

*Д.Ю. Семин, Ю.С. Мардынский, В.С. Медведев, И.А. Гулидов,
П.А. Исаев, Д.Н. Дербужов, В.В. Полькин, М.У. Раджапова, С.В. Васильков*

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОВРЕМЕННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМАХ НЕТРАДИЦИОННОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Проведен анализ эффективности лечения 257 больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Использованы два метода облучения в комбинации с одновременной полихимиотерапией: стандартная лучевая терапия (2 Гр 5 раз в неделю) и лучевая терапия в режимах нетрадиционного фракционирования с неравномерным дроблением ежедневной дозы на две фракции (1 Гр + 1,5 Гр или 1 + 2 Гр с 4-х часовым интервалом) до очаговой дозы 60 Гр. Химиолучевая терапия с дроблением дозы оказалась более эффективна, чем стандартное химиолучевое лечение по частоте объективных ответов опухоли и регионарных метастазов при отсутствии увеличения количества ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений. Дистанционная лучевая терапия в режимах нетрадиционного фракционирования с одновременным полихимиотерапевтическим воздействием позволяет существенно улучшить результаты общей пятилетней выживаемости по сравнению с методикой традиционного фракционирования — $60,4 \pm 4,5\%$, $63,3 \pm 8,2\%$ против $27,6 \pm 10,2\%$, соответственно ($p < 0,05$).

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, одновременная химиолучевая терапия, дробление дневной дозы облучения.

Дистанционная лучевая терапия в режимах традиционного фракционирования обычно используется при лечении пациентов с небольшой опухолью органов полости рта и ротоглотки, ограниченной слизистой оболочкой (T1-T2), с хорошими результатами окончательного излечения до 70–90%. Однако поражение подлежащих мышечных и костных тканей опухолями малых размеров приводит к менее удовлетворительным результатам и снижает вероятность излечения до 50–70% после применения только конвенционального облучения [7]. Результа-

ты лучевой терапии в режимах традиционного фракционирования в случаях местнораспространенного опухолевого процесса, как правило, еще менее обнадеживающие. Так, по весьма оптимистичным оценкам ряда исследователей применение обычной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 70 Гр позволяет достичь приемлемого уровня локально-регионарного контроля лишь в 30–50% случаев распространенного рака органов головы и шеи с результирующими показателями пятилетней выживаемости в 30% [8, 11]. Анализ многочисленных данных литературы убедительно демонстрирует преимущество измененных режимов фракционирования дозы перед стандартным режимом облучения. При адекватно подобранном варианте дробления дозы удастся добиться существенного повышения эффективности облучения без усиления лучевых реакций нормальных тканей и повышения очаговой дозы [1–5, 9, 12, 13]. В то же время, отсутствие единого подхода к выбору того или иного режима фракционирования требует дальнейшего изучения этой перспективной методики лучевого воздействия.

Целью исследования являлась разработка эффективных методов химиолучевой терапии, направленных на оптимизацию схем и улучшение результатов лечения больных плоскоклеточным раком органов орорфарингеальной области.

Материалы и методика

В данном исследовании приводится анализ результатов лечения 257 больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, которое выполнялось в отделении радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами совместно с отделением дистанционной лучевой терапии ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России в период с ноября 1999 г. по июнь 2011 г. Основную часть больных — как мужчин, так и женщин — представляли лица в возрасте старше 40 лет (90,1%). По морфологической структуре у 184 (53,8%) больных наблюдалась картина плоскоклеточного рака разной степени дифференцировки с орогованием, у 66 (19,3%) — плоскоклеточного неороговевающего и у семи (2,3%) — низко-

дифференцированного плоскоклеточного рака. Наиболее часто новообразования поражали ротоглотку — 92 (35,8%), различные отделы языка — 80 (31,1%), дно полости рта — 74 (28,8%) и реже ткани нижней губы и слизистую оболочку щеки — 2 (0,8%) и 9 (3,5%), соответственно.

Для анализа результатов изучаемых методик комбинированного воздействия были сформированы две основные группы пациентов (I и II). I (контрольная) группа — 40 больных, получивших дистанционную лучевую терапию в режиме традиционного фракционирования (2 Гр пять раз в неделю) в самостоятельном варианте до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр в комбинации с одновременной полихимиотерапией. Вторая (II) группа — 217 больных, которым проводилась дистанционная лучевая терапия в режиме нетрадиционного фракционирования с неравномерным дроблением ежедневной дозы на две фракции (1 и 1,5 Гр или 1 и 2 Гр) с четырехчасовым интервалом до СОД 60 Гр в комбинации с одновременной полихимиотерапией. Более чем у половины пациентов [151 (58,8%) наблюдение] диагностированы местнораспространенные, соответствующие символу Т3 и Т4, и рецидивные [23 (8,9%) наблюдения] опухоли. Метастазы в лимфатические узлы шеи до лечения выявлены у 114 (44,4%) больных, причем, более чем у половины из них (80 пациентов) степень распространения метастатического поражения соответствовала символу N2. С учетом выбранного режима фракционирования дистанционной лучевой терапии больные во второй группе были разделены на две подгруппы. Облучение в режиме нетрадиционного фракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции по 1 и 1,5 Гр проведено 173 пациентам (подгруппа IIa), в режиме по 1 и 2 Гр — 44 пациентам (подгруппа IIb). Дистанционное облучение лимфатических узлов шеи у всех больных проводили в традиционном режиме фракционирования до СОД 44 Гр (в диапазоне 40–46 Гр). Дистанционная лучевая терапия в статическом режиме осуществлялась на гамма-терапевтических установках «Рокус-АМ» и «Агат». Поля облучения формировались стандартно — два боковых противолежащих щечно-подчелюстных поля с включением в облучаемый объем первичной опухоли и лимфатических узлов первого регионарного барьера, а также и переднее прямое поле с экранированием гортани. Границы и размеры полей подбирались индивидуально в зависимости от локализации и степени распространенности первичной опухоли и регионарных метастазов.

Во всех группах проводилось два цикла полихимиотерапии препаратами цисплатин и 5-фторурацил одновременно с проведением лучевой терапии. В первый день лечения, до начала лучевой терапии, внутривенно на фоне гидратации вводили цисплатин из расчета 100 мг на м² площади поверхности тела в течение 20–30 минут. Затем больному начинали внутривенное введение 5-фторурацила в дозе 3000 мг непрерывно в течение 72 час при помощи инфузионного шприцевого насоса. Цикл полихимиотерапии повторяли на 22-й день облучения.

Лучевые реакции, а также частота и тяжесть осложнений и лучевых повреждений изучались в динамике по шкале СТCAE v.3.0–4.0. Результаты лечения больных оценивались с учетом непосредственного эффекта и общего ответа на лечение (сумма полных и частичных регрессий) первичного опухолевого очага и регионарных метастазов согласно «Критериям оценки ответа при солидных опухолях» (RECIST), версии 1.1 (2009) [10]. Клиническую регрессию оценивали объективным, эндоскопическим, рентгенологическим (компьютерная томография) или ультразвуковым методами. Статистический анализ данных проводился методами описательной статистики, частотного и корреляционного анализа, анализа выживаемости (метод Каплана-Мейера, метод Кокса). Результаты считались статистически значимыми при уровне достоверной вероятности меньше

0,05 ($p \leq 0,05$). Использовался статистический пакет SPSS, версия 18.0 (SPSS Inc.).

Результаты и обсуждение

Поскольку основной целью лучевой терапии злокачественных новообразований является разрушение опухоли с минимальным воздействием на окружающие ткани, а эффективность лечения оценивается не только по результатам резорбции опухоли, но и по степени лучевых реакций окружающих тканей, особое внимание в исследовании уделяли оценке сопутствующих комплексной терапии побочных явлений и поздних осложнений. Так, в процессе проведения дистанционной лучевой терапии в группе II явления мукозита 2 степени отмечались у 114 (52,5%) больных на 12–14 день лучевой терапии. Развитие сливного мукозита 3-й степени отмечено у 77 (35,5%) пациентов. Лишь в одном наблюдении (0,5%) тяжесть лучевой реакции соответствовала мукозиту 4-й степени. В контрольной (I) группе в ходе проведения лучевой терапии явления островкового и сливного эпителиита (мукозит 2 и 3 степени) отмечались у 33 (82,5%) больных на 12–14 день лучевой терапии. На фоне симптоматического лечения сглаживание симптомов, сопровождающих мукозиты, происходило на 4–14 сутки. При анализе течения лучевых реакций в контрольной и исследуемой (II) группе не выявлено статистически достоверных различий ($p > 0,05$) в степени выраженности, характере и продолжительности реактивных изменений слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Основные периоды развития и регрессии мукозитов практически были равноценны. Более чем у 70% пациентов (194 наблюдения) после завершения курса облучения отмечались эпидермиты, эритема и алопеция первой степени (по классификации СТCAE) в проекции полей облучения. Таким образом, переносимость лучевой терапии в режиме ускоренного фракционирования с дневным дроблением дозы в сочетании с одновременной химиотерапией оказалась вполне удовлетворительной.

Во всех наблюдениях, независимо от локализации и степени распространенности опухоли, а также выбранного метода лечения отмечен клинический эффект в виде полной/частичной регрессии или стабилизации опухоли, исчезновения или уменьшения болевого синдрома, улучшения общего состояния. Полная регрессия первичного опухолевого очага зарегистрирована у 204 (79,4%), частичная — у 51 (19,8%) и стабилизация у двух (0,8%) больных. Общий ответ на лечение составил 99,2%. Для оценки эффективности изучаемых методик был проведен анализ различных факторов, оказывающих возмож-

ное влияние на непосредственные результаты лечения. Помимо подсчета собственно процента полных и частичных регрессий, принимался во внимание такой параметр как их количественное соотношение. По нашему мнению, подобный критерий позволяет более детально оценить непосредственный ответ опухолевого процесса на оказываемое воздействие. Выявлено, что соотношение полных и частичных ответов на лечение со стороны первичной опухоли при плоскоклеточных низкодифференцированных раках оказалось лучше, чем при высокодифференцированных (86,4% / 12,1% и 76,1% / 23,4%, соответственно). В то же время, соотношение полных и частичных регрессий регионарных метастазов при низкодифференцированных раках было примерно сопоставимо — 47,2% / 50,0%, а при высокодифференцированных опухолях полная регрессия метастазов отмечалась почти в два раза реже, чем частичная (38,4% / 61,6%, соответственно), $p < 0,05$. Не удалось выявить значимой корреляции между непосредственными результатами лечения и таким фактором, как локализация новообразования ($p > 0,05$). Соотношение полных и частичных регрессий первичного очага при всех поражениях было приблизительно одинаковым. При этом отмечен лучший показатель отношения регрессий со стороны опухолей ротоглотки (84,8% / 14,4%), и хуже — при раках слизистой оболочки дна полости рта и языка (78,4% / 21,6% и 78,8% / 21,6%, соответственно). Показатель соотношения полных и частичных регрессий регионарных метастазов оказался достоверно хуже при локализации первичной опухоли в области языка — 23,1% / 76,9%, $p \leq 0,05$. При этом соотношение полных и частичных регрессий регионарных метастазов рака ротоглотки и дна полости рта оказалось практически на одном уровне — 50,9% / 47,4% и 55,6% / 44,4%, соответственно.

Степень распространения первичного очага достоверно влияла на ближайшие результаты лечения. Уровень непосредственного ответа местнораспространенных (T3-T4) и рецидивных новообразований был значимо хуже, чем при начальных стадиях (T1-T2). Так, если полных регрессий при ограниченных опухолях (T1-T2) удалось достичь более чем в 90% случаев, то при распространенных (T4) и рецидивных процессах уровень полных регрессий не превышал 77% ($p \leq 0,05$). Существенное влияние на непосредственные результаты лечения оказывало наличие регионарных метастазов. При единичных метастазах на стороне поражения (N1) соотношение полных и частичных ответов на химиолучевую терапию оказалось на уровне 58,8% / 38,2%. При множественном поражении лимфатических узлов (N2b) оно было значимо

хуже ($p \leq 0,05$) — 32,5% / 67,5%. Помимо этого не удалось добиться полной регрессии метастазов в лимфатические узлы при их размерах более 6 см (N3).

При анализе непосредственных результатов лечения больных второй группы принимался во внимание тот факт, что пациенты были разделены на две подгруппы согласно выбранному режиму фракционирования дистанционной лучевой терапии. Соотношение полных и частичных регрессий в изучаемых подгруппах было практически одинаковым — 80,9% / 17,9% (подгруппа Ia) и 88,6% / 11,4% (подгруппа Ib), соответственно ($p > 0,05$). Достоверно лучшие показатели соотношения полных и частичных регрессий со стороны первичного опухолевого очага получены в группе II по сравнению с контрольной ($p = 0,05$). То есть, полные регрессии наблюдались значимо чаще у больных, получавших лучевую терапию в режиме ускоренного фракционирования (II группа), по сравнению с показателями больных, облучавшихся в режиме традиционного фракционирования (контрольная группа) — 82,5% / 16,6% против 62,5% / 37,5%, соответственно. Схожие результаты отмечены при анализе непосредственных результатов лечения регионарных метастазов. Соотношение полных и частичных регрессий пораженных лимфатических узлов так же было значимо лучше во II группе — 50,0% / 48,9%, чем в контрольной (I) — 15,0% / 45,0%, соответственно ($p = 0,05$). Полученные данные позволили констатировать, что степень непосредственного ответа на лечение как первичной опухоли, так и регионарных метастазов, существенно зависела от выбранного режима фракционирования. Полные регрессии регистрировались достоверно чаще в группе больных, получивших лучевую терапию в режимах нетрадиционного фракционирования (II группа).

Анализ отдаленных результатов был проведен вначале для всей совокупности клинических наблюдений, а затем с учетом выбранного варианта лучевого воздействия. Помимо этого, мы попытались выявить основные факторы, оказывающие наиболее значимое влияние на исходы лечения, а, значит, и на показатели локально-регионального контроля, общей и безрецидивной выживаемости. Для проведения многомерного анализа пациенты были категоризированы согласно таким факторам как распространенность первичного очага, наличие и размеры регионарных метастазов, ответ опухоли на лечение, степень выраженности лучевой реакции в процессе облучения. Многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса и лог-ранк тест были использованы для проверки каждого из выбранных потенциальных факторов прогноза. Статистиче-

ская значимость была определена как $p < 0,05$. Медиана продолжительности динамического наблюдения за больными в изучаемых группах составила 25,5 месяцев (в среднем $33,7 \pm 1,4$ месяца, диапазон от 8 до 129 месяцев). Показатели общей пятилетней выживаемости и среднего времени дожития пациентов в изучаемой группе (II) более чем в два раза превышали показатели выживаемости больных в контрольной группе — $61,1 \pm 4,0\%$ и $72,8 \pm 3,6$ мес. против $27,6 \pm 10,2\%$ и $32,4 \pm 5,9$ мес., соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

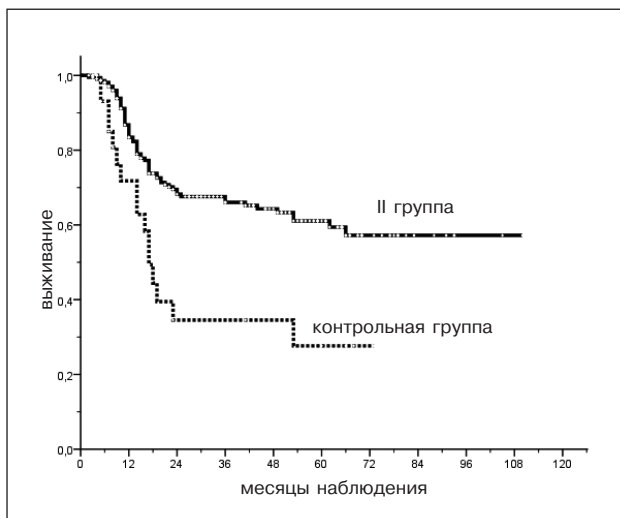


Рис. 1. Общая пятилетняя выживаемость больных в контрольной (I) и II группах

Достоверной зависимости отдаленных результатов лечения от локализации опухоли во всех исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$). Пациенты с различной локализацией новообразований демонстрировали близкие показатели общей выживаемости в течение пяти лет. Вместе с тем, максимальная пятилетняя выживаемость отмечалась при локализации первичного очага в области ротоглотки — $68,9 \pm 5,6\%$. При раке языка и дна полости рта общая пятилетняя выживаемость составила $51,6 \pm 7,1\%$ и $53,9 \pm 7,7\%$, соответственно ($p > 0,05$). Поражение слизистой оболочки щеки приводило к неблагоприятным результатам независимо от варианта лечения — пятилетняя выживаемость составила лишь $25,0 \pm 15,3\%$ с медианой времени дожития $14,0 \pm 2,1$ мес., но из-за небольшой численности наблюдений различия статистически недостоверны.

Значимость такого фактора, как степень распространенности опухолевого процесса, отмеченная при анализе непосредственных результатов лечения, нашла подтверждение и при сопоставлении показателей общей выживаемости. Пациенты с начальными стадиями первичного очага демонстрировали достоверно лучшую пятилетнюю выживаемость ($p < 0,05$). Так, при опухолях,

соответствующих символу T2, выживаемость составила $74,3 \pm 6,6\%$, при T3 и T4 — $60,4 \pm 8,8\%$ и $47,5 \pm 6,9\%$, соответственно. Наличие и степень распространения регионарных метастазов при оценке до начала лечения также значимо влияли на отдаленные результаты. Во всех группах показатели общей пятилетней выживаемости больных без метастазов были лучше — $63,7 \pm 4,9\%$ против $51,7 \pm 5,6\%$ у пациентов с наличием метастазов ($p < 0,05$). Установлена связь между объемом метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленными результатами лечения. Общая выживаемость больных с двухсторонними метастазами (N2c) составила лишь $27,7 \pm 13,6\%$ с медианой времени дожития $25,0 \pm 2,9$ мес., в то время как выживаемость больных с множественным, но односторонним поражением (N2b) была почти в два раза выше — $51,0 \pm 9,1\%$ ($p < 0,05$).

Наиболее значимо показатели выживаемости зависели от степени регрессии опухоли. У пациентов, имевших после завершения химиолучевой терапии полную регрессию первичного очага, показатели общей пятилетней выживаемости оказались практически в три раза выше по сравнению с показателями больных с частичной регрессией — $63,4 \pm 5,0\%$ против $18,8 \pm 6,0\%$, соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2). При этом среднее время дожития пациентов, полностью ответивших на лечение, более чем в три раза превышало время дожития пациентов с неполной регрессией — $80,2 \pm 3,6$ против $25,9 \pm 4,6$ мес., соответственно. Общая пятилетняя выживаемость тех больных, у которых в результате химиолучевой терапии достигнута полная регрессия метастазов в регионарные лимфатические узлы, также оказалась выше показателей выживаемости больных с частичной регрессией — $60,6 \pm 9,7\%$ против $40,4 \pm 7,0\%$, соответственно ($p < 0,05$).

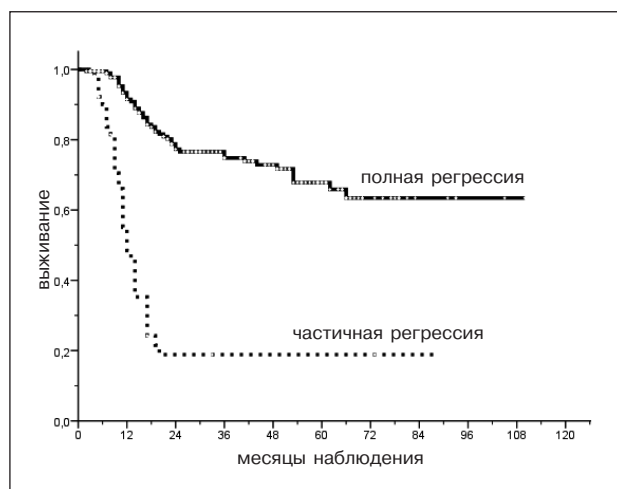


Рис. 2. Общая пятилетняя выживаемость больных в обеих исследованных группах в зависимости от степени регрессии первичного опухолевого очага

Особую значимость представляют выявленная в контрольной (I) и II группах зависимость отдаленных результатов лечения от реакции местных тканей на оказываемое химиолучевое воздействие и выбранной методики облучения. У пациентов с мукозитами 3-й и 2-й степени пятилетняя выживаемость была выше, чем у пациентов с мукозитами 1-й степени ($64,9 \pm 6,3\%$, $56,9 \pm 5,2\%$ против $39,8 \pm 10,5\%$, соответственно) ($p \leq 0,05$). Применение методики нетрадиционного фракционирования в группе II (1+1,5 Гр в подгруппе Па или 1+2 Гр в подгруппе Пб) позволило достичь значимо лучших результатов общей выживаемости, чем в случаях выбора режима традиционного фракционирования (контрольная группа) — $60,4 \pm 4,5\%$ и $63,3 \pm 8,2\%$ против $27,6 \pm 10,2\%$, соответственно ($p < 0,05$). Иными словами, интенсификация режима химиолучевой терапии привела к существенному терапевтическому выигрышу и являлась значимым предиктором отдаленных результатов лечения.

Безрецидивная пятилетняя выживаемость оказалась достоверно лучше в подгруппах больных второй группы, получавших лучевую терапию в режимах измененного фракционирования — $52,5 \pm 4,3\%$ и $53,5 \pm 9,4\%$ против $20,8 \pm 8,6\%$ в контрольной группе ($p < 0,05$). Степень распространенности первичного очага оказывала влияние и на показатели безрецидивной выживаемости. Во II группе при ограниченных (T2) новообразованиях безрецидивная выживаемость была лучше, чем при местнораспространенных (T3 и T4) — $71,2 \pm 6,7\%$ против $53,5 \pm 8,0\%$ и $44,7 \pm 6,7\%$, соответственно ($p < 0,05$). В контрольной группе пятилетняя безрецидивная выживаемость больных с местнораспространенными опухолями составила только $16,7 \pm 15,2\%$ ($p < 0,05$). Показатели безрецидивной выживаемости оказались хуже в случаях рецидивных опухолей — всего лишь $8,7 \pm 8,2\%$ с медианой времени безрецидивного дожития $12,0 \pm 2,7$ мес. в группе II. В контрольной (I) группе этот показатель оказался еще ниже — медиана времени безрецидивного дожития составила только $9,8 \pm 4,2$ мес.

Влияние на отдаленные результаты степени регрессии опухоли после завершения лечения подтверждено и в отношении показателей безрецидивной выживаемости. Пациенты с полной регрессией первичной опухоли демонстрировали статистически значимо лучшую безрецидивную выживаемость в течение пяти лет по сравнению с больными, у которых была достигнута частичная регресс — $74,0 \pm 3,3\%$ против $40,1 \pm 9,1\%$, соответственно ($p < 0,05$).

Современные схемы комбинированного лечения плоскоклеточного рака головы и шеи сопро-

вождаются усилением сопутствующей токсичности, а более широкое использование сочетанного облучения и химиотерапевтических агентов приводит к увеличению числа осложнений [6, 7, 14]. Поэтому изучение частоты и степени тяжести осложнений, возникающих после проведения химиолучевой терапии, представляет значительный интерес. Те или иные местные лучевые осложнения имели место в 25 (9,7%) наблюдениях. Клиническая картина лучевых повреждений слизистой оболочки и мягких тканей полости рта и ротоглотки у наблюдаемых больных была разнообразна. Она проявлялась от ксеростомии до эрозий и лучевых язв, вовлекающих в процесс подлежащие мышцы. У большинства больных осложнения были диагностированы в ближайшие 12 мес. после окончания лечения и в одном наблюдении в течение третьего года наблюдения. Остеонекрозы нижней челюсти возникли у 19 (5,6%) больных. У всех пациентов имело место сочетание лучевого повреждения нижней челюсти и слизистой оболочки альвеолярного отростка. В зависимости от локализации первичной опухоли остеомиелиты нижней челюсти возникали чаще у больных после лечения рака дна полости рта (16,9%), чем после лечения опухолей других локализаций. Это обусловлено, по-видимому, близостью нахождения опухолевого очага по отношению к нижней челюсти.

Основными проявлениями токсичности были тошнота и рвота. Слабая и умеренная тошнота (1–2 степени) отмечена у 81 (31,5%) больных. Слабая и умеренная рвота (1–2 степени — от одного до пяти раз в сутки) наблюдалась у 69 (26,9%) пациентов, сильная рвота (3-й степени — более шести раз в сутки) отмечалась у четырех (1,6%) больных. В процессе лечения у больных всех исследуемых групп выявлялись нарушения состава периферической крови. Средние показатели количества лейкоцитов, эритроцитов и концентрации гемоглобина у всех больных до начала лечения составляли $6,6 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, $4,5 \pm 0,01 \times 10^{12}/\text{л}$ и $136,7 \pm 1,1$ г/л, соответственно. Непосредственно после завершения химиолучевой терапии отмечено незначительное снижение этих показателей до величин — $5,1 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, $4,0 \pm 0,04 \times 10^{12}/\text{л}$ и $123,4 \pm 1,1$ г/л, соответственно. В процессе динамического наблюдения у всех больных наблюдалось восстановление нормальных показателей состава периферической крови до нормальных значений без лекарственной коррекции. В целом, из представленных данных следует, что частота и степень тяжести токсических проявлений свидетельствуют о достаточной толерантности так называемых «критических» органов и систем к изучаемым методикам одновременной химиолучевой терапии.

В итоге, есть основания заключить, что дистанционная лучевая терапия в режимах нетрадиционного фракционирования (1+1,5 Гр или 1+2 Гр) с одновременным полихимиотерапевтическим воздействием позволяет существенно улучшить результаты общей пятилетней выживаемости больных плоскоклеточным раком органов ротоглоточной области по сравнению с методикой традиционного фракционирования, являясь при этом достаточно безопасным — в отношении наблюдаемой токсичности — методом лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиева С.Б. Химиолучевая терапия больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи // *Практ. онкол.* — 2008. — Т. 9. — № 1. — С. 27–30.
- Гладилина И.А., Алиева Б.М., Голдобенко Г.В. Отдаленные результаты мультифракционированного облучения больных раком гортаноглотки III–IV стадии заболевания // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46. — № 1. — С. 44–49.
- Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // *Росс. онкол. журнал.* — 2000. — № 1. — С. 48–55.
- Иванов В.К., Мардынский Ю.С. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии злокачественных новообразований // *Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований (25-летний опыт): научно-практическая конференция (16–17 апр. 2008 г., Обнинск).* — 2008. — С. 59.
- Antognoni P., Corvo R., Zerini D. et al. Altered fractionation radiotherapy in head and neck cancer: clinical issues and pitfalls of «evidence-based medicine» // *Tumori.* — 2005. — Vol. 91. — P. 30–39.
- Bentzen S.M., Trotti A. Evaluation of early and late toxicities in chemoradiation trials // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 4096–4103.
- Chin D., Boyle G.M., Porceddu S. et al. Head and Neck cancer: past, present and future // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* — 2006. — Vol. 6 (3). — P. 1111–1118.
- Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma // *Radiother. Oncol.* — 2007. — Vol. 85 (1). — P. 156–170.
- Gregoire V., Maingon P. Intensity Modulated Radiation Therapy in head and neck squamous cell carcinoma: state of art and future challenges // *Cancer Radiother.* — 2005. — Vol. 9. — P. 42–50.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 45 (2). — P. 228–247.
- Laskar S.G., Agarwal J.P., Srinivas C. et al. Radiotherapeutic management of locally advanced head and neck cancer // *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* — 2006. — Vol. 6 (3). — P. 405–417.
- Leborgne F., Zubizarreta E., Fowler J. et al. Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer // *Int. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 90 (2). — P. 80–91.
- Mendenhall W.M., Amdur R.J., Palta J.R. Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24 (17). — P. 2618–2623.
- Machta M., Moughan J., Trotti A., et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26 (21). — P. 3582–3589.

D.Yu.Semin, Yu.S.Mardynsky, V.S.Medvedev, I.A.Gulidov, P.A.Isaev, D.N.Derbugov, V.V.Polkin, M.U.Radjapova, S.V.Vasilkov

IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF SIMULTANEOUS CHEMORADIOTHERAPY IN NON-TRADITIONAL MODES OF FRACTIONATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Medical Radiological Research Center of Russian Ministry of Health, Obninsk

The analysis of the effectiveness of treatment was carried out in 257 patients with squamous cell carcinoma of the mucous membranes of the oral cavity and oropharynx. There were used two methods of irradiation in combination with concurrent polychemotherapy: standard radiotherapy (2 Gy 5 times a week) and radiation therapy in non-traditional modes of fractionation with uneven crushing of daily dose into two fractions (1 Gy + 1.5 Gy or 1 Gy + 2 Gy with 4-hour intervals) to a focal dose of 60 Gy. Chemoradiotherapy with crushing dose was more effective than standard chemoradiotherapy in frequency of objective tumor responses and regional metastases in the absence of increasing the number of early radiation reactions and late radiation damages. External beam radiotherapy in non-traditional modes of fractionation with simultaneous polychemotherapy exposure can significantly improve the results of the overall five-year survival compared with conventional fractionation technique — $60,4 \pm 4,5\%$, $63,3 \pm 8,2\%$ vs $27,6 \pm 10,2\%$, respectively.

Поступила в редакцию 21.08.2013