule, co hamuje centrosomy. Prowadzi to do spowolnienia mitozy i kumulacji komórek w fazach G2 i M cyklu komórkowego [12, 33–35]. Taksany zmniejszają ciśnienie śródmiąższowe i dzięki temu umożliwiają lepsze dotlenienie komórek nowotworowych, przez co stają się one bardziej wrażliwe na radioterapię [12, 16, 34]. Indukują też apoptozę [12, 35].

Inhibitory topoizmerazy

Etopozyd i topotekan hamują naprawę popromiennych uszkodzeń DNA, zatrzymują komórki w fazie G2, przetwarzają pojedyncze pęknięcia nici DNA w podwójne [12, 36, 37].

Przykłady zastosowania radio-chemioterapii

Chemioterapia może być kojarzona z radioterapią na różne sposoby. Chemioterapię stosuje się jako leczenie indukcyjne lub uzupełniające, jako leczenie sekwencyjne/naprzemienne, lub jako – najbardziej skuteczne – leczenie równoczesowe z radioterapią.

Rak odbytu

W latach 70. XX wieku po raz pierwszy wykazano, że rak odbytu może być skutecznie leczony za pomocą radio-chemioterapii z wykorzystaniem 5-fluorouracylu i mitomycyny C bez udziału leczenia chirurgicznego [38]. Dwóch z trzech chorych leczonych 5-fluorouracylem, mitomycyną C i napromienianiem uzyskało całkowitą odpowiedź patologiczną, a czas wolny od progresji wyniósł 14 miesięcy [38]. Wyniki te zostały potwierdzone w kolejnych badaniach [39–42]. Badanie III fazy przeprowadzo-

ne przez EORTC wykazało, że radio-chemioterapia z użyciem 5-fluorouracylu i mitomycyny C w porównaniu z samodzielną radioterapią daje lepszą kontrolę miejscową i dłuższe przeżycia bez kolostomii [40]. W wieloletniej obserwacji notuje się zmniejszenie ryzyka śmierci z powodu raka odbytu i wydłużenie mediany przeżyć całkowitych (7,6 vs. 5,4 roku) [43]. Pacjenci otrzymujący 5-fluorouracyl i mitomycynę C znacznie rzadziej mają wykonywaną kolostomię, a 4-letnie przeżycia wolne od progresji są w tej grupie wyższe w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko 5-fluorouracylem (odpowiednio 73% i 51%) [44]. Równoczesowa radio-chemioterapia raka odbytu oparta na 5-fluorouracylu i mitomycynie C jest obecnie uznawana za postępowanie standardowe. Nowoczesne techniki radioterapii pozwalają na zmniejszenie toksyczności, nie przynoszą jednak poprawy przeżyć całkowitych [45].

Rak odbytnicy

Cztery duże badania wykazały, że dodanie chemioterapii do przedoperacyjnej radioterapii w raku odbytnicy w stadium klinicznego zaawansowania II i III zwiększa odsetek całkowitych odpowiedzi i kontroli miejscowej [46–50]. Przedoperacyjna radio-chemioterapia okazała się skuteczniejsza niż pooperacyjna w odniesieniu do kontroli miejscowej oraz zachowania zwieracza – i była mniej toksyczna [51]. Neoadjuwantowa radio-chemioterapia jest obecnie standardem leczenia miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.

Rak przełyku

Badanie RTOG (85–01) wykazało, że radioterapia w połączeniu z chemioterapią (5-fluorouracyl i cisplatyna) znacząco poprawia odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych (26% vs. 0%) [52, 53]. Potwierdziły to też nowsze badania [54, 55] i metaanaliza [56]. Przedoperacyjna radio-chemioterapia wpływa na poprawę wyników leczenia operacyjnego. Badanie CALGB 9781 wykazało, że pacjenci, którzy otrzymali neoadjuwantową radio-chemioterapię, mieli znacząco lepsze rokowanie (mediana przeżyć 54 vs. 21,6 miesiąca; 5-letnie przeżycia całkowite 39% vs. 16%) [57]. Podobne wyniki przyniosło badanie opublikowane przez van Hagena i wsp. (mediana przeżyć 49,4 vs. 24 miesiące; 5-letnie przeżycia całkowite 47% vs. 34%) [58]. Przedoperacyjna radio-chemioterapia znacząco zmniejsza ryzyko wznowy lokoregionalnej w stosunku do samodzielnej operacji (z 34% do 14%) [59]. Standardem leczenia miejscowo zaawansowanego raka przełyku jest obecnie leczenie chirurgiczne poprzedzone radio-chemioterapią lub samodzielną radio-chemioterapią (z użyciem cisplatyny z docetakselem lub paklitakselem).

Rak szyjki macicy

W dużym badaniu z randomizacją stwierdzono, że radio-chemioterapia oparta na cisplatinie zapewnia lepsze przeżycie wolne od choroby w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią, po której następuje radykalny zabieg chirurgiczny (77% vs. 69%) [60]. Wiele badań z randomizacją wykazało

lepszy odsetek przeżyć wolnych od choroby i przeżyć całkowitych w przypadku radio-chemioterapii w porównaniu z samodzielną radioterapią miejscowo zaawansowanych raków szyjki macicy [61–64]. W miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy radio-chemioterapia stała się leczeniem standardowym. Obecnie za najbardziej obiecujący schemat uważa się neoadjuwantową chemioterapię (karboplatyna/paklitaksel) z następową radio-chemioterapią [65, 66]. Chociaż stwierdzono, że radio-chemioterapia wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia toksyczności ze strony odbytnicy, pęcherza moczowego i pochwy w 3 miesiące po leczeniu, nie obserwowano już zwiększonej toksyczności po upływie 2 lat (oprócz powikłań ze strony pochwy) [60].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Trzy duże badania z randomizacją opublikowane w latach 90. XX wieku wykazały poprawę wyników leczenia miejscowo zaawansowanych niedrobnokomórkowych raków płuca przy zastosowaniu sekwencyjnej chemioterapii i radioterapii [67–69]. W przypadku sekwencyjnej radio-chemioterapii odnotowano wzrost 5-letniego przeżycia całkowitego z 5% do 10% [67, 70, 71]. Auperin i wsp. w 2010 [72] wykazali, że 5-letnie przeżycie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po jednoczesnej radio-chemioterapii jest o prawie 5% wyższe w porównaniu z leczeniem sekwencyjnym i wynosi 15%. Równoczesowa terapia niesie ze sobą większe ryzyko toksyczności ze strony przełyku i częstsze zapalenia płuc. Obecnie standardowym leczeniem miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (*non-small-cell lung cancer* – NSCLC) jest równoczesna chemioterapia na bazie platyny i radioterapia.

Rak pęcherza moczowego

Wykazano, że równoczesna radio-chemioterapia zapewnia lepsze przeżycie w porównaniu z radioterapią w przypadku inwazyjnego raka pęcherza moczowego z naciekiem mięśniówki [73]. Jednakże, w porównaniu z radykalną cystektomią, radio-chemioterapia cechuje się niższą medianą przeżyć całkowitych (32,8 vs. 36,1 miesiąca) [74, 75].

Nowotwory głowy i szyi

Pierwsze badanie, które wykazało zdecydowaną przewagę skojarzonego leczenia z użyciem 5-fluorouracylu i cisplatyny w porównaniu z samodzielną radioterapią, dotyczyło nowotworów nosowej części gardła (5-letnie przeżycie całkowite odpowiednio 67% i 37%) [76]. Przeprowadzono ponad 100 badań z randomizacją dotyczących radio-chemioterapii nowotworów głowy i szyi. Udowodniono bezwzględny wzrost 5-letnich przeżyć całkowitych o 6,5%, wydłużenie czasu do progresji i kontroli miejscowej oraz zwiększenie szansy zachowania narządów [77]. Lepsze wyniki daje radio-chemioterapia równoczesna niż sekwencyjna – zarówno jako jedyne leczenie, jak i jako leczenie pooperacyjne [78–80]. Standardową metodą

leczenia chorych na miejscowo zaawansowane raki głowy i szyi jest obecnie jednoczesna radio-chemioterapia oparta na cisplatynie. Leczenie to jest jednak obciążone nasilonymi wczesnymi i późnymi działaniami niepożądanymi.

Podsumowanie

Radio-chemioterapia przynosi znaczące korzyści w zakresie miejscowej kontroli choroby, oszczędzenia narządów i całkowitego przeżycia chorych na niektóre nowotwory.

Równoczesowa radio-chemioterapia jest jednak bardziej toksyczna niż stosowanie każdej metody osobno lub sekwencyjnie. Dotyczy to powikłań zarówno wczesnych jak i późnych i może niekorzystnie wpływać na jakość życia chorych. Konieczne są dalsze badania, aby zoptymalizować leczenie skojarzone. Dołączenie do radio-chemioterapii leczenia celowanego i immunoterapii zmienia obecnie standardy postępowania. Prowadzone są liczne badania w celu oceny skuteczności i ewentualnej toksyczności różnych kombinacji schematów.

Podstawowym warunkiem leczenia skojarzonego nowotworów jest odpowiednia diagnostyka, jej kompleksowa organizacja i podejmowanie decyzji terapeutycznych przez zespoły wielodyscyplinarne.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Monika Rucińska

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Collegium Medicum
Katedra Onkologii
al. Wojska Polskiego 37
10-277 Olsztyn
e-mail: m_rucinska@poczta.onet.pl

Otrzymano: 11 sierpnia 2022

Zaakceptowano: 24 sierpnia 2022

Piśmiennictwo

1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/.
2. <https://www.esmo.org/guidelines>.
3. <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines>.
4. Willey C, Yang EH, Bonner J. Interaction of Chemotherapy and Radiation. *Clinical Radiation Oncology*. 2016; 63–79.e4, doi: 10.1016/b978-0-323-24098-7.00004-6.
5. Rallis KS, Lai Yau THo, Sideris M. Chemoradiotherapy in Cancer Treatment: Rationale and Clinical Applications. *Anticancer Res*. 2021; 41(1): 1–7, doi: 10.21873/anticancer.14746, indexed in Pubmed: 33419794.
6. HEIDELBERGER C, CHAUDHURI NK, DANNEBERG P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*. 1957; 179(4561): 663–666, doi: 10.1038/179663a0, indexed in Pubmed: 13418758.
7. Rich TA, Shepard RC, Mosley ST. Four decades of continuing innovation with fluorouracil: current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22(11): 2214–2232, doi: 10.1200/JCO.2004.08.009, indexed in Pubmed: 15169811.
8. Steel GG, Peckham M. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: The concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979; 5(1): 85–91, doi: 10.1016/0360-3016(79)90044-0, indexed in Pubmed: 422420.
9. Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist*. 2007; 12(6): 738–747, doi: 10.1634/theoncologist.12-6-738, indexed in Pubmed: 17602063.

10. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm—general principles. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4(2): 86–100, doi: 10.1038/ncponc0714, indexed in Pubmed: 17259930.
11. Morgan MA, Parsels LA, Maybaum J, et al. Improving the efficacy of chemoradiation with targeted agents. *Cancer Discov*. 2014; 4(3): 280–291, doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0337, indexed in Pubmed: 24550033.
12. Bentzen SM, Harari PM, Bernier J. Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4(3): 172–180, doi: 10.1038/ncponc0744, indexed in Pubmed: 17327857.
13. CHOY H. Chemotherapy and irradiation interaction. *Seminars in Oncology*. 2003; 30(4 Suppl 9): 3–10, doi: 10.1016/s0093-7754(03)00268-9, indexed in Pubmed: 12908132.
14. Choy H, Rodriguez F, Koester S, et al. Investigation of taxol as a potential radiation sensitizer. *Cancer*. 1993; 71(11): 3774–3778, doi: 10.1002/1097-0142(19930601)71:11<3774::aid-cnrcr2820711147>3.0.co;2-0, indexed in Pubmed: 8098270.
15. McGinn CJ, Kinsella TJ. The experimental and clinical rationale for the use of S-phase-specific radiosensitizers to overcome tumor cell repopulation. *Semin Oncol*. 1992; 19(4 Suppl 11): 21–28, indexed in Pubmed: 1509278.
16. Milas L, Hunter N, Mason KA, et al. Tumor reoxygenation as a mechanism of taxol-induced enhancement of tumor radioresponse. *Acta Oncol*. 1995; 34(3): 409–412, doi: 10.3109/0284186950903999, indexed in Pubmed: 7779432.
17. Hentosh P. Induction and repair of DNA damage in gamma-irradiated human lymphoblasts: irradiation in the presence and absence of misonidazole. *Radiat Res*. 1988; 115(3): 436–447, indexed in Pubmed: 3262883.
18. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm—general principles. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4(2): 86–100, doi: 10.1038/ncponc0714, indexed in Pubmed: 17259930.
19. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994; 331(8): 502–507, doi: 10.1056/NEJM199408253310803, indexed in Pubmed: 8041415.
20. Heinrich MC, Hoatlin ME, Zigler AJ, et al. DNA cross-linked-induced G2/M arrest in group C Fanconi anemia lymphoblasts reflects normal checkpoint function. *Blood*. 1998; 91: 275–287, indexed in Pubmed: 9414295.
21. De Ridder M, Van Esch G, Engels B, et al. Hypoxic tumor cell radiosensitization: role of the iNOS/NO pathway. *Bull Cancer*. 2008; 95(3): 282–291, doi: 10.1684/bdc.2008.0592, indexed in Pubmed: 18390408.
22. Sugiyama K, Shimizu M, Akiyama T, et al. UCN-01 selectively enhances mitomycin C cytotoxicity in p53 defective cells which is mediated through S and/or G2 checkpoint abrogation. *International Journal of Cancer*. 2000; 85(5): 703–709, doi: 10.1002/(sici)1097-0215(20000301)85:5<703::aid-ijc17>3.0.co;2-7, indexed in Pubmed: 10699952.
23. Budach W, Paulsen F, Welz S, et al. Mitomycin C in combination with radiotherapy as a potent inhibitor of tumour cell repopulation in a human squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2002; 86(3): 470–476, doi: 10.1038/sj.bjc.6600081, indexed in Pubmed: 11875717.
24. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, et al. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J Clin Oncol*. 2007; 25(26): 4127–4136, doi: 10.1200/JCO.2007.11.8554, indexed in Pubmed: 17827463.
25. Palanichamy K, Chakravarti A. Combining drugs and radiotherapy: from the bench to the bedside. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22(6): 625–632, doi: 10.1097/WCO.0b013e3283327d33, indexed in Pubmed: 19770758.
26. Howle J, Gale G. CIS-dichlorodiammineplatinum (II). *Biochemical Pharmacology*. 1970; 19(10): 2757–2762, doi: 10.1016/0006-2952(70)90102-4.
27. Taylor D, Tew K, Jones J. Effects of cis-dichlorodiammine platinum (II) on DNA synthesis in kidney and other tissues of normal and tumour-bearing rats. *Eur J Cancer* (1965). 1976; 12(4): 249–254, doi: 10.1016/0014-2964(76)90103-1, indexed in Pubmed: 954790.
28. Corda Y, Job C, Anin MF, et al. Transcription by eucaryotic and pro-caryotic RNA polymerases of DNA modified at a d(GG) or a d(AG) site by the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II). *Biochemistry*. 1991; 30(1): 222–230, doi: 10.1021/bi00215a032, indexed in Pubmed: 1988023.
29. Vokes EE, Weichselbaum RR. Concomitant chemoradiotherapy: rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin*

- Oncol. 1990; 8(5): 911–934, doi: 10.1200/JCO.1990.8.5.911, indexed in Pubmed: 2185342.
30. Hennequin C, Favaudon V. Biological basis for chemo-radiotherapy interactions. *Eur J Cancer*. 2002; 38(2): 223–230, doi: 10.1016/s0959-8049(01)00360-4, indexed in Pubmed: 11803139.
 31. Amorino G, Freeman M, Carbone D, et al. Radiopotentiality by the oral platinum agent, JM216: role of repair inhibition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44(2): 399–405, doi: 10.1016/s0360-3016(99)00033-4, indexed in Pubmed: 10760436.
 32. Wilson GD, Bentzen SM, Harari PM. Biologic basis for combining drugs with radiation. *Semin Radiat Oncol*. 2006; 16(1): 2–9, doi: 10.1016/j.semradonc.2005.08.001, indexed in Pubmed: 16378901.
 33. Perez EA. Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. *Mol Cancer Ther*. 2009; 8(8): 2086–2095, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0366, indexed in Pubmed: 19671735.
 34. Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; 77(3): 1561–1565, doi: 10.1073/pnas.77.3.1561, indexed in Pubmed: 6103535.
 35. Creane M, Seymour CB, Colucci S, et al. Radiobiological effects of docetaxel (Taxotere): a potential radiation sensitizer. *Int J Radiat Biol*. 1999; 75(6): 731–737, doi: 10.1080/095530099140078, indexed in Pubmed: 10405003.
 36. Bristow RG, Hill RP. Molecular and cellular basis of radiotherapy. In: Tannock IF, Hill RP. ed. *The Basic Science of Oncology*. McGraw-Hill, Montreal 1991: 295–321.
 37. Lloyd RV, Duling DR, Rummyantseva GV, et al. Microsomal reduction of 3-amino-1,2,4-benzotriazine 1,4-dioxide to a free radical. *Mol Pharmacol*. 1991; 40(3): 440–445, indexed in Pubmed: 1654517.
 38. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974; 17(3): 354–356, doi: 10.1007/BF02586980, indexed in Pubmed: 4830803.
 39. Sischy B, Doggett RL, Krall JM, et al. Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: Interim report on Radiation Therapy Oncology Group study no. 8314. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81: 850–856.
 40. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997; 15(5): 2040–2049, doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.2040, indexed in Pubmed: 9164216.
 41. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012; 30(35): 4344–4351, doi: 10.1200/JCO.2012.43.8085, indexed in Pubmed: 23150707.
 42. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86(1): 27–33, doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.023, indexed in Pubmed: 23154075.
 43. Northover J, Glynn-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010; 102(7): 1123–1128, doi: 10.1038/sj.bjc.6605605, indexed in Pubmed: 20354531.
 44. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996; 14(9): 2527–2539, doi: 10.1200/JCO.1996.14.9.2527, indexed in Pubmed: 8823332.
 45. Prasad RN, Elson J, Kharofa J. The effect of dose escalation for large squamous cell carcinomas of the anal canal. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(10): 1314–1320, doi: 10.1007/s12094-018-1863-y, indexed in Pubmed: 29623585.
 46. Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, et al. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Cancer*. 1984; 53(9): 1811–1818, doi: 10.1002/1097-0142(19840501)53:9<1811::aid-cncr2820530902>3.0.co;2-h, indexed in Pubmed: 6423263.
 47. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(11): 1114–1123, doi: 10.1056/NEJMoa060829, indexed in Pubmed: 16971718.
 48. Bujko K, Nowacki MP, 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): 1215–1223, doi: 10.1002/bjs.5506, indexed in Pubmed: 16983741.
 49. Gérard JP, 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): 4620–4625, doi: 10.1200/JCO.2006.06.7629, indexed in Pubmed: 17008704.
 50. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009; 124(12): 2966–2972, doi: 10.1002/ijc.24247, indexed in Pubmed: 19253365.
 51. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(17): 1731–1740, doi: 10.1056/NEJMoa040694, indexed in Pubmed: 15496622.
 52. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992; 326(24): 1593–1598, doi: 10.1056/NEJM199206113262403, indexed in Pubmed: 1584260.
 53. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group*. *JAMA*. 1999; 281(17): 1623–1627, doi: 10.1001/jama.281.17.1623, indexed in Pubmed: 10235156.
 54. Hulshof MC, Geijsen ED, Rozema T, et al. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol*. 2021; 39(25): 2816–2824, doi: 10.1200/JCO.20.03697, indexed in Pubmed: 34101496.
 55. Crehange G, M'vondo C, Bertaut A, et al. Exclusive Chemoradiotherapy With or Without Radiation Dose Escalation in Esophageal Cancer: Multicenter Phase 2/3 Randomized Trial CONCORDE (PRODIGE-26). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2021; 111(3): S5, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.045.
 56. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1): CD002092, doi: 10.1002/14651858.CD002092.pub2, indexed in Pubmed: 16437440.
 57. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 2008; 26(7): 1086–1092, doi: 10.1200/JCO.2007.12.9593, indexed in Pubmed: 18309943.
 58. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJB, et al. CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(22): 2074–2084, doi: 10.1056/NEJMoa1112088, indexed in Pubmed: 22646630.
 59. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJB, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5): 385–391, doi: 10.1200/JCO.2013.51.2186, indexed in Pubmed: 24419108.
 60. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(16): 1548–1555, doi: 10.1200/JCO.2017.75.9985, indexed in Pubmed: 29432076.
 61. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1999; 17(5): 1339–1348, doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1339, indexed in Pubmed: 10334517.
 62. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340(15): 1144–1153, doi: 10.1056/NEJM199904153401502, indexed in Pubmed: 10202165.
 63. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy

- for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999; 340(15): 1154–1161, doi: 10.1056/NEJM199904153401503, indexed in Pubmed: 10202166.
64. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000; 18(8): 1606–1613, doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606, indexed in Pubmed: 10764420.
 65. McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer.* 2013; 108(12): 2464–2469, doi: 10.1038/bjc.2013.230, indexed in Pubmed: 23695016.
 66. Tripathi A, Rawat S. Comparative Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy Versus Definitive Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Carcinoma of Cervix. *J Obstet Gynaecol India.* 2019; 69(6): 546–552, doi: 10.1007/s13224-019-01236-0, indexed in Pubmed: 31844371.
 67. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1990; 323(14): 940–945, doi: 10.1056/NEJM199010043231403, indexed in Pubmed: 2169587.
 68. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(3): 198–205, doi: 10.1093/jnci/87.3.198, indexed in Pubmed: 7707407.
 69. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83(6): 417–423, doi: 10.1093/jnci/83.6.417, indexed in Pubmed: 1847977.
 70. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(6): CD002140, doi: 10.1002/14651858.CD002140.pub3, indexed in Pubmed: 20556756.
 71. Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4): CD002140, doi: 10.1002/14651858.CD002140.pub2, indexed in Pubmed: 15495029.
 72. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181–2190, doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543, indexed in Pubmed: 20351327.
 73. Ghate K, Brennan K, Karim S, et al. Concurrent chemoradiotherapy for bladder cancer: Practice patterns and outcomes in the general population. *Radiother Oncol.* 2018; 127(1): 136–142, doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.009, indexed in Pubmed: 29306498.
 74. Haque W, Verma V, Butler EB, et al. Radical Cystectomy Chemoradiation for Muscle-invasive Bladder Cancer: Impact of Treatment Facility and Sociodemographics. *Anticancer Res.* 2017; 37(10): 5603–5608, doi: 10.21873/anticancer.11994, indexed in Pubmed: 28982876.
 75. Ritch CR, Balise R, Prakash NS, et al. Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2018; 121(5): 745–751, doi: 10.1111/bju.14109, indexed in Pubmed: 29281848.
 76. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998; 16(4): 1310–1317, doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1310, indexed in Pubmed: 9552031.
 77. Pignon JP, Le Maître A, Maillard E, et al. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009; 92(1): 4–14, doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.014, indexed in Pubmed: 19446902.
 78. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(22): 2091–2098, doi: 10.1056/NEJMoa031317, indexed in Pubmed: 14645636.
 79. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(19): 1945–1952, doi: 10.1056/NEJMoa032641, indexed in Pubmed: 15128894.
 80. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004; 350(19): 1937–1944, doi: 10.1056/NEJMoa032646, indexed in Pubmed: 15128893.