

На правах рукописи

СЕМЕНОВ Алексей Владимирович

**ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА РОТО- И ГОРТАНОГЛОТКИ
В РЕЖИМЕ УСКОРЕННОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Обнинск – 2022

Работа выполнена в Медицинском радиологическом научном центре имени А. Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Гулидов Игорь Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации

Научный консультант:

Рожнов Виталий Анатольевич – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Алиева Севил Багатуровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Сокуренок Валентина Петровна – доктор медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением № 4 (дневной стационар), профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «16» августа 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.047.03 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: по адресу 249036, Калужская область, г. Обнинск, Королева 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4) и на сайте: www.nmicr.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Гуменецкая Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Опухоли головы и шеи в структуре общемировой онкологической заболеваемости занимают 7-8-е место. Согласно опубликованным сводным данным группы Global Cancer Observatory, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 98 тыс. новых случаев рака ротоглотки и 84 тыс. случаев рака гортаноглотки. Обращают на себя внимание высокие показатели смертности, достигающие 45,2–48,7% от общего числа ежегодно выявляемых больных (Fitzmaurice C. et al., 2017).

В России в 2019 г. было зарегистрировано более 14 тыс. новых случаев орофарингеального рака, а частота встречаемости данной патологии за последние 5 лет возросла на 11,1–12,1% (Каприн А. Д. и др., 2019).

Несмотря на раннее появление первых симптомов наличия опухоли, доступные методы визуальной диагностики и повышение уровня онкологической настороженности среди врачей общей практики и населения, более 60% пациентов на момент постановки первичного диагноза имеют местно-распространенную форму заболевания, что является прогностически неблагоприятным фактором и обуславливает во многом неудачи лечения.

Согласно литературным данным, отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, химиолучевая терапия при местно-распространенных формах рака ротоглотки и гортаноглотки является альтернативой хирургическому лечению, а зачастую единственно возможным подходом.

Стандартом считается подведение суммарной очаговой дозы 66,0–70,0 Гр на первичную опухоль, 46,0–50,0 Гр на зоны промежуточного и низкого риска за 6,5–7,0 недель (2 Гр/день, 5 дней в неделю) на фоне химиотерапии препаратами платины или после индукционной полихимиотерапии.

Устоявшийся десятилетиями подход хоть и имеет серьезное преимущество в виде хорошо изученного профиля безопасности и эффективности, не лишен и недостатков в современных реалиях. Дефицит современного оборудования – одна из ключевых причин недостаточного использования лучевой терапии в РФ и мире.

На основании данных полного анкетирования и выборочных проверок региональных радиотерапевтических служб установлено, что в 2020 году в России лучевая терапия проведена 192,3 тыс. пациентам, при расчетной потребности около 320,2 тыс. – т. е. 60,1% нуждающихся в этом виде лечения. В сравнении с данными за период 2018–2019 гг. этот процент остается неизменным. Оснащенность радиотерапевтической службы в стране линейными ускорителями составляет 54% от условного стандарта 1 единица техники на 300 000 населения (Хмельевский Е. В.).

Другим немаловажным фактором, повлиявшим на стабильность работы и пропускную способность радиотерапевтических отделений, стало распространение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Необходимость в дополнительных санитарно-эпидемиологических мероприятиях (санитарная обработка каньона, разделение потоков больных для соблюдения правил социального дистанцирования) неизбежно отражается на числе пациентов, которым отделение способно оказать медицинскую помощь в рамках одного рабочего дня. Следовательно, для достижения прежних объемов требуется пересмотр подходов к проведению лучевой к оказанию профильной медицинской помощи.

Помимо оптимизации организационной составляющей лечения, включающей формирование 2-3-сменной работы, проведение лучевой терапии в рамках дневного стационара, возможным способом повышения эффективности работы радиотерапевтических отделений является безопасное сокращение общего времени лечения пациентов, т. е. применение ускоренных режимов фракционирования и/или гипофракционирования.

Конформная лучевая терапия в значительной степени позволяет сократить лучевую нагрузку на здоровые ткани, что открывает новые возможности в использовании ускоренных режимов фракционирования. Однако исследования по данному направлению в отношении пациентов с местно-распространенными опухолями орофарингеальной зоны немногочисленны, что подчеркивает важ-

ность оценки безопасности, непосредственных и отдаленных результатов лечения с применением такого подхода, определения факторов благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Целью исследования является оценка безопасности и эффективности химиолучевой терапии в режиме ускоренного фракционирования (РОД 2,4 Гр, СОД 60,0–62,4 Гр) в группе больных местно-распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки и гортаноглотки.

Задачи исследования:

1. Разработать методику химиолучевого лечения местно-распространенного рака ротоглотки и гортаноглотки с применением лучевой терапии в ускоренном режиме фракционирования (РОД 2,4 Гр, СОД 60,0–62,4 Гр) в сочетании с химиотерапией.

2. Изучить непосредственную эффективность и переносимость методики, степень выраженности и сроки развития ранних лучевых реакций.

3. Провести сравнительный анализ общей выживаемости и локорегионарного контроля на сроках 12, 24, 36 месяцев в группе больных местно-распространенным раком рото- и гортаноглотки, получивших радикальный курс химиолучевой терапии в конвенциональном или ускоренном режиме фракционирования.

4. Оценить влияние ВПЧ статуса опухоли, степени ее распространенности, объема опухолевого поражения, наличия перерыва в лечении и общего времени лечения на показатели общей выживаемости и локорегионарного контроля при применении ускоренного или конвенционального режима фракционирования.

5. Оценить динамику развития, частоту и степень выраженности постлучевых осложнений химиолучевой терапии в режиме ускоренного фракционирования (РОД 2,4 Гр, СОД 60,0–62,4 Гр), а также сравнить полученные результаты с группой пациентов, получивших химиолучевую терапию в конвенциональном режиме фракционирования.

Научная новизна и практическая значимость работы

Впервые на достаточно большом клиническом материале проведен детальный анализ эффективности и токсичности химиолучевой терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака рото- и гортаноглотки с использованием ускоренного режима фракционирования (РОД 2,4 Гр, СОД 60,0–62,4 Гр, 5 фракций в неделю). Определен профиль ранней токсичности, переносимости методики, непосредственные и отдаленные результаты, частота и степень выраженности постлучевых осложнений.

Установлено, что применение ускоренного облучения по сравнению с конвенциональным режимом фракционирования статистически не снижает эффективность лечения и не ухудшает его переносимость.

Полученные результаты позволяют рекомендовать к внедрению в работу радиотерапевтических отделений профильных учреждений химиолучевую терапию в ускоренном режиме фракционирования для лечения группы больных местно-распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки и гортаноглотки. Особенно актуально использование ускоренного облучения в клинической практике с целью снижения риска внутрибольничного инфицирования. За счет сокращения общего времени лечения эффективность использования оборудования возрастает примерно на 20% относительно конвенциональных методик, что востребовано в условиях нехватки современной техники для ЛТ и высокой нагрузке на отделения радиотерапии.

Методология и методы исследования. Методологическая база исследования: последовательное применение методов научного познания. В ходе исследования были применены общенаучные и общелогические методы. Также применяли специальные методы: клинические, патоморфологические, инструментальные и статистические методы. Для обоснования актуальности изучаемой проблемы и цели исследования первым этапом был проведен теоретический анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы.

Положения, выносимые на защиту

1. При сокращении общего времени лечения на 20% относительно конвенционального режима фракционирования ускоренное облучение в режиме РОД 2,4 Гр 5 раз в неделю до СОД 60,0–62,4 Гр позволяет достичь сопоставимых показателей выживаемости и приемлемого качества жизни пациентов в процессе и после проведенной ХЛТ.

2. Объем, локализация, ассоциация опухоли с ВПЧ явились основными факторами, влияющими на риск локорегионарного рецидива. Индекс Карновского оказался единственным фактором, имеющим обратную корреляцию с вероятностью смерти пациента.

3. Ранняя ($p = 0,03$) и поздняя ($p = 0,045$) токсичность со стороны слюнных желез была более выражена в группе ускоренного фракционирования. Важно отметить, что некоторое повышение токсичности не привело к большему числу вынужденных перерывов, а зарегистрированные явления поздней токсичности в исследуемой группе у 95,5% пациентов были ограничены I-II степенью.

Личный вклад автора. Автором выполнена разработка дизайна исследования, анализ данных литературы, сбор, обработка, статистический анализ материала и написание диссертации, проведены рентгено-топометрическая подготовка и дозиметрическое планирование облучения, непосредственно лечение части пациентов, осуществлено динамическое наблюдение, выполнены контрольные обследования и проанализированы результаты лечения.

Связь работы с научными программами и планами. Диссертационная работа выполнена в рамках НИР МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и является фрагментом темы «Разработка и оптимизация схем гипофракционирования лучевой терапии у больных со злокачественными и облигатными предопухолевыми заболеваниями верхних дыхательных путей».

Степень достоверности и внедрение результатов исследования в клиническую практику. Тип доказательности III, уровень доказательности 3, степень доказательности рекомендаций B (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>). Результаты исследования внедрены в практику работы отделов лучевой терапии, лучевого и хирургического лечения заболеваний головы и шеи МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и опубликованы в материалах всероссийских съездов и конференций: V конференция молодых ученых, посвященная памяти академика А. Ф. Цыба «Перспективные направления к онкологии, радиобиологии и радиологии» (Обнинск, 2017); Научно-практическая конференция «Радиация и организм» (Обнинск, 2018); V конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи (Москва, 2019).

Апробация диссертации проведена 16 февраля 2022 года на совместном заседании научно-практической конференции клинического радиологического сектора МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 59).

Публикации. Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 6 научных работах автора, в том числе в 3 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 106 страницах печатного текста, состоит из введения, трех глав: 1) обзора литературы; 2) характеристики клинических наблюдений и методов исследования; 3) результатов исследования; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 191 источник, их них 22 отечественных и 169 иностранных. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 23 графиками, 4 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материалы и методы исследования

Характеристика больных, включенных в исследование

В исследование было включено 116 пациентов с впервые выявленным местно-распространенным раком рото- и гортаноглотки II–IVB стадии. Набор клинического материала осуществлялся проспективно, в период с 2017 по 2020 гг. Определение стадии и степени распространенности опухолевого процесса осуществлялось согласно критериям TNM-8. У пациентов, получивших лечение до 2018 г., производилось рестадирирование с учетом ВПЧ-статуса опухоли. У больных перед определением плана лечения производилась обязательная морфологическая верификация диагноза из первичной опухоли и/или вовлеченного в опухолевый процесс лимфоузла.

Для последующего анализа были сформированы две группы:

1) группа пациентов, получившая химиолучевую терапию в ускоренном режиме фракционирования (УФ) – РОД 2,4 Гр, СОД 60,0–62,4 Гр, EQD2 = 64,8–67,4 Гр (n = 66);

2) группа пациентов, получившая химиолучевую терапию в конвенциональном режиме фракционирования (КФ) – РОД 2,0 Гр, СОД 64,0–66,0 Гр (n = 50).

Дизайн исследования приведен на Рисунке 1.

Исследуемые группы являются сопоставимыми по основным критериям: возрасту (p = 0,60), полу (p = 0,13), общему состоянию по шкале Карновского (p = 0,35), стадии опухолевого процесса (p = 0,24), ассоциации опухоли с ВПЧ

($p = 0,68$), примененным режимам химиотерапии ($p = 0,86$), что позволяет провести анализ эффективности режима ускоренного фракционирования в сравнении с лучевой терапией в конвенциональном режиме. В качестве основных критериев оценки эффективности проводимого лечения были выбраны общая выживаемость на сроках от одного до трех лет, локорегионарный контроль при одно-трехлетних сроках наблюдения, а также непосредственная эффективность, ранняя и поздняя токсичность лечения.

Статистическая обработка данных

На первом этапе статистического анализа оценивали сопоставимость групп по возрасту, полу, общему состоянию пациентов по шкале Карновского, стадии опухолевого процесса, ассоциации опухоли с ВПЧ, примененному режиму химиотерапии. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка или критерия Колмогорова – Смирнова. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

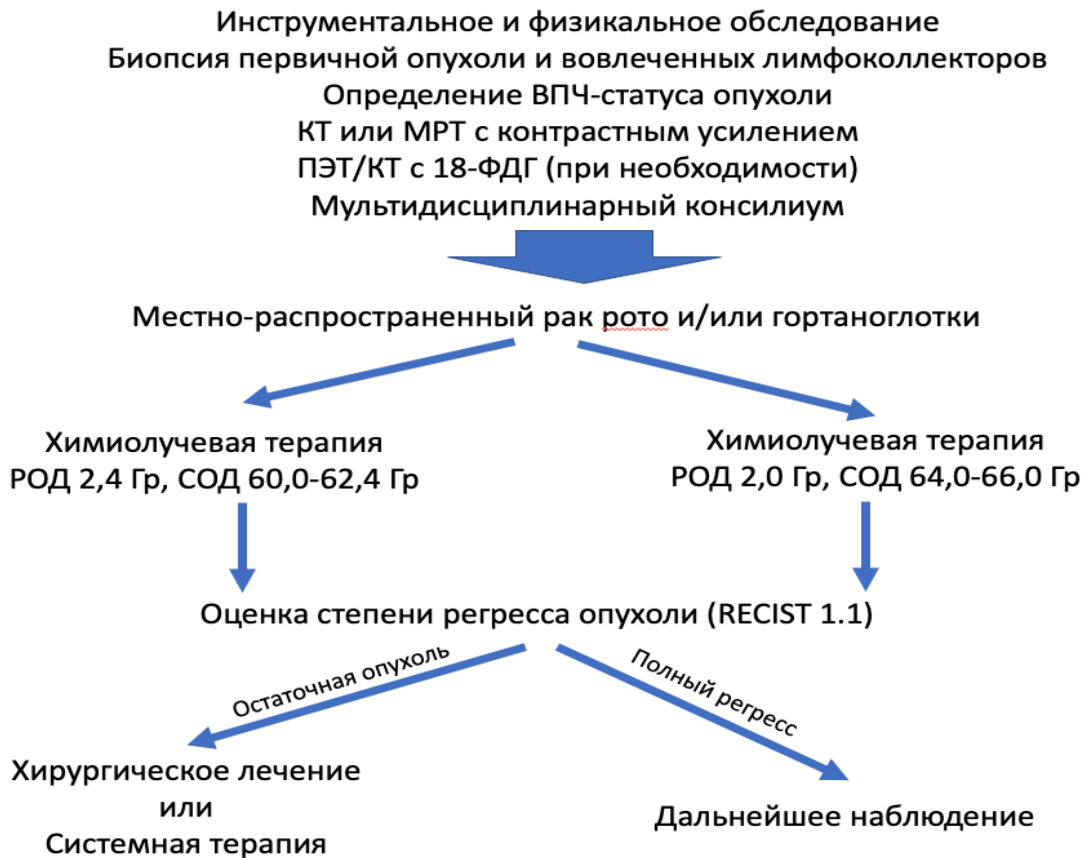


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Основные результаты исследования

Раннюю токсичность ХЛТ оценивали по шкале RTOG/EORTC. Лучевые реакции в группе ускоренного фракционирования в целом соответствовали конвенциональному режиму. Мукозит 3-й степени по завершении курса лечения зарегистрирован у 43 (65,2%) пациентов в группе УФ и 26 (52,0%) пациентов в группе КФ ($p = 0,29$), мукозит 4-й степени в исследуемых группах зарегистрирован не был. Обнаружена тенденция к повышению кожной токсичности в группе УФ ($p = 0,07$), однако данные явления ограничивались для 58 (87,9%) больных с 1-й степенью, требовавшей соблюдения правил гигиены и нанесения ранозаживляющих, увлажняющих кремов. При сопоставимом уровне ранней дисфагии ($p = 0,12$) обнаружены статистически значимые различия в степени выраженности ксеростомии: ксеростомия 2-й степени зарегистрирована у 61 (92,4%) пациента в группе УФ и 39 пациентов (78,0%) в группе КФ ($p = 0,03$).

Непосредственная эффективность химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком ротоглотки и/или гортаноглотки была оценена согласно рекомендациям RECIST 1.1 на сроке 1,5–3 месяца после завершения курса ХЛТ. Объективный ответ опухоли зарегистрирован у 65 (98,5%) больных в группе УФ и 48 (96,0%) пациентов КФ. Преимущественно в обеих группах (87,9% в группе УФ и 80,0% в группе КФ) получен полный ответ опухоли на лечение ($p = 0,46$).

Одной из ключевых задач исследования было оценить показатели локорегионарного контроля и общей выживаемости в исследуемой и контрольной группах на сроках до 3 лет. На представленном Графике 1 уровень 3-летнего локорегионарного контроля составил $58,8 \pm 7,4\%$ для УФ и $41,1 \pm 9,0\%$ для КФ ($p = 0,11$).

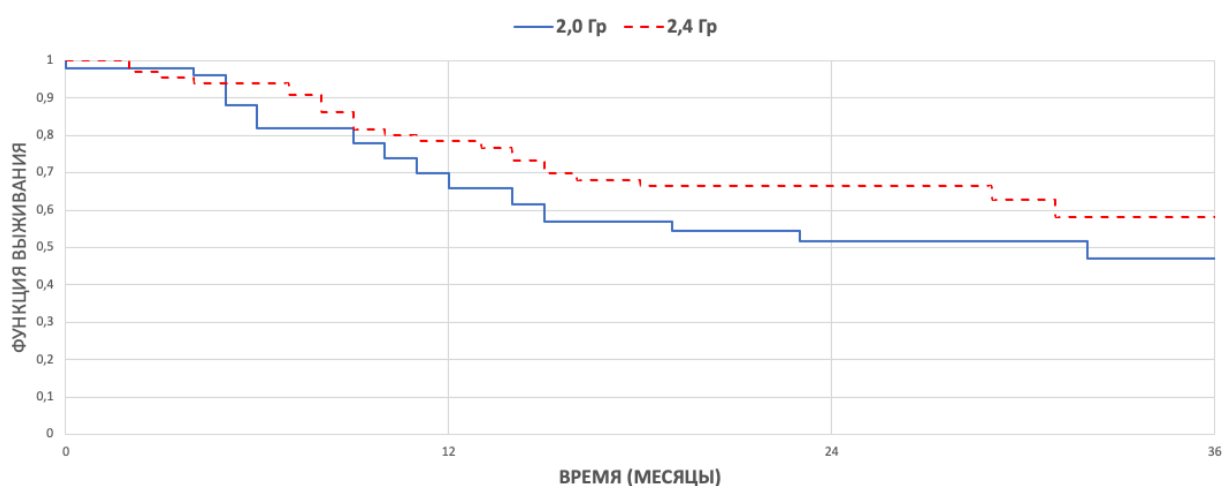


График 1 – Локорегионарный контроль в исследуемых группах ($p = 0,11$, log-rank test)

При оценке общей выживаемости в исследуемых группах нам также не удалось установить статистически значимых различий. Из данных, представленных на Графике 2, видно, что 3-летняя общая выживаемость составила $61,1 \pm 7,9\%$ для УФ и $56,2 \pm 8,9\%$ для КФ ($p = 0,69$).

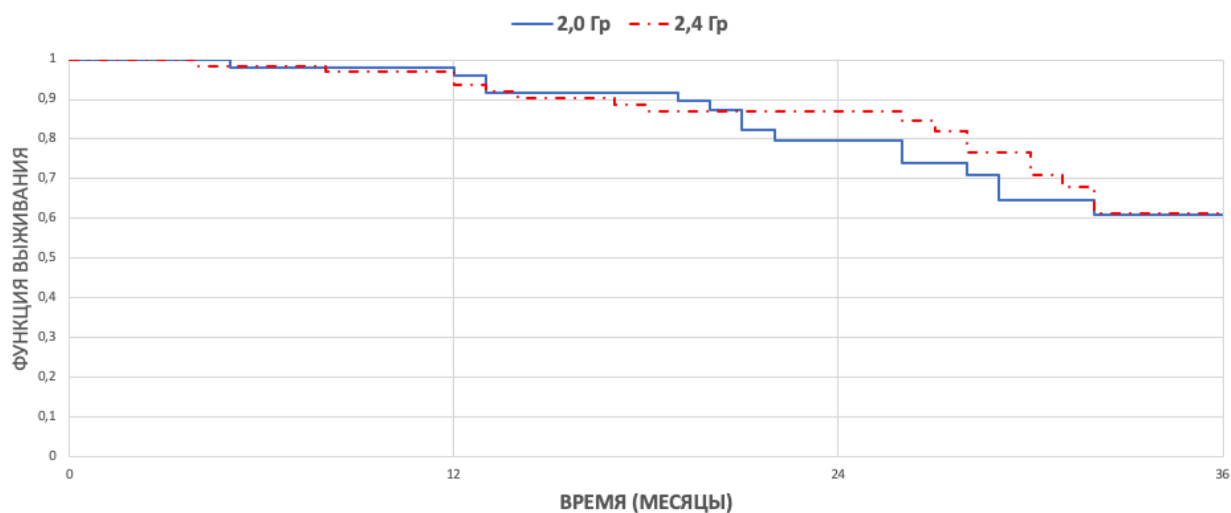


График 2 – Общая выживаемость в исследуемых группах по Каплану – Майеру ($p = 0,69$, log-rank test)

Далее были совместно проанализированы результаты лечения обеих групп пациентов в зависимости от клинических факторов: общего состояния, локализации опухолевого процесса, объема первичной опухоли и вовлечённых лимфоколлекторов, ассоциации опухоли с ВПЧ, непрерывности и общего времени лечения.

Было установлено, что локализация опухолевого процесса оказывает значимую роль на исход лечения: локорегионарный рецидив зарегистрирован у 10 (66,7%) пациентов с опухолями гортаноглотки и 13 (22,5%) пациентов с опухолями ротоглотки ($p = 0,005$) (ОШ = 0,171; 95%-й ДИ: 0,049–0,594). При построении таблиц дожитий и графика выживаемости по Каплану – Майеру (График 3) уровень трехлетнего локорегионарного контроля для рака ротоглотки составил $68,1 \pm 7,4\%$, для рака гортаноглотки – $35,0 \pm 13,9\%$. Однако в рамках имеющегося срока наблюдения за группой различий в общей выживаемости обнаружено не было ($p = 0,69$).

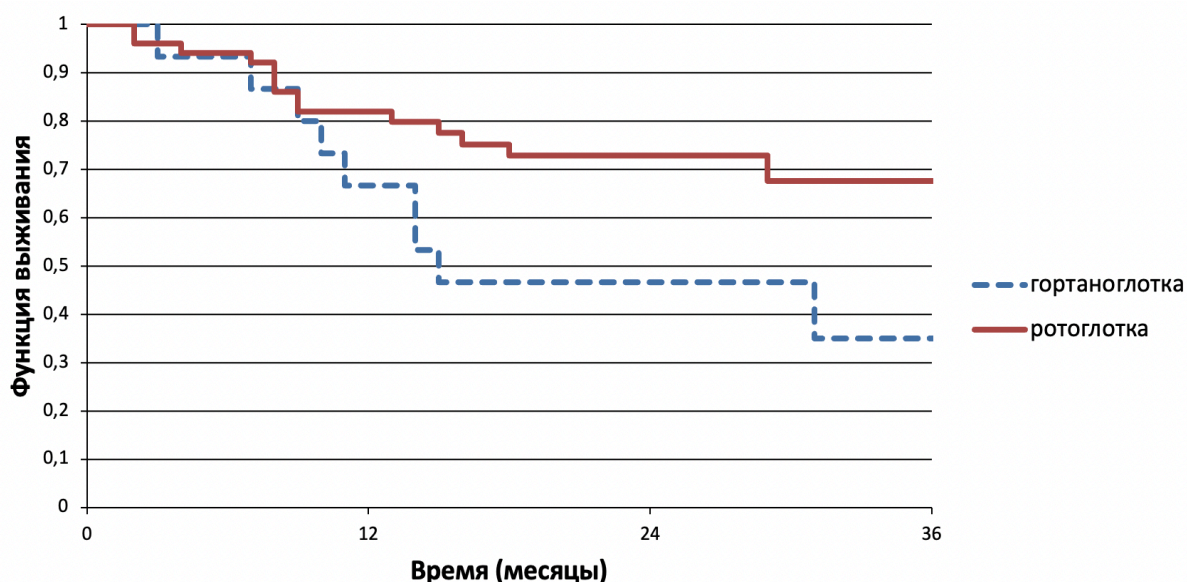


График 3 – Локорегионарный контроль в зависимости от локализации опухоли по Каплану – Майеру (p = 0,04, логранговый критерий)

Можно предположить, что имеющиеся различия в отношении локорегионарного контроля связаны в первую очередь не с локализацией опухоли, а с ее ВПЧ-статусом. При построении прогностической модели было установлено, что в группе УФ для ВПЧ-негативного орофарингеального рака доля рецидивов составила 44,0% (n = 22), для ВПЧ-позитивного рака – 6,2% (n = 1) (p = 0,006). 3-летний уровень локорегионарного контроля составил $47,2 \pm 6,5\%$ и $73,6 \pm 8,6\%$ соответственно (p = 0,03).

Таким образом, ВПЧ в данном исследовании явился значимым фактором, определяющим прогноз консервативного лечения местно-распространенного рака рото- и гортаноглотки, что соответствует данным отечественных и зарубежных исследований.

Известно, что клеточная гипоксия начинает развиваться даже в небольших опухолях размерами от 1 см³ вследствие чего снижается эффективность лучевой терапии. Мы оценили влияние объема опухолевого поражения (GTVp + GTVn) на эффективность ХЛТ. При объеме первичной опухоли и вовлеченных в процесс лимфоколлекторов > 59 см³ число локорегионарных рецидивов было статистически значимо выше (p < 0,001).

Перерывы и увеличение общего времени лечения – другой немаловажный фактор, определяющим результативность консервативного подхода. Нами было

установлено, что наличие перерыва в лечении без привязки к режиму фракционирования достоверно снижает уровень 3-летнего локорегионарного контроля с $61,4 \pm 6,2\%$ до $35,0 \pm 9,5\%$, т. е. практически вдвое ($p = 0,02$).

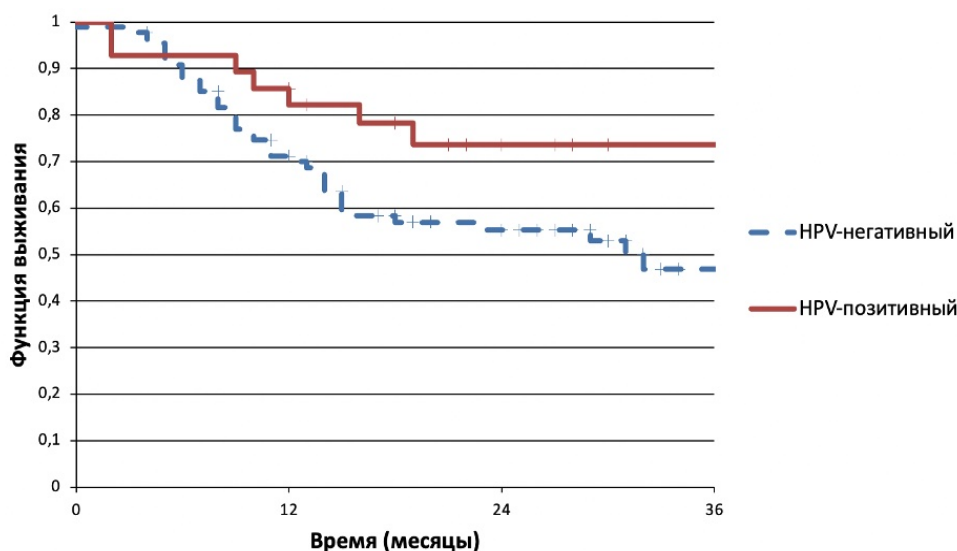


График 4 – Локорегионарный контроль в зависимости от ВПЧ-статуса опухоли (УФ + КФ) ($p = 0,03$, лонгранговый критерий)

Также нами была построена прогностическая модель. Индекс Карновского оказался единственным фактором, имеющим обратную связь с вероятностью смерти вследствие прогрессирования заболевания или других причин ($p = 0,01$). Полученная регрессионная модель в отношении вероятности локорегионарного рецидива в зависимости от клинических факторов также оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) и подтверждала ранее полученные данные. Увеличение общего времени лечения вследствие перерыва ($p = 0,02$), ВПЧ-ассоциация ($p = 0,01$) и объем опухоли ($p = 0,001$) оказались наиболее значимыми факторами, определяющими эффективность ХЛТ.

С учетом медианы наблюдения за группами УФ и КФ 36 месяцев и более возможно проведение оценки поздней токсичности химиолучевой терапии местно-распространенного рака ротоглотки и гортаноглотки в режиме ускоренного фракционирования. Степень выраженности лучевых повреждений и поздних лучевых реакций оценивали в соответствии с шкалой RTOG/EORCT.

Из данных, представленных в Таблице 1, видно, что в группе УФ отмечено статистически значимое повышение поздней токсичности со стороны слюнных

желез в сравнении с группой КФ: умеренная ксеростомия II степени тяжести зарегистрирована у 58 (87,9%) пациентов в группе УФ и у 35 (70,0%) пациентов в группе КФ ($p = 0,045$). Следует отметить и несколько возросшую долю пациентов с поздней дисфагией II степени (37,9% и 22,0%), тяжелой степенью радиофиброза (7,6% и 2,0% соответственно), однако различия между группами не достигали даже уровня тенденции.

Таблица 1 – Степень выраженности поздней ксеростомии, дисфагии и радиофиброза в исследуемых группах

	Категории	РОД		p
		2,4 Гр	2,0 Гр	
Поздняя ксеростомия	отсутствует	2 (3,0%)	6 (12,0%)	0,045*
	I степень	6 (9,1%)	9 (18,0%)	
	II степень	58 (87,9%)	35 (70,0%)	
Поздняя дисфагия	отсутствует	21 (31,8%)	21 (42,0%)	0,182
	I степень	20 (30,3%)	18 (36,0%)	
	II степень	25 (37,9%)	11 (22,0%)	
Радиофиброз	отсутствует	26 (39,4%)	25 (50,0%)	0,275
	легкая/средняя степень	35 (53,0%)	24 (48,0%)	
	тяжелая степень	5 (7,6%)	1 (2,0%)	

Важно обратить внимание, что функциональный статус констриктора глотки и слюнных желез со временем восстанавливается, в то время как фиброз подкожно-жировой клетчатки носит необратимый характер. Несколько возросший уровень ранней токсичности не отразился на переносимости лечения ($p = 0,81$): непрерывный курс был проведен 53 (80,3%) пациентам в группе ускоренного и 31 (82,0%) пациентам в группе конвенционального режима фракционирования, а ранняя токсичность в обеих группах в целом соответствовала литературным данным, относящимся к конформной ЛТ (Ghosh G.).

Помимо описанных поздних лучевых реакций, в обеих группах зарегистрированы лучевые повреждения (RTOG grade 3-4). В группе УФ хондроперихондрит гортани зарегистрирован у одного (1,5%) пациента, в группе сравнения данное осложнение не встречалось. Радионекроз нижней челюсти зарегистрирован у одного (1,5%) пациента в группе УФ и у одного (2,0%) пациента в группе

КФ. У одного (1,5%) пациента в группе УФ развился стеноз внутренней сонной артерии, потребовавший стентирования, у одного (1,5%) – лучевая язва. В группе КФ у одного (2,0%) пациента зарегистрирован миозит кивательной мышцы. Выполненная предварительная оценка частоты лучевых повреждений в зависимости от режима фракционирования демонстрирует отсутствие различий между исследуемыми группами ($p = 1,0$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Разработана методика ускоренного фракционирования (РОД 2,4 Гр 5 раз в неделю до СОД 60,0–62,4 Гр), соответствующая по радиобиологическим характеристикам конвенциональной лучевой терапии по радикальной программе.

2. Различия между группами при оценке непосредственной эффективности УФ и КФ отсутствовали: полный ответ был достигнут у 58 (87,9%) и 40 (80,0%) больных соответственно ($p = 0,46$). Ранняя токсичность была несколько выше в группе УФ для ксеростомии ($p = 0,03$) и дерматита ($p = 0,07$), однако различия по степени выраженности мукозита, дисфагии обнаружено не было. Увеличение ранней токсичности также не повлияло на переносимость лечения: непрерывный курс проведен 80,3% пациентов в группе УФ и 82,3% в группе КФ ($p = 0,81$).

3. Уровень 3-летнего локорегионарного контроля в группе УФ соответствовал группе КФ и составил $58,8 \pm 7,4\%$ ($p = 0,11$), 3-летней общей выживаемости – $61,1 \pm 7,9\%$ ($p = 0,69$).

4. Построена прогностическая модель, свидетельствующая, что объем опухолевого поражения (GTVp + GTVn) ($p < 0,001$), ассоциация опухоли с ВПЧ ($p = 0,006$) и пролонгирование курса ХЛТ ($p = 0,02$) явились основными факторами, влияющими на риск локорегионарного рецидива. Индекс Карновского оказался единственным фактором, имеющим обратную связь с вероятностью смерти пациента вследствие основного заболевания или иных причин ($p = 0,01$).

5. Поздняя токсичность со стороны слюнных желез была более выражена в группе ускоренного фракционирования. Однако статистически значимые различия получены лишь в частоте поздней ксеростомии II степени (87,9% в группе

УФ, 70,0% в группе КФ, $p = 0,045$). Поздние лучевые повреждения (RTOG grade 3-4) развились у 3 (4,5%) и 2 (4,0%) пациентов соответственно ($p = 1,0$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Краткосрочные результаты химиолучевой терапии больных раком слизистой оболочки ротоглотки с использованием ускоренного гипофракционирования дозы облучения / М. У. Раджапова, И. А. Гулидов, А. В. Семенов [и др.]. – DOI 10.21294/1814-4861-2017-16-6-18-24 // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 18–24.

2. Ранние результаты лучевой терапии местнораспространённого рака органов головы и шеи в режиме ускоренного фракционирования / К. Б. Гордон, И. А. Гулидов, А. В. Семенов [и др.]. – DOI 10.21870/0131-3878-2018-27-2-107-116 // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2018. – Т. 27, № 2. – С. 107–116.

3. Перспективы химиолучевой терапии местно-распространенного орофарингеального рака в режиме ускоренного фракционирования в условиях пандемии COVID-19 / А. В. Семенов, И. А. Гулидов, О. Г. Лепилина [и др.]. – DOI 10.17116/onkolog20211005126 // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2021. – Т. 10, № 5. – С. 26–33.

4. Семенов, А. В. Оценка явлений ранней токсичности и непосредственной эффективности лучевой терапии местно-распространенных форм рака головы и шеи в режиме умеренного гипофракционирования / А. В. Семенов, К. Б. Гордон // Перспективные направления в онкологии и радиологии: материалы конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба. – Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.

5. Лучевое лечение в режиме ускоренного фракционирования пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи / А. В. Семенов, К. Б. Гордон, М. У. Раджапова, К. Е. Медведева // Материалы V конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Инновационные решения в лечении опухолей головы и шеи». – 2017. – С. 31–32.

6. Семенов, А. В. Эффективность и переносимость химиолучевой терапии местно-распространенных форм рака гортани в режиме ускоренного фракционирования / А. В. Семенов // Материалы научно-практической конференции «Радиация и организм». – 2018. – С. 18–19.

7. Лучевая терапия рака органов головы и шеи в режиме ускоренного фракционирования: свидетельство о государственной регистрации базы данных №202060891 / Семенов А. В., Гулидов И. А., Гордон К. Б., Гоголин Д. В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПЧ – вирус папилломы человека

Гр – Грей

ДИ – доверительный интервал

КФ – конвенциональное фракционирование

ЛТ – лучевая терапия

МРНЦ – Медицинский радиологический научный центр

НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр

ОШ – отношение шансов

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

УФ – ускоренное фракционирование

ХЛТ – химиолучевая терапия

GTV_n – объем вовлеченных в опухолевый процесс лимфоколлекторов шеи

GTV_p – объем первичной опухоли

RECIST 1.1 – критерий оценки ответа солидных опухолей

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group. Онкологическая группа лучевой терапии, национальная кооперативная группа с целью проведения исследований и клинических исследований лучевой терапии