



ГУ МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
ООО НПО
«Текстильпрогресс»
Инженерной академии,
Москва

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

К. м. н. П.Ю. Поляков, к. м. н. О.А. Быченков, д. т. н., проф. Н.Д. Олтаржевская

Проблема повышения эффективности лучевой терапии, являющейся одним из ведущих методов лечения онкологических больных, не теряет своей актуальности и в настоящее время. Помимо чисто технического решения этой насущной проблемы за счет усовершенствования радиотерапевтической техники, в настоящее время большое внимание уделяется вопросам управления тканевой радиочувствительностью, т. е. расширению радиотерапевтического интервала за счет усиления радиочувствительности опухоли при максимальной сохранности нормальных тканей, окружающих опухоль.

Благодаря достижениям современной клинической радиобиологии в последнее время наметились 3 основных перспективных направления повышения эффективности лучевой терапии:

- использование нетрадиционных режимов фракционирования дозы;

- применение различных радиомодификаторов, в первую очередь радиосенсибилизаторов гипоксических клеток, а также радиопротекторов;

- комбинированное использование лучевой и химиотерапии.

Однако широкому внедрению в клиническую практику этих достижений препятствует ряд нерешенных проблем, связанных с разработкой новых способов подведения уже известных радиомодификаторов, повышающих их эффективность и снижающих побочное токсическое действие; разработкой оптимальных схем фракционирования дозы, способствующих усилению радиосенсибилизирующего действия; поиском новых перспективных радиомодификаторов; поиском эффективных сочетаний лучевой и химиотерапии; поиском достоверных и доступных в клинике критериев проспективного прогнозирования эффективности лучевого лечения.

По всем этим направлениям в радиологическом отделении МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского ведутся научные исследования. В настоящей статье представлены результаты разработки и применения нового способа радиомодификации на основе местного направленного подведения химических препаратов к опухоли и нормальным тканям, включенным в зону облучения.

В рамках Всесоюзной межведомственной программы «Модификатор» (1985 г.) было показано, что одним из реальных способов повышения эффективности лучевой терапии злокачественных опухолей является использование метронидазола (МЗ) – радиосенсибилизатора гипоксических клеток опухоли, не уступающего по эффективности ГБО: коэффициент повышения эффективности лучевой терапии для ГБО и МЗ составляет соответственно 1,87 и 1,77 [1].

Широкому применению МЗ в клинической практике препятствует его плохая растворимость и как следствие недостаточная для оказания высокого радиосенсибилизирующего эффекта концентрация препарата в опухоли, а также высокое побочное токсическое действие при пероральном способе введения.

Эти обстоятельства побудили нас к необходимости усовершенствования способов подведения уже известных радиомодификаторов (радиосенсибилизаторов и радиопротекторов), повышающих их эффективность и снижающих побочное токсическое действие. В этой связи наиболее перспективным представляется использование местных методов их направленного подведения к опухоли или окружающим ее нормальным тканям, попадающим в облучаемый объем.



Цель исследования

Повышение эффективности лучевой терапии на основе разработки и внедрения в практику нового способа радиомодификации за счет направленного подведения МЗ в качестве радиосенсибилизатора.

Материал и методы

С целью повышения концентрации МЗ в опухоли и преодоления его токсического эффекта нами разработана новая методика радиосенсибилизации за счет местного подведения препарата к опухоли в виде аппликатора. В основу положен разработанный в ООО НПО «Текстильпрогресс» способ получения текстильных материалов с заданными лечебными свойствами. Он позволяет наносить на текстильные материалы практически любые лекарственные препараты, в том числе такие малорастворимые, как МЗ, в концентрациях, недостижимых другими методами. МОНИКИ совместно с ООО НПО «Текстильпрогресс» разработаны и получены текстильные аппликаторы, содержащие МЗ в высокой концентрации – до 20 мкг/см². Под названием салфеток «Колетекс-М» эти изделия разрешены к клиническому применению Минздравом соцразвития РФ и выпускается серийно. Особенностью новой лекарственной формы является пролонгированный дозированный выход препарата в ткани в течение 1–3 суток.

Исследование концентрации МЗ показало (рис. 1), что через 1 сутки после наложения аппликатора она составляла в опухоли в среднем 688 мкг/г, что почти втрое превышает таковую при оральном способе введения (243 мкг/г) и не уступает прямому внутриопухолевому введению (559 мкг/г), существенным недостатком которого является быстрый выход препарата из тканей. При этом в сыворотке крови определялись только следы препарата, что позволило полностью избежать побочного токсического действия. Через 3 суток средняя концентрация МЗ в опухоли составляла 274 мкг/г, что дает основание рассчитывать на выраженный радиосенсибилизирующий эффект (по радиобиологическим предпосылкам для его достижения концентрация МЗ должна быть не ниже 100–150 мкг/г [1, 2].

Изучение радиосенсибилизирующего эффекта при аппликационном применении МЗ проведено на модели злокачественных новообразований кожи (ЗНК). В исследовании включено 465 больных с базальноклеточным (БКР) и плоскоклеточным раком (ПКР) кожи Т2–3N0M0 в возрасте от 37 до 83 лет. Морфологически БК рак кожи выявлен у 361 (77,6%), ПК – у 104 (22,4%) больных. У 75,9% больных БК раком кожи первичная опухоль соответствовала символу Т2, у 24,1% – Т3. У всех больных ПК раком кожи первичная опухоль расценивалась как Т3.

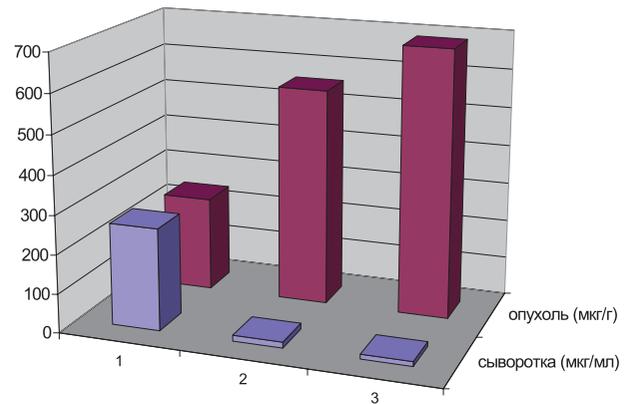


Рис. 1. Концентрация метронидазола в опухоли и сыворотке крови в зависимости от способа введения. 1 – пероральный; 2 – внутриопухолевый; 3 – аппликационный

Как при БКР, так и при ПКР преобладала клинически наиболее неблагоприятная инфильтративно-язвенная форма роста опухоли – 86,7% и 76,3%.

Известно, что радиосенсибилизирующий эффект хорошо изученных в клинике сенсибилизаторов гипоксических клеток, таких как МЗ, реализуется только при применении небольшого числа укрупненных фракций. Поэтому в нашем исследовании были разработаны и применены новые нетрадиционные схемы фракционирования дозы, а именно, динамическое фракционирование, характеризующееся сочетанным использованием укрупненных и сниженных фракций.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения

Морфология опухоли	Распространенность опухоли	Метод лечения	Число больных	Метод лечения	Число больных
БК рак	Т2 (2–4 см)	БРТ + МЗ (1 подгруппа)	97 (44,9%)	БРТ	59 (40,7%)
БК рак	Т2 (4–5 см)	Сочетанная ЛТ + МЗ (2 подгруппа)	76 (35,2%)	Сочетанная ЛТ	42 (28,9%)
БК рак	Т3	ДГТ + МЗ (2 группа)	43 (19,9%)	ДГТ	44 (30,4%)
Всего:			216 (100%)		145 (100%)
ПК рак	Т3	ДГТ + МЗ (3 группа)	57 (100%)	ДГТ	47 (100%)
ИТОГО:	465 100%		273 62,9%		192 37,1%

При лучевой терапии (ЛТ) в сочетании с МЗ и применялись дистанционная гамматерапия (ДГТ), близкофокусная рентгенотерапия (БРТ) и сочетанная лучевая терапия с использованием нетрадиционных режимов фракционирования в суммарных очаговых дозах, изоэффективных 72–73 Гр.

При БРТ в сочетании с МЗ проводили первые 6 укрупненных фракций по 5 гр., при ДГТ – 3 укрупненные фракции по 4 Гр в начале каждой половины расщепленного курса (всего 6 фракций);

при ДГТ в качестве первого этапа сочетанной лучевой терапии – 3 укрупненные фракции по 4 Гр.

Салфетку с МЗ накладывали на поверхность опухоли с захватом 1,5–2 см нормальной кожи за 1 сутки до начала лучевого лечения. В соответствии с задачами исследования все 465 больных ЗНК были разделены на 3 группы, при этом, учитывая известную зависимость эффекта радиосенсибилизации гипоксических клеток от размера опухоли, мы разделили больных БКР кожи Т2 на подгруппы, в одну из которых вошли

пациенты с наибольшим размером опухоли – от 2 до 4 см, а в другую – от 4 до 5 см.

273 больным лучевое лечение проводилось с применением аппликаций с метронидазолом, 192 больным контрольной группы – без него (таблица 1).

Эффективность использования МЗ в качестве радиосенсибилизатора при лучевой терапии рака кожи оценивалась по непосредственным результатам лечения, количеству рецидивов и переносимости лечения, степени выраженности лучевых реакций.

Таблица 2. Характеристика местных лучевых реакций кожи в зависимости от метода и условий облучения (близкофокусная рентгенотерапия)

Условия облучения	Число больных	Выраженность лучевой реакции	
		Сухой эпидермит	Влажный эпидермит
БРТ + МЗ	97	67 (69,1±4,7%)	30 (30,9±4,7%)
БРТ	59	35 (59,3±6,4%)	24 (40,7±6,4%)
Всего:	156 (100%)	102 (65,4±3,8%)	54 (34,6±3,8%)

Таблица 3. Характеристика местных лучевых реакций кожи в зависимости от метода и условий облучения (сочетанная лучевая и дистанционная гамма-терапия)

Условия облучения	Число больных	Выраженность лучевой реакции			
		I половина курса		II половина курса	
		Эритема	Сухой эпидермит	Эритема	Сухой эпидермит
Сочетанная ЛТ + МЗ	76	76 (100%)	51 (67,1%)	25 (32,9%)	25 (32,9%)
Сочетанная ЛТ	42	42 (100%)	–	27 (64,3%)	15 (35,7%)
ДГТ + МЗ	100	100 (100%)	–	74 (74,0%)	26 (26%)
ДГТ	91	91 (100%)	–	64 (70,3%)	27 (29,7%)
Всего:	309 (100%)	309 (100%)	–	216 (69,9%)	93 (31,1%)

Таблица 4. Непосредственные результаты лечения рака кожи в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения

Морфология опухоли	Распространенность опухоли	Метод лечения, число больных	Непосредственная излеченность	Метод лечения, число больных	Непосредственная излеченность
БК рак	T2 (2–4 см)	БРТ + МЗ 97	94,8 ± 2,2% 92	БРТ 59	89,8 ± 3,9%* 53
БК рак	T2 (4–5 см)	Сочетанная ЛТ + МЗ 76	88,2 ± 3,7%* 67	Сочет. ЛТ 42	73,2 ± 6,9%* 30
БК рак	T3	ДГТ + МЗ 43	88,4 ± 4,8%* 38	ДГТ 44	70,5 ± 6,8%* 31
Всего:	216		91,2 ± 1,9%* 197	145	78,6 ± 3,4%* 114
ПК рак	T3	ДГТ + МЗ 57	85,9 ± 4,6%* 49	ДГТ 47	66,0 ± 6,9%* 31
Всего:	273		90,1 ± 1,9%* 246	192	75,5 ± 3,1%* 145
Итого:	465 (100%)		391		84,1% ± 1,7

* – различие статистически достоверно



Полученные результаты и их обсуждение

Все три примененных методики лучевой терапии ЗНК в сочетании с МЗ удовлетворительно переносились больными, при этом не отмечено усиления частоты и степени выраженности местных лучевых реакций (таблицы 2, 3) и проявления побочного токсического действия МЗ.

При близкофокусной рентгенотерапии БК рака кожи в сочетании с МЗ намечается тенденция к уменьшению степени выраженности лучевых реакций за счет уменьшения числа больных с влажным эпидермитом, что можно объяснить еще и противовоспалительным действием этого препарата, но это различие недостоверно ($p > 0,1$).

Непосредственные результаты лечения представлены в таблице 4. Результаты лучевого лечения БКР кожи Т2–Т3 в сочетании с МЗ выявили явную зависимость его радиомодифицирующего эффекта от размеров опухоли. При БРТ больных с БКР кожи Т2 с размером опухоли менее 4 см получены одинаково высокие непосредственные результаты независимо от применения МЗ: $94,8 \pm 2,2\%$ и $89,8 \pm 3,9\%$. При сочетанной лучевой терапии БКР кожи Т2 с размером опухоли от 4 до 5 см за счет использования МЗ удалось статистически достоверно повы-

сить показатель непосредственной излеченности с $73,2 \pm 6,9\%$ в контрольной группе до $88,2 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$). За счет применения МЗ при ДГТ БКР кожи Т3 показатель непосредственной излеченности достоверно повысился по сравнению с контрольной группой с $70,5 \pm 6,8\%$ до $88,4 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$).

Полученные нами данные подтверждают общепринятое мнение, что при БКР кожи существует определенный порог в размере опухоли в диапазоне 3–4 см, после которого результаты лучевого лечения существенно ухудшаются. Очевидно, это связано с увеличением фракции гипоксических клеток по мере увеличения размеров опухоли. За счет использования МЗ эту разницу в результатах лечения удалось нивелировать.

Радиосенсибилизирующий эффект МЗ проявился и при ДГТ ПКР кожи Т3: непосредственная излеченность достигнута у $85,9 \pm 4,6\%$ больных, что достоверно выше по сравнению с пациентами контрольной группы, при лечении которых радиомодификаторы не использовались – $66,0 \pm 6,9\%$ ($p < 0,05$).

В целом при лучевом лечении рака кожи Т2–3 за счет использования МЗ результаты лечения оказались достоверно выше по сравнению с контрольной группой: этот показатель соответственно составил $90,1 \pm 1,9\%$ и $75,5 \pm 3,1\%$ ($p < 0,005$).

Наблюдения за больными велись не менее 3 лет.

Хотя частота рецидивов после лучевого лечения БКР и ПКР кожи с применением МЗ была на 5–11% меньше по сравнению с облучением без радиомодификаторов, достоверного различия по этому критерию не выявлено (таблица 5).

При лучевом лечении рака кожи Т2 частота рецидивов составила $10,7 \pm 2\%$, а Т3 – $16,1 \pm 2,6\%$. Сводные литературные данные свидетельствуют, что число рецидивов лучевого лечения рака кожи для Т2 составляет от $8 \pm 1\%$ до $24 \pm 1\%$, а для Т3 – от 27 ± 2 до $58 \pm 4\%$ (3). Полученные нами результаты для Т2 согласуются с данными литературы, а для Т3 – превосходят их.

Приступая к исследованию, мы отдавали себе отчет в том, что лучевое воздействие даже в сочетании с радиосенсибилизаторами не меняет сути метода лучевой терапии, остающегося средством локального противоопухолевого воздействия неэтиопатогенетического характера. Поэтому мы были вправе ожидать от присоединения к лучевой терапии радиосенсибилизаторов большей повреждаемости опухолевых клеток. Это должно было привести к существенному улучшению непосредственных результатов лечения, которые рассматривались

Таблица 5. Частота рецидивов рака кожи в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения при сроках наблюдения 3 года

Морфология опухоли	Распространенность опухоли	Метод лечения, число больных	Частота рецидивов	Метод лечения, число больных	Частота рецидивов	Частота рецидивов, всего
БК рак	T2 (2–4 см)	БРТ + МЗ 92	$8,7 \pm 2,9$ 8	БРТ 53	$15,1 \pm 4,9$ 8	
БК рак	T2 (4–5 см)	Сочет. ЛТ + МЗ 67	$9 \pm 3,5$ 6	Сочетанная ЛТ 30	$13,2 \pm 6,2$ 4	
БК рак	T3	ДГТ + МЗ 38	$13,2 \pm 5,5$ 5	ДГТ 31	$16,1 \pm 6,6$ 5	
Всего:	197		$9,6 \pm 2,1$ 19	114	$14,9 \pm 3,3$ 17	$11,6 \pm 1,8$ 36
ПК рак	T3	ДГТ + МЗ 49	$14,3 \pm 5$ 7	ДГТ 31	$25,8 \pm 7,8$ 8	
Всего:	246		$10,6 \pm 2\%$ 26	145	$17,2 \pm 3,1$ 25	
Итого:	391 (100%)		51		$13,1 \pm 1,7$	



нами в качестве одного из основных критериев оценки эффективности применения радиосенсибилизаторов. По этому критерию нам удалось подтвердить преимущество использования лучевой терапии в сочетании с радиосенсибилизаторами при лечении местнораспространенных форм рака кожи. По-видимому, радиосенсибилизаторы гипоксических клеток, достоверно повышая результаты непосредственной излеченности опухолей, в дальнейшем не оказывают существенного влияния на процессы

их рецидивирования. Аналогичные данные были получены нами ранее при использовании ГБО и МЗ при лучевом лечении рака орофарингеальной зоны [4].

Заключение

Лучевая терапия больных раком кожи Т2–3 с аппликационным применением радиосенсибилизатора метронидазола при помощи салфеток «Колетекс» обладает высокой лечебной и социально-экономической эффективностью и может рассматриваться как метод выбора при лечении этого контингента больных.

Выводы

1. Применение МЗ в виде аппликаций при самостоятельной лучевой терапии рака кожи Т2–3 по сравнению с лечением без радиомодификаторов достоверно повышает показатель непосредственной излеченности с 70,5–73,2% до 88,4% и не сопровождается побочными токсическими эффектами и усилением степени выраженности местных лучевых реакций.

2. Степень радиосенсибилизирующего эффекта МЗ зависит от объема опухолевого поражения и возрастает по мере его увеличения. ☀

Литература
→ 67 с.

Микромир против рака

Начало эры вирусотерапии приходится на конец XX века, когда независимо друг от друга две группы ученых сообщили об уничтожении с помощью вирусов (аденовирус) раковых клеток человека. Открытие онколитических свойств (распознавание и разрушение раковых клеток) у некоторых вирусов не только произвело фурор, но и стимулировало работы в этом направлении.

За 15 лет специалисты определили отдельные вирусы-кандидаты, соответствующие им типы опухолей, описали схемы взаимодействия «вирус – раковая клетка»... Более того, по данным журнала *Molecular Therapy*, три компании заявили о том, что разработанные ими препараты на основе онколитических вирусов проходят II фазу клинических испытаний. Но интерес к этой области у ученых не ослабевает. К примеру, британские исследователи заинтересовались онколитическими свойствами вируса герпеса. После операционного удаления опухоли у 15 из 17 пациентов – участников эксперимента не было обнаружено следов метастазов, а более чем через 2 года полностью здоровыми остались 14 человек. Таковы результаты испытания нового метода лечения рака, о которых сообщил *Royal Marsden Hospital*, крупнейший лондонский онкологический центр. Исследователи применили в своей работе препарат из генетически модифицированного

вируса герпеса (параллельно с химио- и радиотерапией).

По мнению ученых, вирус, запрограммированный инфицировать лишь злокачественные клетки, оказывает тройное действие: поражает раковые клетки изнутри, активизирует иммунную систему, как прививка, и продуцирует белки, «притягивающие» иммунные антитела.

Руководитель проекта доктор Кевин Харрингтон отметил, что результат был бы еще выше при своевременной постановке диагноза и лечении на ранних стадиях. Понятно, новый метод нуждается в более длительных испытаниях и в непосредственном сравнении с обычными способами лечения. Однако специалисты настроены оптимистически. «Это небольшое исследование доказывает потенциал использования генетически модифицированных вирусов против рака», – подчеркнула старший научный сотрудник британской организации по борьбе с раковыми заболеваниями *Cancer Research UK* доктор Элисон Росс.

А исследователи из Италии и США пошли еще дальше, предложив создавать терапевтические вакцины. Причем объектом их пристального внимания стали не вирусы, а бактерии сальмонеллы, которые помогают иммунной системе замечать раковые клетки.

Как известно, на ранних стадиях рака иммунноциты клетки идентифици-

руют раковые клетки как «неправильные» и разрушают их. В основе этого механизма задействован белок коннексин-43, который формирует коммуникационные каналы между различными типами клеток. По ним белки раковых клеток попадают в клетки иммунной системы, которые, распознав их как чужеродные, запускают механизм уничтожения. Но по мере роста опухоли синтез коннексина-43 в раковых клетках подавляется, и раковые клетки избегают обнаружения иммунной системой.

Ученые во главе с доктором Марией Рециньо (*European Institute of Oncology in Milan*) показали как на выделенных клетках меланомы мышей и человека, так и на живых лабораторных животных, имевших аналогичный тип раковых опухолей, что прямая инъекция сальмонелл в раковую ткань запускает обратный процесс – активацию синтеза коннексина-43. Исследователи отмечают, что такой иммунный ответ поражает и распространяющиеся по организму раковые клетки, позволяя избежать метастазирования рака.

Исследования эффективности и безопасности этого метода для лечения рака у людей начнутся в мае 2011 года. Его авторам предстоит также показать, насколько он применим при лечении других типов раковых заболеваний.

Наталья Токарева

Эффективно!

Салфетки «Колетекс» и гели «Колегель»

Профилактика и лечение местных лучевых поражений



Химиолучевое лечение



Гели «Колегель»

- с 5-фторурацилом
- с метронидазолом
- с димексидом
- с деринатом
- с деринатом и лидокаином
- с прополисом
- с диоксидином и лидокаином

Салфетки «Колетекс»

- с 5-фторурацилом
- с метронидазолом

Новообразования кожи,
слизистой,
молочной железы

Проктология
Гинекология
Орофаренгиальная зона

Предотвращение
Лечение лучевых реакций
Облучение без перерывов

Снижение токсического эффекта
Повышение эффективности лечения
Простота применения

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.