

## Лучевая терапия злокачественных опухолей кожи T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> с использованием радиосенсибилизаторов

П.Ю. Поляков, О.А. Быченков,  
Н.Д. Олтаржевская, В.И. Шумский, Д.А. Рогаткин

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, НПО "Текстильпрогресс", Москва

У пациентов с новообразованиями кожи, поступающих на лечение в радиологическое отделение МОНИКИ, в 23,9% диагностируются местнораспространенные опухолевые процессы. Лучевой терапии принадлежит ведущее место при лечении этого заболевания, чему способствует ряд обстоятельств.

При I–II ст. опухолевого процесса лучевая терапия применяется самостоятельно и приводит к достаточно большому числу стойких выздоровлений. При местнораспространенных опухолевых процессах лучевая терапия является обязательным этапом комбинированного лечения, а при неоперабельных опухолях может применяться с паллиативной целью.

Злокачественные опухоли кожи преимущественно локализируются в области лица, волосистой части головы и шеи. Наиболее часто поражается кожа век, внутреннего угла глаза, переносицы, крыльев носа, носо-губной складки. Поскольку лучевая терапия обеспечивает хороший косметический результат, при опухолях головы и шеи и особенно лица она является методом выбора. Наиболее часто используемая близкофокусная рентгенотерапия отличается высокой эффективностью, простотой, удобством и экономичностью.

Эффективность лучевой терапии злокачественных опухолей кожи зависит от размера первичного очага. По сводным статистическим данным результаты лечения опухолей I–II ст. вполне удовлетворительны и достигают соответственно 86–98 и 76–92% выздоровления, при III ст. этот показатель не превышает 42–57% [1–4].

Несмотря на то что рак кожи T<sub>3-4</sub> встречается только в 1–4,5%, улучшение лучевого лечения этого контингента больных представляет большой практический и теоретический интерес.

Причину недостаточной эффективности лучевого лечения местнораспространенных опухолевых процессов кожи Ю.Д. Скоропад [2] объясняет большим числом гипоксических

клеток в больших по размерам опухолях. Это положение согласуется с мнением радиобиологов, полагающих, что имеется обратная зависимость между размерами опухолей и их радиочувствительностью. Одна из важных причин этого феномена усматривается в повышении доли субпопуляции гипоксических клеток в опухоли по мере увеличения ее объема [5, 6].

В свете изложенного представляется обоснованной попытка повысить эффективность лучевого лечения местнораспространенных опухолей кожи за счет применения радиомодификаторов.

В этих целях мы использовали метронидазол (МЗ) и низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), радиосенсибилизирующее действие которых основано на преодолении радиорезистентности фракции гипоксических клеток опухоли.

В рамках Всесоюзной межведомственной программы "Модификатор" показано, что одним из реальных способов повышения эффективности лучевой терапии является использование радиосенсибилизатора гипоксических клеток метронидазола (МЗ), не уступающего по эффективности ГБО (коэффициент повышения эффективности лучевой терапии для ГБО и МЗ составил соответственно 1,87 и 1,77) [7].

Нами проведено сравнительное изучение радиомодифицирующего эффекта МЗ при лучевом лечении рака языка, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки в зависимости от размеров исходной опухоли [8]. Выявлена четкая зависимость степени сенсибилизации от величины объема опухолевого поражения. При объеме опухоли, равном или менее 4,0 см<sup>3</sup> (T<sub>1-2</sub>), эффекта сенсибилизации не было отмечено. По мере увеличения исходного объема опухоли от 4,0 до 10,0 см<sup>3</sup> (T<sub>3</sub>) суммарный показатель полной и выраженной (>90%) резорбции опухоли повышался с 60,0 ± 13,1% при облучении в обычных условиях до 78,6 ± ± 12,2% при облучении в сочетании с МЗ. В тех случаях, когда исходный объем опухоли был

более  $10,0 \text{ см}^3$  ( $T_4$ ), радиосенсибилизирующее действие МЗ возрастало еще больше — до  $81,8 \pm 12,2\%$ , в то время как эффективность лучевой терапии в контрольной группе резко падала до  $33,3 \pm 12,6\%$ . Прямая зависимость между степенью радиосенсибилизирующего эффекта и величиной объема опухоли может быть объяснена тем обстоятельством, что по мере увеличения исходного объема опухоли возрастает число мишеней для воздействия радиосенсибилизатора гипоксических клеток.

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

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 НПО «Текстильпрогресс» способ получения текстильных материалов с заданными лечебными свойствами (ТМ). Он позволяет наносить на ТМ практически любые лекарственные препараты, в том числе такие малорастворимые, как МЗ, в высоких концентрациях, недостижимых другими методами. Особенностью новой лекарственной формы является пролонгированный дозированный выход препарата в ткани в течение 1–3 сут. МОНИКИ совместно с НПО «Текстильпрогресс» разработаны и получены текстильные аппликаторы, содержащие МЗ в высокой концентрации (до  $20 \text{ мкг/см}^2$ ). Под названием салфеток «Колетекс» с МЗ эта лекарственная форма разрешена к серийному выпуску МЗ РФ.

Исследование концентрации МЗ в опухоли показало, что через сутки после наложения аппликатора она составляет в среднем  $688 \text{ мкг/г}$ , что почти втрое превышает таковую при оральном способе введения ( $243 \pm 33 \text{ мкг/г}$ ) и не уступает прямому внутриопухолевому введению МЗ ( $559 \pm 145 \text{ мкг/г}$ ), существенным недостатком которого является быстрый выход препарата из тканей. При этом концентрация МЗ в сыворотке крови была на уровне пороговой, что позволило полностью избежать побочного токсического действия. Через 3 сут средняя концентрация МЗ составляла  $274 \text{ мкг/г}$ , что позволяет рассчитывать на

выраженный радиосенсибилизирующий эффект, так как по радиобиологическим предпосылкам для его достижения концентрация МЗ должна быть не ниже  $100\text{--}150 \text{ мкг/г}$ .

Итак, преимущества аппликационного применения радиосенсибилизатора МЗ заключаются в высокой концентрации в тканях опухоли, отсутствии побочного токсического действия, пролонгированном действии в течение 3 сут, наличии дополнительного цитотоксического и антибактериального эффекта, отсутствии противопоказаний.

Второе направление исследований заключалось в использовании в качестве радиосенсибилизатора низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). При этом мы исходили из теоретических и экспериментальных предпосылок, свидетельствующих о свойстве НИЛИ активизировать процессы микроциркуляции в опухоли и окружающих тканях [9, 10]. По нашему мнению, улучшение микроциркуляции в опухоли должно привести и к повышению степени оксигенации опухолевых клеток, а значит, и к повышению их радиочувствительности.

В качестве источника НИЛИ использовался гелий-неоновый лазер с мощностью излучения до  $12 \text{ мВт}$  с длиной волны  $0,63 \text{ мкм}$ . В качестве регистрирующей аппаратуры использовалась спектрофотометрическая компьютеризованная установка. Применительно к задачам исследования была модернизирована базовая установка «ЛЭСА 4», что позволило повысить точность и воспроизводимость спектрофотометрического метода определения микроциркуляции и оксигенации опухоли и нормальной ткани.

Далее нами была отработана и апробирована методика изучения параметров микроциркуляции и оксигенации на модели опухолей орофарингеальной зоны и кожи (43 больных). Как показали исследования, после сеансов лазерного воздействия, длительность которых составляла от 3 до 15 мин, уровень микроциркуляции в опухоли повышается от 15 до 50% по сравнению с исходными параметрами. Этот эффект сохраняется в течение 25–30 мин с последующим уменьшением. Следует отметить, что для каждого больного все эти параметры сугубо индивидуальны.

На этом основании разработана методика индивидуального подбора эффективных параметров НИЛИ в качестве радиомодификатора с объективизацией процесса в реальном масштабе времени, позволяющая проводить последующий сеанс облучения в момент макси-

мального подъема уровня оксигенации в опухоли после лазерного воздействия.

При лучевой терапии базальноклеточного (БК) и плоскоклеточного (ПК) рака кожи T<sub>2-3</sub> в сочетании с МЗ и НИЛИ применялись дистанционная гамма-терапия, близкофокусная рентгенотерапия и сочетанная лучевая терапия с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы в СОД (суммарной очаговой дозе), изоэффективных 72–73 Гр.

Учитывая цель нашего исследования – повышение эффективности лучевой терапии за счет применения радиосенсибилизаторов гипоксических клеток опухоли, при проведении дистанционной гамма-терапии мы полагали целесообразным применить схему динамического фракционирования дозы (СДФ), разработанную с учетом современных представлений о кислородной гетерогенности опухоли, различий в восстановительной способности опухолевых и нормальных клеток, процессах реоксигенации и характеризующуюся комбинацией укрупненных фракций с уменьшенными и применением расщепленного курса.

Существенным моментом предлагаемой схемы фракционирования дозы является то, что она по радиобиологическим принципам удовлетворяет требованиям применения МЗ, который эффективен только в сочетании с подведением крупных или укрупненных фракций, общее число которых должно быть ограничено [6]. С онкологических позиций эта схема удобна тем, что она может применяться как самостоятельный метод радикального лечения, а также как первый компонент сочетанного лучевого или комбинированного методов лечения. В этих целях используется первая половина расщепленного курса с СОД 30 Гр.

Методика облучения по СДФ заключается в следующем. В первые 3 дня к опухоли ежедневно подводится доза 4 Гр. Эти 3 фракции (12 Гр) приводят к девитализации всех хорошо оксигенированных клеток опухоли.

Последующее облучение в течение 9 дней осуществляют фракциями по 1 Гр 2 раза в день с интервалом 6 ч до СОД 30 Гр. Этот этап направлен на подавление оставшихся жизнеспособными гипоксических опухолевых клеток, в то же время он обеспечивает максимальное щажение окружающих опухоль нормальных тканей. По достижении СОД 30 Гр в лечении следует 10–14-дневный перерыв, рассчитанный на реоксигенацию оставшихся жизнеспособными опухолевых клеток и полное восстановление тканей опухолевого ложа.

Вторую половину расщепленного курса проводят по аналогичной схеме до СОД 60 Гр (120 ед. ВДФ, что адекватно 72 Гр обычного фракционирования).

Таким образом, радиосенсибилизаторы МЗ и НИЛИ используют в сочетании с 6 укрупненными фракциями, по 3 за каждую половину курса. Их применение (направленно) должно приводить к усилению гибели гипоксических клеток на этих этапах лечения.

Методика применения МЗ в качестве радиосенсибилизатора заключается в том, что для достижения необходимой концентрации препарата салфетка “Колетекс” накладывается на поверхность опухоли за 1 сут до начала лучевого лечения. При этом размер и форма салфетки выкраиваются таким образом, чтобы они превышали клинически определяемые границы опухоли на 1,5–2 см, т.е. салфетка должна захватывать нормальные ткани.

Салфетка фиксируется к поверхности кожи пластырем. Для беспрепятственного выхода МЗ в подлежащие ткани салфетка увлажняется 0,9% раствором хлорида натрия каждые 3–4 ч.

Поскольку предлагаемая лекарственная форма обладает свойством пролонгированного и дозированного выхода препарата в подлежащие ткани, она сохраняет лечебные свойства в течение 4 сут, после чего салфетка должна быть удалена или заменена.

Близкофокусная рентгенотерапия с использованием радиомодификатора МЗ в виде аппликатора осуществлялась на отечественной рентгенотерапевтической установке “РТА-2” в режиме динамического фракционирования дозы при следующих физико-технических условиях: напряжении генерирования 60 кВ, расстоянии источник–поверхность (РИП) 10 см и слое половинного ослабления (СПО) 1,15 мм алюминия.

В начале курса облучения подводилось 6 фракций по 500 R, затем – 12 фракций по 350 R до СОД 7200 R (122 ед. ВДФ, что изоэффективно 72 Гр).

Методика применения МЗ в виде аппликаций аналогична таковой при дистанционной гамма-терапии. Особенностью является использование радиосенсибилизатора МЗ при подведении первых шести фракций – сеанс облучения проводится при снятой салфетке.

При сочетанной лучевой терапии в качестве первого этапа проводилась дистанционная гамма-терапия по СДФ до СОД 30 Гр с применением МЗ при трех укрупненных фракциях

**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	T2 (2–4 см)	БРТ + МЗ (1 группа)	97 (44,9%)	БРТ	59 (40,9%)
БК рак	T2 (4–5 см)	Сочет. ЛТ + МЗ (2 группа)	76 (35,2%)	Сочет. ЛТ	41 (28,5%)
БК рак	T3	ДГТ + МЗ (3 группа)	43 (19,9%)	ДГТ	44 (30,6%)
Всего			216 (100%)		144 (100%)
ПК рак	T3	ДГТ + МЗ (4 группа)	57 (52,3%)	ДГТ	36 (100%)
ПК рак	T3	ДГТ + НИЛИ (5 группа)	52 (44,7%)		
Всего			109 (100%)		36 (100%)
Итого			325		180

по 4 Гр, а на втором этапе после 10–14-дневного перерыва – близкофокусная рентгенотерапия до СОД 3850 R (11 фракций по 350 R). СОД за оба этапа лечения была изоэффективной 73 Гр (120 ед. ВДФ).

Таким образом, все три использованные методики лучевой терапии по уровню СОД были изоэффективны.

В исследование включено 325 больных с БК и ПК раком кожи  $T_{2-3}N_0M_0$  в возрасте от 31 до 83 лет.

Морфологически БК рак кожи верифицирован у 216 (66,5%), ПК – у 109 больных (33,5%).

БК раком кожи страдали 90 мужчин и 126 женщин (соотношение 1 : 1,4), ПК – 52 мужчины и 57 женщин (1 : 1,1). 203 пациента (93,9%) с БК раком кожи были старше 50 лет, для ПК рака этот показатель составил 97 больных (88,9%).

БК рак у 70,9% больных локализовался на коже лица, у 12,3% – на волосистой части головы, у 8,4% – на шее, у 4,8% – на грудной клетке и у 3,6% – на животе.

ПК раком кожа лица поражалась у 64,5% больных, конечностей – у 12,5%, волосистой части головы – у 9,3%, спины – у 8,3% и шеи – у 5,4%.

Из приведенных данных видно, что ПК рак кожи в два раза чаще, чем БК, локализовался вне области головы и шеи: в 20,8 и 8,4% соответственно.

Из 216 больных БК раком кожи у 173 (80,1%) распространенность первичной опухоли соответствовала стадии  $T_2$ , у 43 (19,9%) –  $T_3$ .

У всех 109 больных ПК раком кожи распространенность первичного опухолевого процесса расценивалась как  $T_3$ .

В соответствии с задачами исследования все 325 больных были разделены на 5 групп, при этом, учитывая выявленную нами ранее зависимость эффекта радиосенсибилизации от размера опухоли, мы сочли целесообразным больных БК раком кожи  $T_2$  в зависимости от размера опухоли разделить 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 (табл. 1).

В 1 группу вошли 97 больных БК раком кожи  $T_2$  с размером опухоли от 2 до 4 см, которым проводилась близкофокусная рентгенотерапия в сочетании с МЗ. 2 группу составили 76 больных БК раком кожи  $T_2$  с размером опухоли от 4 до 5 см, получивших сочетанное лучевое лечение с МЗ. В 3 группе 48 больным с БК раком кожи  $T_3$  проведена дистанционная гамма-терапия с использованием МЗ. В 4 группе 57 больным также применялась дистанционная гамма-терапия с использованием МЗ, но по поводу ПК рака кожи  $T_3$ , 5 группу составили 52 больных ПК раком кожи  $T_3$ , которым дистанционная гамма-терапия проводилась на фоне НИЛИ.

Таким образом, 273 пациентам с БК и ПК раком кожи лучевое лечение проводили после аппликаций салфеток “Колетекс” с МЗ, а 52 пациентам с ПК раком кожи лучевое лечение проводилось после предварительного воздействия гелий-неоновым лазером.

Контрольную группу составили 180 больных раком кожи (144 – БК, 36 – ПК), которые



**Таблица 2.** Непосредственные результаты лечения в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения (%)

Морфология опухоли	Распространенность опухоли	Метод лечения	Непосредственная излеченность	Метод лечения	Непосредственная излеченность
БК рак	T2 (2–4 см)	БРТ + МЗ (1 группа)	94,8 ± 2,2	БРТ	89,8 ± 3,9*
БК рак	T2 (4–5 см)	Сочет. ЛТ + МЗ (2 группа)	88,2 ± 3,7*	Сочет. ЛТ	73,2 ± 6,9*
БК рак	T3	ДГТ + МЗ (3 группа)	88,4 ± 4,8*	ДГТ	70,5 ± 6,8*
Всего			91,2 ± 1,9*		70,4 ± 3,6*
ПК рак	T3	ДГТ + МЗ (4 группа)	85,9 ± 4,6*	ДГТ	66,3 ± 7,8*
ПК рак	T3	ДГТ + НИЛИ (5 группа)	84,6 ± 5,0*		
Всего			85,2 ± 3,4*		66,3 ± 7,8*

\* Различие статистически достоверно.

по распространенности опухолевых процессов и методикам лечения не отличались от больных исследуемых групп, однако лучевая терапия им проводилась без использования радиосенсибилизаторов.

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

Результаты исследования показали, что все три примененных методики лучевой терапии (близкофокусная рентгенотерапия, дистанционная гамма-терапия и сочетанное лучевое лечение) в сочетании с МЗ и НИЛИ удовлетворительно переносятся больными, при этом не отмечено усиления частоты и степени выраженности ранних лучевых реакций по сравнению с облучением без радиосенсибилизаторов.

Непосредственные результаты лечения представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, при близкофокусной рентгенотерапии больных с БК раком кожи T<sub>2</sub> при размере опухоли не более 4 см получены одинаково высокие результаты независимо от применения МЗ: 94,8 ± 2,2 и 89,8 ± 3,9%.

При сочетанной лучевой терапии больных БК раком кожи T<sub>2</sub> с размером опухоли от 4 до 5 см за счет использования МЗ удалось статистически достоверно повысить показатель непосредственной излеченности с 73,2 ± 6,9% в контрольной группе до 88,2 ± 3,7% (p < 0,05), при этом существенного различия по этому

показателю между пациентами 1 и 2 групп (т.е. в зависимости от размера опухоли) при лучевом лечении в сочетании с МЗ не отмечено, в то время как без применения МЗ результат лучевого лечения больных с опухолями размером 4–5 см был достоверно хуже, чем опухолей менее 4 см (p < 0,05). Таким образом, подтверждается общепринятое мнение, что при БК раке 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, поскольку за счет использования МЗ эту разницу в результатах лечения удалось нивелировать.

Эффективность применения МЗ подтвердилась и при дистанционной гамма-терапии БК рака кожи T<sub>3</sub>: показатель непосредственной излеченности достоверно повысился по сравнению с контрольной группой с 70,5 ± 6,8 до 88,4 ± 4,8% (p < 0,05). В то же время результаты дистанционной гамма-терапии БК рака кожи T<sub>3</sub>, как с применением МЗ, так и без него, не уступали результатам сочетанного лучевого лечения БР T<sub>2</sub> с размером опухоли 4–5 см, что может свидетельствовать о правильности выбора лечебной тактики в зависимости от размера опухоли.

В целом при лучевом лечении БК рака кожи T<sub>2-3</sub> за счет использования МЗ результаты лечения оказались достоверно выше по сравнению с контрольной группой: этот показатель соответственно составил 91,2 ± 4,6 и 70,4 ± 3,6% (p < 0,05).

**Таблица 3.** Частота рецидивов в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения при сроках наблюдения 3 года (%)

Морфология опухоли	Распространенность опухоли	Метод лечения	Частота рецидивов	Метод лечения	Частота рецидивов	Частота рецидивов всего
БК рак	T2 (2–4 см)	БРТ + МЗ (1 группа)	8,7 ± 2,9	БРТ	15,1 ± 4,9 13,2 ± 6,2	
БК рак	T2 (4–5 см)	Сочет. ЛТ + МЗ (2 группа)	9,0 ± 3,5	Сочет. ЛТ		
БК рак	T3	ДГТ + МЗ (3 группа)	13,2 ± 5,5	ДГТ	16,1 ± 6,6	
Всего			9,6 ± 2,1		14,9 ± 3,3	11,6 ± 1,8
ПК рак	T3	ДГТ + МЗ (4 группа)	14,3 ± 5,0		25,0 ± 9,0	
ПК рак	T3	ДГТ + НИЛИ (5 группа)	13,6 ± 5,1	ДГТ		
Всего			13,9 ± 3,6		25,0 ± 9,0	14,5 ± 3,3

Применение МЗ и НИЛИ при дистанционной гамма-терапии ПК рака кожи показало, что НИЛИ, как и МЗ, обладает радиосенсибилизирующим действием по отношению к гипоксическим клеткам опухоли, при этом их эффективность оказалась равнозначной: непосредственная излеченность в 4 и 5 группах достигнута у 85,9 ± 4,6 и у 84,6 ± 5,0% больных (в целом – 85,2 ± 3,4%), что достоверно выше по сравнению с пациентами контрольной группы, при лечении которых радиомодификаторы не использовались, – 66,3 ± 7,8% ( $p < 0,05$ ).

Все больные прослежены не менее 3 лет. Сведения о рецидивах представлены в табл. 3.

В целом после лучевого лечения БК рака кожи возникли у 11,6 ± 1,8% больных (36 из 311), при ПК раке – у 14,5 ± 3,3% больных (17 из 117). Большинство рецидивов возникли в сроки наблюдения до 1 года: у 63,9% больных при БК раке кожи и у 70,5% – при ПК раке, что согласуется с данными большинства авторов [11, 12].

Частота рецидивов после лучевого лечения БК рака кожи с применением МЗ была ниже, чем без МЗ, соответственно 9,6 ± 2,1 и 14,9 ± 3,3%, но это различие статистически недостоверно ( $p > 0,1$ ). Также не выявлено достоверного различия в частоте рецидивирования в зависимости от распространенности опухолевого процесса как при облучении с МЗ, так и без него.

Анализ рецидивирования ПК рака кожи T<sub>3</sub> после дистанционной гамма-терапии показал, что частота рецидивов после облучения без модификаторов была выше и составила

25,0 ± 9,0%, в то время как при использовании МЗ и НИЛИ этот показатель равнялся соответственно 14,3 ± 5,0 и 13,6 ± 5,1%, но это различие недостоверно ( $p > 0,1$ ).

По сведению Ю.Д. Скоропада [2], обобщившего данные литературы, касающиеся лучевого лечения 11 616 больных раком кожи с учетом гетерогенности материала, число рецидивов для T<sub>2</sub> составляет от 8 ± 1,0 до 24 ± 1,0%, а для T<sub>3</sub> – от 27 ± 2,0 до 58 ± 4,0%. Полученные нами результаты для T<sub>2</sub> согласуются с данными литературы, а для T<sub>3</sub> – превосходят их. Последнее обстоятельство можно объяснить тем, что при лучевом лечении больных раком кожи, проанализированных Ю.Д. Скоропадом, в подавляющем большинстве случаев применялась близкофокусная рентгенотерапия (80%), в нашем же исследовании этот метод лечения применен только у 30,9% больных, сочетанная лучевая терапия – в 23,2%, в то время как дистанционная гамма-терапия в самостоятельном плане использовалась в 45,9% случаев, в том числе – у больных с распространенностью опухолевого очага, соответствующей стадии T<sub>3</sub> – в 100% случаев. Вероятно, использование дистанционной гамма-терапии при лечении местнораспространенных опухолей кожи способствовало не только оптимизации пространственного распределения дозы по сравнению с близкофокусной рентгенотерапией, но и, возможно, временному распределению дозы с учетом применения нетрадиционного режима фракционирования.

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, что, в свою очередь, должно было привести к существенному улучшению непосредственных результатов лечения. Поэтому именно непосредственные результаты лечения рассматривались нами в качестве одного из основных критериев оценки эффективности применения радиосенсибилизаторов. По этому критерию нами подтверждено достоверное 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 [8].

Кроме того, известно, что на частоту возникновения рецидивов существенное влияние оказывает уровень СОД, причем имеется четкая обратная зависимость между этими параметрами [1, 2]. Отсутствие достоверного различия по числу рецидивов после лучевой терапии местнораспространенных форм рака кожи в сочетании с радиосенсибилизаторами и без них может быть объяснено и тем, что в нашем исследовании во всех случаях использовались одинаковые и высокие уровни СОД в диапазоне 72–73 Гр.

## Выводы

1. При близкофокусной рентгенотерапии базально- и плоскоклеточного рака кожи Т<sub>2</sub> получены достоверно худшие непосредственные результаты лечения опухолей размером 4–5 см по сравнению с опухолями меньшего размера.

2. Применение радиосенсибилизаторов гипоксических клеток МЗ и НИЛИ при лучевом лечении базально- и плоскоклеточного рака кожи Т<sub>2</sub> размером 4–5 см и Т<sub>3</sub> с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы в СОД 72–73 Гр позволяет достоверно улучшить непосредственные результаты лечения, не вызывая усиления степени выраженности местных лучевых реакций, не оказывая при этом существенного влияния на частоту рецидивов опухолей.

3. По критерию непосредственной излеченности местнораспространенных форм рака кожи МЗ и НИЛИ проявляют равнозначный радиосенсибилизирующий эффект.

## Список литературы

1. Морозов А.И., Барканов А.И., Меленчук И.В. и др. Лечение рака кожи // Вопр. онкол. 1976. Т. XXII. № 8. С. 66–70.
2. Скоропад Ю.Д. Частота рецидивов рака кожи после лучевой терапии // Мед. радиол. 1980. № 8. С. 75–78.
3. Пачес А.И. Злокачественные опухоли кожи // Опухоли головы и шеи. М., 1983. С. 37–56.
4. Переслегин И.А., Подляшук Е.Л., Устинова В.Ф. Злокачественные опухоли кожи // Клиническая рентгено-радиология. М., 1985. С. 114–130.
5. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Магдон Э. Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей. М., 1980.
6. Пелевина И.И., Воронина С.С. Перспективы и ограничения использования химических радиосенсибилизаторов гипоксических клеток для повышения эффективности лучевой терапии опухолей // Теоретические основы модификации радиочувствительности. Алма-Ата, 1981. С. 139–146.
7. Дарьялова С.Л., Поляков П.Ю., Киселева Е.С. и др. Метронидазол при лучевом лечении злокачественных новообразований // Мед. радиол. 1986. № 7. С. 6–13.
8. 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.
9. Пиликин А.С., Барковский В.С. Влияние излучения гелий-неонового лазера на микроциркуляцию слизистой полости рта // Стоматология. 1984. № 4. С. 12–13.
10. Попович В.И. Низкоинтенсивные лазеры в профилактике и лечении местных лучевых осложнений // Вопр. онкол. 1992. Т. XXXVIII. № 6. С. 643–651.
11. Ежова М.Н. Современные методы терапии различных форм базально-клеточного рака кожи // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 1998. № 2. С. 8–12.
12. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. М., 2003.