

Получена: 2 мая 2018 / Принята: 20 июня 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК 616.22–006.61–08-039.76–059 +615.849.114

ХРОНОМОДУЛИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РАДИОХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Сергей В. Артюх, Елена Н. Сухина, Виктор П. Старенький

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

Резюме.

Введение. Стандартом лечения больных неоперабельным местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи является химиолучевое лечение с цисплатином. Высокая токсичность данного метода не позволяет его использовать у 30 % больных, а именно у пациентов старше 70 лет, с низким соматическим статусом. Одним из направлений повышения эффективности и снижения токсичности является использование химиомодификаторов в хрономодулированном режиме в сочетании с нестандартными режимами фракционирования дозы.

Цель. Проанализировать эффективность схем классического химиолучевого лечения с цисплатином и хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы, а также их токсичность при лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи.

Методы. В рамках рандомизированного контролируемого исследования представлены собственные клинические наблюдения авторов за 73 пациентами за период с 2012 по февраль 2016 г. в ГУ «ИМР им. С.П. Григорьева НАМН Украины». Пациенты разделены на две группы методом стратифицированной случайной выборки: 39 больных пролечено с использованием разработанной методики хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы; 34 пациента получили химиолучевое лечение с цисплатином в классическом режиме. Критерием включения в исследование являлось исключительно добровольное информированное согласие пациента; исключение из исследования осуществлялось в случае отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе. В ходе исследования применялись клинические, биохимические, иммуноферментные, радиологические методы обследования. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ «STATISTICA 12».

Результаты. Схема хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом и схема химиолучевого лечения с цисплатином были равнозначными по эффективности (полный и частичный ответ опухоли), а именно 77,0 и 73,5 % соответственно ($p = 0,35$). Двухлетняя выживаемость составила $(46,2 \pm 8,0)$ и $(38,2 \pm 8,3)$ % соответственно ($p = 0,25$).

Мукозиты 3 степени зарегистрированы у 14 (35,9 %) больных первой группы и 14 (41,2 %) больных второй группы ($p = 0,32$). У 2 (5,9 %) пациентов, получавших цисплатин, зарегистрирован мукозит 4 степени, что требовало срочной госпитализации, парентерального питания в течении 5-8 дней, инъекционной терапии.

Общая слабость 2-3 степени отмечена у 23,1 % пациентов, получавших лечение с 5-фторурацилом, против 61,8 % при использовании цисплатина ($p = 0,0004$). Частота развития тошноты и рвоты были выше после введения цисплатина и составили 58,8 и 23,5 % против 5,1 и 2,6% соответственно ($p < 0,0001$).

Развитие лейкопении 1 степени отмечено у 8 (20,5 %) из 39 больных, получавших лучевое лечение с хрономодулированным введением 5-фторурацила, и у 18 (52,9 %) из 34 больных, у которых в качестве химиомодификатора использовался цисплатин ($p = 0,0001$).

Выводы. При анализе непосредственных и ближайших отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи не выявлено существенных различий при применении разработанного метода хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы по сравнению с традиционной химиолучевой терапией с цисплатином. Высокая токсичность применения цисплатина в отличие от 5-фторурацила диктует целесообразность использовать последний при лечении пожилых пациентов и больных с низким соматическим статусом.

Ключевые слова: рак головы и шеи, хрономодулированная терапия, гипофракционирование, химиолучевое лечение, лучевая токсичность.

Abstract

CHRONOMODULATED APPROACH TO CHEMORADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED HEAD AND NECK CANCER

Sergii V. Artiukh, Olena M. Sukhina, Victor P. Starenkiy

Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

Introduction. The standard treatment for patients with inoperable locally advanced head and neck cancer is chemoradiotherapy with cisplatin. The high toxicity of this method doesn't allow it to be used with 30,0 % of patients, namely patients older than 70 years, with low somatic status. One of the ways to increase the efficiency and reduce toxicity is the use of chemomodifiers in the chronomodulated mode in combination with non-standard dose fractionation regimes.

The aim of the study. To analyze the effectiveness of different methods of chemoradiation treatment and their toxicity in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.

Methods. Within the confines of a randomized controlled trial authors presents own clinical observations of 73 patients for the period from 2012 to 2016 in SI "Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine". Patients were divided into two groups: 39 patients were treated using the developed methodology of chronomodulated radiotherapy with 5-fluorouracil in the dose hypofractionation mode; 34 patients received chemoradiotherapy with cisplatin in the classical regime. The criterion for inclusion in the study was exclusively voluntary informed consent of the patient; exclusion from the study was carried out in the event of the patient's refusal to continue to participate in the study at any stage. In the course of the study clinical, biochemical, immunoenzymatic, and radiological methods of examination were used. Statistical processing of the data was carried out using the "STATISTICA 12" software package.

Results. The regimen of chronomodulated radiotherapy with 5-fluorouracil and chemoradiation treatment with cisplatin were almost equal in effectiveness (complete and partial tumor response), namely 77,0 and 73,5%, respectively ($p=0,35$). The two-year survival rate was $(46,2\pm 8,0)$ and $(38,2\pm 8,3)\%$, respectively ($p=0,25$). When comparing survival curves by the Kaplan-Meier log-rank method, the criterion was $-0,710953$, $p=0,47711$, which indicates the comparability of the effectiveness of the two comparable chemoradiation treatment regimens.

Grade 3 mucositis was registered in 14 (35,9%) patients of the first group and 14 (41,2%) patients of the second group ($p=0,32$). In 2 (5,9 %) patients receiving cisplatin, Grade 4 mucositis was registered, which required urgent hospitalization, parenteral nutrition for 5-8 days, and injection therapy.

A general grade 2-3 weakness was noted in 23,1% of patients treated with 5-fluorouracil, compared with 61,8% with cisplatin ($p=0,0004$). Also, the incidence of nausea and vomiting was higher after administration of cisplatin and amounted to 58,8 and 23,5%, compared with 5,1 and 2,6%, in patients' groups respectively ($p<0,0001$).

The development of grade 1 leukopenia was noted in 8 (20,5 %) of 39 patients receiving radiotherapy with chronomodulated administration of 5-fluorouracil, and in 18 (52,9%) of 34 patients where as the chemomodifier was used cisplatin ($p=0,0001$).

Conclusions. When analyzing the immediate and the nearest long-term results of treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, there was no significant difference in the application of the developed method of chronomodulated radiotherapy with 5-fluorouracil in a hypofractionation mode compared to conventional chemoradiation therapy with cisplatin. The high toxicity of cisplatin in contrast to 5-fluorouracil dictates the advisability of using the latter in the treatment of elderly patients and patients with low somatic status.

Keywords: head and neck cancer, chronomodulated therapy, hypofraction, chemoradiotherapy, radiation toxicity.

Түйіндеме

БАС ЖӘНЕ МОЙЫН ЖЕРГІЛІКТІ ТАРАЛҒАН ОБЫРЫНЫҢ РАДИОХИМИОТЕРАПИЯСЫНА ХРОНОМОДУЛДЕНГЕН ӘДІСІ

Сергей В. Артюх, Елена Н. Сухина, Виктор П. Старенький

«Украина медицина ғылымдарының Ұлттық академиясы С.П. Григорьев атындағы медициналық радиология институты» ММ, Харьков қ., Украина

Кіріспе. Бас және мойын операция жасауға келмейтін жергілікті таралған жазық клеткалы обьрмен науқастарды емдеудің стандарты цисплатинмен химиялық сәулемен емдеу болып табылады. Осы әдістің жоғары токсикалығы науқастардың 30%, атап айтқанда төмен соматикалық мәртебемен 70 жастан асқан пациенттерге оны пайдалануға мүмкіндік жоқ. Фракцияланған доза стандарты емес тәртіптерімен байланыста хрономодулирленген тәртіпте химиомодификаторларды пайдалану тиімділікті арттыру және токсикалықты төмендету бағыттарының бірі болып табылады.

Мақсаты. Гипофракционирленген доза режимінде 5-фторурацилімен цисплатинмен және хрономодулирленген радиохимиотерапиямен классикалық химиялық сәулелендіруді емдеудің схемаларының, сол сияқты бас және мойын операция жасауға келмейтін жергілікті таралған жазық клеткалы обьрды емдеу кезіндегі олардың токсикалығы тиімділігін талдау

Әдістер. 2012 жылдан 2016 жылдың ақпанына дейінгі мерзімде 73 пациенттермен «Украина МҒҰА С.П. Григорьев атынд. МРИ» ММ – де авторларды жеке меншік клиникалық бақылау жұмыста ұсынылған. Пациенттер стратифицирленген кездейсоқ іріктеу әдісімен екі топқа бөлінген: Гипофракционирленген доза тәртібінде 5-фторурацилмен әдістелген хрономодулирленген радиохимиотерапия әдісін пайдаланумен 39 науқас емделген; 34 пациент классикалық тәртіпте цисплатинмен химиялық сәулелендіру емдеуін алды. Зерттеуге енгізудің критеріі пациентті ерікті ақпараттық келісімі болып табылады; зерттеуден шығару кез келген кезеңде зерттеуге әрі қарай қатысудан пациенттің бас тартуы жағдайында жүргізіледі. Зерттеу барысында клиникалық, биохимиялық, иммуноферменттік, радиологиялық тексерулер әдістері жүргізілді. Алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу «STATISTICA 12» бағдарламалар пакеті көмегімен жүргізілді.

Нәтижелер. 5-фторурацилмен әдістелген хрономодулирленген радиохимиотерапия және цисплатинмен химиялық сәулелендіру сұлбасы тиімділігі бойынша (ісікке толық және жартылай жауап), атап айтқанда 77,0 және 73,5 % тиісінше ($p = 0,35$). Екі жылдық өміршеңдік ($46,2 \pm 8,0$) және ($38,2 \pm 8,3$)% тиісінше ($p = 0,25$) құрады.

3 деңгейлі мукозиттер 14 (35,9 %) бірінші топтағы науқастарда және 14 (41,2 %) екінші топтағы науқастарда ($p = 0,32$) тіркелді. 2 (5,9 %) пациенттерде, цисплатин алған, 4 деңгейлі мукозиттер тіркелді, ол тез арада госпитализацияны талап етті, парентералды тамақтану 5-8 кү ішінде, инъекциялық терапия.

2-3 дәрежелі жалпы әлсіздік 23,1% пациенттерде белгілі болды, 5-фторурацилмен емдеу алған, қарсы 61,8% цисплатинды қолдану кезінде ($p=0,0004$). Лоқсу және құсудың даму жиілігі цисплатинді енгізгеннен кейін жоғары болды және 58,8 және 23,5% қарсы 5,1 және 2,6% тиісінше ($p<0,0001$).

Лейкопенияны дамыту 1 дәрежелі 8 (20,5%) 39 науқаста анықталды, 5-фторурацилді енгізумен хрономодулирлеумен сәулелік емдеу алған, және 18 (52,9%) 34 науқастарда, химиомодификатор ретінде оларда цисплатин ($p=0,0001$) анықталды.

Қорытындылар. Гипофракционирленген доза режимінде 5-фторурацилмен цисплатинмен және хрономодулирленген радиохимиотерапиямен классикалық химиялық сәулелендіруді емдеудің тікелей және жақын қашықтықтағы нәтижелерін талдау кезінде. Төмен соматикалық мәртебемен егде зейнеткерлер мен науқастарды емдеу кезінде соңғы пайдаланудың жөнделігін 5-фторурацилден айырмашылықта цисплатинді қолданудың жоғары токсикалығын көрсетеді.

Негезгі сөздер: бас және мойын обыры, хрономодулирленген терапия, гипофракционирленген, химиялық сәулелік емдеу, сәулелік токсикалық.

Библиографическая ссылка:

Артюх С.В., Сухина Е.Н., Старенький В.П. Хрономодулированный подход к радиохимиотерапии местнораспространенного рака головы и шеи // Наука и здравоохранение. 2018. 3 (Т.20). С. 20-31.

Artiukh S.V., Sukhina O.M., Starenkiy V.P. Chronomodulated approach to chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 20-31.

Артюх С.В., Сухина Е.Н., Старенький В.П. Бас және мойын жергілікті таралған обырының радиохимиотерапиясына хрономодулденген әдісі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 20-31.

Введение. Ежегодно в мире регистрируется более 600 000 новых случаев рака головы и шеи (РГШ). При этом около 33% больных не проживает и одного года с момента установления диагноза (в Украине – около 40%). Это в первую очередь обусловлено тем, что в 60% случаев заболевание диагностируется уже на местнораспространенных стадиях (III, IVa, IVb) несмотря на то, что при РГШ преобладают визуальные формы [4, 11, 16].

У большинства больных местнораспространенным РГШ рецидив диагностируется на протяжении двух лет с момента завершения лечения. Попытки лечения рецидивов усложняются радиорезистентностью и химиорезистентностью от полученной терапии на первом этапе [2, 9]. В некоторых случаях единственным возможным методом лечения рецидивов остается радикальное оперативное вмешательство, которое, к сожалению, приводит к тяжелым травматическим последствиям и требует длительной физической и психологической реабилитации [1]. Именно поэтому комплексное или комбинированное лечение на первом этапе

должно способствовать как достижению локального контроля над опухолью, так и уменьшению рецидивирования заболевания в течение длительного времени [7, 12].

Стандартом лечения больных неоперабельным местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи является химиолучевое лечение в режиме классического фракционирования дозы с химиомодификацией цисплатином, которое значительно превосходит результаты только дистанционной лучевой терапии и самостоятельной полихимиотерапии [6, 14, 15]. Именно поэтому самостоятельная лучевая терапия используется только с паллиативной целью у больных с плохим соматическим статусом или абсолютными противопоказаниями к проведению химиомодификации, такими как значительные нарушения функции почек, печени, регионарные тромбозы, выраженные кардиальные проблемы и другие [8]. Для повышения эффективности лечения исследователями всего мира разрабатываются и апробируются новые схемы фракционирования дозы облучения, и некоторые из них преобладают над классическими схемами, что

дает почву для дальнейших исследований в этом направлении [10].

Еще одним направлением повышения эффективности и снижения токсичности является использование хрономодулированного подхода к проведению сеансов лучевой терапии и введению химиотерапевтических агентов с нестандартными режимами фракционирования дозы. Подобная схема радиохимиотерапии уже была успешно апробирована в ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» при лечении местнораспространенных форм плоскоклеточного рака гениталий и рака прямой кишки, но разовая очаговая доза при этом составляла 4 Гр [5]. Учитывая наличие в области головы и шеи таких критических органов как гортань, спинной мозг, ствол головного мозга и риск возникновения с их стороны критических нежелательных явлений, таких как отек гортани, отек головного мозга с опасностью вклинения его ствола, было принято решение разделить суточную дозу на 2 фракции с интервалом 6 часов для снижения острой токсичности лечения. Данная методика для лечения опухолей головы и шеи была использована впервые.

В этой статье изложены результаты нашего исследования, которые дают надежду на улучшение результатов химиолучевого лечения без значительного увеличения токсичности.

Цель: Проанализировать эффективность схем классического химиолучевого лечения с цисплатином и хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы, а также их токсичность при лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материалы и методы. В рамках рандомизированного контролируемого исследования представлены собственные клинические наблюдения авторов за 73 больными за период с 2012 по февраль 2016 гг. в ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины». В рамках исследования лечение получили 73 пациента местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи (III, IVa, IVb стадии). Стадирование проведено с

использованием системы TNM (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis, 7-е издание). Средний возраст больных составил $(60,0 \pm 8,4)$ года. Подавляющим числом больных были мужчины – 55 (75,3 %).

Для решения поставленной цели пациенты были разделены на 2 группы:

– первая группа ($n = 39$), в которой больные получали лечение с хрономодулированным введением 5-фторурацила в режиме гипофракционирования дозы облучения по разработанной методике (патент на полезную модель «Способ химиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани» № 104194, 12.01.2016): сначала вводился 5-фторурацил в дозе 1000 мг на 800 мл 0,9 % раствора хлорида натрия в течение 12 часов с 15.00 до 3.00 часов ночи, что соответствует S-фазе пролиферации эпителия полости рта и дыхательных путей; через 6 часов (9.00) проводилась первая фракция лучевой терапии с разовой дозой 2 Гр; вторая фракция с той же разовой дозой 2 Гр проводилась через следующие 6 часов – в 15.00 и таким образом суточная доза составила 4 Гр. Такие циклы химиолучевого лечения проводились два раза в неделю с интервалом не менее 2-х дней до суммарной очаговой дозы 48-56 Гр;

– вторая группа ($n = 34$), где применялась трехмерная конформная лучевая терапия в классическом режиме фракционирования с разовой очаговой дозой 2 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 60-70 Гр с химиомодификацией цисплатином в дозе 40 мг/м^2 площади поверхности тела в один раз в неделю (суммарно до 400 мг).

Группы были равноценны по стадиям онкопроцесса, локализациям первичной опухоли и возрасту больных. Пациенты обеих групп получали трехмерную конформную лучевую терапию на линейном ускорителе Clinac 600 C с энергией фотонов 6 МэВ. Следует отметить, что общая изоэффективная суммарная очаговая доза, которая отражает лучевую нагрузку на саму опухоль и окружающие ткани, во всех группах составляла 60-70 Гр.

Профилактика острых лучевых реакций в процессе лечения включала методы неспецифической поддержки: полоскание полости рта отварами трав (ромашки, шалфея), раствором бензидинамида. Применялась обработка

слизистой полости рта растительным маслом в смеси с маслом облепихи (в пропорции 3:1). При наличии болевого синдрома пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, кеторол), при выраженном болевом синдроме назначались наркотические анальгетики. При необходимости применялись местные антисептики, антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты. Для профилактики осложнений со стороны кожи и подкожной клетчатки в процессе лечения и 4 недели после окончания лучевой терапии использовались мази на основе пантенола.

При недостаточной эффективности проведенной терапии дальнейшее лечение в соответствии с имеющимися показаниями и социально-медицинскими факторами включало хирургическое вмешательство или паллиативную полихимиотерапию.

Больным проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнестических данных, общеклиническое физикальное обследование, компьютерная томография головы, шеи и органов грудной клетки до начала лучевой терапии и через 1 месяц после ее окончания, лабораторные общеклиническое и биохимическое исследование крови.

Данное исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы (НИР) ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» и его материалы были рассмотрены Комитетом по биоэтике и деонтологии исследований ГУ «ИМР им. С.П. Григорьева НАМН Украины» (протокол №8 от 13.09.2011г.), получено разрешение на выполнение НИР. В каждой истории болезни имеется информированное согласие пациента.

Степень регрессии опухоли оценивалась по критериям RECIST v.1.1 на основании данных компьютерной томографии. Частичным объективным ответом считали снижение суммы наибольших диаметров всех маркерных очагов поражения на 30,0%. Полным объективным ответом считали исчезновение всех маркерных очагов поражения.

Степень тяжести лучевых осложнений со стороны здоровых тканей, общую и гематологическую токсичности оценивали в

соответствии со шкалой Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 5.0, 2018).

Полученные данные были сформированы в виде электронной таблицы в редакторе Microsoft Excel 2016 и подвергались статистической обработке при помощи программы «STATISTICA 12.0».

Количественные показатели представлены в виде $(X \pm m)$, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%).

Для статистического оценивания доли качественного признака в исследуемой совокупности рассчитывали стандартную ошибку выборки по формуле:

$$\Delta = \sqrt{n1/n(1 - n1/n)/n} \cdot 100\%,$$

где n – объем выборки,

$n1$ – количество пациентов с наличием исследуемого признака.

При этом данные представлялись в традиционном для медицинских статей в виде: $(P \pm \Delta)\%$, где P – доля исследуемого качественного признака в исследуемой совокупности, выраженная в %.

Расчет показателей однолетней и двухлетней выживаемости проводился на основе кривых выживаемости по методу Каплан-Мейера. Также на их основе оценивалась медиана выживаемости как время до смерти половины больных в группе.

Статистическую значимость различий проверяли при помощи t -критерия для независимых выборок. Качественные признаки сравнивались при помощи критерия правдоподобности лог-ранк, χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках НИР «Сравнительный анализ алгоритмов топологической подготовки и планирования конвенциональной и конформной лучевой терапии на линейных ускорителях», шифр темы НАМН.04.14, сроки выполнения 01.2014-12.2016; НИР «Разработка персонализированного контроля поглощенной дозы при лучевой терапии опухолей гениталий, головы и шеи с использованием дозиметрии in vivo», шифр темы НАМН.02.17, сроки выполнения 01.2017-12.2019.

Результаты.

У больных, получавших хрономодулированную радиохимиотерапию с 5-фторурацилом, частота полного ответа на лечение отмечена у 15 (38,5%) из 39 пациентов, в то время как при лучевой терапии с цисплатином полный ответ наблюдался у 10 (29,4%) больных из 34 ($p=0,47$). Частичный ответ отмечен у 15 (38,5%) пациентов первой группы и 15 (44,1%) пациентов второй группы ($p = 0,31$) (Табл.1).

Также не было существенных различий по количеству больных со стабилизацией процесса и прогрессированием заболевания – 20,5 и 2,5% против 23,5 и 2,9% соответственно ($p > 0,05$).

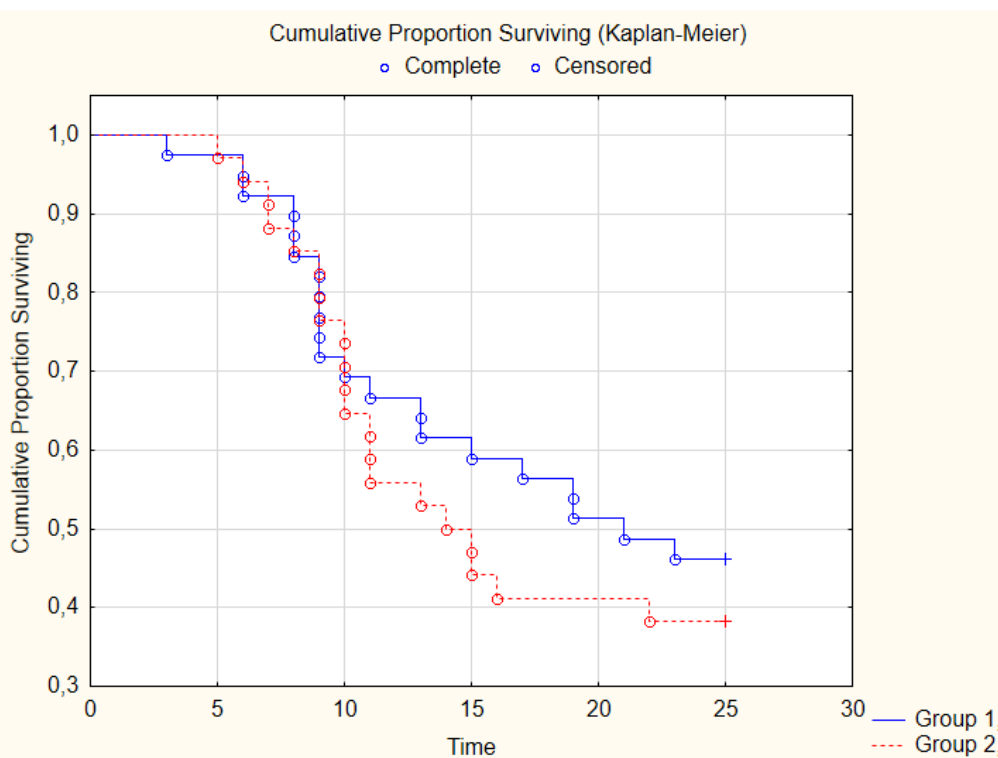
Таким образом, сравнивая между собой группы с разными схемами химиомодификации можно сделать вывод, что схема хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом и схема химиолучевого лечения с цисплатином были почти равными по эффективности, а именно 77,0 и 73,5% соответственно ($p = 0,35$).

Таблица 1.

Распределение пациентов по ответу на лечение.

Степень регрессии опухоли	1 группа (n=39), абс.(%)	2 группа (n=34), абс.(%)
Полный ответ	15 (38,5)	10 (29,4)
Частичный ответ	15 (38,5)	15 (44,1)
Стабилизация процесса	8 (20,5)	8 (23,5)
Прогрессирование	1 (2,5)	1 (2,9)
Всего:	39 (100)	34 (100)

При анализе показателей выживаемости, которые в большей степени являются определяющими при выборе той или иной схемы лечения, нами получены следующие результаты: однолетняя выживаемость в группе хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом составила ($66,7 \pm 7,6$) против ($55,9 \pm 8,5$)% в группе с использованием цисплатина ($p = 0,18$); двухлетняя выживаемость составила ($46,2 \pm 8,0$) и ($38,2 \pm 8,3$)% соответственно ($p = 0,25$). (Рис.1.).

**Рисунок 1. Кривые выживаемости по методу Каплан-Мейера.**

Не менее значимым показателем является медиана выживаемости, которая в первой группе составила ($17,5 \pm 3,6$) мес. против ($13,2 \pm 3,2$) во второй. При сравнении кривых

выживаемости по методу Каплан-Мейера лог-ранк критерий составил - 0,710953, $p=0,47711$.

Токсичность терапии имеет высокое значение в лечении больного, так как от нее

также зависит и конечный результат процесса. Так, выраженные проявления нежелательных явлений приводили к отказу пациентов от дальнейшего лечения. Ухудшение общего состояния, гематологические нарушения, появление выраженных местных реакции требовало остановки лечения до стабилизации состояния пациента. Следует также учитывать, что в первой группе 5-фторурацил вводился в хрономодулированном режиме в вечерне-ночное время, что снижает его токсичность до 5 раз по сравнению с круглосуточным введением.

Поражение слизистых оболочек 1-2 степени, не требующее остановки в лечении отмечено у 25 (64,1%) из 39 пациентов первой группы и у 18 (53,0%) из 34 пациентов второй группы (p=0,17). Мукозиты 3 степени зарегистрированы у 14 (35,9%) больных первой группы и 14 (41,2%) больных второй группы (p=0,32), что требовало приостановки лучевой терапии на 3-8 дней для купирования данной реакции. У 2 (5,9%) пациентов, получавших цисплатин, зарегистрирован мукозит 4 степени, что требовало срочной госпитализации, парентерального питания в течении 5-8 дней, инъекционной терапии. В первой группе не отмечено развитие мукозита 4 степени. (Табл. 2.)

Развитие лучевого дерматита отмечено у всех больных, получавших лечение, при этом 1-2 степени отмечены у 36 (92,3%) из 39 пациентов первой группы и у 30 (88,2%) из 34 пациентов второй группы (p=0,28). Дерматит 3 степени в наблюдаемых группах отмечен у 3 (7,7%) и 4 (11,8%) пациентов соответственно (p=0,28). Дерматит 4 степени не зарегистрирован. (Табл. 2.)

Ксеростомия и нарушение вкуса в равной степени встречались в обеих группах и не имели значительного клинического значения.

Более выраженные отличия отмечены при анализе общих реакций на облучение и химиотерапию. Так, общая слабость 2-3 степени отмечена у 9 (23,1%) из 39 пациентов, получавших хрономодулированную радиохимиотерапию с 5-фторурацилом, против 21 (61,8%) из 34 пациентов, получавших в качестве химиомодификатора лучевой терапии цисплатин (p=0,0004). Также частота развития тошноты и рвоты были выше после введения цисплатина и составили 58,8 и 23,5% против 5,1 и 2,6% соответственно (p<0,0001). Частота потери массы тела более 10,0% с момента начала лечения составила 12,8% в первой группе против 26,5% во второй (p = 0,07) (Табл.2).

Таблица 2.

Нежелательные явления. Лучевая и общая токсичность.

Лучевая и общая токсичность	1 группа, n = 39		2 группа, n = 34	
	абс.	%	абс.	%
Мукозит 1-2 ст.	25	64,1	18	53,0
Мукозит 3-4 ст.	14	35,9	16	47,0
Всего:	39	100,0	34	100,0
Дерматит 1-2 ст.	36	92,3	30	88,2
Дерматит 3-4 ст.	3	7,7	4	11,8
Всего:	39	100,0	34	100,0
Ксеростомия	19	48,7	17	50,0
Нарушения вкуса	20	51,3	21	61,8
Общая слабость 2-3 ст.	9	23,1	21	61,8
Тошнота	2	5,1	20	58,8
Рвота	1	2,6	8	23,5
Потеря массы тела (более 10 %)	5	12,8	9	26,5

Гематологическая токсичность в виде анемии 1-3 степеней была в большей степени связана с течением самого онкологического процесса, и поэтому достоверных различий по группам не выявлено (p<0,05).

Развитие лейкопении 1 степени отмечено у 8 (20,5%) из 39 больных, получавших лучевое лечение с хрономодулированным введением 5-фторурацила, и у 18 (52,9%) из 34 больных, у которых в качестве химиомодификатора

использовался цисплатин ($p=0,00$). Лейкопения 2-3 степени, требующая остановки лечения и медикаментозной коррекции отмечена у 2 пациентов (5,1%) первой группы и 5 пациентов (14,7%) второй ($p=0,08$). Лейкопении 4 степени не зарегистрировано.

Тромбоцитопения 1-2 степени развилась у 2 больных первой группы и 5 – второй ($p = 0,08$). Тромбоцитопении 3-4 степени не зарегистрировано.

Таблица 3.

Нежелательные явления. Гематологическая токсичность.

Лучевая токсичность	1 группа, n = 39		2 группа, n = 34	
	абс.	%	абс.	%
Анемия 1 ст.	4	10,3	6	17,6
Анемия 2 ст.	2	5,1	1	2,9
Анемия 3 ст.	1	2,6	1	2,9
Анемия 4 ст.	0	0,0	0	0,0
Всего:	7	18	8	23,5
Лейкопения 1 ст.	8	20,5	18	52,9
Лейкопения 2 ст.	2	5,1	4	11,8
Лейкопения 3 ст.	0	0,0	1	2,9
Лейкопения 4 ст.	0	0,0	0	0,0
Всего:	10	25,6	26	67,6
Тромбоцитопения 1 ст.	2	5,1	3	8,8
Тромбоцитопения 2 ст.	0	0,0	2	5,9
Тромбоцитопения 3-4 ст.	0	0,0	0	0,0
Всего:	2	5,1	5	14,7

Обсуждение результатов

Анализируя полученные данные при лечении больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи следует отметить, что все пациенты, включенные в исследование, прошли курс лучевой терапии в полном объеме, однако 3 (8,8%) из 34 больных второй группы отказались от третьего-пятого введений цисплатина ввиду выраженного ухудшения общего самочувствия.

Следует отметить, что непосредственные результаты хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы были сопоставимы с таковыми при применении классической схемы одномоментной лучевой терапии с цисплатином. Так, частота положительных ответов составила 77,0 и 73,5% соответственно ($p=0,35$).

Анализ показателей выживаемости также не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах. Наиболее значимый показатель двухлетняя выживаемость составил (46,2±8,0) и (38,2±8,3)% соответственно ($p=0,25$). Это свидетельствует о сопостави-

мости эффективности разработанного метода хрономодулированной радиохимиотерапии с традиционной химиолучевой терапией плоскоклеточного рака головы и шеи, что дает основание для использования его в клинической практике, не ухудшая при этом результаты лечения данной категории больных.

При анализе лучевой токсичности следует отметить, что при использовании нами различных схем химиомодификации с одинаковой частотой отмечалось развитие лучевого мукозита и лучевого дерматита. Развитие реакций 3-4 степени требовало остановки специального лечения и медикаментозной коррекции, а в 2 случаях при использовании цисплатина – экстренной госпитализации и парентерального питания.

Более значимым было влияние цисплатина на общую токсичность в виде развития общей слабости 2-3 степени, тошноты, рвоты, что негативно влияло на подверженность пациентов к лечению, и, как говорилось выше, отказу больных от последующих введений цисплатина, что в итоге снижает общую эффективность лечения. Хрономодулирован-

ный подход к введению 5-фторурацила, а именно введение его в виде 12-часовой инфузии в вечерне - ночное время позволяет добиться низких показателей общей токсичности, что дает возможность использовать его у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи с низким соматическим статусом и у пациентов старше 70 лет, которым зачастую проводится самостоятельная лучевая терапия с паллиативной целью.

Гематологическая токсичность проявлялась в виде анемии, тромбоцитопении и лейкопении. Анемия в равной степени встречалась при химиолучевом лечении рака головы и шеи и в большей степени она была взаимосвязана с течением онкологического процесса. Влияние лечения на развитие тромбоцитопении также было мало значимым и плохо сопоставимым в группах. Однако статистически различной была частота развития лейкопении в основном за счет первой степени, которая сама по себе не требовала медикаментозной коррекции, однако могла стать причиной осложнений при продолжении специального лечения (оперативное лечение, полихимиотерапия).

Выводы

Таким образом, анализируя непосредственные и ближайшие отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, не выявлено существенных различий при применении разработанного метода хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы по сравнению с традиционной химиолучевой терапией с цисплатином. Также следует отметить высокую токсичность цисплатина как химиомодификатора лучевой терапии в отличие от схемы хрономодулированного введения 5-фторурацила, что позволяет использовать последнюю при лечении пожилых пациентов и больных с низким соматическим статусом.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов: авторы непосредственно проводили обследование и лечение пациентов, включенных в исследование, осуществляли последующий их мониторинг.

Финансирование: дополнительные источники финансирования для данной работы отсутствуют.

Ни один из блоков данной статьи не находится на рассмотрении в других издательствах и не был опубликован в открытой печати.

Литература:

1. Алиева С.Б., Матякин Е.Г., Задеренко И.А., Жарков О.А. Хирургическое лечение больных с остаточными и рецидивными опухолями после радикальных курсов химиолучевой терапии рака глотки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. № 20. С. 28-31.
2. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л., Матякин Е.Г. Оценка отдаленных результатов химиолучевого, комбинированного и лучевого методов лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи III-IV стадий заболевания // Сибирский онкологический журнал. 2006. №1. С.10.
3. Вихлянов И.В., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. и др. Комплексное лечение опухолей орофарингеальной зоны // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т.17. № 4. С. 24-27.
4. Рак в Україні, 2015 – 2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Уклад: З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Ю.І. Михайлович та ін. // Бюл. національного канцер-реєстру України, №18. К., 2017. 120 с.
5. Сухина Е.Н., Свиначенко А.В., Старенький В.П., Грищенко Т.П., Насонова А.Н., Нестеренко А.С. Ангиобластомный эффект и токсичность хронорадиотерапии рака прямой кишки и шейки матки // Украинский радиологический журнал. 2015. Т. XXIII., вып. 2. С. 97-101.
6. Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21 (1). P. 92-98.
7. Adelstein D.J., Rodriguez C.P. Current and emerging standards of concomitant chemoradiotherapy // Semin. Oncol. 2008. Vol. 35 (3). P. 211-220.
8. Cervenka B.P., Rao S., Bewley A.F. Head

and Neck Cancer and the Elderly Patient // Otolaryngol Clin North Am. 2018. – Режим доступа <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.004>

9. 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.

10. Denaro N., Russi E., Merlano M. Strategies for non-resectable head and neck cancer // Curr. Treat. Options Oncol. 2013. Vol. 14 (Suppl. 4). P. 492-504.

11. Estimated (adult population) number of incident cases, both sexes, all cancers excluding non-melanoma skin cancer, worldwide in 2012: Cancer today International Agency for Research on Cancer, 2018. – Режим доступа: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?mode=cancer&mode_population=continent_s&population=900&sex=0&cancer=29&type=2&statistic=0&prevalence=1&color_palette=default.

12. Gregoire V., Lefebvre J., Licitra L. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21 (Suppl. 5) P.184-186.

13. Lee J.Y., Sun J.M., Oh D.R. et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02) // Radiother. Oncol. 2016. Vol. 118 (02). P. 244-250.

14. Licitra L., Felip E. et al. ESMO guideline working group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20 (Suppl. 4). P. 121-122.

15. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines: head and Neck cancer, version 1.2018: National Comprehensive Cancer Network, Inc, 2018. – Режим доступа: <http://www.oralmx.it/pdf/nccn.pdf>.

16. Siegel R., Miller E., Jemal A. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 2018. Vol. 68(1). P. 7-30.

References:

1. Aliyeva S.B., Matyakin Ye.G., Zaderenko I.A., Zharkov O.A. Khirurgicheskoye lecheniye bol'nykh s ostatochnymi i retsidivnymi opukholyami posle radikal'nykh kursov

khimioluchevoy terapii raka glotki [Surgical treatment of patients with residual and recurrent tumors after radical courses of chemoradiotherapy for pharyngeal cancer]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN* [Vestnik RONTs im. N.N. Blokhin RAMS]. 2009. № 20. pp. 28-31. [in Russian]

2. Aliyeva S.B., Tkachev S.I., Lyubayev V.L., Matyakin Ye.G. Otsenka otdalennykh rezul'tatov khimioluchevogo, kombinirovannogo i lucevogo metodov lecheniya mestno-rasprostrannogo ploskokletochnogo raka golovy i shei III-IV stadiy zabolevaniya [Evaluation of the long-term results of chemoradiation, combined and radiation treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck of the III-IV stages of the disease]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* [Siberian oncology journal]. 2006. №1. pp.10-13. [in Russian]

3. Vikhlyanov I.V., Lazarev A.F., Shoykhet Ya.N. i dr. Kompleksnoye lecheniye opukholey orofaringeal'noy zony [Complex treatment of tumors of the oropharyngeal zone]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN* [Vestnik RONTs im. N.N. Blokhin RAMS]. 2006. T. 17. № 4. pp. 24-27. [in Russian]

4. Rak v Ukraïni, 2015-2016. Zakhvoryuvanist', smertnist', pokazniki diyal'nosti onkologichnoï sluzhbi [Cancer in Ukraine, 2015-2016. Incidence, mortality, activities of oncological service] / Uklad: Z.P. Fedorenko, L.O. Gulak, Yu.Y. Mikhaylovich. Byul. natsional'nogo kantser-reêstru Ukraïni, № 18 [Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine № 18]. K., 2017. 120 p. [in Ukrainian]

5. Sukhina Ye.N., Svinarenko A.V., Staren'kiy V.P., Grishchenko T.P., Nasonova A.N., Nesterenko A.S. Angioblastomnyy effekt i toksichnost' khronoradioterapii raka pryamoy kishki i sheyki matki [Angioblastoma effect and toxicity of chronoradiotherapy of rectal and cervical cancer]. *Ukrainskii radiologicheskii zhurnal* [Ukrainian Radiological Journal]. 2015. T. XXIII., №. 2. pp. 97-101. [in Russian]

6. Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21 (1). P. 92-98.

7. Adelstein D.J., Rodriguez C.P. Current and

emerging standards of concomitant chemoradiotherapy. *Semin. Oncol.* 2008. Vol. 35 (3). P. 211-220.

8. Cervenka B.P., Rao S., Bewley A.F. Head and Neck Cancer and the Elderly Patient. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018. – Режим доступа <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.004>

9. 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.

10. Denaro N., Russi E., Merlano M. Strategies for non-resectable head and neck cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2013. Vol. 14 (Suppl. 4). P.492-504.

11. Estimated (adult population) number of incident cases, both sexes, all cancers excluding non-melanoma skin cancer, worldwide in 2012: Cancer today International Agency for Research on Cancer, 2018. – Режим доступа: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?mode=cancer&mode_population=continent&s&population=900&sex=0&cancer=29&type=2&statistic=0&prevalence=1&color_palette=default.

12. Gregoire V., Lefebvre J., Licitra L.

Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (Suppl. 5) P.184-186.

13. Lee J.Y., Sun J.M., Oh D.R. et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiother. Oncol.* 2016. Vol. 118 (02). P.244-250.

14. Licitra L., Felip E. et al. ESMO guideline working group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (Suppl. 4). P. 121-122.

15. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines: head and Neck cancer, version 1. 2018: National Comprehensive Cancer Network, Inc, 2018. – Режим доступа: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

16. Siegel R., Miller E., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68(1). P.7-30.

Контактная информация:

Артюх Сергей Владимирович - ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина.

Почтовый адрес: Украина, г. Харьков, ул. Шишковская д. 12, кв. 77.

E-mail: artiukhsergii@ukr.net

Телефон: +38(093)6622833, раб. +38(057)7255052