

Актуальные аспекты применения карбоплатина в современной химиотерапии солидных опухолей

К. м. н. А.Ю. Мащелуева, М.Е. Абрамов

В настоящее время в современной онкологии используется широкий спектр противоопухолевых препаратов. Одним из наиболее важных и часто применяемых является карбоплатин.

История открытия и развития препаратов платины начинается в 1969 году, когда американский химик Розенберг, работая с опущенными в жидкость платиновыми электродами, увидел, что находящиеся в жидкости микроорганизмы перестали делиться. Анализ жидкости показал содержание в ней платиновой соли – давно известного химического соединения платины. Так появилась идея создания противоопухолевых препаратов на основе платины. Это направление особенно активно развивалось последние 20 лет, когда появились различные производные платины: цисплатин, циклоплатам, карбоплатин, оксалиплатин. Все эти препараты в настоящее время широко применяются в составе химиотерапии различных нозологических форм рака.

Препараты платины имеют общий механизм действия, основанный на образовании ковалентных связей с ДНК клеток, преимущественно с атомом азота в седьмом положении гуанина

и аденина. Одна молекула карбоплатина соединяется с двумя нуклеотидами, образуя шивку, обычно в пределах одной цепи ДНК (90%), реже – между цепями (5%). Это приводит к нарушению синтеза и функций ДНК. Цитотоксичность карбоплатина также обусловлена связыванием с белками ядра и цитоплазмы. Действие препарата не зависит от периода клеточного цикла [1]. Из наиболее часто встречающихся побочных эффектов карбоплатина можно отметить следующие. Со стороны органов желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота, боль в животе; со стороны сердечно-сосудистой системы и органов гемопозза – миелосупрессия (наиболее часто отмечается тромбоцитопения, реже – лейкопения, нейтропения, анемия); со стороны органов дыхания – одышка, бронхоспазм, кашель; со стороны органов мочеполовой системы – нарушение функции почек, со стороны кожных покровов в редких случаях возможно развитие алопеции и аллергической реакции в виде зуда и крапивницы; встречаются нарушения обмена веществ (гипомагниемия, гипокальциемия, изменение концентрации натрия, гипокалиемия, повышение активности щелочной фосфатазы, уровня АсАТ, креатинина, общего билирубина, снижение клиренса креатинина).

Со стороны нервной системы и органов чувств – периферическая полинейропатия, астения, судорожный синдром. Однако нужно отметить, что по сравнению с цисплатином нейротоксичность карбоплатина выражена в гораздо меньшей степени и встречается в 1–6% случаев. До недавнего времени стандартом химиотерапии рака яичников являлась комбинация цисплатина и циклофосфана, но по результатам дальнейших исследований было установлено, что комбинация таксанов и цисплатина превосходит первую по таким показателям, как увеличение частоты объективного эффекта (с 64% до 77%), медиана времени до прогрессирования опухоли (13 и 18 мес.) и общая выживаемость (24 и 38 мес. соответственно) [2]. Следующим этапом была замена цисплатина на карбоплатин ввиду выраженной нефро- и нейротоксичности, а также эметогенности первого. При сравнительном анализе было показано, что применение карбоплатина в сочетании с таксанами не ухудшало результаты лечения, но при этом наблюдалось снижение частоты и интенсивности токсических побочных эффектов [3, 4]. Равная эффективность карбоплатина и цисплатина при лечении эпителиальных опухолей яичников была под-



тверждена в нескольких рандомизированных исследованиях, таких как Alberts (342 больных), Ten Bokkel (339 больных), Edmondson (103 больных). В настоящее время «золотым стандартом» лекарственного лечения рака яичников считается применение таксола и карбоплатина. Расчет дозы карбоплатина с использованием формулы Калверта (AUC 5-7) позволяет проводить лечение с минимальной токсичностью и наибольшей эффективностью [5, 6]. Тем не менее поиски новых возможностей улучшения результатов терапии рака яичников продолжают. В исследовании GOG 182 изучалось влияние на результаты химиотерапии первой линии третьего препарата, добавленного в комбинацию паклитаксела и карбоплатина. Всего в исследование были включены 4312 больных эпителиальным раком яичников III-IV стадий после выполнения циторедуктивной операции (табл. 1). К такому же выводу пришли итальянские исследователи, которые в рандомизированном исследовании сравнили эффективность и токсичность комбинации карбоплатина и паклитаксела с комбинацией топотекан, карбоплатин и паклитаксел. Добавление топотекана не привело к удлинению периода времени до прогрессирования опухоли, но увеличило гематологическую токсичность терапии [8]. В Греции было проведено исследование, в котором добавляли доксорубин к комбинации цисплатина и паклитаксела. Контрольная группа получала паклитаксел и карбоплатин. Медиана продолжительности жизни составила 44 и 37 месяцев соответственно, разница статистически недостоверна. Что касается токсичности, то наблюдалось увеличение степени и длительности нейтропений. Был сделан вывод о том, что тройная комбинация не приводит к существенному улучшению результатов терапии больных опухолями яичника по сравнению со стандартной [9].

Таблица 1. Исследование GOG 182. Режимы химиотерапии

Группа 1 (контрольная) Паклитаксел 175 мг/м ² 3 часа каждые 3 недели x 8 курсов
Группа 2 Карбоплатин AUC x 5 1 день Паклитаксел 175 мг/м ² 3 часа 1 день Гемцитабин 800 мг/м ² 1 и 8 дни каждые 3 недели x 8 курсов
Группа 3 Карбоплатин AUC x 5 Паклитаксел 175 мг/м ² 3 часа Доксил 30 мг/м ² каждые 3 недели x 8 курсов
Группа 4 Карбоплатин AUC x 5 3 дня Топотекан 1,5 мг/м ² 1-3 дни каждые 3 недели x 4 курса затем Карбоплатин AUC x 6 Паклитаксел 175 мг/м ² 3 часа каждые 3 недели x 4 курса
Группа 5 Карбоплатин AUC x 6 8 дней Гемцитабин 1000 мг/м ² 1 и 8 дни каждые 3 недели x 4 курса затем Карбоплатин AUC x 6 Паклитаксел 175 мг/м ² 3 часа каждые 3 недели x 4 курса

Следующим шагом в направлении улучшения результатов химиотерапии рака яичников явились попытки добавления к стандарту «карбоплатин + паклитаксел» бевацизумаба – антитела к VEGF, ингибирующего ангиогенез сосудов опухоли. Так, в исследовании Cannistra et al. бевацизумаб в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели назначался больным с прогрессированием после лечения топотеканом и липосомальным доксорубицином. В исследование было включено 44 пациентки, из которых у 7 (16%) отмечен объективный эффект от назначения препарата. У 5 (11%) больных отмечена острая перфорация кишечника, еще у 4 (9%) – артериальная тромбоэмболия [10]. Эти данные свидетельствуют об эффективности такой тройной комбинации, однако описанные серьезные побочные эффекты существенно ограничивают возможность добавления бевацизумаба к терапии больных, ранее не получавших лечения. Таким образом, окончательно установлена ведущая роль комбинации карбоплатина и таксанов в терапии первой линии рака яичников. Несомненно, применение препаратов платины, в том числе Карбоплатина-Эбеве, остается принципиально важным при лечении рака яичников. Что касается более широкого использования карбоплатина, то можно рассмотреть его применение в лечении других видов онкопатологий. В частности, хорошие результаты получены при изучении комбинаций карбоплатина с другими препаратами в терапии немелкоклеточного рака легкого.

Комбинация производных платины и таксанов в настоящее время признана стандартом терапии первой линии немелкоклеточного рака легкого. Как правило, в комбинации с таксанами применяется цисплатин. Однако при проведении анализа результатов лечения 1489 больных, получавших химиотерапию с включением цисплатина, и 1479 больных, получавших карбоплатин, был сделан вывод, что больным диссеминированным НМРЛ, возможно назначение как цисплатина, так и карбоплатина. Частота объективного эффекта была достоверно выше в группе цисплатина – 30% и 24% соответственно. Одновременно с этим более высокая непосредственная эффективность цисплатина не привела к увеличению продолжительности жизни по сравнению с карбоплатином. При назначении цисплатина у больных чаще наблюдалась тошнота, рвота и признаки нефротоксичности, в то время как при назначении карбоплатина основным проявлением токсичности была только тромбоцитопения. Таким образом, можно сделать вывод о том, что включение в схему терапии диссеминированного НМРЛ карбоплатина не ухудшает отдаленные результаты, но обладает лучшей переносимостью, не оказывая отрицательного влияния на качество жизни пациентов [11, 12]. В другом исследовании, проведенном Eleni M. Karapanagiotou et al., обсуждалась комбинация карбоплатина и пеметрекседа в адъювантном лечении резектабельных больных со стадией IV,

Таблица 2. Предварительные результаты исследования GOG 182

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Время до прогрессирования	16,1 мес.	16,4 мес.	16,4 мес.	15,3 мес.	14,4 мес.
Продолжительность жизни	40 мес.	40,4 мес.	40,8 мес.	39,1 мес.	40,2 мес.
Нейтропения 4 ст.	59%	74%	69%	57%	56%
Тромбоцитопения 3–4 ст.	22%	61%	38%	36%	58%

II и IIIA немелкоклеточного рака легкого после хирургического лечения. Был выбран следующий режим терапии: карбоплатин AUC-5 + пеметрексед, дни 1 и 14-й с общей длительностью цикла 28 дней. Время до прогрессирования опухоли при такой схеме лечения составило 26 месяцев, с умеренной, вполне управляемой токсичностью. На основании этого был сделан вывод, что комбинация карбоплатина и пеметрекседа не уступает по эффективности другим режимам терапии, но имеет меньшую токсичность, что является предпосылкой для более широкого внедрения ее в практику [13]. Нельзя не отметить важность и актуальность обсуждения вопроса применения карбоплатина в терапии рака молочной железы. В ряде исследований было показано, что комбинация карбоплатина с трастузумабом и паклитакселом в первой линии HER2-положительного диссеминированного рака молочной железы имеет большую эффективность по сравнению с комбинацией трастузумаба и паклитаксела. При сравнении двух заданных режимов частота объективных ответов составила 53% в группе «трастузумаб + паклитаксел» и 62% – в группе «трастузумаб + паклитаксел + карбоплатин» соответственно [14].

Отдельного внимания заслуживает современная практика лечения тройного негативного рака молочной железы (ER, PR, HER2-отрицательный). Для таких пациентов единственным возможным вариантом лечения остается химиотерапия. К настоящему времени в литературе накоплены данные о том, что тройной негативный рак молочной железы имеет высокую чувствительность к платиновым агентам. Так, на ASCO 2007 были

доложены результаты применения комбинации «таксаны + карбоплатин» у больных с исходно имевшимися метастазами, а также рецидивами тройного негативного рака молочной железы. 57% больных имели частичный эффект терапии. Среднее время до прогрессирования опухоли составило 16 недель (диапазон от 4 до 28 недель). Эти данные свидетельствовали об эффективности карбоплатин-содержащих режимов химиотерапии в лечении тройного негативного рака молочной железы [15].

Хорошие результаты дал также еженедельный режим неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы с включением Карбоплатина-Эбеве при невозможности применения антрациклинов [16].

Интересные результаты были получены в ходе пилотного исследования по применению карбоплатина в комбинации с навельбином и интерлейкином-2 (IL-2). Известно, что меланома является опухолью, характеризующейся низкой чувствительностью к химиотерапии, а распространенная метастатическая болезнь имеет плохой прогноз. Существуют данные об эффективности препаратов платины и винкаалкалоидов в лечении диссеминированной меланомы. Предполагалось, что интерлейкин-2 увеличивает чувствительность опухоли к химиотерапии. В исследование были включены 22 пациента, 11 из них имели диссеминированную меланому кожи, 6 – меланому радужной оболочки глаза и 3 – метастазы меланомы без выявленного первичного очага. В результате лечения карбоплатином, винорельбином и интерлейкином-2 1 пациент имел частичный эффект, 9 пациентов – стабилиза-

цию болезни в среднем 6 месяцев (диапазон от 3 до 8,6 мес.). Среднее время до прогрессирования у всех пациентов было равно 1,8 мес. (диапазон 0,7–8,6 мес.), а медиана выживаемости составила 7,2 мес. (диапазон от 1,4 до 42 мес.). Токсичность терапии была умеренной, вполне управляемой и проявлялась в основном миелосупрессией. Был сделан вывод, что применение карбоплатин в сочетании с винорельбином и интерлейкином-2 может применяться в качестве химиотерапии второй линии у пациентов с прогрессированием опухоли после лечения дакарбазином [17].

Эффективность применения карбоплатина в монотерапии семиномы стадии IIА/В была также показана в исследовании Krege et al. В него было включено 108 больных с указанными стадиями заболевания. Все пациенты ранее не получали лечения по поводу семиномы. Лечение проводилось карбоплатином в дозе AUC 7 мг/мл мин каждые 4 недели в течение 3 циклов при стадии IIА (n = 51) или 4 циклов при стадии IIВ (n = 57). Пациенты, у которых размер остаточной опухоли после лечения составил более 3 см, по плану должны были подвергнуться хирургическому лечению. В результате были зарегистрированы: полный эффект у 88 пациентов (81%), частичная регрессия – у 17 (16%), у двух пациентов (2%) наблюдалась стабилизация болезни у одного (1%) – прогрессирование опухоли. В подавляющем большинстве случаев у пациентов была отмечена гематологическая токсичность III–IV степени, развитие тошноты и рвоты наблюдалось лишь в 10% случаев. Несмотря на то что прогрессирование заболевания было отмечено у 13% больных (все больные имели частичный

САНДОЗ ОНКОЛОГИЯ

Группа компаний «Новартис»

Компания Sandoz предлагает онкологические препараты EBEWE - европейские дженерики, качество и безопасность которых обеспечивается группой компаний Novartis.

- Европейское производство
- Удобные и экономичные флаконы
- Широкий ассортимент готовых к применению цитостатиков для химиотерапии

 **SANDOZ**

123317 г. Москва,
Пресненская набережная, д. 8,
строение 1, комплекс «Город столиц»,
8 этаж, ЗАО «Сандоз»

Рег. номера:
П N015197/01
ЛСР-009900/08
П N015975/01



эффект при проведении терапии карбоплатином, в последующем рецидив был отмечен в забрюшинных лимфатических узлах; период наблюдения в среднем – 28 мес), применение карбоплатина было признано достаточно эффективным и безопасным [18]. Хорошее соотношение эффективности и уровня токсичности карбоплатина в сочетании с гемцитабином было продемонстрировано в многоцентровом исследовании II фазы, в которое было включено 50 больных с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы. Режим лечения заключался во введении гемцитабина 800 мг/м² в 1 и 8-й дни и карбоплатина AUC-4 в 8-й день каждого трехнедельного цикла. В среднем больные получили 6 циклов лечения. Из 35 пациентов, у которых был получен ответ на лечение, 8 (17%) имели частичный эффект, у 15 (32%) и 12 (25%) наблюдались стабилизация и прогрессирование соответственно. При этом медиана времени до прогрессирования опухоли составила

4,4 месяца, медиана общей выживаемости – 7,4 месяца, однолетняя выживаемость – 28%. Токсичность режима терапии была незначительной и предсказуемой (8% анемии, 6% нейтропении и 13% тромбоцитопении). Однако необходимо отметить, что клинический эффект был заметно выражен уже после 2 циклов лечения и проявлялся в снижении интенсивности болевого синдрома (что позволило снизить дозу болеутоляющих препаратов), а также в увеличении массы тела. Учитывая изложенные данные, можно сделать вывод о целесообразности и эффективности применения карбоплатина, в том числе и Карбоплатина-Эбеве в комбинации с гемцитабином для лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы. При этом следует подчеркнуть – описанный режим лечения имеет приемлемый профиль токсичности, что принципиально важно для дальнейшего использования его в практике [19]. Высокую эффективность и

хорошую переносимость также демонстрирует карбоплатин в сочетании с паклитакселом в лечении больных раком пищевода [20], в той же комбинации – при лечении карциносаркомы матки [21], в сочетании с ралтитрекседом – в терапии метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи [22].

В онкоофтальмологической практике карбоплатин хорошо зарекомендовал себя в лечении ретинобластомы [23].

В заключение можно сказать, что опыт применения карбоплатина (как зарубежный, так и отечественный) достаточно велик, описанные исследования являются лишь некоторыми примерами успешных клинических испытаний. В дополнение отметим, что карбоплатин, в том числе и Карбоплатин-Эбеве как представитель «семейства» препаратов платины, в настоящее время широко и успешно применяется для лечения различных онкопатологий. Исследования по включению карбоплатина в состав новых терапевтических комбинаций продолжаются. ☺

Литература
→ 67 с.

С точностью до 90 %

По статистике, ежегодно в мире от рака простаты умирают 250 тысяч человек. Сегодня единственным тестом на определение этой формы рака является измерение уровня одного белка – простатического специфического антигена (ПСА), который вырабатывается иммунной системой в присутствии раковых клеток. Впрочем, уровень ПСА может увеличиться и по другим причинам, например, при доброкачественных опухолях этой железы. Исследователи из компании Oxford Gene Technology и ее дочерней фирмы Sense Proteomic Limited, представляя свой новый тест, уверены, что их разработка поможет существенно сократить количество дорогих и часто неоправданных биопсий и повысить шансы пациента на выживание.

Для борьбы с раковыми клетками иммунная система производит биомаркеры (следы белков и других биологических веществ), курсирующие в токе крови и стимулирующие производство аутоантител. Новый диагностический тест рака предстательной железы состоит из 15 таких биомаркеров.

«Аутоантитела могут возникнуть за много лет до появления каких-либо клинических симптомов. Поэтому использование этой технологии для массового обследования включает в себе большой потенциал», – говорит Джон Энсон, вице-президент Sense Proteomic.

Ученые разработали панель из более чем 900 белков и опробовали ее в предварительном эксперименте. Взяв образцы крови у 73 человек с раком простаты и 60 здоровых мужчин и пациентов с доброкачественными образованиями простаты, они

протестировали их по своей технологии. Новый тест не подвел исследователей, показав 90% точность!

«Тест на рак простаты отделяет людей с агрессивной формой заболевания от тех, у кого болезнь отсутствует или проходит в вялотекущей форме», – говорит Энсон. Следующим шагом, говорят ученые, станет тестирование 1 700 образцов крови на наличие протеинов для определения аутоантител к белкам.

Вероятность того, что тест выявит агрессивный рак простаты на ранних стадиях, увеличивая шансы пациента на выживание, по мнению ученых, высока. Немаловажно и то, что тест с использованием микропанели может определить мужчин с безболезненными или менее агрессивными формами рака простаты, избавив многих пациентов от биопсий на ПСА.

Источник: www.eurolab.ua

А.Ю. Мащелуева, М.Е. Абрамов

Актуальные аспекты применения Карбоплатина в современной химиотерапии солидных опухолей

1. *Chu E., V. DeVita T. Jr.* Chemotherapy drug manual. Jones and Bartlett Publishers. 2007.
2. *McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* 1996. № 334. P. 1-6.
3. *Ozols R.F., Bundy B.N., Fowler J. et al.* Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Trial (GOG 158). In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting. 1999. Atlanta, Georgia. Abstract 1373.
4. *Lokich J., Anderson N.* Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature // *Ann. Onc.* 1998. Vol. 9. P. 13-21.
5. *Alberts D.S., Green S., Hannigan E.V., et al.* // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10. P. 716-720.
6. *Swenerton K., Jeffrey J., Stuart G. et al* // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10. P. 718-722.
7. *Bookman M.A.* GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 256. Abstract 5002.
8. *Scarfone G., Scambia G., Raspagliesi F. et al.* A multicenter, randomized, phase III study comparing paclitaxel/carboplatin (PC) versus topotecan/paclitaxel/carboplatin (TPC) in patients with stage III (residual tumor > 1 cm after primary surgery) and IV ovarian cancer (OC) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 256. Abstract 5003.
9. *Aravantinos G., Fountzilas G., Kalofonos H.P.* Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for frontline chemotherapy of advanced ovarian carcinoma (AOC): A Hellenic Cooperative Oncology Group Study // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 274. Abstract 5074.
10. *Cannistra S.A., Matulonis U., Penson R. et al.* Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 257. Abstract 5006.
11. *Ardizzoni A., Tiseo M., Boni L. et al.* CISCA (cisplatin vs. carboplatin) meta-analysis: an individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 366. Abstract 7011.
12. *Treat J.A., Gonin R., Socinski M.A., Edelman M.J. et al.* A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer // *Ann. Onc.* 2010. Vol. 21. P. 540-547.
13. *Karapanagiotou E.M., Boura P.G. et al.* Carboplatin-Pemetrexed Adjuvant Chemotherapy in Resected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Phase II Study // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. P. 4297-4301.
14. *Perez E.A.* Carboplatin in Combination Therapy for Metastatic Breast Cancer // *Oncologist.* 2004. Vol. 9. P. 518-527.
15. *Chia J.W., Ang P., See H., Wong Z., Soh L., Yap Y., Wong N.* Triple-negative metastatic/recurrent breast cancer: Treatment with paclitaxel/carboplatin combination chemotherapy // *ASCO Meeting Abstracts.* 2007. Vol. 25. P. 1086.
16. *Chen X. S., Nie X.Q., Chen C.M., Wu J.Y., Wu J., Lu J.S., Shao Z.M., Shen Z.Z., Shen K.W.* Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *Ann. Onc.* 2010. Vol. 21. P. 961-967.
17. *Vuoristo M.S., Vihinen P., Skytta T., Tyynela K., Kellokumpu-Lehtinen P.* Carboplatin and Vinorelbine Combined with Subcutaneous Interleukin-2 in Metastatic Melanoma with Poor Prognosis // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. P. 1755-1759.
18. *Krege S., Boergermann C., Baschek R., Hinke A., Pottek T., Kliesch S., Dieckmann K.-P., Albers P., Knutzen B., Weinknecht S., Schmoll H.-J., Beyer J., Ruebben H.* Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) // *Ann. Onc.* 2006. Vol. 17. P. 276-280.
19. *Xiros N., Papacostas P., Economopoulos T., Samelis G., Efstathiou E., Kastritis E., Kalofonos H., Onyenadum A., Skarlos D., Bamias A., Gogas H., Bafaloukos D., Samantas E., Kosmidis P.* Carboplatin plus gemcitabine in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer: a phase II multicenter study by the Hellenic Cooperative Oncology Group // *Ann. Onc.* 2005. Vol. 16. P. 773-779.
20. *El-Rayes B.F., Shields A., Zalupski M., Heilbrun L.K., Jain V., Terry D., Ferris A., Philip P.A.* A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer // *Ann. Onc.* 2004. Vol. 15. P. 960-965.
21. *Matthew A. Powell, Virginia L. Filiaci, Rose P.G., Mannel R.S., Hanjani P., DeGeest K., Miller B.E., Susumu N., Ueland F.R.* Phase II Evaluation of Paclitaxel and Carboplatin in the Treatment of Carcinosarcoma of the Uterus: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 2727-2731.
22. *Galetta D., Giotta F. et al.* Carboplatin in Combination with Raltitrexed in Recurrent and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Multicentre Phase II Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale (G.O.I.M.) // *Anticancer Res.* 2005. Vol. 25. P. 4445-4449.
23. *Leng T., Cebulla C.M., Scheffler A.C., Murray T.G.* Focal periocular carboplatin chemotherapy avoids systemic chemotherapy for unilateral, progressive retinoblastoma // *Retina.* 2010. Vol. 30(4 Suppl). P. 66-8.

П.Ю. Поляков, О.А. Быченков, Н.Д. Олтаржевская

Направленное подведение радиосенсибилизатора метронидазола с помощью салфеток «Колетекс» при лучевой терапии больных раком кожи

1. Дарьялова С.Л., Поляков П.Ю., Киселева Е.С. и др. Метронидазол при лучевом лечении злокачественных новообразований // *Мед. радиология.* 1986. № 7. С. 6-13.
2. *Adams G.E., Dische S., Fowler J.F. et al.* Hypoxic cell sensitizers in radiotherapy // *Lancet.* 1976. № 1. С. 186-188.
3. Скоропад Ю.Д. Частота рецидивов рака кожи после лучевой терапии // *Мед. радиология.* 1980. № 8. С. 75-78.
4. Поляков П.Ю. Сравнительное изучение радиомодифицирующего эффекта гипербарической оксигенации, метронидазола и их сочетания при лучевом лечении больных раком языка, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1984. 246 с.