



Оценка клинического применения радиосенсибилизаторов гипоксических клеток при лучевой терапии злокачественных эпителиальных опухолей кожи

Поляков П.Ю. • Быченков О.А.

Цель – повышение эффективности лучевой терапии злокачественных эпителиальных новообразований кожи за счет использования радиосенсибилизаторов гипоксических клеток опухоли.

Материал и методы. В исследование включены 517 больных с базальноклеточным ($n=361$) и плоскоклеточным ($n=156$) раком кожи, из них 274 (53%) пациента со степенью распространенности опухоли T2 и 243 (47%) – T3. Пациенты с локорегионарными и отдаленными метастазами в исследование не включались. Применялись методики дистанционной гамма-терапии, близкофокусной рентгенотерапии и сочетанной лучевой терапии с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы в суммарных очаговых дозах, изотактивных 72–73 Гр. Радиосенсибилизация гипоксических клеток опухоли метронидазолом осуществлялась за счет местного направленного подведения препарата к опухоли в виде аппликаций салфеток Колетекс-М, содержащих метронидазол в высокой концентрации – до 20 мг/см². Второй способ радиосенсибилизации гипоксических клеток опухоли заключался в предварительном воздействии на нее низкоинтенсивным лазерным излучением. В качестве его источника использовался гелий-неоновый лазер с мощностью излучения до 12 мВт с длиной волны в диапазоне 0,63–0,89 мкм, длительность сеансов составляла от 3 до 15 минут. Контрольную группу составили 192 больных раком кожи, у которых

лучевая терапия проводилась без использования радиосенсибилизаторов.

Результаты. Применение метронидазола и низкоинтенсивного лазерного излучения при лучевом лечении больных раком кожи с распространенностью T2–3 по сравнению с лечением без радиомодификаторов достоверно повысило показатель непосредственной излеченности (полная регрессия опухоли через 1–1,5 месяца после завершения облучения) с $75,5 \pm 3,1\%$ до $89,2 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$). В группе лучевого лечения базальноклеточного рака кожи в сочетании с метронидазолом выявлена зависимость его радиомодифицирующего эффекта от размеров опухоли. При близкофокусной рентгенотерапии больных с базальноклеточным раком кожи T2 при размере опухоли менее 4 см получены сопоставимо высокие результаты, независимо от применения метронидазола: непосредственная излеченность составила $94,8 \pm 2,2\%$ (92 из 97 пациентов) при использовании метронидазола и $89,8 \pm 3,9\%$ (53 из 59) в группе контроля. При сочетанной лучевой терапии больных базальноклеточным раком кожи T2 с размером опухоли 4–5 см непосредственная излеченность достоверно увеличилась с $73,2 \pm 6,9\%$ (30 из 42) в контрольной группе до $88,2 \pm 3,7\%$ (67 из 76) за счет использования метронидазола ($p < 0,05$). При дистанционной гамма-терапии базальноклеточного рака кожи T3 стадии в группе применения метронидазола этот показатель повысился с $70,5 \pm 6,8\%$ (31 из 44) в контрольной группе до $88,4 \pm 4,8\%$ (38 из 43) ($p < 0,05$).

Радиосенсибилизирующий эффект метронидазола и низкоинтенсивного лазерного излучения при дистанционной гамма-терапии плоскоклеточного рака кожи T3 стадии оказался достоверным и равнозначным: непосредственная излеченность достигнута при использовании метронидазола у $85,9 \pm 4,6\%$ (49 из 57), а при применении низкоинтенсивного лазерного излучения у $84,6 \pm 5,0\%$ (44 из 52) больных по сравнению с $66,0 \pm 6,9\%$ (31 из 47) контрольной группы ($p < 0,05$).

Хотя частота рецидивов после лучевого лечения с применением метронидазола и низкоинтенсивного лазерного излучения была на 5–11% меньше по сравнению с облучением без радиомодификаторов, статистически значимого различия по этому критерию при 3-летнем наблюдении не выявлено.

Заключение. По критерию непосредственной излеченности подтверждено достоверное преимущество использования лучевой терапии в сочетании с радиосенсибилизаторами при лечении местно-распространенных форм рака кожи. По-видимому, радиосенсибилизаторы гипоксических клеток, достоверно повышая результаты непосредственной излеченности опухолей, в дальнейшем не оказывают существенного влияния на процессы их рецидивирования.

Ключевые слова: кожа, рак, лучевая терапия, радиосенсибилизаторы.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-52-59



Рак кожи – одно из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний человека: за десять лет (с 2004 по 2014 г.) его распространенность выросла с 216,4 до 269,9 на 100 тыс. В 2014 г. в России на долю рака кожи пришлось 12% от всех злокачественных опухолей, что обусловило второе место в структуре онкологической заболеваемости [1].

Морфологически различают две основные разновидности эпителиальных злокачественных новообразований кожи – базальноклеточный и плоскоклеточный рак. Частота базальноклеточного рака кожи варьирует от 60 до 90%, а плоскоклеточного – от 18 до 25% всех случаев первичного рака кожи [2, 3]. Рак кожи развивается преимущественно в возрасте 50–75 лет, при этом в 80–90% поражает голову и шею [3, 4]. Поскольку злокачественные новообразования кожи имеют наружную локализацию, их диагностика в типичных случаях не представляет трудностей. Рак кожи I–II стадии выявляется в 83–93,5% случаев, III – в 3,5–3,8%, IV – в 0,7–0,8% [1, 2, 4].

Лечением рака кожи занимаются различные специалисты – онкологи, хирурги, дерматологи, используя при этом широкий арсенал методов: лучевые, хирургические, крио- и лазерную деструкцию, фотодинамическую и лекарственную терапию и различные их комбинации. Универсальной методики лечения рака кожи в настоящее время нет.

Лучевой терапии принадлежит ведущее место при лечении злокачественных новообразований кожи, чему способствует ряд обстоятельств. При злокачественных новообразованиях кожи I–II стадии наиболее широкое применение получила близкофокусная рентгенотерапия, отличающаяся высокой эффективностью, простотой, удобством, экономичностью (с этой точки зрения она имеет весомое преимущество перед дорогостоящими методами лечения, например, фотодинамической терапией) и практически не имеющая противопоказаний. При злокачественных новообразованиях кожи III стадии проводят сочетанное лучевое или комбинированное лечение. Лучевая терапия может применяться для лечения рецидивов опухолей, возникших после операции, лазерной или криодеструкции, а также фотодинамической терапии.

Эффективность лучевой терапии злокачественных опухолей кожи зависит от размера первичного очага. Результаты лечения опухолей I и II стадии вполне удовлетворительны и достигают соответственно 86–98 и 76–92% выздоровления, при III стадии этот показатель не

превышает 42–57% [5, 6]. Как следует из приведенных данных, наибольшие трудности для лечения представляют местно-распространенные, запущенные формы рака кожи. Поскольку рак кожи относится к наружным локализациям, запущенными формами можно назвать не только III и IV стадии, но и часть опухолей II стадии с размером около 5 см. По данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», доля таких пациентов достигает до 12% от всех впервые зарегистрированных [7]. Анализ клинических данных у пациентов с новообразованиями кожи, поступающих на лечение в радиологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, показал, что в 23,9% диагностируются местно-распространенные опухолевые процессы.

Неудовлетворенность результатами лечения местно-распространенных форм рака кожи побуждает к поиску более эффективных способов, поэтому совершенствование методик лучевой терапии этого контингента больных представляет большой теоретический и практический интерес. Причину недостаточной эффективности лучевого лечения местно-распространенных опухолевых процессов кожи Ю.Д. Скоропад объясняет большим числом гипоксических клеток в крупных по размерам опухолях [5]. Эта гипотеза согласуется с мнением радиобиологов, полагающих, что существует 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 [8].

В свете изложенного представляется обоснованной попытка повысить эффективность лучевого лечения местно-распространенных 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.

Материал и методы

Широкому применению МЗ в клинической практике препятствует его плохая растворимость и, как следствие этого, недостаточная для оказания высокого радиосенсибилизирующего эффекта концентрация препарата в опухоли, а также высокая побочная токсичность при пероральном способе введения. Для повышения концентрации МЗ в опухоли и преодоления его токсичности

Поляков Павел

Юревич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отделения¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2-7, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 72 32. E-mail: pup47@mail.ru

Быченков Олег

Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. радиологического отделения¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



нами совместно с НПО «Текстиль-прогресс»¹ разработана новая методика радиосенсибилизации за счет местного направленного подведения препарата к опухоли в виде текстильных аппликаторов, содержащих МЗ в высокой концентрации – до 20 мкг/см² [9].

Эта лекарственная форма, выпускаемая под торговым названием салфеток Колетекс-М (разрешена к клиническому применению Фармкомитетом Минздрава России), характеризуется такой особенностью, как пролонгированный дозированный выход лекарственного препарата в ткани в течение 1–3 суток, при этом создается высокая заданная концентрация препарата избирательно в зоне патологического процесса. Изучение фармакокинетики МЗ показало, что его концентрация в опухоли через 1 сутки после наложения салфетки Колетекс-М составляет в среднем 688 мкг/г, что почти втрое превышает таковую при оральном способе введения (243 мкг/г) и не уступает прямому внутриопухолевому введению МЗ (559 мкг/г), существенным недостатком которого является быстрый выход препарата из тканей. Через 3 суток концентрация МЗ в опухоли оставалась на достаточном для радиосенсибилизации уровне – 195 мкг/г. Содержание МЗ в сыворотке крови было незначительным и не превышало 12,3 мкг/мл, что обусловило полное отсутствие побочного токсического действия препарата.

Новый способ радиосенсибилизации гипоксических клеток опухоли, применявшийся в нашей работе, заключался в предварительном воздействии на нее НИЛИ. В качестве источника НИЛИ использовался гелий-неоновый лазер с мощностью излучения до 12 мВт с длиной волны в диапазоне 0,63–0,89 мкм, в качестве регистрирующей аппаратуры использовалась модернизированная спектрофотометрическая установка ЛЭСА-01-Биоспек².

Кислородный статус опухоли контролировался в реальном масштабе времени методом оптической тканевой оксиметрии по показателю фракционной сатурации оксигемоглобина в крови (SO₂%), то есть количеству оксигемоглобина по сравнению с общим гемоглобином.

Как показали наши предварительные исследования, после сеансов лазерного воздействия, длительность которых составляла от 3 до 15 минут, уровень потребления кислорода в опухоли достоверно повышается на 5–20% по сравнению с исходными параметрами. Этот эффект сохраняется в течение 25–30 минут с последующим уменьшением. Следует отметить, что для каждого больного все эти параметры сугубо индивидуальны.

С учетом этих данных нами разработана методика лучевой терапии с применением НИЛИ в качестве радиомодификатора, позволяющая проводить сеансы облучения в момент максимального подъема уровня оксигенации в опухоли после лазерного воздействия.

При лучевой терапии базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи степени распространенности T2–3 в сочетании с МЗ и НИЛИ применялись дистанционная гамма-терапия (ДГТ), близкофокусная рентгенотерапия и сочетанная лучевая терапия с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы в суммарной очаговой дозе (СОД), изоэффективных 72–73 Гр.

При проведении ДГТ мы применили 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 аспектом 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 [8]. Мы также полагали, что подобной закономерности подчиняется и применение НИЛИ. Методика облучения по СДФ заключается в следующем. В первые 3 дня к опухоли ежедневно подводится доза 4 Гр. Последующее облучение в течение 9 дней осуществляют фракциями по 1 Гр 2 раза в день с интервалом 6 часов до СОД 30 Гр. После 10–14-дневного перерыва проводят вторую половину расщепленного курса по аналогичной схеме до СОД 60 Гр (120 ед. фактора «время – доза – фракционирование» (ВДФ), что адекватно 72 Гр обычного фракционирования). Радиосенсибилизаторы МЗ и НИЛИ используют в сочетании с 6 укрупненными фракциями, по 3 за каждую половину курса. Их применение направлено на усиление гибели гипоксических клеток на этих этапах лечения. 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 метода лечения. В этих целях используется первая половина расщепленного курса с СОД 30 Гр.

Методика применения МЗ в качестве радиосенсибилизатора заключается в том, что для

¹ Генеральный директор – д-р техн. наук, профессор Н.Д. Олтаржевская.

² Этот фрагмент работы разработан нами совместно с д-ром техн. наук Д.А. Рогаткиным.



достижения необходимой концентрации препарата салфетка Колетекс-М накладывается на поверхность опухоли с захватом 1,5–2 см нормальных тканей за 1 сутки до начала лучевого лечения. К поверхности кожи салфетка фиксируется пластырем. Для беспрепятственного выхода МЗ в подлежащие ткани салфетка увлажняется 0,9% раствором хлорида натрия каждые 3–4 часа. Поскольку предлагаемая лекарственная форма обладает эффектом пролонгированного и дозированного выхода препарата в подлежащие ткани, она сохраняет лечебные свойства в течение 4 суток, после чего салфетка должна быть удалена или заменена.

Близкофокусная рентгенотерапия (БРТ) 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» 10 сантиметров и слое половинного ослабления 1,15 миллиметра 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 Gr).

Методика применения МЗ в виде аппликаций аналогична таковой при ДГТ. Особенностью является использование радиосенсибилизатора МЗ при проведении первых 6 фракций – сеанс облучения проводится при снятой салфетке.

При сочетанной лучевой терапии в качестве первого этапа проводилась ДГТ по СДФ до СОД 30 Gr с применением МЗ при 3 укрупненных фракциях по 4 Gr, а на втором этапе после 10–14-дневного перерыва – БРТ до СОД 3850 R (11 фракций по 350 R). СОД за оба этапа лечения была изоэффективной 73 Gr (120 ед. ВДФ).

В исследование включены 517 больных с базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи Т2–3N0M0 в возрасте от 37 до 83 лет. Морфологически базальноклеточный рак кожи выявлен у 361 (69,8%), плоскоклеточный – у 156 (30,2%) пациентов. При базальноклеточном раке кожи соотношение мужчин и женщин составило 1:1,4, при плоскоклеточном – 1:1,1. Подавляющее большинство пациентов были старше 50 лет: 93,9% с базальноклеточным и 88,9% с плоскоклеточным раком кожи.

Базальноклеточный рак кожи 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. Плоскоклеточным 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 плоскоклеточный рак кожи вдвое чаще, чем базальноклеточный, локализовался вне области головы и шеи: в 20,8 и 8,4% соответственно.

У 274 (75,9%) больных базальноклеточным раком кожи распространенность первичной опухоли соответствовала символу Т2, у 87 (24,1%) – Т3. У всех 156 больных плоскоклеточным раком кожи распространенность первичного опухолевого процесса расценивалась как Т3.

В соответствии с задачами исследования все 517 больных злокачественными новообразованиями были разделены на 5 групп, при этом, учитывая выявленную обратную зависимость эффекта радиосенсибилизации гипоксических клеток от размера опухоли [8], мы сочли целесообразным больных базальноклеточным раком кожи Т2 в зависимости от размера опухоли разделить на 2 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).

Первую группу составили 97 больных базальноклеточным раком кожи Т2 с размером опухоли от 2 до 4 см, которым проводилась БРТ в сочетании с МЗ. Вторую группу – 76 больных базальноклеточным раком кожи Т2 с размером опухоли от 4 до 5 см, получивших лучевое лечение в сочетании с МЗ. В 3-й группе 43 больных с базальноклеточным раком кожи Т3 проведена ДГТ с использованием МЗ. В 4-й группе 57 больных также применялась ДГТ с использованием МЗ, но по поводу плоскоклеточного рака кожи Т3. В 5-ю группу включили 52 больных плоскоклеточным раком кожи Т3, которым ДГТ проводилась на фоне НИЛИ. Таким образом, 273 пациентам с базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи лучевое лечение проводили после аппликаций салфеток Колетекс-М с МЗ, а 52 пациентам с плоскоклеточным раком кожи лучевое лечение проводилось после предварительного воздействия гелий-неоновым лазером.

Контрольную группу составили 192 больных раком кожи (145 – с базальноклеточным и 47 – с плоскоклеточным), которые 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.

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

БКР – базальноклеточный рак, ПКР – плоскоклеточный рак, БРТ – близкофокусная рентгенотерапия, МЗ – метронидазол, ДГТ – дистанционная гамма-терапия, НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

Морфология и степень распространенности	Метод лечения с использованием радиосенсибилизаторов	Количество больных, n (%)	Метод лечения без использования радиосенсибилизаторов	Количество больных, n (%)
БКР Т2 (< 4 см)	БРТ + МЗ	97 (44,9)	БРТ	59 (40,7)
БКР Т2 (> 4 см)	Лучевая терапия + МЗ	76 (35,2)	Сочетанная лучевая терапия	42 (28,9)
БКР Т3	ДГТ + МЗ	43 (19,9)	ДГТ	44 (30,4)
<i>Всего:</i>		216 (100)		145 (100)
ПКР Т3	ДГТ + МЗ	57 (52,3)	ДГТ	47 (100)
ПКР Т3	ДГТ + НИЛИ	52 (44,7)	ДГТ	
<i>Всего:</i>		109 (100)		47 (100)
Итого:	517 (100)	325 (62,9)		192 (37,1)

Результаты и обсуждение

Все три примененных методики лучевой терапии (БРТ, ДГТ и сочетанное лучевое лечение) в сочетании с МЗ и НИЛИ удовлетворительно переносились больными. При этом не отмечено усиления частоты и степени выраженности местных лучевых реакций по сравнению с облучением без радиосенсибилизаторов, а также побочного токсического действия МЗ.

Непосредственные результаты лечения представлены в табл. 2. В группе лучевого лечения базальноклеточного рака кожи Т2–Т3 степени в сочетании с МЗ выявлена явная зависимость его радиомодифицирующего эффекта от размеров опухоли. При БРТ пациентов

с базальноклеточным раком кожи Т2 с размером опухоли < 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 базальноклеточного рака кожи Т2 с размером опухоли от 4 до 5 см за счет использования МЗ удалось статистически достоверно повысить показатель непосредственной излеченности с $73,2 \pm 6,9\%$ в контрольной группе до $88,2 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$). На фоне применения МЗ при ДГТ базальноклеточного рака кожи Т3 показатель непосредственной излеченности достоверно повысился по сравнению с контрольной группой с $70,5 \pm 6,8$ до $88,4 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$).

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения рака кожи в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения

n – количество больных, БКР – базальноклеточный рак, ПКР – плоскоклеточный рак, МЗ – метронидазол, ДГТ – дистанционная гамма-терапия, НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение, БРТ – близкофокусная рентгенотерапия

* Различие статистически достоверно, $p < 0,05$

† Данные представлены в виде средней (M) и стандартной ошибки средней ($\pm m$)

Морфология и степень распространенности	Лучевая терапия с использованием радиосенсибилизаторов				Контроль			
	метод терапии	n	непосредственная излеченность		метод терапии	n	непосредственная излеченность	
			%†	n			%†	n
БКР Т2 (2–4 см)	БРТ + МЗ	97	$94,8 \pm 2,2$	92	БРТ	59	$89,8 \pm 3,9^*$	53
БКР Т2 (4–5 см)	Сочетанная лучевая терапия + МЗ	76	$88,2 \pm 3,7^*$	67	Сочетанная лучевая терапия	42	$73,2 \pm 6,9^*$	30
БКР Т3	ДГТ + МЗ	43	$88,4 \pm 4,8^*$	38	ДГТ	44	$70,5 \pm 6,8^*$	31
<i>Всего:</i>		216	$91,2 \pm 1,9^*$	197		145	$78,6 \pm 3,4^*$	114
ПКР Т3	ДГТ + МЗ	57	$85,9 \pm 4,6^*$	49	ДГТ	47	$66,0 \pm 6,9^*$	31
ПКР Т3	ДГТ + НИЛИ	52	$84,6 \pm 5,0^*$	44	ДГТ			
<i>Всего:</i>		109	$85,2 \pm 3,4^*$	93		47	$66,0 \pm 6,9^*$	31
Итого:		325	$89,2 \pm 1,9^*$	290		192	$75,5 \pm 3,1^*$	145



Морфология и степень распространенности	Частота рецидивов						всего, %* (n)
	лучевая терапия с использованием радиосенсибилизаторов			контроль			
	метод лечения	%*	число рецидивов/ количество излеченных больных	метод лечения	%*	число рецидивов/ количество излеченных больных	
БКР Т2 (2–4 см)	БРТ+МЗ	8,7±2,9	8/92	БРТ	15,1±4,9	8/53	
БКР Т2 (4–5 см)	Сочетанная лучевая терапия+МЗ	9,0±3,5	6/67	Сочетанная лучевая терапия	13,2±6,2	4/30	
БКР Т3	ДГТ+МЗ	13,2±5,5	5/38	ДГТ	16,1±6,6	5/31	
<i>Всего:</i>		9,6±2,1	19/197		14,9±3,3	17/114	11,6±1,8 (36)
ПКР Т3	ДГТ+МЗ	14,3±5,0	7/49	ДГТ	25,8±7,8	8/31	
ПКР Т3	ДГТ+НИЛИ	13,6±5,1	6/44				
<i>Всего:</i>		13,9±3,6	13/93		25,8±7,8	8/31	16,9±3,4 (21)
<i>Итого:</i>		11,1±1,8	32/290		17,2±3,1	25/145	

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

БКР – базальноклеточный рак, ПКР – плоскоклеточный рак, МЗ – метронидазол, ДГТ – дистанционная гамма-терапия, НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение, БРТ – близкофокусная рентгенотерапия

*Данные представлены в виде средней (М) и стандартной ошибки средней ($\pm m$)

Полученные нами данные подтверждают общепринятое мнение, что при базальноклеточном 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.

Радиосенсибилизирующий эффект МЗ и НИЛИ при ДГТ плоскоклеточного рака кожи Т3 оказался равнозначным: непосредственная излеченность достигнута у 85,9±4,6% и у 84,6±5,0% больных соответственно, что статистически значимо выше по сравнению с пациентами контрольной группы, при лечении которых радиомодификаторы не использовались, – 66,0±6,9% ($p < 0,05$ в обоих случаях).

В целом применение МЗ и НИЛИ при лучевом лечении больных раком кожи с распространенностью Т2–3 по сравнению с лечением без радиомодификаторов достоверно повысило показатель непосредственной излеченности с 75,5±3,1% до 89,2±1,9% ($p < 0,05$).

Все больные прослежены не менее 3 лет. Сведения о рецидивах представлены в табл. 3. Всего после лучевого лечения рака кожи

рецидивы возникли у 57 из 435 излеченных больных (13,1%), в том числе при базальноклеточном раке кожи у 11,6±1,8% (36 из 311), при плоскоклеточном – у 16,9±3,4% (21 из 124) пациентов. Хотя частота рецидивов после лучевого лечения рака кожи с применением МЗ и НИЛИ была на 5–11% меньше по сравнению с облучением без радиомодификаторов, достоверного различия по этому критерию не выявлено ($p > 0,05$). Основное число рецидивов возникло в сроки наблюдения до 1 года: у 63,9% (23) больных при базальноклеточном раке кожи и у 71,4% (15) при плоскоклеточном, что согласуется с данными большинства авторов [10, 11].

При лучевом лечении рака кожи Т2 частота рецидивов составила 15,2±5,2%, а Т3 – 17,0±3,4%. По сведениям Ю.Д. Скоропада, обобщившего данные литературы, касающиеся лучевого лечения 11 616 больных раком кожи с учетом гетерогенности материала, число рецидивов для Т2 составляет от 8±1,0% до 24±1,0%, а для Т3 – от 27±2,0% до 58±4,0% [5]. Полученные нами результаты для степени распространенности 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 не-этиопатогенетического характера. В этой связи 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. Таким образом, именно непосредственные результаты лечения рассматривались нами в качестве одного из основных критериев оценки эффективности применения радиосенсибилизаторов. По этому критерию нами подтверждено значимое преимущество использования лучевой терапии в сочетании с радиосенсибилизаторами при лечении местно-распространенных форм рака кожи. По-видимому, радиосенсибилизаторы гипоксических клеток, достоверно повышая результаты непосредственной излеченности опухолей, в дальнейшем не оказывают существенного влияния на процессы их рецидивирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.

Выводы

1. При близкофокусной рентгенотерапии базальноклеточного рака кожи Т2 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 базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи Т2 размером 4–5 см и Т3 с использованием нетрадиционных режимов фракционирования дозы в СОД 72–73 Гр позволяет статистически значимо улучшить непосредственные результаты лечения, не вызывая усиления степени выраженности местных лучевых реакций и не оказывая при этом существенного влияния на частоту рецидивов опухолей.
3. По критерию непосредственной излеченности местно-распространенных форм рака кожи МЗ и НИЛИ проявляют равнозначный радиосенсибилизирующий эффект. ☺

Литература

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2015. 236 с.
2. Кулагин ВИ, Сдвижков АМ, Умеренков МГ. Заболеваемость базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи среди жителей Москвы. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001;(6):4–7.
3. Пачес АИ. Опухоли головы и шеи: руководство. 5-е изд. М.: Практическая медицина; 2013. 478 с.
4. Молочков ВА, Снарская ЕС, Поляков ПЮ, Афонин АВ, Сухова ТЕ, Романко ЮС, Хлебникова АН, Тараней ТА, Королева ЛП, Кладова АЮ, Челюканова МВ, Козлова ЕС. К проблеме лечения базалиом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005;(6):4–9.
5. Скоропад ЮД. Частота рецидивов рака кожи после лучевой терапии. Медицинская радиология. 1980;(8):75–8.
6. Перелегин ИА, Подляшук ЕЛ, Устинова ВФ. Злокачественные опухоли кожи. В: Зедгенидзе ГА. Клиническая рентгенорадиология. Т. 5: Лучевая терапия опухолевых и неопухолевых заболеваний. М.: Медицина; 1985. с. 114–30.
7. Шенталь ВВ, Пустынский ИН, Ткачев СИ, Пачес АИ, Птуха ТП. Современные возможности криогенного лечения рака кожи. Материалы VI ежегодной Российской онкологической конференции. Москва, 26–28 ноября 2002 г. Available from: <http://www.rasoncweb.ru/library/congress/ru/06/77.php>
8. Пелевина ИИ, Воронина СС. Перспективы и ограничения использования химических радиосенсибилизаторов гипоксических клеток для повышения эффективности лучевой терапии опухолей. В: Теоретические основы модификации радиочувствительности. Алма-Ата; 1981. с. 139–46.
9. Бойко АВ, Корытова ЛИ, Олтаржевская НД. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных. М.: МК; 2013. 200 с.
10. Ежова МН. Современные методы терапии различных форм базально-клеточного рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 1998;(2):8–12.
11. Снарская ЕС, Молочков ВА. Базалиома. М.: Медицина; 2003. 136 с.

References

1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu [The state of oncological care to the population of Russia in 2014]. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute; 2015. 236 p. (in Russian).
2. Kulagin VI, Sdvizhkov AM, Umerenkov MG. Zabolevaemost' bazal'nokletochnym i ploskokletochnym rakom kozhi sredi zhitel'ey Moskvy [Incidence of basal cell and squamous cell skin cancers among the population of Moscow]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2001;(6):4–7 (in Russian).
3. Paches AI. Opukholi golovy i shei: rukovodstvo [Head and neck tumors: a manual]. 5th edition. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2013. 478 p. (in Russian).
4. Molochkov VA, Snarskaya ES, Polyakov PYu, Afonin AV, Sukhova TE, Romanko YuS, Khlebnikova AN, Taraney TA, Koroleva LP, Kladova AYu, Chelyukanova MV, Kozlova ES. K probleme lecheniya bazaliom kozhi [To the treatment of skin basalomas]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2005;(6):4–9 (in Russian).
5. Skoropad YuD. Chastota retsidivov raka kozhi posle luchevoy terapii [Relapse rate of skin cancers after radiation therapy]. Meditsinskaya radiologiya. 1980;(8):75–8 (in Russian).
6. Pereslegin IA, Podlyashchuk EL, Ustinova VF. Zlokachestvennye opukholi kozhi [Malignant skin neoplasms]. In: Zedgenidze GA. Klinicheskaya rentgenradiologiya [Clinical radiology]. Vol. 5: Luchevaya terapiya opukholevykh i neopukholevykh zabolevaniy [Radiation therapy of tumor and non-tumor diseases]. Moscow: Meditsina; 1985. p. 114–30 (in Russian).
7. Shental' VV, Pustynskiy IN, Tkachev SI, Pach-es AI, Ptukha TP. Sovremennyye vozmozhnosti



kriogennogo lecheniya raka kozhi [Current possibilities of cryogenic therapy for skin cancer]. Abstracts of the VI annual Russian conference of oncology. Moscow, 26–28 November 2002. Available from: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/77.php> (in Russian).

8. Pelevina II, Voronina SS. Perspektivy i ogranicheniya ispol'zovaniya khimicheskikh radiosensibilizatorov gipoksicheskikh kletok dlya povysheniya effektivnosti luchevoy terapii opukholey [The perspectives and lim-

itations of chemical radiation sensitizers of hypoxic cells for improvement of efficacy of tumor radiation therapy]. In: Teoreticheskie osnovy modifikatsii radiochuvstvitel'nosti [Theoretical background of modification of sensitivity to radiation therapy]. Alma-Ata; 1981. p. 139–46 (in Russian).

9. Boyko AV, Korytova LI, Oltarzhevskaya ND. Napravlenaya dostavka lekarstvennykh preparatov pri lechenii onkologicheskikh bol'nykh [Targeted delivery of pharmaceutical agents in

the treatment of cancer patients]. Moscow: MK; 2013. 200 p. (in Russian).

10. Ezhova MN. Sovremennye metody terapii razlichnykh form bazal'no-kletochnogo raka kozhi [Modern treatment modalities for various types of basal cell skin cancers]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 1998;(2):8–12 (in Russian).

11. Snarskaya ES, Molochkov VA. Bazalioma [Basalioma]. Moscow: Meditsina; 2003. 136 p. (in Russian).

Evaluation of the clinical use of hypoxic cell sensitizers in radiation therapy of malignant epithelial skin tumors

Polyakov P.Yu. • Bychenkov O.A.

Aim: To increase the efficacy of radiation therapy of malignant epithelial cell skin neoplasms with the use of radiation sensitizers of hypoxic tumor cells.

Materials and methods: The study was performed in 517 patients with basal cell (n=361) and squamous cell (n=156) skin cancer, 274 (53%) of whom had T2 and 243 (47%), T3 tumors. Patients with locally advanced and metastatic tumors were excluded from the study. The following treatment modalities were used: distant gamma-therapy, short-distance radiation therapy and combined radiation therapy with the use of non-conventional dose fractioning at total local doses equal to 72–73 Gr. The sensibilization of hypoxic tumor cells to radiation therapy with metronidazole was done by targeted delivery of the drug to the tumor by means of topical application of Coletex-M drapes impregnated with metronidazole in a high concentration (up to 20 mcg/cm²). The second method of radiosensibilization of hypoxic tumor cells was based on a preliminary use of low intensity laser radiation onto the tumor. As a source this radiation, a helium neon laser was used with the power of up to 12 mW and the wave length of 0.63 to 0.89 mcm, duration of sessions from 3 to 15 minutes. The control group comprised 192 skin cancer patients who underwent radiation therapy without the use of radiation sensitizers.

Results: The use of metronidazole and low intensity laser radiation within the radiation therapy of T3 skin cancer patients, compared to the treatment without the radiation modifiers, significantly improved the immediate cure rates (full tumor regression at 1 to 1.5 months after completion of radiation) from 75.5±3.1% to 89.2±1.9% (p<0.05). In the group with basal cell skin cancer that underwent radiation therapy combined with metronidazole, there was an association of its radio-modifying effect and tumor size. Short-distance roentgenotherapy of patients with T2 basal cell skin cancer

and tumor size of <4 cm was equally effective, irrespective of the use of metronidazole: the immediate cure rate was 94.8±2.2% (92/97 patients) in the metronidazole group and 89.8±3.9% (53/59) in the control group. With the combined radiation therapy of T2 basal skin cancer patients with the tumor size of 4–5 cm, the immediate cure rate was increased significantly from 73.2±6.9% (30/42) in the control group to 88.2±3.7% in the metronidazole group (67/76) (p<0.05). With distant gamma-therapy of T3 basal cell skin cancer, this parameter was increased from 70.5±6.8% (31/44) in the control group to 88.4±4.8% (38/43) in the metronidazole group (p<0.05).

The radiation-sensitizing effect of metronidazole and low intensity laser combined with the distant gamma-therapy of T3 basal cell skin cancer was significant and similar: the immediate cure rate with the use of metronidazole was 85.9±4.6% (49/57), and with the use of low intensity laser, 84.6±5.0% (44/52), compared to 66.0±6.9% (31/47) in the control group (p<0.05).

Although the relapse rate after radiation therapy with metronidazole or low intensity laser was lower by 5–11%, compared to that after the radiation without modifiers, there was no statistically significant difference after a 3-year follow-up.

Conclusion: A significant benefit of radiation therapy combined with radiation sensitizers on the immediate cure rate of locally-advanced basal cell skin cancers was confirmed. It seems that radiation sensitizers of hypoxic cells do improve immediate results of cure without any significant effect on tumor relapse rate in the future.

Key words: skin, cancer, radiation therapy, radiation sensitizer.

Polyakov Pavel Yur'evich – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Radiology¹
✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 72 32.
E-mail: pup47@mail.ru

Bychenkov Oleg Aleksandrovich – PhD, Senior Research Fellow, Department of Radiology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation