

Для цитирования: Раджапова М.У., Гулидов И.А., Севрюков Ф.Е., Гордон К.Б., Семенов А.В. Краткосрочные результаты химиолучевой терапии больных раком слизистой оболочки ротоглотки с использованием ускоренного гипофракционирования дозы облучения. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 18–24. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-18-24.

For citation: Radzhapova M.U., Gulidov I.A., Sevryukov F.E., Gordon K.B., Semenov A.V. Short-term outcomes of chemoradiotherapy using accelerated hypofractionation for the treatment of cancer of the oropharyngeal mucosa. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 18–24. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-18-24.

КРАТКОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОГЛОТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСКОРЕННОГО ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

М.У. Раджапова, И.А. Гулидов, Ф.Е. Севрюков, К.Б. Гордон, А.В. Семенов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, mradzh@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Цель исследования – оценка острой токсичности и эффективности методики ускоренного гипофракционирования химиолучевой терапии больных раком ротоглотки. **Материал и методы.** Клинические наблюдения представлены 54 пациентами с морфологически подтвержденным диагнозом первичного рака слизистой оболочки органов ротоглотки II–IV стадии. Всем пациентам проводилась неоадьювантная полихимиотерапия по схеме PF с последующей самостоятельной лучевой терапией. Использована методика облучения 2,4 Гр за фракцию пять раз в неделю до 62,4 Гр на зоны высокого риска и до 45,6–48 Гр на зоны низкого риска. **Результаты.** Ответ на неоадьювантную химиотерапию получен в 75,9 % случаев. Стабилизация процесса достигнута у 24,1 % больных. После ускоренной гипофракционированной лучевой терапии ответ опухоли отмечен у 50 (92,6 %), стабилизация – у 4 (7,4 %) пациентов. Полная регрессия выявлена у 38 (76,0 %), частичная – у 12 (24,0 %) больных с объективным ответом. Общая однолетняя выживаемость составила 83,8 %. Частота мукозитов III степени выявлена в 38 (70,4 %), II степени – в 16 (29,6 %) случаях. Вынужденный перерыв в лечении осуществлен у 33 (61,1 %) пациентов. В среднем длительность перерыва равнялась $14,2 \pm 2,4$ сут. Различия выживаемости у больных, пролеченных с перерывом и при непрерывном лучевом лечении, статистически незначимы ($p=0,418$). Общая однолетняя выживаемость составила 88,9 и 70,0 % соответственно. **Заключение.** Оценка краткосрочных результатов и первый опыт изучения методики ускоренного гипофракционирования 2,4 Гр для лечения рака ротоглотки не позволяет нам сделать однозначных выводов. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами на предмет оценки поздней токсичности и долгосрочных результатов эффективности терапии.

Ключевые слова: ускоренное гипофракционирование, рак ротоглотки, острая токсичность, химиолучевая терапия, ускоренная репопуляция.

Ротоглотка является одной из наиболее частых локализаций плоскоклеточного рака органов головы и шеи (ПРГШ). Причем на фоне снижения общей частоты ПРГШ в мире частота развития рака ротоглотки растет преимущественно за счет опухоли, ассоциированной с вирусом папилломы человека [1, 2]. С 2002 по 2012 г. в базе данных SEER зарегистрирован 149 301 случай рака головы и шеи. Отмечено снижение данного заболевания в целом на 0,22 % в год ($p=0,0549$), уменьшение числа рака гортани на 1,9 % в год ($p<0,0001$) и увеличение частоты развития рака ротоглотки на 2,5 % в год ($p<0,0001$) [3].

Несмотря на определенные успехи, проблема достижения локального контроля при раке ротоглотки остается актуальной. В 2015 г. в России в поздних стадиях (III–IV) выявлены 80,5 % новообразований фарингеальной области. При этом удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (IV стадия) от числа больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования составил 43,2 %. Настораживает высокая одногодичная летальность, составляющая для данной патологии 40,7 % [4].

Существующие подходы к лечению рака ротоглотки основаны на выборе оптимального метода,

направленного на достижение онкологического результата при сохранении функции органа и без ухудшения качества жизни пациента. Хирургическое лечение и лучевая терапия в различной последовательности с добавлением системной терапии являются основными методами лечения данного заболевания [5].

При лучевой терапии выбор оптимального фракционирования определяется биологическим статусом опухоли [6]. Для ПРГШ характерно наличие ускоренной репопуляции опухолевых клеток в процессе традиционной фракционированной лучевой терапии в среднем на 4 ± 1 нед [7]. Это отрицательно сказывается на локальном контроле. Поэтому возникает необходимость в дозно-временной оптимизации лучевого лечения. С точки зрения радиобиологии перспективны в этом плане режимы ускоренного гипофракционирования дозы облучения, позволяющие сократить время облучения и преодолеть негативное влияние ускоренной репопуляции опухоли на локальный контроль [7–9].

Доказаны преимущества ускоренных режимов гипофракционирования для лечения начальных стадий рака гортани по сравнению с традиционным фракционированием без увеличения токсичности [10–12]. Имеются сообщения об улучшении локального контроля и выживаемости при ускоренном гипофракционировании химиолучевой терапии рака органов фарингеальной области, полости рта с токсичностью, сопоставимой или превышающей таковую при традиционном фракционировании [13–16]. Анализ данных литературы свидетельствует о терапевтической перспективности методик ускоренного гипофракционирования в современных протоколах лечения ПРГШ, и, следовательно, изучение данной проблемы представляется актуальным.

Целью исследования является оценка острой токсичности и краткосрочных результатов эффективности методики ускоренного гипофракционирования химиолучевой терапии больных раком ротоглотки.

Материал и методы

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований. Обязательным условием включения в исследование являлось наличие оформленного информированного согласия. Клинические наблюдения представлены 54 пациентами с морфологически подтвержденным диагнозом первичного рака слизистой оболочки органов ротоглотки (таблица). Средний возраст больных составил $57,7 \pm 4,5$ года. У всех больных диагностирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Степень распространенности злокачественного процесса и

определение стадийности опухолевого поражения проводили согласно Международной классификации опухолей по системе TNM (AJCC 7-е изд., 2010). Оценка общего состояния проводилась по шкале Карновского.

Всем пациентам проводилась неoadъювантная системная полихимиотерапия (2 цикла) по схеме PF (цисплатин – 100 мг/м^2 , 5-фторурацил – 1000 мг/м^2) с интервалом 3 нед. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) начиналась через 3 нед после второго курса химиотерапии на облучательных установках «Терабалт» с использованием объемного планирования (3D). Топометрическая подготовка пациентов для планирования ДЛТ проводилась на спиральном компьютерном томографе с шагом исследования 5 мм с использованием иммобилизирующих приспособлений (подголовник, термомаска).

В качестве методики облучения применили ускоренное гипофракционирование 2,4 Гр за фракцию 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 62,4 Гр на зоны высокого риска (EQD2=67,4 Гр). При расчете биологически эквивалентной дозы (BED) принимали значение коэффициента α/β для поздно реагирующих тканей, равное 3,0 Гр [17]. При этом BED для позднего эффекта составила 112,3 Гр, что несколько меньше по сравнению с традиционным фракционированием (2 Гр за фракцию до 70 Гр), где BED равнялась 116,7 Гр. Превентивное облучение регионарных лимфоколлекторов проводили до СОД 45,6–48 Гр (EQD2=49,4–51,6 Гр). Пациентам с неполной регрессией регионарных метастазов выполнялось плановое иссечение лимфатических узлов через 4–6 нед после завершения лучевой терапии. В случае выявления остаточной опухоли либо локального и/или регионарного рецидива больным выполнялось органосохраняющее

Таблица

Характеристика пациентов по TNM и локализации опухоли

| Показатели | Частота |
|------------------------------|-------------|
| Распределение больных по TNM | |
| T2 | 29 (53,7 %) |
| T3 | 17 (31,5 %) |
| T4 | 8 (14,8 %) |
| N0 | 21 (38,9 %) |
| N1–3: | 33 (61,1 %) |
| - ипсилатерально | 27 (81,8 %) |
| - билатерально | 6 (18,2 %) |
| Распределение по стадиям | |
| II стадия | 10 (18,5 %) |
| III стадия | 21 (38,9 %) |
| IV стадия | 23 (42,6 %) |
| Локализация опухоли | |
| Тонзиллярная область | 34 (62,9 %) |
| Корень языка | 12 (22,2 %) |
| Стенка глотки | 3 (5,6 %) |
| Мягкое небо | 5 (9,3 %) |

либо расширенное хирургическое вмешательство, объем которого определялся распространенностью новообразования.

Лучевая терапия проводилась на фоне сопроводительной терапии, включая нутритивную поддержку с первых дней лечения. Вынужденный перерыв в лечении допускался при возникновении тяжелых острых лучевых реакций со стороны слизистой оболочки, препятствующих проведению непрерывного курса ДЛТ. Длительность перерыва и величина СОД, подведенная к опухоли до перерыва, фиксировались. После завершения лечения все больные находились под динамическим наблюдением. Апробация методики проводится в рамках проспективного контролируемого исследования (2015–17 гг.). Оценка острой токсичности проводимой терапии была дана в соответствии со шкалой EORTC/RTOG. Общий ответ на лечение оценивали согласно критериям RECIST (версия 1.1. 2009).

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 10. При анализе количественных показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные показатели представлены частотами в процентах. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана – Мейера. Сравнение кривых выживаемости выполняли с помощью логрангового критерия. Критическим уровнем статистической значимости принималось значение менее 0,05.

Результаты

Острые лучевые реакции

Наиболее частым и ранним токсическим осложнением химиолучевого лечения ПРГШ, ограничивающим его радикальность, являются тяжелые мукозиты III–IV степени, частота развития которых достигает 70 % и более [18]. В связи с этим оценка состояния слизистой оболочки ротоглотки при

апробации методики ускоренного гипофракционирования являлась определяющей и проведена у всех 54 пациентов.

В процессе лучевой терапии ускоренным гипофракционированием дозы облучения 2,4 Гр частота развития тяжелых мукозитов III степени составила 70,4 % ($n=38$). Мукозиты II степени имели место в 16 (29,6 %) наблюдениях. Время стихания симптоматики острой токсичности после лечения равнялось 3–4 нед. Следует отметить, что у 33 (61,1 %) пациентов с выраженной симптоматикой мукозитов III степени, несмотря на интенсивную терапию сопровождения, в лечении был вынужденный перерыв (в среднем – $14,2 \pm 2,4$ сут).

Краткосрочные результаты эффективности

Мы получили ответ на неоадьювантную химиотерапию в 75,9 % случаев. У 24,1 % больных была отмечена стабилизация процесса. Индекс Карновского после неоадьювантной химиотерапии в среднем составил 80 баллов. После лучевой терапии ускоренным гипофракционированием 2,4 Гр ответ опухоли получен у 50 (92,6 %), стабилизация – у 4 (7,4 %) пациентов. Полная регрессия выявлена – у 38 (76,0 %), частичная – у 12 (24,0 %) больных с объективным ответом.

Анализ общей выживаемости

Медиана наблюдения за пациентами равнялась 12 мес. На графике кривой выживаемости видно, что большинство больных доживает до одного года наблюдения (рис. 1). Общая однолетняя выживаемость составила в целом по группе 83,8 %. У 7 (12,9 %) пациентов в течение одного года возникли рецидивы опухоли, у 1 (1,9 %) больного диагностированы множественные метастазы в кости скелета. Остаточные регионарные метастазы и их продолженный рост отмечены у 11 (20,4 %) больных. Более детальный анализ показателей

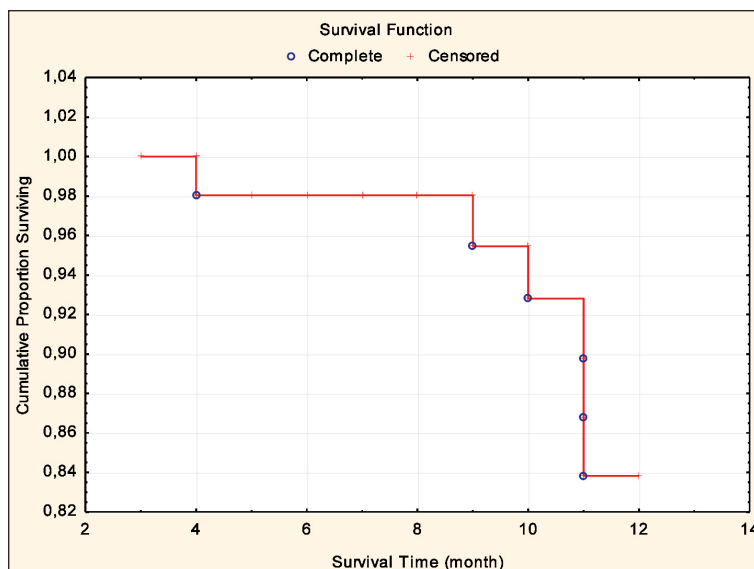


Рис. 1. Показатели общей выживаемости по Каплану – Мейеру после лучевой терапии ускоренным гипофракционированием 2,4 Гр в целом по группе ($n=54$)

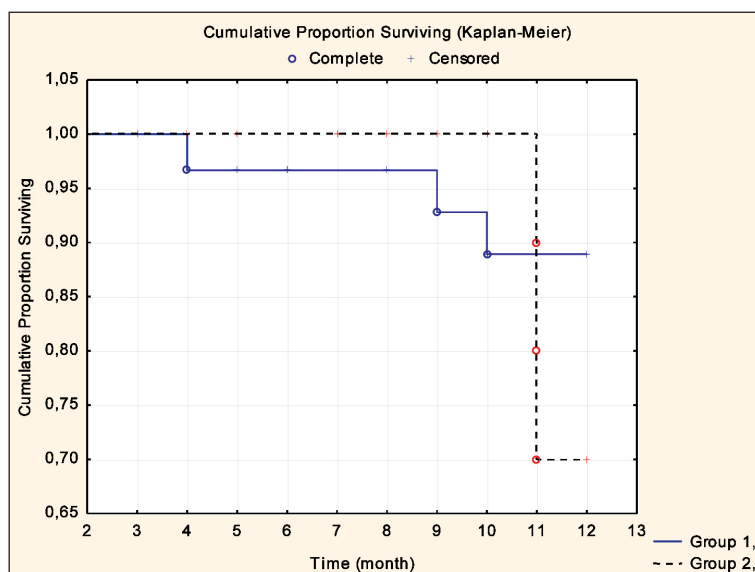


Рис. 2. Показатели общей выживаемости по Каплану – Мейеру у больных с вынужденным перерывом (сплошная линия – группа 1, n=33) и без перерыва в лечении (пунктирная линия – группа 2, n=21). Log Rank=0,418

эффективности лечения будет представлен по результатам дальнейшего наблюдения. Различия выживаемости в течение первого года наблюдения у больных с вынужденным перерывом в лечении и при непрерывной лучевой терапии статистически незначимы ($p=0,418$) – общая однолетняя выживаемость составила 88,9 и 70,0 % соответственно (рис. 2).

Обсуждение

С учетом радиобиологических характеристик ПРГШ активно исследуются ускоренные режимы фракционирования лучевой терапии. Перспективным является применение ускоренного гипофракционирования с уменьшением общего времени лечения – одного из основных факторов, определяющих эффективность терапии ПРГШ. Доказана корреляция локального контроля с общим временем лечения и продолжительностью перерыва [19]. Показано, что удлинение времени терапии с 46 до 51 дня статистически значимо увеличило частоту локорегионарных рецидивов на 14 % [20]. Отмечено отрицательное влияние продления лучевой терапии и на общую выживаемость [21]. При общем времени лечения ≤ 51 и >51 дня время жизни пациентов после химиолучевого лечения составило 52,2 и 41,2 мес соответственно ($p<0,041$) [22]. В нашем исследовании при ускоренном гипофракционировании 2,4 Гр за фракцию у значительной части больных в лечении был вынужденный перерыв, что, естественно, привело к увеличению времени радикального курса лучевой терапии. Воздействие перерыва за наблюдаемый период не достигло уровня статистической значимости. Однако это не означает, что негативного влияния данного фактора на самом деле нет. Показано, что репопуляция опухолевых

клеток происходит быстрее во время перерыва, и для её подавления необходима доза 0,75 Гр/день. В процессе традиционной лучевой терапии для компенсации данного явления достаточно 0,2 Гр/день [19]. В нашем случае симптоматика острой токсичности со стороны слизистой оболочки ротоглотки препятствовала дальнейшему проведению лучевой терапии. Поэтому мы были вынуждены сделать перерыв. У 14 (42,4 %) пациентов вынужденный перерыв осуществлен на СОД <36 Гр. У 19 (57,6 %) больных большая часть предписанной дозы была подведена до перерыва и равнялась ≥ 36 Гр. Гипотетически можно предположить, что у части больных с большей дозой облучения до перерыва негативное влияние ускоренной репопуляции опухоли на клинический результат снижается. Однако это лишь предположение, требующее дополнительных исследований.

При ускоренном гипофракционировании 2,4 Гр за фракцию мы получили высокий ответ опухоли с меньшим риском неблагоприятного исхода на протяжении первого года наблюдения. Однако имело место усиление острой токсичности. Это потребовало интенсификации сопроводительной терапии в процессе лечения, что способствовало полному завершению лучевого лечения у всех пациентов. В литературе имеются сообщения об усилении острых лучевых реакций при увеличении дозы за фракцию. Частота тяжелых мукозитов составила 78 % при химиолучевом лечении ПРГШ с использованием дозы 2,5 Гр и 2,75 Гр за фракцию [14, 15]. Таким образом, частота и степень токсичности в нашем исследовании не были экстраординарными при сравнении с данными других авторов.

Краткосрочность результатов и первый опыт изучения методики ускоренного гипофракционирования 2,4 Гр для лечения рака ротоглотки

не позволяют нам сделать однозначных выводов. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами с целью оценки поздней токсичности и долгосрочных результатов эффективности терапии.

Заключение

Собственные результаты и данные литературы свидетельствуют о перспективности использования ускоренного гипофракционирования дозы облучения в схеме химиолучевого лечения больных раком ротоглотки. Предпочтение следует отдавать

новым технологиям конформной лучевой терапии, позволяющим уменьшить дозовую нагрузку на нормальные ткани и снизить риск лучевых повреждений. Ускоренное гипофракционирование 2,4 Гр за фракцию с сокращением общего времени лечения практически на 2 нед по сравнению со стандартным облучением (7 нед) представляется нам выполнимым и эффективным. Однако для заключительных выводов необходимы дальнейшие клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Lortet-Tieulent J., Curado M.P., Ferlay J., Franceschi S., Rosenberg P.S., Bray F., Gillison M.L. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 20; 31 (36): 4550–9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870.
2. Gooi Z., Chan J.Y., Fakhry C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2016 Apr; 126 (4): 894–900. doi: 10.1002/lary.25767.
3. Mourad M., Jetmore T., Jategaonkar A.A., Moubayed S., Moshier E., Urken M.L. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Dec; 75 (12): 2562–72. doi: 10.1016/j.joms.2017.05.008.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016; 236.
5. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (дата обращения: 01.10.2017).
6. Fowler J.F. Fractionation and glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Aug 1; 39 (1): 1–2.
7. Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol*. 1988; 27 (2): 131–46.
8. Peters L.J., Withers H.R. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer—the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Nov 1; 39 (4): 831–6.
9. Shaikh T., Handorf E.A., Murphy C.T., Mehra R., Ridge J.A., Galloway T.J. The Impact of Radiation Treatment Time on Survival in Patients with Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Dec 1; 96 (5): 967–75. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.046.
10. Yamazaki H., Nishiyama K., Tanaka E., Koizumi M., Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1; 64 (1): 77–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.014.
11. Moon S.H., Cho K.H., Chung E.J., Lee C.G., Lee K.C., Chai G.Y., Kang K.M., Lee J.Y., Chung W.K., Park W.Y., Kim J.H. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1–2 glottic squamous cell carcinomas: results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiother Oncol*. 2014 Jan; 110 (1): 98–103. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.016.
12. Bledsoe T.J., Park H.S., Stahl J.M., Yarbrough W.G., Burtneiss B.A., Decker R.H., Husain Z.A. Hypofractionated Radiotherapy for Patients with Early-Stage Glottic Cancer: Patterns of Care and Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Oct 1; 109 (10). doi: 10.1093/jnci/djx042.
13. Eisbruch A., Harris J., Garden A.S., Chao C.K., Straube W., Harari P.M., Sanguineti G., Jones C.U., Bosch W.R., Ang K.K. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Apr; 76 (5): 1333–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.011.
14. Chan A.K., Sanghera P., Choo B.A., McConkey C., Mehanna H., Parmar S., Pracy P., Glaholm J., Hartley A. Hypofractionated accelerated radiotherapy with concurrent carboplatin for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Feb; 23 (1): 34–9. doi: 10.1016/j.clon.2010.07.015.
15. Thomson D.J., Ho K.F., Ashcroft L., Denton K., Betts G., Mais K.L., Garcez K., Yap B.K., Lee L.W., Sykes A.J., Rowbottom C.G., Slevin N.J. Dose intensified hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with synchronous cetuximab for intermediate stage head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2015 Jan; 54 (1): 88–98. doi: 10.3109/0284186X.2014.958528.
16. Spiotto M.T., Koshy M. Impact of fraction size on locally advanced oropharyngeal and nasopharyngeal cancers treated with chemoradiation. *Oral Oncol*. 2017 May; 68: 27–35. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.002.
17. Joiner M.C., Kogel A.J. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: *Basic Clinical Radiobiology*. London: Arnold; 1997. 106–21.
18. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B., Frame D., Fuchs H.J., Gwede C.K., Komaroff E., Nalysnyk L., Zilberberg M.D. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003 Mar; 66 (3): 253–62. doi: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8.
19. Tarnawski R., Fowler J., Skladowski K., Swierniak A., Suwiński R., Maciejewski B., Wygoda A. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Sep 1; 54 (1): 229–36.
20. Platek M.E., McCloskey S.A., Cruz M., Burke M.S., Reid M.E., Wilding G.E., Rigual N.R., Popat S.R., Loree T.R., Gupta V., Warren G.W., Sullivan M., Hicks W.L.Jr., Singh A.K. Quantification of the effect of treatment duration on local-regional failure after definitive concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2013 May; 35 (5): 684–8. doi: 10.1002/hed.23024.
21. González Ferreira J.A., Jaén Olasolo J., Azinovic I., Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015 Sep-Oct; 20 (5): 328–39. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.010.
22. Roman J., Dissaux G., Gouillou M., Gobel Y., Potard G., Leclerc J.C., Conan-Charlet V., Gujral D., Abgral R., Guibourg B., Pradier O., Schick U. Prolonged Overall Treatment Time and Lack of Skin Rash Negatively Impact Overall Survival in Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy and Concomitant Cetuximab. *Target Oncol*. 2017 Aug; 12 (4): 505–12. doi: 10.1007/s11523-017-0499-0.

Поступила 11.10.17

Принята в печать 17.10.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раджапова Мария Уруновна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: mradzh@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 4127-7361.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела лучевой терапии, руководитель отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2492-5581.

Севрюков Феликс Евгеньевич, кандидат медицинских наук, руководитель отдела лучевого и хирургического лечения заболеваний головы и шеи, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: sevrkovf@mail.ru. SPIN-код: 9689-0400.

Гордон Константин Борисович, научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2045-4565.

Семенов Алексей Владимирович, научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: imatrosso@gmail.com. SPIN-код: 3901-1284.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

SHORT-TERM OUTCOMES OF CHEMORADIOTHERAPY USING ACCELERATED HYPOFRACTIONATION FOR THE TREATMENT OF CANCER OF THE OROPHARYNGEAL MUCOSA

M.U. Radzhapova, I.A. Gulidov, F.E. Sevryukov, K.B. Gordon, A.V. Semenov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation, Obninsk, Russia 4, Koroleva Street, 249036-Obninsk, Russia. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, mradzh@mrrc.obninsk.ru

Abstract

Objectives. The purpose of this study was to assess the tolerance and efficacy of accelerated hypofractionated chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer. **Material and methods.** The study included 54 patients with morphologically confirmed primary stage II–IV oropharyngeal cancer. All the patients received neoadjuvant polychemotherapy with the PF regimen followed by radiation therapy alone. Radiation was delivered in daily 2.4 Gy fractions five days per week to high-risk areas up to a total dose of 62.4 Gy and to low-risk areas up to a total dose of 45.6–48 Gy. **Results.** A response to neoadjuvant chemotherapy was noted in 75.9 % of cases. Stable disease was seen in 24.1 % of patients. After accelerated hypofractionated radiation therapy, 50 (92.6 %) patients demonstrated tumor response and 4 (7.4 %) demonstrated stable disease. A complete response was achieved in 38 (76.0 %) and partial response was achieved in 12 (24.0 %) patients. The one-year overall survival rate was 83.8 %. Grade III and II oral mucositis was observed in 38 (70.4 %) and 16 (29.6 %) of cases, respectively. Therapy had to be interrupted in 33 (61.1 %) patients. On average, the treatment break lasted 14.2 ± 2.4 days. There was no statistically significant difference in survival rates between the patients treated with or without treatment break ($p=0.418$). The one-year overall survival rates were 88.9 and 70.0 %, respectively. **Conclusion.** Evaluation of short-term outcomes and our initial experience with accelerated hypofractionated irradiation at 2.4 Gy per fraction in the treatment of oropharyngeal cancer do not still allow us to draw any firm conclusions on these matters. Further follow-up is needed to make an assessment of long-term treatment outcomes and late toxicities.

Key words: accelerated hypofractionation, oropharyngeal cancer, acute toxicity, chemoradiotherapy, accelerated repopulation.

REFERENCES

1. Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Lortet-Tieulent J., Curado M.P., Ferlay J., Franceschi S., Rosenberg P.S., Bray F., Gillison M.L. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol.* 2013 Dec 20; 31 (36): 4550–9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870.
2. Gooi Z., Chan J.Y., Fakhry C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2016 Apr; 126 (4): 894–900. doi: 10.1002/lary.25767.
3. Mourad M., Jetmore T., Jategaonkar A.A., Moubayed S., Moshier E., Urken M.L. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Dec; 75 (12): 2562–72. doi: 10.1016/j.joms.2017.05.008.
4. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2015. Moscow, 2016; 236. [in Russian]
5. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (дата обращения 01.10.2017).
6. Fowler J.F. Fractionation and glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Aug 1; 39 (1): 1–2.
7. Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988; 27 (2): 131–46.
8. Peters L.J., Withers H.R. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer—the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Nov 1; 39 (4): 831–6.
9. Shaikh T., Handorf E.A., Murphy C.T., Mehra R., Ridge J.A., Galloy T.J. The Impact of Radiation Treatment Time on Survival in Patients with Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Dec 1; 96 (5): 967–75. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.046.

10. Yamazaki H., Nishiyama K., Tanaka E., Koizumi M., Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1; 64 (1): 77–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.014
11. Moon S.H., Cho K.H., Chung E.J., Lee C.G., Lee K.C., Chai G.Y., Kang K.M., Lee J.Y., Chung W.K., Park W.Y., Kim J.H. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1-2 glottic squamous cell carcinomas: results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiother Oncol.* 2014 Jan; 110 (1): 98–103. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.016.
12. Bledsoe T.J., Park H.S., Stahl J.M., Yarbrough W.G., Burtneess B.A., Decker R.H., Husain Z.A. Hypofractionated Radiotherapy for Patients with Early-Stage Glottic Cancer: Patterns of Care and Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Oct 1; 109 (10). doi: 10.1093/jnci/djx042.
13. Eisbruch A., Harris J., Garden A.S., Chao C.K., Straube W., Harari P.M., Sanguineti G., Jones C.U., Bosch W.R., Ang K.K. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Apr; 76 (5): 1333–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.011.
14. Chan A.K., Sanghera P., Choo B.A., McConkey C., Mehanna H., Parmar S., Pracy P., Glaholm J., Hartley A. Hypofractionated accelerated radiotherapy with concurrent carboplatin for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncol (R Coll Radiol).* 2011 Feb; 23 (1): 34–9. doi: 10.1016/j.clon.2010.07.015.
15. Thomson D.J., Ho K.F., Ashcroft L., Denton K., Betts G., Mais K.L., Garcez K., Yap B.K., Lee L.W., Sykes A.J., Rowbottom C.G., Slevin N.J. Dose intensified hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with synchronous cetuximab for intermediate stage head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2015 Jan; 54 (1): 88–98. doi: 10.3109/0284186X.2014.958528.
16. Spiotto M.T., Koshy M. Impact of fraction size on locally advanced oropharyngeal and nasopharyngeal cancers treated with chemoradiation. *Oral Oncol.* 2017 May; 68: 27–35. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.002.
17. Joiner M.C., Kogel A.J. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: *Basic Clinical Radiobiology.* London: Arnold; 1997. 106–21.
18. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B., Frame D., Fuchs H.J., Gwede C.K., Komaroff E., Nalysnyk L., Zilberberg M.D. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003 Mar; 66 (3): 253–62. doi: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8.
19. Tarnawski R., Fowler J., Skladowski K., Swierniak A., Suwiński R., Maciejewski B., Wygoda A. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Sep 1; 54 (1): 229–36.
20. Platek M.E., McCloskey S.A., Cruz M., Burke M.S., Reid M.E., Wilding G.E., Rigual N.R., Popat S.R., Loree T.R., Gupta V., Warren G.W., Sullivan M., Hicks W.L.Jr., Singh A.K. Quantification of the effect of treatment duration on local-regional failure after definitive concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2013 May; 35 (5): 684–8. doi: 10.1002/hed.23024.
21. González Ferreira J.A., Jaén Olasolo J., Azinovic I., Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015 Sep-Oct; 20 (5): 328–39. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.010.
22. Roman J., Dissaux G., Gouillou M., Gobel Y., Potard G., Lecomte J.C., Conan-Charlet V., Gujral D., Abgral R., Guibourg B., Pradier O., Schick U. Prolonged Overall Treatment Time and Lack of Skin Rash Negatively Impact Overall Survival in Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy and Concomitant Cetuximab. *Target Oncol.* 2017 Aug; 12 (4): 505–12. doi: 10.1007/s11523-017-0499-0.

Received 11.10.17
Accepted 17.10.17

ABOUT THE AUTHORS

Maria U. Radzhapova, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center (MRRRC) – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» (NMRC of Radiology) of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: mradzh@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 4127-7361.

Igor A. Gulidov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Therapy, Head of the Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb MRRRC – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» (NMRC of Radiology) of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2492-5581.

Felix E. Sevrjukov, MD, PhD, Head of the Department of Radiation and Surgical Therapy for Head and Neck Diseases, A.F. Tsyb MRRRC – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» (NMRC of Radiology) of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: sevrjukovf@mail.ru. SPIN-code: 9689-0400.

Konstantin B. Gordon, Researcher of the Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb MRRRC – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» (NMRC of Radiology) of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2045-4565.

Alexey V. Semenov, Researcher of the Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb MRRRC – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» (NMRC of Radiology) of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: imatrosso@gmail.com. SPIN-code: 3901-1284.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests