Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 615.849:611.321-006
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2691

© *А.В. Семенов[1], И.А. Гулидов[1], М.А. Кропотов[1], Н.В. Михайловский[1], В.М. Маевская[5], А.Д. Каприн[2,3,4], С.А. Иванов[1,2]*

Непосредственные результаты ускоренной химиолучевой терапии местнораспространенного рака гортаноглотки с применением симультанного интегрированного буста

[1]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация
[3]Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[5]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Российская Федерация

© *Aleksey V. Semenov[1], Igor A. Gulidov[1], Mikhail A. Kropotov[1], Nikolay V. Mikhaylovskiy[1], Varvara M. Mayevskaya[5], Andrey D. Kaprin[2,3,4], Sergey A. Ivanov[1,2]*

Early Outcomes of Accelerated Chemoradiotherapy for Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer with Simultaneous Integrated Boost

[1]A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation
[2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation
[3]P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[4]National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[5]National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, the Russian Federation

Введение. Химиолучевая терапия (ХЛТ) на основе препаратов платины — стандарт органосохранного лечения плоскоклеточного рака гортаноглотки, однако возможности оптимизации лучевого компонента, в частности технологии симультанного интегрированного буста (SIB), изучены недостаточно.

Цель. Оценить непосредственные результаты ускоренной ХЛТ с применением SIB при местнораспространенном раке гортаноглотки.

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное исследование серии случаев: 37 пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортаноглотки (стадии III–IVB, AJCC/UICC 8-е изд.), получавших ХЛТ в 2021–2024 гг. Запланированная суммарная очаговая доза составляла 69,96/59,40/54,12 Гр за 33 фракции.

Результаты. Все 37 пациентов завершили запланированный курс ХЛТ без перерыва. Полный ответ первичной опухоли (CR) достигнут у 32 (86,5 %) больных, общая частота объективного ответа составила 94,6 %. При медиане наблюдения 19 мес. 12- и 24-месячная общая выживаемость составили 94,5 (95 %-ный ДИ: 79,8–98,6 %) и 79,5 % (95 %-ный ДИ: 53,6–91,9 %); 12- и 24-месячный локорегионарный контроль — 82,9 и 65,1 % соответственно. Поздняя

Introduction. Platinum-based chemoradiotherapy (CRT) is the standard organ-preserving treatment for squamous cell carcinoma of the hypopharynx; however, the potential for optimizing the radiotherapy component, in particular the simultaneous integrated boost (SIB) technique, has not been sufficiently studied.

Aim. To evaluate the early outcomes of accelerated CRT with SIB in locally advanced hypopharyngeal cancer.

Materials and Methods. A single-center retrospective case series of 37 patients with histologically confirmed squamous cell carcinoma of the hypopharynx (stages III–IVB, AJCC/UICC 8th edition) who received CRT between 2021 and 2024. The planned total dose was 69.96/59.40/54.12 Gy in 33 fractions.

Results. All 37 patients completed the planned course of CRT without interruption. A complete response (CR) of the primary tumor was achieved in 32 patients (86.5 %), and the overall objective response rate was 94.6 %. At a median follow-up of 19 months, the 12- and 24-month overall survival rates were 94.5 (95 % CI: 79.8–98.6 %) and 79.5 % (95 % CI: 53.6–91.9 %), respectively; the 12- and 24-month locoregional control rates were 82.9 and 65.1 %, respectively. Late

ксеростомия отсутствовала или соответствовала 1-й степени у 81,1 % пациентов. Поздняя дисфагия зарегистрирована у 100 % больных, из них 3–4-й степени — у 21,6 %.

Заключение. ХЛТ с применением SIB при местнораспространенном раке гортаноглотки продемонстрировала высокую частоту полного ответа, удовлетворительные показатели ранней выживаемости и благоприятный профиль поздней токсичности при 100 %-ной завершенности лечения. Высокая частота тяжелых форм поздней дисфагии указывает на необходимость проведения дополнительных исследований, учитывающих лучевую нагрузку на констрикторы глотки и оптимизацию в их отношении дозиметрического планирования.

Ключевые слова: рак гортаноглотки; химиолучевая терапия; симультанный интегрированный буст; VMAT

Для цитирования: Семенов А.В., Гулидов И.А., Кропотов М.А., Михайловский Н.В., Маевская В.М., Каприн А.Д., Иванов С.А. Непосредственные результаты ускоренной химиолучевой терапии местнораспространенного рака гортаноглотки с применением симультанного интегрированного буста. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1095–1105.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2691

xerostomia was absent or grade 1 in 81.1 % of patients. Late dysphagia was recorded in 100 % of patients, of whom 21.6 % had grade 3–4.

Conclusion. SIB-based CRT for locally advanced hypopharyngeal cancer demonstrated a high complete response rate, satisfactory early survival, and a favorable late-toxicity profile, with 100 % treatment completion. The high rate of severe late dysphagia indicates the need for further studies that take into account the radiation dose to the pharyngeal constrictors and optimize dosimetric planning with respect to these structures.

Keywords: hypopharyngeal cancer; chemoradiotherapy; simultaneous integrated boost; VMAT

For Citation: Alexey V. Semenov, Igor A. Gulidov, Mikhail A. Kropotov, Nikolay V. Mikhaylovskiy, Varvara M. Mayevskaya, Andrey D. Kaprin, Sergey A. Ivanov. Early Outcomes of Accelerated Chemoradiotherapy for Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer with Simultaneous Integrated Boost. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1095-1105.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2691

✉ Контакты: Маевская Варвара Максимовна, varvara.maevskaya@inbox.ru

Введение

Плоскоклеточный рак гортаноглотки остается одной из наиболее прогностически неблагоприятных локализаций среди опухолей головы и шеи (ОГШ). По данным GLOBOCAN 2022, ежегодно в мире регистрируется 86 257 новых случаев (72 077 — у мужчин, 14 180 — у женщин) [1]; наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости отмечаются в Южной и Центральной Азии (2,1 на 100 тыс.) и Восточной Европе (1,5 на 100 тыс.) [2]. В Российской Федерации стандартизованный показатель заболеваемости в 2024 г. составил 0,91 на 100 тыс. населения [3].

Опухоли данной локализации характеризуются преимущественно поздней диагностикой: до 80 % пациентов на момент постановки диагноза имеют III–IV стадии [4]. Пятилетняя общая выживаемость при раке гортаноглотки составляет, в среднем, 30–35 %, что существенно уступает другим локализациям ОГШ [5].

Химиолучевая терапия (ХЛТ) на основе препаратов платины — стандарт органосохранного лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака гортаноглотки. Данный подход обоснован результатами рандомизированного исследования EORTC 24891, сохранение гортани путем проведения ХЛТ в котором не сопровождалось ухудшением выживаемости по сравнению с хирургическим подходом и оказалось возможным у 59,5 % больных [6]. Тем не менее, прогноз при местнораспространенных формах остается неудовлетворительным, что обусловливает поиск путей оптимизации лучевого компонента.

Одним из перспективных направлений модернизации лучевой терапии является технология симультанного интегрированного буста (Simultaneous Integrated Boost, SIB), при которой различные терапевтические дозы подводятся к нескольким целевым объемам в рамках единого дозиметрического плана облучения. На область первичной опухоли и клинически определяемых метастазов (объем высокого риска) подводится повышенная разовая доза (обычно 2,1–2,2 Гр), а зоны субклинического поражения облучаются в стандартном или редуцированном режиме (1,6–1,8 Гр). Преимуществами подхода являются: сокращение общего времени лечения (с 35 до 33 фракций), эскалация биологически эквивалентной дозы без удлинения курса и более конформное распределение дозы с потенциально лучшей в сравнении с последовательным бустом защитой критических структур.

Накоплен значительный международный опыт применения SIB при опухолях головы и шеи [7, 8]. В то же время ограничены отечественные данные: в литературе представлены единичные работы по использованию SIB в адъювантном режиме при плоскоклеточном раке ротоглотки и полости рта [9].

Сохраняющиеся неудовлетворительные результаты лечения определяют актуальность изучения возможностей ХЛТ с применением SIB при данной локализации. Цель исследования — оценить непосредственные результаты ХЛТ местнораспространенного плоскоклеточного рака гортаноглотки с применением технологии SIB.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование серии случаев, включавшее пациентов с морфологи-

чески верифицированным местнораспространенным плоскоклеточным раком гортаноглотки (стадии III–IVB по классификации AJCC/UICC 8-го пересмотра), получавших ХЛТ с применением технологии SIB на основе объемно-модулированной дуговой лучевой терапии (VMAT) в период с 2021 по 2024 гг. Лечение пациентов проводилось на базе Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Критерии включения и характеристика пациентов. Критериями включения являлись: морфологически подтвержденный плоскоклеточный рак гортаноглотки, стадия III–IVB (AJCC/UICC, 8-е изд.); статус пациента, соответствующий ECOG 0–2; проведение VMAT с использованием SIB; наличие полных клинических данных о пациенте.

В исследование включены 37 пациентов, из них 30 (81,1 %) мужчин и семь (18,9 %) женщин. Средний возраст составил 58,16 ± 10,0 года. Наличие курения в анамнезе или в процессе лечения зафиксировано у 20 (54,1 %) пациентов, при этом среднее значение индекса «пачка/лет» составило 14,43 ± 5,08.

Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Методика лучевой терапии. Этапы топометрической подготовки, оконтуривания и планирования лучевой терапии проводили согласно рекомендациям DAHANCA-2020 [17], с формированием объемов GTV-T и GTV-N на основе данных клинического осмотра, эндоскопии, КТ, МРТ и/или ПЭТ/КТ, с последующим построением CTV1 как GTV (первичная опухоль и метастатические лимфатические узлы) с отступом 5 мм с учетом естественных анатомических барьеров, CTV2 как GTV с отступом 10 мм (но не более 12 мм от границы GTV) с модификацией по воздуху, ненаполненным полостям и интактной кости и включением зон предполагаемого

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Категория	Абсолютное значение	%	95 %-ный ДИ:
Пол	Мужской	30	81,1	64,8–92,0
	Женский	7	18,9	8,0–35,2
Возраст, лет	58,16 ± 10	–	–	–
Анамнез курения	Есть	20	54,1	36,9–70,5
	Нет	17	45,9	29,5–63,1
Пачка/лет	14,43 ± 5,08	–	–	12,12–16,74
ECOG	0	19	51,4	34,4–68,1
	1	17	45,9	29,5–63,1
	2	1	2,7	0,1–14,2
Стадия	III	15	40,5	24,8–57,9
	IVA	21	56,8	39,5–72,9
	IVB	1	2,7	0,1–14,2
Категория T	1	4	10,8	3,0–25,4
	2	7	18,9	8,0–35,2
	3	16	43,2	27,1–60,5
	4a	10	27,0	13,8–44,1
Распространение GTVp за срединную линию	Нет	10	27,0	13,8–44,1
	Есть	27	73,0	55,9–86,2
Категория N	0	12	32,4	18,0–49,8
	1	9	24,3	11,8–41,2
	2a	3	8,1	1,7–21,9
	2b	6	16,2	6,2–32,0
	2c	6	16,2	6,2–32,0
	3b	1	2,7	0,1–14,2
Режим лечения	Индукционная ПХТ→ДЛТ	11	29,7	15,9–47,0
	Индукционная ПХТ→ХЛТ	17	45,9	29,5–63,1
	ХЛТ	9	24,3	11,8–41,2

ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; ПХТ — полихимиотерапия; ХЛТ — химиолучевая терапия.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Parameter	Category	n	%	95 % CI
Sex	Male	30	81.1	64.8–92.0
	Female	7	18.9	8.0–35.2
Age, years	58.16 ± 10	–	–	–
Smoking history	Yes	20	54.1	36.9–70.5
	No	17	45.9	29.5–63.1
Pack-years	14.43 ± 5.08	–	–	12.12–16.74
ECOG	0	19	51.4	34.4–68.1
	1	17	45.9	29.5–63.1
	2	1	2.7	0.1–14.2
Clinical stage	III	15	40.5	24.8–57.9
	IVA	21	56.8	39.5–72.9
	IVB	1	2.7	0.1–14.2
T category	1	4	10.8	3.0–25.4
	2	7	18.9	8.0–35.2
	3	16	43.2	27.1–60.5
	4a	10	27.0	13.8–44.1
GTVp extension beyond the midline	No	10	27.0	13.8–44.1
	Yes	27	73.0	55.9–86.2
N category	0	12	32.4	18.0–49.8
	1	9	24.3	11.8–41.2
	2a	3	8.1	1.7–21.9
	2b	6	16.2	6.2–32.0
	2c	6	16.2	6.2–32.0
	3b	1	2.7	0.1–14.2
Treatment regimen	Induction CT → EBRT	11	29.7	15.9–47.0
	Induction CT → CRT	17	45.9	29.5–63.1
	CRT	9	24.3	11.8–41.2

CRT, Platinum-based Chemoradiotherapy; CT, computed tomography; EBRT, External Beam Radiation Therapy.

субклинического распространения, и CTV3, в том числе CTV2 и элективные лимфатические уровни шеи, отобранные в соответствии с N-статусом и латерализацией опухоли; планируемые целевые объемы (PTV1–3) формировали добавлением отступа к соответствующим CTV. С учетом ежедневной верификации положения мишени перед каждым сеансом облучения отступ на PTV у всех больных составлял 3 мм.

Лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях с использованием VMAT. Технология SIB предусматривала одновременное подведение различных уровней дозы на три целевых объема в рамках единого плана облучения. Запланированная суммарная очаговая доза составляла 69,96/59,40/54,12 Гр за 33 фракции.

Лекарственную противоопухолевую терапию проводили согласно клиническим рекомендациям NCCN и Минздрава России. Большинству пациентов на первом этапе выполняли индукционную полихимиотерапию (иПХТ) по схеме DCF: доцетаксел 75 мг/м² в/в кап. (день 1) + цисплатин 75 мг/м² в/в кап. (день 1) + 5-фторурацил 750 мг/м²/сут 24-часовой инфузией (дни 1–5); цикл — 21 день, два-три цикла. При остаточной первичной опухоли после иПХТ проводили ХЛТ с карбоплатином AUC 1,5–2 в еженедельном режиме. При полном клиническом ответе первичной опухоли и позитивной динамике регионарного лимфоколлектора после иПХТ выполняли ДЛТ в самостоятельном варианте; этот же вариант использовали при противопоказаниях к дальнейшей лекарственной модификации. Пациентам без этапа иПХТ проводили симультанную ХЛТ с цисплатином (100 мг/м², один раз в 21 день).

В зависимости от режима системной терапии, пациенты были распределены на три группы: индукционная полихимиотерапия по схеме DCF (иПХТ) с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) (иПХТ→ДЛТ) — 11 (29,7 %) пациентов; индукционная полихимиотерапия DCF

с последующей химиолучевой терапией (иПХТ→ХЛТ) — 17 (45,9 %); химиолучевая терапия без предшествующей индукции (ХЛТ) — девять (24,3 %) пациентов.

Статистический анализ. Статистическая обработка выполнена на Python 3.11 (Python Software Foundation, США) с использованием библиотек *lifelines* (v.0.29) и *scipy* (v.1.14). Количественные переменные с нормальным распределением представлены как M ± SD, при ненормальном распределении — медианой с диапазоном (*min–max*) или интерквартильным размахом (Q1–Q3); качественные показатели — абсолютными значениями и долями (%). 95 %-ные доверительные интервалы для долей рассчитаны точным методом Клоппера — Пирсона. Непосредственный ответ оценивали по критериям RECIST 1.1; общая частота объективного ответа определялась как сумма CR и PR. Раннюю и позднюю токсичность оценивали по CTCAE v.5.0. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана — Майера; 95 %-ный ДИ: для функции выживаемости рассчитаны по формуле Гринвуда. Показатели выживаемости представлены в фиксированных временных точках (12 и 24 мес.). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

У большинства пациентов объем первичной опухоли был относительно небольшим: медиана V(GTVp) составила 10,3 см³, медиана суммарного объема клинически определяемых метастатических лимфатических узлов GTVn — 3,7 см³ (0,4–112,0 см³). После формирования клинических объемов облучения медианные значения V(CTV1), V(CTV2) и V(CTV3) составили 57,30, 110,00 и 285,90 см³ соответственно (табл. 2). Таким образом, реализация курса лучевой терапии потребовала покрытия достаточно протяженных зон потенциального субклинического распространения опухоли.

Средняя доза (Dmean) на околоушные слюнные железы оставалась в диапазоне, соответствующем критериям QUANTEC: медиана Dmean для правой и левой околоушных желез составила 24,6 и 23,9 Гр соответственно, с минимальными значениями 13,9 и 12,4 Гр и максимальными 41,0 и 39,8 Гр. В то же время поднижнечелюстные железы подвергались более высокой лучевой нагрузке: медиана Dmean для правой поднижнечелюстной железы составила 55,2 Гр, а средняя доза для левой — 46,5 ± 13,4 Гр (диапазон — 21,2–68,8 Гр). Средняя доза на констриктор глот-

Таблица 2. Дозиметрические показатели и объемы облучения

Показатели	M ± SD / Me	95 %-ный ДИ: / Q_1–Q_3	Min	Max
V(GTVp), Me (см³)	10,3	6,7–23,2	2,5	102,6
V(GTVn), Me (см³)	3,7	1,8–9,7	0,4	112,0
V(CTV1), Me (см³)	57,30	32,50–90,17	17,41	211,60
V(CTV2), Me (см³)	110,00	67,50–178,80	7,80	379,60
V(CTV3), Me (см³)	285,90	247,00–348,00	121,20	684,70
Dmean(Parotid_R), Me (Гр)	24,6	22,3–26,9	13,9	41,0
Dmean (Parotid_L), Me (Гр)	23,9	22,9–25,4	12,4	39,8
Dmean (SMG_R), Me (Гр)	55,2	38,8–61,9	23,3	65,0
Dmean (SMG_L), M ± SD (Гр)	46,5 ± 13,4	42,0–51,0	21,2	68,8
Dmean (Constrictor), Me (Гр)	51,0	46,4–56,8	28,2	63,5

Table 2. Dosimetric parameters and irradiated volumes

Parameter	M ± SD / Me	95 % CI / Q_1–Q_3	Min	Max
V(GTVp), cm³, Me	10.3	6.7–23.2	2.5	102.6
V(GTVn), cm³, Me	3.7	1.8–9.7	0.4	112.0
V(CTV1), cm³, Me	57.30	32.50–90.17	17.41	211.60
V(CTV2), cm³, Me	110.00	67.50–178.80	7.80	379.60
V(CTV3), cm³, Me	285.90	247.00–348.00	121.20	684.70
Dmean (right parotid gland), Gy, Me	24.6	22.3–26.9	13.9	41.0
Dmean (left parotid gland), Gy, Me	23.9	22.9–25.4	12.4	39.8
Dmean (right submandibular gland), Gy, Me	55.2	38.8–61.9	23.3	65.0
Dmean (left submandibular gland), Gy, M ± SD	46.5 ± 13.4	42.0–51.0	21.2	68.8
Dmean (pharyngeal constrictors), Gy, Me	51.0	46.4–56.8	28.2	63.5

ки также была достаточно высокой и достигала 51,0 Гр (28,2–63,5 Гр), что отражает анатомо-топографическую близость данных структур к высокодозным целевым объемам (табл. 2).

Все 37 (100 %) пациентов получили радикальный курс ХЛТ в непрерывном режиме, без вынужденного перерыва.

Явления ранней лучевой токсичности были зарегистрированы у всех 37 пациентов и оценивались по критериям CTCAE. Мукозит слизистой оболочки полости рта и ротоглотки развился у всех пациентов. Преобладала токсичность 3-й степени, которая отмечена у 24 (64,9 %) больных и характеризовалась сливным мукозитом с выраженным болевым синдромом. Мукозит 2-й степени зафиксирован у 12 (32,4 %) пациентов. Лишь у одного (2,7 %) пациента проявления ограничились 1-й степенью токсичности. Лучевой дерматит наблюдался у всех больных, однако, в отличие от мукозита, преобладали начальные проявления: у 23 (62,2 %) пациентов зарегистрирована 1-я степень. Дерматит 2-й степени отмечен у 12 (32,4 %) больных, а тяжелые кожные реакции 3-й степени — лишь у двух (5,4 %) пациентов. Дисфагия различной степени выраженности зафиксирована у всех больных. Наиболее часто регистрировалась дисфагия 2-й степени — у 21 (56,8 %) больного. Дисфагия 3-й степени наблюдалась у восьми (21,6 %) пациентов. В одном (2,7%) случае развилась дисфагия 4-й степени, потребовавшая установки гастростомы. Сухость полости рта являлась одним из наиболее частых побочных эффектов. У большинства пациентов — 27 (73,0 %) — ксеростомия соответствовала 2-й степени. Проявления 3-й степени отмечены у семи (18,9 %) больных, тогда как минимальная выраженность (1-я степень) зафиксирована у трех человек (8,1 %).

Гематологическая токсичность была проанализирована отдельно в зависимости от режима системного лечения. В группе пациентов, получавших индукционную полихимиотерапию по схеме DCF с последующей ДЛТ или ХЛТ (n = 28), нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована у 19 (67,9 %) больных, фебрильная нейтропения — у трех (10,8 %) пациентов. Анемия 3-й степени отмечена у двух (7,1 %) пациентов, тромбоцитопения 3–4-й степени — у двух (7,1 %). Проведение последующего лучевого этапа после иПХТ сопровождалось преимущественно лимфопенией: снижение абсолютного числа лимфоцитов 3–4-й степени отмечено у 14 (50,0 %) пациентов. У четырех из 17 пациентов (23,5 %), получивших иПХТ

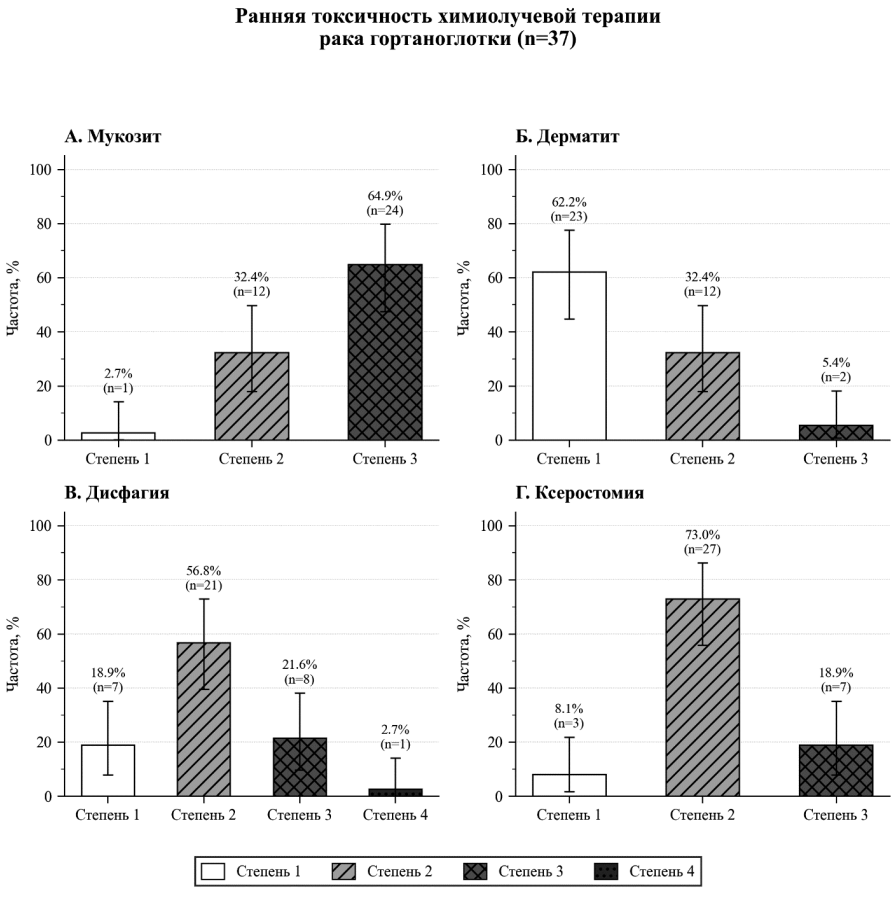

Рис. 1. Структура ранней лучевой токсичности (CTCAE)
Fig. 1. Distribution of acute radiation toxicity according to the CTCAE scale

с последующей ХЛТ с карбоплатином, в процессе лечения зарегистрирована нейтропения 3–4-й степени. В группе больных, которым проводилась химиолучевая терапия с препаратом Цисплатин без предшествующей иПХТ (n = 9), профиль гематологической токсичности был менее выраженным: нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована у одного (11,1 %) пациента, случаев фебрильной нейтропении не наблюдалось, анемии и тромбоцитопении 3–4-й степени не отмечено.

Непосредственный ответ опухоли после этапа иПХТ оценен у 28 пациентов. Полный ответ (CR), по совокупной оценке, T+N зарегистрирован у четырех (14,3 %) больных, частичный ответ (PR) — у 16 (57,1 %), стабилизация заболевания (SD) — у восьми (28,6 %). Таким образом, частота объективного ответа (CR + PR) после индукционной полихимиотерапии составила 20 из 28 случаев, или 71,4 %. Прогрессирования заболевания на фоне иПХТ не было отмечено. При раздельной оценке полный клинический ответ со стороны первичной опухоли после иПХТ был достигнут у девяти (32,1 %) пациентов, что соответствует примерно трети больных.

Итоговая оценка непосредственного ответа выполнена у всех 37 пациентов для первичной опухоли (T) и у 22 пациентов с исходным поражением регионарных лимфатических узлов (N+) согласно критериям RECIST 1.1.

Со стороны первичной опухоли CR зарегистрирован у 32 (86,5 %) пациентов. PR достигнут у трех (8,1 %) больных. SD отмечена у двух (5,4 %) пациентов. Таким образом,

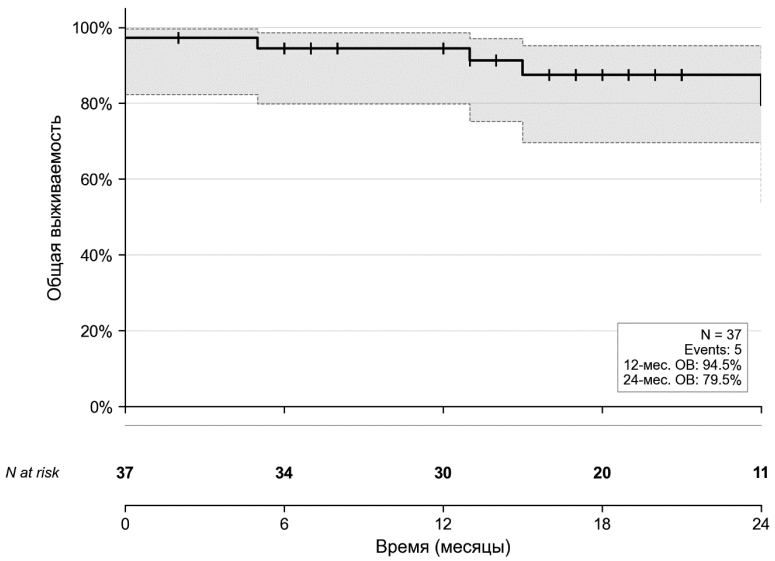

Рис. 2. Общая выживаемость (метод Каплана — Майера)
Fig. 2. Overall survival (Kaplan — Meier method)

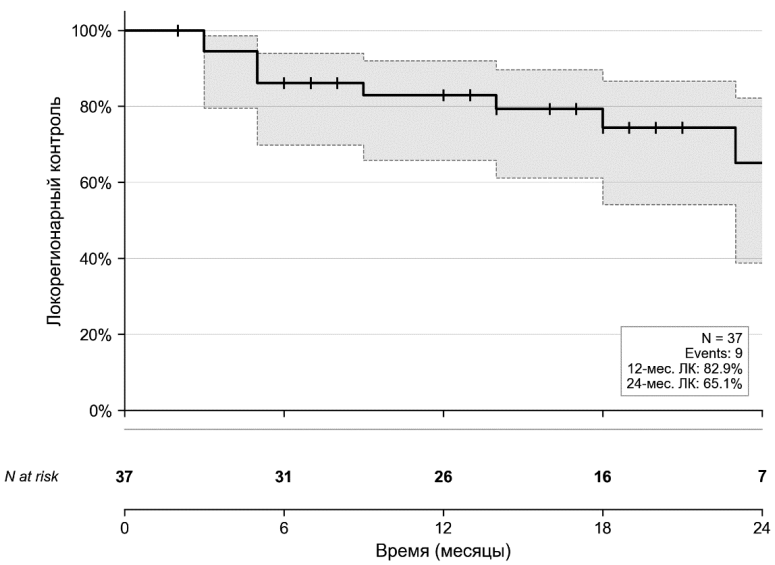

Рис. 3. Локорегионарный контроль (метод Каплана — Майера)
Fig. 3. Locoregional control (Kaplan — Meier method)

CR + PR со стороны первичного очага составила 94,6 % (95 %-ный ДИ: 81,8–99,3 %). Случаев прогрессирования заболевания на фоне лечения зарегистрировано не было. В группе пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов (n = 22) полный ответ зафиксирован у 16 (72,7 %) больных. Частичный ответ достигнут у четырех (18,2 %) пациентов, стабилизация — у двух (9,1 %; 95 %-ный ДИ: 1,1–29,2 %). Общая частота объективного ответа со стороны регионарного лимфоколлектора составила 90,9 % (95 %-ный ДИ: 70,8–98,9 %).

При медиане наблюдения 19 мес. за период наблюдения зарегистрировано пять (13,5 %) летальных исходов и девять (24,3 %) случаев локорегионарного рецидива. Анализ общей выживаемости методом Каплана — Майера показал, что медиана общей выживаемости не была достигнута. Показатели 12- и 24-месячной общей выживаемости составили 94,5 (95 %-ный ДИ: 79,8–98,6 %) и 79,5 % (95 %-ный ДИ: 53,6–91,9 %) соответственно (рис. 2). Большинство летальных исходов (три из пяти) были зарегистрированы в период от 13 до 24 мес. наблюдения, при этом один случай ранней смерти (до 1 мес.) был связан с прогрессированием основного заболевания на фоне исходно тяжелого соматического статуса. Медиана локорегионарного контроля также не была достигнута. 12- и 24-месячные показатели составили 82,9 (95 %-ный ДИ: 65,8–92,0 %) и 65,1 % (95 %-ный ДИ: 38,8–82,3 %) соответственно (рис. 3). Обращает на себя внимание, что бóльшая часть рецидивов (пять из девяти; 55,6 %) развилась в течение первых 6 мес. после завершения лечения, что указывает на преимущественно ранний характер прогрессирования. В интервале от 6 до 12 мес. зарегистрировано два рецидива, еще два случая — в период от 12 до 24 мес.

Предварительная оценка поздних лучевых реакций выполнена у всех 37 пациентов по критериям CTCAE v.5.0. Анализировались два наиболее клинически значимых проявления поздней токсичности: дисфагия и ксеростомия. Поздняя дисфагия зарегистрирована у всех 37 (100 %) пациентов. Наиболее часто наблюдалась дисфагия 2-й степени — у 17 (45,9 %) больных. Дисфагия 1-й степени отмечена у 12 (32,4 %) пациентов. Тяжелые формы нарушений глотания зарегистрированы у восьми (21,6 %) больных: токсичность 3-й степени — у шести пациентов (16,2 %), 4-й степени с необходимостью установки гастростомы — у двух (5,4 %) пациентов. Проявления поздней ксеростомии отмечены у 29 (78,4 %) пациентов. У восьми (21,6 %) больных субъективных признаков сухости полости рта не наблюдалось. У большинства пациентов ксеростомия соответствовала 1-й степени — 22 (59,5 %) случая, что отражало клинически незначительное снижение саливации. Ксеростомия 2-й степени с выраженным снижением слюноотделения и потребностью в постоянном увлажнении полости рта зарегистрирована у семи (18,9 %) больных. Проявлений поздней ксеростомии 3-й и 4-й степени не отмечено.

Помимо дисфагии и ксеростомии, проведен анализ иных проявлений поздней лучевой токсичности. Наиболее часто выявляли постлучевой отек мягких тканей области головы и шеи, зафиксированный у 10 (27,0 %) пациентов. Постлучевой фиброз мягких тканей диагностирован у трех (8,1 %) больных, при этом у двух из них фиброз сочетался с отеком. Единичные случаи тяжелых поздних осложнений включали: перихондрит — у одного (2,7 %) пациента, радионекроз с формированием язвенного дефекта в области первичной опухоли — у одного (2,7 %) пациента, стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) до 30–40 % — у одного (2,7 %) пациента.

Обсуждение

Настоящее исследование дополняет данные о применении SIB при местнораспространенном плоскоклеточном раке гортаноглотки и характеризует результаты лечения в условиях отделения протонной и фотонной терапии МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Полученные ранние показатели выживаемости представляются благоприятными, однако небольшая выборка, неоднородность системного компонента лечения и относительно короткий срок наблюдения ограничивают сопоставление с зарубежными сериями.

В нашей когорте 12- и 24-месячная общая выживаемость составила 94,5 и 79,5 % соответственно. W.Y. Huang и соавт. [10] сообщили о пятилетней ОВ 44 % у 33 пациентов с раком гортаноглотки, получавших IMRT с одновременной химиотерапией. В исследовании W. Liu и соавт. [7] у 27 пациентов с раком гортаноглотки пятилетняя ОВ составила 34,8 %, а пятилетняя локорегионарная выживаемость без прогрессирования — 63,3 %. M.E. Daly и соавт. [11] на выборке из 42 пациентов с раком гортаноглотки (n=23) и гортани (n=19) сообщили о трехлетней ОВ 46 % и локорегионарном контроле 80 %.

L.M. Sad и соавт. [12] изучили результаты SIB–IMRT с одновременным еженедельным введением цисплатина у 22 пациентов с местнораспространенным раком гортаноглотки. В подгруппе самостоятельной ХЛТ (n = 11) двухлетняя ОВ составила 63,3 %, локальный контроль — 63,6 %; в послеоперационной под-

группе (n = 11) — 81,8 и 90,9 % соответственно. Малый размер подгрупп ограничивает интерпретацию этих оценок; локальный контроль не следует отождествлять с локорегионарным. В исследовании A. Fondevilla Soler и соавт. [13] двух- и трехлетняя ОВ составила 87 и 82 % соответственно. Однако из 116 пациентов 71 % имели рак гортани и лишь 29 % — рак гортаноглотки. Поэтому результаты этой смешанной выборки также не являются прямым ориентиром для оценки эффективности самостоятельного органосохраняющего лечения рака гортаноглотки.

В нашей серии 24-месячный локорегионарный контроль составил 65,1 %; пять из девяти локорегионарных рецидивов (55,6 %) выявлены в первые 6 мес. после лечения. Эти наблюдения подчеркивают необходимость тщательной оценки ответа и последующего наблюдения в ранние сроки. Вопрос о сравнительной эффективности SIB и последовательного буста остается отдельной задачей. В популяционном исследовании Y.H. Kuo и соавт. [14] после сопоставления по оценке склонности к назначению лечения анализировали 200 пациентов с раком ротоглотки или гортаноглотки, по 100 в каждой группе. Пятилетняя ОВ составила 47 % при SIB–IMRT и 54 % при последовательном IMRT; статистически значимых различий не выявлено (HR 1,23; 95 %-ный ДИ: 0,84–1,80; p = 0,29).

Профиль острой токсичности в нашей когорте характеризовался высокой частотой мукозита 3-й степени (64,9 %). G. Studer и соавт. [15] в гетерогенной серии из 115 пациентов с опухолями головы и шеи сообщили о мукозите 3-й степени в 15 % случаев. В рандомизированном исследовании A. Grover и соавт. [16] частота острого мукозита 3-й степени в группе SIB составила 40 %, а острой дисфагии 3-й степени — 72 %. Поздняя ксеростомия 2-й степени в нашей серии зарегистрирована у 18,9 % больных, проявлений 3–4-й степени не отмечено. Возможность снижения риска ксеростомии при щажении околоушных желез подтверждена рандомизированным исследованием PARSPORT: через 12 мес. ксеростомия 2-й степени и выше по шкале LENT SOMA выявлена у 15 из 39 оцененных пациентов (38 %) после IMRT и у 25 из 34 (74 %) после конвенционального облучения (p = 0,0027) [18]. Эти результаты обосновывают щажение слюнных желез, но не позволяют непосредственно сравнивать частоту ксеростомии с нашей серией из-за различий в шкалах и сроках оценки. Медианы средней дозы на околоушные железы в нашей когорте (24,6 и 23,9 Гр) могут быть одним из объяснений наблюдавшегося профиля ксеростомии; индивидуальная зависимость между дозой и токсичностью в настоящем исследовании не установлена.

Отдельного внимания заслуживает высокая частота поздней дисфагии, которая зарегистрирована у всех пациентов в ретроспективной выборке нашего исследования, в том числе 3–4-й степени — у 21,6 %. В работе G. Studer и соавт. [15] стойкая дисфагия 3–4-й степени описана у 3 (2,7%) пациентов. В рандомизированном исследовании DARS с участием 112 пациентов оптимизация IMRT для снижения дозы на структуры, участвующие в глотании, улучшила оценку функции глотания по шкале MDADI через 12 мес.: средний показатель составил 77,7 против 70,6 балла при стандартном IMRT (разница 7,2 балла; 95 %-ный ДИ: 0,4–13,9; p = 0,037) [19]. В DARS ограничение средней дозы 50 Гр применяли к частям констрикторов глотки вне высокодозного целевого объема. Поэтому медиана Dmean констриктора 51,0 Гр в нашей серии без сопоставления контуров и индивидуальных доз не доказывает ни превышения аналогичного ограничения, ни причинной связи с дисфагией. Полученные данные обосновывают дальнейшую оценку дозовой нагрузки на структуры глотания и исходной функции глотания.

В нашей когорте перихондрит, радионекроз с язвенным дефектом и стеноз ВСА отмечены в единичных случаях — по одному пациенту (2,7 %). У G. Studer и соавт. [15] зарегистрировано 19 подострых или поздних реакций 3–4-й степени у 18 из 109 пациентов, включая язвенные поражения слизистой, остеорадионекроз и фиброз гортани. Различия в составе осложнений и длительности наблюдения не позволяют трактовать эти данные как подтверждение одинаковой частоты поздних повреждений. Небольшое число событий и медиана наблюдения 19 мес. также не позволяют надежно оценить редкие и отсроченные осложнения.

Все 37 пациентов нашей когорты завершили запланированный лучевой курс без вынужденных перерывов. В исследовании A. Fondevilla Soler и соавт. [13] увеличение общей продолжительности лечения ассоциировалось с повышением риска смерти (HR 1,09; 95 %-ный ДИ: 1,01–1,17; p = 0,02). В исследовании A. Grover и соавт. [16] средняя продолжительность перерывов при SIB–IMRT была меньше, чем при последовательном IMRT: 2,80 против 4,78 дня (p = 0,028). Последнее сравнение относится к режимам 30 и 35 фракций. Сокращение курса до 33 фракций в нашей серии могло способствовать его завершению, однако отсутствие контрольной группы не позволяет установить самостоятельный вклад SIB в соблюдение сроков лечения. Ограничениями настоящего исследования являются ретроспективный одноцентровый дизайн, возможная систематическая ошибка отбора, отсутствие контрольной группы, небольшой объем

выборки (n = 37) и гетерогенность системной терапии. Широкий 95 %-ный ДИ для 24-месячной ОВ (53,6–91,9 %) указывает на неопределенность этой оценки. Медиана наблюдения 19 мес. ограничивает надежность оценки отдаленных результатов и полноту регистрации поздних осложнений. Отсутствие анализа индивидуальной зависимости между дозой, исходной функцией глотания и последующей токсичностью не позволяет объяснить высокую частоту поздней дисфагии исключительно лучевой нагрузкой на констрикторы.

Для подтверждения результатов необходимы многоцентровые проспективные исследования с большей выборкой, сопоставимой контрольной группой и длительным наблюдением. Помимо онкологических исходов, следует оценивать качество жизни, исходную и последующую функцию глотания, потребность в нутритивной поддержке и индивидуальные дозиметрические показатели структур, участвующих в глотании.

Заключение

1. ХЛТ местнораспространенного плоскоклеточного рака гортаноглотки с применением технологии SIB–VMAT (69,96/59,40/54,12 Гр за 33 фракции) продемонстрировала высокую частоту полного ответа первичной опухоли (86,5 %) и удовлетворительные показатели 24-месячной общей выживаемости (79,5 %) и локорегионарного контроля (65,1 %), сопоставимые с результатами ведущих зарубежных центров.

2. Токсичность исследуемого режима была удовлетворительна при 100 %-ной завершенности лечения; благоприятный профиль поздней ксеростомии (отсутствие или 1-я степень у 81,1 % пациентов) свидетельствует об адекватном снижении дозы на околоушные слюнные железы. Высокая частота тяжелых форм поздней дисфагии указывает на необходимость оптимизации дозиметрического планирования с приоритетом снижения дозы на констрикторы глотки. Также требуется проведение дополнительных исследований с оценкой влияния дозы на констриктор на частоту тяжелой дисфагии по достижению медианы наблюдения за группой более трех лет.

3. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения SIB–VMAT как компонента органосохраняющего лечения рака гортаноглотки в рамках проспективных многоцентровых исследований с расширенным сроком наблюдения и всесторонней оценкой качества жизни.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
This study was conducted without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиалом ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with Patient Rights and Bioethical Standards
All procedures involving patients were conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.
Authors' contributions
All authors contributed equally to the preparation of this publication: developing the study concept, acquiring and analyzing data, drafting and revising the manuscript, and reviewing and approving the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GLOBOCAN 2022. Hypopharynx fact sheet. Global Cancer Observatory, IARC/WHO. URL: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/5-hypopharynx-fact-sheet.pdf.
2. Jang W., Kim S., Son Y., et al. Global, Regional, and National Burden of Pharyngeal Cancer and Projections to 2050 in 185 Countries: A Population-Based Systematic Analysis of GLOBOCAN 2022. *J Korean Med Sci*. 2025; 40(30): e177.-DOI: 10.3346/jkms.2025.40.e177.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2024; 275.-URL: https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2024. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 2024; 275.-URL: https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf (In Rus)].
4. Escalante D., Hohman M.H., Sanders O., et al. Hypopharyngeal Cancer. StatPearls. 2026.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567720/.
5. American Cancer Society. Survival Rates for Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. Updated May 28, 2026.-URL: https://www.cancer.org/cancer/types/laryngeal-and-hypopharyngealcancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html.
6. Lefebvre J.L., Chevalier D., Luboinski B., et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative

Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(13): 890-899.-DOI: 10.1093/jnci/88.13.890.

7. Liu W.S., Hsin C.H., Chou Y.H., et al. Long-term results of intensity-modulated radiotherapy concomitant with chemotherapy for hypopharyngeal carcinoma aimed at laryngeal preservation. *BMC Cancer*. 2010; 10: 102.-DOI: 10.1186/1471-2407-10-102.
8. Jiang L., Zhang Y., Yang Z., et al. A comparison of clinical outcomes between simultaneous integrated boost (SIB) versus sequential boost (SEQ) intensity modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019; 98(34): e16942.-DOI: 10.1097/MD.0000000000016942.
9. Сокуренко В.П., Карпенко А.В., Лущаева Т.А., Понежа Т.Е. Опухоли головы и шеи: адъювантная лучевая терапия в режиме гипофракционирования. *Лучевая диагностика и терапия*. 2022; 13(4): 115-123.-DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-115-123. [Sokurenko V.P., Karpenko A.V., Lushchaeva T.A., Ponezha T.E. Head and neck cancer: hypofractionated adjuvant radiation therapy. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2022; 13(4): 115-123.-DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-115-123 (In Rus)].
10. Huang W.Y., Jen Y.M., Chen C.M., et al. Intensity modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for larynx preservation of advanced resectable hypopharyngeal cancer. Radiat Oncol. 2010; 5: 37.-DOI: 10.1186/1748-717X-5-37.
11. Daly M.E., Le Q.T., Jain A.K., et al. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cancers of the larynx and hypopharynx. Head Neck. 2011; 33(1): 103-111.-DOI: 10.1002/hed.21406.
12. Sad L.M., Khalil M.B., Khedr R.A. SIB-IMRT radiotherapy concomitant with cisplatin in locally advanced hypopharyngeal cancer: safety, feasibility. *Onkologia i Radioterapia = Oncology and Radiotherapy.* 2021; 15(4): 9-14.-URL: https://www.oncologyradiotherapy.com/articles/sibimrt-radiotherapy-concomitant-with-cisplatin-in-locally-advanced-hypopharyngeal-cancer-safety-feasibility-70602.html.
13. Fondevilla Soler A., López-Guerra J.L., García Fernández A., et al. Outcome and toxicity of intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in patients with pharyngo-laryngeal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(7): 881-890.-DOI: 10.1007/s12094-018-1995-0.
14. Kuo Y.H., Liang J.A., Wang T.C., et al. Comparative effectiveness of simultaneous integrated boost vs sequential intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal or hypopharyngeal cancer patients: A population-based propensity score-matched analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(51): e18474.-DOI: 10.1097/MD.0000000000018474.
15. Studer G., Huguenin P.U., Davis J.B., et al. IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. Radiat Oncol. 2006; 1: 7.-DOI: 10.1186/1748-717X-1-7.
16. Grover A., Soni T.P., Patni N., et al. A randomized prospective study comparing acute toxicity, compliance and objective response rate between simultaneous integrated boost and sequential intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. Radiat Oncol J. 2021; 39(1): 15-23.-DOI: 10.3857/roj.2020.01018.
17. Jensen K., Friborg J., Hansen C.R., et al. The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines. *Radiother Oncol*. 2020; 151: 149-151.-DOI: 10.1016/j.radonc.2020.07.037.
18. Nutting C.M., Morden J.P., Harrington K.J., et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2): 127-136.-DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4.
19. Nutting C., Finneran L., Roe J., et al. Dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy versus standard intensity-modulated radiotherapy in patients with head and neck cancer (DARS): a phase 3, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2023; 24(8): 868-880.-DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00265-6.

Поступила в редакцию / Received / 04.05.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 06.07.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Алексей Владимирович Семенов / Aleksey V. Semenov / ORCID ID: 0000-0001-6434-3174; SPIN: 3901-1289; AuthorID: 926728; Scopus ID: 57200541354.

Игорь Александрович Гулидов / Igor A. Gulidov / ORCID ID: 0000-0002-2759-297X; SPIN: 2492-5581; AuthorID: 597359; Scopus ID: 6603150052.

Михаил Алексеевич Кропотов / Mikhail A. Kropotov / ORCID ID: 0000-0002-9132-3416; SPIN: 8213-1313; AuthorID: 545180; Scopus ID: 6508073612.

Николай Васильевич Михайловский / Nikolay V. Mikhaylovskiy / ORCID ID: 0000-0001-5961-1111; SPIN: 1015-6883; Author ID: 1039327; Scopus ID: 57223400190.

Варвара Максимовна Маевская / Varvara M. Mayevskaya / ORCID ID: 0009-0000-4812-3542.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: 0000-0001-8784-8415; SPIN: 1759-8101.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergei A. Ivanov / ORCID ID: 0000-0001-7689-6032; SPIN: 4264-5167.

CC BY NC ND