

## РЕЖИМЫ НЕТРАДИЦИОННОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Пархоменко Л. Б.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель обзора – анализ и обобщение литературных данных о роли нетрадиционного фракционирования дозы излучения при лучевом лечении рака органов головы и шеи. Проанализировано 46 англоязычных источников с описанием радиобиологически обоснованных режимов нетрадиционного фракционирования и подтверждением их эффективности по сравнению с конвенциональной лучевой терапией в клинических исследованиях. Результаты приведенных исследований свидетельствуют о наибольшей пользе при применении гиперфракционирования и умеренно ускоренного фракционирования дозы излучения у пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи.

**Ключевые слова:** рак органов головы и шеи, лучевая терапия, гиперфракционирование, ускоренное фракционирование.

**Для цитирования:** Пархоменко, Л. Б. Режимы нетрадиционного фракционирования в лучевой терапии рака головы и шеи / Л. Б. Пархоменко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 4. С. 368-376. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-4-368-376>.

За последние два-три десятилетия произошли серьезные изменения в лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Начиная с 1990-х годов прошлого века, уже были достигнуты значительные успехи в этой области: разработаны лучшие стратегии использования химиотерапии с облучением; доказано, что одновременное применение лучевой терапии и химиотерапии улучшает локо-региональный контроль опухоли и выживаемость пациентов [1-10]. Уточнены показания к применению таргетной терапии с использованием цетуксимаба у определенной категории пациентов [11-16].

Значительные успехи были сделаны в лучевой терапии за счет разработки нетрадиционных режимов фракционирования, радиобиологическое обоснование применения которых довольно сильное.

### **Радиобиологическое обоснование нетрадиционных режимов фракционирования**

На эффективность физической дозы облучения влияют доза за фракцию и общее количество времени, необходимое для завершения курса лучевой терапии суммарной очаговой дозой, являющейся канцерцидной для опухоли.

Стандартное фракционирование в лучевой терапии определяется как проведение одного сеанса облучения в день разовой дозой от 1,8 до 2,2 Гр. Этот подход дает относительно хорошую возможность контроля опухоли и риска повреждения нормальных тканей (в зависимости от объема). Однако, изменяя схемы фракционирования, можно улучшить исход лучевой терапии для пациентов с разными видами и локализациями злокачественных новообразований.

Основываясь на радиобиологических особенностях плоскоклеточного рака органов головы и шеи и нормальных тканей, были апробированы две формы нетрадиционного фракционирования у данной категории пациентов: ускоренное фракционирование и гиперфракционирование.

В результате экспериментальных и клинических исследований установлено, что при увеличении суммарной очаговой дозы увеличивается местный контроль опухоли. Однако и общее время облучения – важный параметр для ответной реакции опухоли. Продление курса на неделю (например, из-за перерыва в облучении) может заметно уменьшить вероятность контроля над опухолью (tumor control probability, TSP). Так, в исследовании Tarnawski R. увеличение времени лечения приводило к ухудшению местного контроля опухоли, что было эквивалентно примерно 0,75 Гр в день [17]. А при небольшом укорочении общего времени курса без уменьшения суммарной очаговой дозы вероятность контроля над опухолью увеличивается.

Эффект от изменения общего времени лучевого лечения зависит от такого явления, как ускоренная опухолевая репопуляция, когда через 2-3 недели от начала курса лечения опухолевые клетки начинают пролиферировать быстрее, чем в начале курса [18].

Цель ускоренного фракционирования заключается в том, чтобы завершить курс лучевой терапии до того, как произойдет ускоренная пролиферация опухолевых клеток. Ускоренное фракционирование предполагает уменьшение общей продолжительности лучевой терапии при использовании дозы за фракцию, близкой к традиционной. Чтобы обеспечить подведение полной предписанной дозы к опухоли в пределах укороченного общего времени (без увеличения дозы за фракцию), необходимо давать больше одной фракции в день или проводить облучение более 5 дней в неделю.

Второй подход к изменению фракционирования дозы излучения – гиперфракционирование, которое определяется как использование нескольких фракций в день, разделенных не менее чем на 6 часов, при этом доза за фракцию должна быть меньше стандартной. Такой режим дробления дневной дозы увеличивает реакцию опухоли на облучение и уменьшает позднюю

токсичность за счет увеличения способности к восстановлению у поздно реагирующих нормальных тканей. Радиотерапевтический выигрыш в данной ситуации заключается в том, что при уменьшении разовой дозы изозффективная полная доза для отношения  $\alpha/\beta=3$  Гр (поздно реагирующие нормальные ткани) увеличивается быстрее, чем для отношения  $\alpha/\beta=10$  Гр (опухоль) [19]. Интервал между фракциями должен быть достаточен для полного восстановления клеток от сублетальных повреждений. Скорость восстановления для поздно реагирующих нормальных тканей, как правило, меньше, чем для опухолевых клеток. Поэтому при коротком межфракционном интервале восстановление в нормальных тканях может оказаться менее завершенным, чем в опухоли. Рекомендуются выдерживать как минимум 6-часовой интервал между дневными фракциями. Ранние лучевые реакции при таком режиме фракционирования увеличиваются, но они являются временными и после окончания курса проходят самостоятельно.

Количественное определение радиотерапевтического эффекта, выраженного в Гр, с использованием линейно-квадратичной модели выживания клеток для режима гиперфракционирования дозы излучения показало, что доза 80,5 Гр (по 1,15 Гр за фракцию) будет вызывать поздние эффекты, эквивалентные эффектам от 70 Гр по 2 Гр за фракцию. Для таких же показателей ТСР, как при стандартном режиме фракционирования, требуется увеличение общей дозы только до 73,7 Гр при облучении в режиме гиперфракционирования. Таким образом, терапевтический эффект, выраженный в относительном увеличении биологической дозы в опухоли, будет составлять около 9% (80,5 Гр/73,7 Гр). Поскольку общее время при гиперфракционировании и при стандартном режиме лучевой терапии одинаковое, показатель биологически эффективной дозы в опухоли увеличивается на те же 10%, что эквивалентно сокращению 7-недельного облучения примерно на 5 дней [20].

Используются также гибридные режимы лучевой терапии, сочетающие в себе гиперфракционирование и ускоренное фракционирование [21, 22].

Расщепленный курс лучевой терапии был предложен в 60-х годах прошлого столетия для снижения выраженности ранних лучевых реакций, которые не позволяли подвести полную дозу без перерыва. Предполагалось, что репопуляция нормальных тканей происходит быстрее, чем опухолевой ткани, и введение 2-3-недельного перерыва в середине курса будет способствовать расширению радиотерапевтического интервала. Кроме того, за время перерыва в лечении из опухоли удаляются летально пораженные клетки и происходит реоксигенация оставшихся клеток, за счет чего увеличивается радиочувствительность опухоли [23]. Однако в клинической практике такой вариант фракционирования без увеличения дозы для компенсации ускоренной репопуляции опухоли оказался неэффективным у пациентов с плоскоклеточным раком

органов головы и шеи. Т. R. Withers с соавторами, проанализировав клинические данные исследования по изменению общего времени облучения, привели зависимость дозы, дающей 50% (ТCD50) контроль над злокачественными новообразованиями головы и шеи, от общего времени лечения. С увеличением общего времени облучения происходит увеличение изозффективной полной дозы, что соответствует 0,6 Гр/день [20]. Но подведение повышенной дозы для компенсации опухолевой репопуляции при стандартном режиме фракционирования с расщеплением оказалось маловыполнимым из-за увеличения частоты поздних лучевых повреждений. Поэтому в настоящий момент сплит-курс сохраняет свою актуальность только при лечении ослабленных или пожилых пациентов.

По данным мировой литературы, в клинических испытаниях ускоренное фракционирование и гиперфракционирование превосходили стандартное фракционирование при лучевом лечении рака головы и шеи.

### *Выбор суммарной очаговой дозы*

Важным моментом остается выбор оптимальной суммарной очаговой дозы, которая могла бы уничтожить опухоль и не повредить окружающие нормальные ткани, а также суммарной дозы на зоны субклинического поражения. В целом СОД (суммарная очаговая доза) при лучевом лечении злокачественных новообразований органов головы и шеи зависит от стадии заболевания, цели лучевой терапии, режима фракционирования, необходимости использования одновременной химиолучевой терапии или комбинации с хирургическим лечением. В некоторых клинических ситуациях на выбор суммарной дозы может повлиять превышение толерантных доз на критические органы при планировании лучевой терапии. В настоящее время благодаря доступности конформных высокоточных методов облучения такие ситуации встречаются реже. Кроме того, с появлением данных о лучшем прогнозе у пациентов с наличием ВПЧ (вируса папилломы человека) 16 типа некоторые клиницисты предположили, что менее интенсивное лечение (снижение СОД) может быть достаточным для лечения p16-положительного рака ротоглотки [24]. В настоящее время подходы к деинтенсификации лечения p16-положительного рака ротоглотки активно исследуются. Недавно опубликованные результаты двух исследований II фазы показали, что редуцированная доза лучевой терапии может приводить к эквивалентному или сходному ответу у пациентов с p16-положительным раком ротоглотки III-IV стадий по сравнению с полной дозой ЛТ [25, 26]. Де-эскалация химиолучевого лечения была связана с быстрым восстановлением функций пораженных органов в связи с развитием менее выраженных лучевых реакций, а также сохранением хорошего качества жизни пациентов [27]. Для определения более долговременного эффекта при таком подходе необходимо продолжать клинические испытания. В настоящий момент несмотря на новые

критерии классификации рака ротоглотки с учетом наличия ВПЧ 16 типа (выявленного иммуногистохимическим методом), опубликованные в 8-й редакции руководства по стадированию рака [28], и 8-й редакции TNM классификации злокачественных опухолей [29] нет достоверных сведений о необходимости принятия таких клинических решений, как стандартные методы лечения p16-положительного рака ротоглотки. Исследования продолжаются.

При использовании классического фракционирования для облучения первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов обычно требуется СОД от 66 Гр (2,2 Гр за фракцию) до 70 Гр (2,0 Гр за фракцию) [30]. Для доз, превышающих 70 Гр, некоторые клиницисты считают, что фракционирование должно быть изменено (<2,0 Гр за фракцию, по крайней мере, для части лечения), чтобы минимизировать токсичность; дополнительные 2-3 фракции могут быть добавлены в зависимости от клинических обстоятельств. Дистанционное подведение к опухоли дозы более 70 Гр классическим режимом фракционирования может вызвать недопустимые радиационные повреждения нормальных тканей и органов [30]. При использовании гиперфракционирования зоны опухолевого роста должны облучаться до 81,6 Гр (1,2 Гр за фракцию) [30, 31]. Для селективного облучения зон низкого и среднего риска требуется доза от 44 Гр (2,0 Гр за фракцию) до 63 Гр (1,6-1,8 Гр/фракцию). При классическом фракционировании с применением 3Д-конформной лучевой терапии или ИМЛТ (лучевая терапия с модуляцией интенсивности) предлагается СОД от 44 до 50 Гр [32, 33]. Для ИМЛТ с симультанным интегрированным бустом предлагается СОД от 54 до 63 Гр (1,6-1,8 Гр за фракцию) [33, 34]. В зависимости от стадии заболевания, патогистологических результатов исследования макропрепарата удаленной опухоли даются рекомендации по послеоперационной лучевой терапии. В целом послеоперационная ЛТ назначается при некоторых отдельных факторах риска, включая большую распространенность первичного очага (Т-стадия) или множественное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов без экстранодального распространения, или периневральную/лимфатическую/сосудистую инвазию. При выявлении признаков высокого риска после операции, таких как экстранодальное распространение опухоли или положительные края отсечения, необходимо в послеоперационном периоде проводить облучение в дозе выше 60-66 Гр или использовать вместе с лучевым методом системную химиотерапию [35, 36].

#### ***Анализ данных клинических исследований разнофракционной лучевой терапии***

Лучевая терапия как органосохраняющий метод стала основой лечения рака головы и шеи во всем мире. Однако применение стандартного режима подведения дозы облучения (1 раз в день, 2 Гр за фракцию, 5 раз в неделю, на протяжении 7 недель до СОД – 66-70 Гр) приводило к не-

довлетворительным результатам с пятилетней выживаемостью у данной категории пациентов, не превышающей 30-35% [37].

Поэтому в течение последних нескольких десятков лет разработаны и испытаны в клинической практике некоторые нетрадиционные режимы лучевой терапии. В конце прошлого и в начале нынешнего веков получили свое развитие такие варианты нетрадиционного фракционирования, как гиперфракционирование, ускоренное фракционирование и их модификации.

Первые рандомизированные исследования измененных схем фракционирования дозы излучения показали свою эффективность у пациентов с местнораспространенным раком органов головы и шеи. Так, протокол EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 22791 [38] сравнивал стандартный режим фракционирования дозы излучения СОД 70 Гр с режимом чистого гиперфракционирования – подведение 2 фракций в день по 1,15 Гр до СОД 80,5 Гр за 7 недель. Проанализированы данные 365 пациентов, страдающих раком ротоглотки T2-3, N0-1. Локальный контроль был значительно выше ( $p=0,02$ ) в группе с режимом гиперфракционирования – через 5 лет 59% пациентов не имели локальных рецидивов по сравнению с 40% в контрольной группе. Лучший результат ( $p<0,003$ ) в подгруппе с хорошим индексом Карновского (90-100%). Превосходство гиперфракционирования продемонстрировано у пациентов с более распространенной стадией: T3N0 ( $p=0,03$ ), T3N1 ( $p=0,01$ ), T3 ( $p=0,001$ ). Не было значимых различий между изучаемыми группами у пациентов с T2 ( $p=0,67$ ). Модель Кокса подтвердила, что режим лучевой терапии был независимым фактором прогноза для локорегионального контроля ( $p=0,007$ ). Вероятно, улучшение локорегионального контроля приводило к улучшению выживаемости пациентов ( $p=0,08$ ). Не имелось различий между двумя способами лечения в показателях поздних лучевых повреждений нормальных тканей.

Рабочая группа радиотерапевтической онкологии (RTOG – The Radiation Therapy Oncology Group) провела несколько исследований лучевой терапии с разными режимами фракционирования при раке органов головы и шеи. Первоначальное исследование III фазы по протоколу RTOG 83-13 сравнивало гиперфракционирование (2 фракции в день по 1,2 Гр, 5 дней в неделю, до 60 Гр за 5 недель) с обычным фракционированием (1,8-2,0 Гр за фракцию, 5 дней в неделю до 66-73,8 Гр за 6,5-7 недель). Несмотря на более низкую общую дозу, используемую при лучевой терапии в режиме гиперфракционирования, не было существенных различий ни в локо-региональном контроле, ни в выживаемости. В последующем рандомизированном исследовании с использованием гиперфракционирования с увеличением дозы излучения установлено, что суммарная доза 81,6 Гр при РОД 1,2 Гр дважды в день может подводиться с приемлемыми ранними лучевыми реакциями без увеличения поздних лучевых повреждений [30].



Другое мультицентровое рандомизированное исследование RTOG 88-09 для двух вариантов ускоренного фракционирования дозы излучения установило их осуществимость и удовлетворительную переносимость [39].

Основываясь на результатах данных исследований, RTOG было проведено рандомизированное клиническое испытание III фазы по протоколу 90-03 для проверки эффективности гиперфракционирования и двух вариантов ускоренного фракционирования по отдельности в сравнении со стандартным фракционированием при местно-распространенном раке головы и шеи. К. К. Fu с соавторами [30] включили в исследование 1073 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, ротоглотки, гортаноглотки и гортани III и IV стадий. Во всех группах преобладала IV стадия заболевания и локализация опухоли в ротоглотке. Пациенты контрольной группы лечились с использованием стандартного фракционирования лучевой терапии. В группе с гиперфракционированием пациенты получали 2 фракции в день по 1,2 Гр до СОД 81,6 Гр за 68 фракций 5 дней в неделю в течение 7 недель. В группе с ускоренным фракционированием и расщеплением курса лучевая терапия проводилась 2 раза в день: по 1,6 Гр до 67,2 Гр за 42 фракции в течение 6 недель, включая двухнедельный перерыв после 38,4 Гр. Группа ускоренного фракционирования с сопутствующим бустом включала облучение большого поля (опухоль с зоной регионарного метастазирования) РОД 1,8 Гр и последние 12 дней курса через 6 часов после облучения большого поля второй дневной фракцией добавлялся буст локально на опухоль РОД 1,5 Гр до СОД 72 Гр за 42 фракции в течение 6 недель. Данное крупное рандомизированное исследование нетрадиционных режимов фракционирования лучевой терапии местнораспространенного рака органов головы и шеи показало, что, как суммарная очаговая доза, так и общее время лечения важны для улучшения результатов лечения у рассматриваемой категории пациентов. Локо-региональный контроль опухоли был значительно увеличен путем увеличения полной дозы без изменения общего времени с использованием гиперфракционирования ( $p=0,045$ ) или путем сокращения общего времени при сохранении той же полной дозы с использованием ускоренного фракционирования с сопутствующим бустом ( $p=0,05$ ). Режим ускоренного фракционирования с расщепленным курсом без изменения общего времени лечения за счет двухнедельного перерыва не привел к улучшению локо-регионального контроля по сравнению со стандартной лучевой терапией ( $p=0,55$ ). Статистически значимых различий в показателях раково-специфичной выживаемости пациентов между группами не обнаружено, хотя проявился тренд к ее увеличению при гиперфракционировании ( $p=0,067$ ) и ускоренном фракционировании с сопутствующим бустом ( $p=0,54$ ). Не было значительных различий в общей выживаемости с сохранением той же тенденции к улучшению ее при гиперфракционировании и ускоренном фракционировании без расщепления.

Вариант ускоренного фракционирования с резким сокращением общего времени лечения протестирован в исследовании CHART (Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy), включающем 918 пациентов с местно-распространенным раком основных локализаций области головы и шеи из 11 клинических центров. В основной группе доза 54 Гр была подведена за 36 фракций (3 фракции в день) в течение 12 дней. Схема CHART была разработана с учетом имеющихся радиобиологических данных об ускоренной опухолевой репопуляции, поэтому продолжительность лечения составила менее двух недель. Использование небольших разовых очаговых доз (1,5 Гр) привело к снижению поздней токсичности. Временной интервал между фракциями в течение одного дня тоже имел большое значение, и на основании лабораторных данных был выбран период в 6 часов. В контрольной группе проводилась конвенциональная лучевая терапия СОД 66 Гр. Анализ локо-регионального контроля и раково-специфичной выживаемости не показал статистически значимых различий между группами. Однако, несмотря на снижение суммарной очаговой дозы, при ускоренном фракционировании опухоль лучше реагировала на лучевую терапию, что подтверждает важность фактора времени лечения для ускоренной опухолевой репопуляции. Причем у пациентов, страдающих раком гортани, наибольшая польза от ускоренного режима фракционирования выявлена при более распространенной стадии T ( $p=0,002$ ). Отмечено снижение поздней токсичности – остео-радионекроз развился у 0,4% пациентов в группе CHART и у 1,4% пациентов после традиционной лучевой терапии [21].

Датская группа ученых по раку головы и шеи (DAHANCA – The Danish Head and Neck Cancer Group) определила для себя ускоренный режим фракционирования, отличающийся от стандартного режима шестым днем облучения в неделю. Это дало возможность сократить среднее время лечения с 46 до 39 дней. В исследовании DAHANCA 6 анализировались результаты лечения рака языка, а в DAHANCA 7 – другие локализации рака области головы и шеи. На 2 группы рандомизированы 1476 пациентов, получавшие одинаковые СОД и количество фракций (66-68 Гр/33-34 фракции), но в одной группе лучевая терапия проводилась традиционно – 5 раз в неделю, в другой группе – 6 раз в неделю, за счет чего сокращалось общее время лучевого лечения (ускоренное фракционирование). Так же, как и в других аналогичных исследованиях, ускоренный режим фракционирования был более эффективным по сравнению с классическим режимом. Общие пятилетние показатели локо-регионального контроля составили 70 и 60% для групп с шестью и пятью фракциями в неделю, соответственно ( $p=0,0005$ ). Более выраженные различия между группами отмечены при лечении первичной опухоли ( $p=0,0001$ ). Не было значительной разницы в регрессии метастатических лимфатических узлов шеи. Режим

с 6 фракциями в неделю, по сравнению с классическими 5 фракциями, увеличил показатели раково-специфической выживаемости с 66 до 73% ( $p=0,01$ ), но не повлиял на общую выживаемость. При ускоренном режиме фракционирования ранние лучевые реакции появлялись значительно чаще, но были временными [22]. Так как шестидневный режим облучения оказался более эффективным и не требовал дополнительных ресурсов, он стал стандартным лечением в Дании.

В более поздних публикациях исследования DANANCA [40, 41] проведен анализ поздних лучевых реакций, не выявивший существенных различий между группами исследования, а также подтверждены данные более ранних исследований о снижении частоты локо-регионарных рецидивов при данном варианте ускоренного фракционирования. Наибольший эффект получен при высокодифференцированных опухолях ( $HR=0,42$  (CI: 0,23-0,75) и при T1-2 новообразованиях ( $HR=0,60$  (CI: 0,41-0,89)). Авторы отметили, что появление второго рака (первично-множественный рак) имело место у 22,5% пациентов, вошедших в исследование.

Многие рандомизированные исследования показали влияние нетрадиционного фракционирования лучевой терапии на улучшение локо-регионарного контроля опухоли и снижение частоты рецидивов. Однако ранние исследования не смогли подтвердить улучшение общей выживаемости пациентов. Для ответа на вопрос, насколько нетрадиционные режимы лучевой терапии могут повысить общую выживаемость, был проведен мета-анализ в 2006 г. [42]. Мета-анализ способен объединить данные и расширить возможности по выявлению небольших различий в результатах, благодаря чему является хорошим инструментом для оценки выживаемости пациентов. Следует отметить, что существуют особенности мета-анализа, такие как степень гетерогенности популяции пациентов, когда пациенты могут различаться по локализации опухоли в области головы и шеи, по стадии заболевания, категориям T и N, технике лучевой терапии, уровню поддерживающей терапии и некоторым другим параметрам.

Мета-анализ радиотерапии рака органов головы и шеи (MARSH) рассматривает один из следующих вопросов: можно ли за счет гиперфракционирования или ускоренного фракционирования улучшить результаты лучевой терапии [42]? Для этого мета-анализа были объединены результаты 15 клинических исследований, включавших обновленные данные 6515 пациентов. J. Bourhis с коллегами проследили судьбу еще 154 пациентов из рандомизированных исследований, которые не были ранее опубликованы. Самыми распространенными локализациями опухоли были ротоглотка (44%) и гортань (34%). У 74% пациентов установлена III и IV стадия заболевания. Продолжительность наблюдения после лечения варьировала от 4 до 10 лет (медиана наблюдения – 6 лет). В мета-анализ не включались те исследования, в которых разовая доза за фракцию составляла более 2,5 Гр. Общая

выживаемость стала главной конечной точкой исследования. Пациенты были сгруппированы по трем вариантам фракционирования дозы лучевой терапии: гиперфракционирование, умеренно ускоренное и ускоренное фракционирование с общим снижением дозы.

Лучевая терапия в режиме гиперфракционирования проводилась один раз в день (разовой дозой), меньшей, чем при классическом режиме фракционирования – 1,1-1,2 Гр. При этом общее время облучения оставалось почти таким же, как и при традиционном фракционировании, а суммарная очаговая доза была увеличена. При умеренно ускоренном фракционировании к опухоли подводилась такая же суммарная доза, как при классическом фракционировании, но за меньшее количество дней (примерно на 1 неделю быстрее). Режим очень ускоренного фракционирования с резким сокращением общего времени лечения (на 50% и более) требовал подведения к опухоли меньшей суммарной дозы (на 15%), чем при традиционном фракционировании. Доза за фракцию приближалась к классической (1,8-2,0 Гр), доза за неделю составляла более 10 Гр.

Анализ разных вариантов нетрадиционного фракционирования дозы излучения в сравнении с классическим фракционированием показал наибольшую пользу в достижении локо-регионарного контроля опухоли режима гиперфракционирования (абсолютная разница 9,4%, SE 3,0; за 5 лет) и режима ускоренного фракционирования без редукции суммарной дозы (абсолютная разница 7,3%, SE 1,7; за 5 лет) и не выявил различий при резко ускоренном фракционировании с редукцией суммарной дозы (абсолютная разница 2,3%, SE 2,5; за 5 лет). Эффективность нетрадиционных режимов ЛТ была выше в отношении первичной опухоли, чем в отношении регионарных метастазов.

Улучшение показателей общей выживаемости со статистически значимой разницей по сравнению с классическим режимом фракционирования было установлено только при применении режима гиперфракционирования (абсолютная разница 8%, SE 2,6; за 5 лет). Эффект повышения выживаемости в этом случае авторы связывают с подведением суммарной очаговой дозы к опухоли выше, чем при конвенциональной лучевой терапии. Этот эффект был в большей степени выражен у более молодых пациентов и у пациентов с хорошим общим состоянием (100-80% по шкале Карновского). Не было существенных различий в выживаемости пациентов при использовании ускоренного режима фракционирования без редукции дозы и с редукцией дозы (абсолютная разница, соответственно, 2%, SE 1,7 и 1,7%, SE 2,3; за 5 лет).

К сожалению, авторам настоящего мета-анализа не удалось сделать окончательных рекомендаций по поводу предпочтения того или иного режима лучевой терапии. Причина в том, что совокупные группы пациентов, получавших указанные режимы ЛТ, не были идентичными по возрасту, по процентному соотношению опухолей разных локализаций. По собранным данным

трудно было судить о влиянии режимов фракционирования ЛТ на частоту ее осложнений. После данной публикации начали проводиться клинические испытания ЛТ в режиме гиперфракционирования и ускоренного фракционирования в сочетании с химиотерапией [43, 44].

В обновленном анализе, опубликованном в 2017 г. [45], авторы сравнивали результаты рандомизированных исследований, включающих 33 исследования и 11423 пациентов, по изучению лучевой терапии с нетрадиционными режимами фракционирования против конвенциональной лучевой терапии. Этот сравнительный анализ имеет несколько ограничений. Во-первых, во всех клинических испытаниях использовались разные методы подведения дозы к опухоли – 2Д, 3Д и ИМЛТ. Однако разовые и суммарные дозы зависели от режима фракционирования, а не от техники лучевой терапии, и поэтому это не могло повлиять на результаты лечения. Во-вторых, длительный период времени, в течение которого проводились клинические исследования (1979-2010 гг.), мог добавить гетерогенности мета-анализу. В-третьих, эти исследования проводились перед открытием влияния вируса папилломы человека на прогноз пациентов, страдающих раком ротоглотки. Не получено данных не только о состоянии ВПЧ, но также о курении и других прогностических маркерах эффективности лучевой терапии. Однако обновленный мета-анализ подтвердил эффективность нетрадиционных режимов фракционирования дозы по сравнению со стандартной лучевой терапией – улучшение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также локо-регионарного контроля. Наиболее эффективным оказался режим

гиперфракционирования с абсолютной разницей в общей выживаемости за 5 лет в 8,1% (с 3,4 до 12,8) и за 10 лет – 3,9% (с 0,6 до 8,4). Режим гиперфракционирования значительно улучшает как местный, так и регионарный контроль. Эффект от умеренного фракционирования с сохранением полной дозы ограничивается только локальным контролем.

### Заключение

Основная цель лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи – уничтожение опухоли с приемлемыми показателями лучевых реакций. Проведение такой терапии является творческим процессом для радиационного онколога, направленным на управление терапевтическим интервалом радиочувствительности и на изменение ответа нормальной и опухолевой ткани на облучение.

В эксперименте и клинических исследованиях за последние десятилетия было радиобиологически обосновано и клинически доказано, что наиболее эффективным режимом фракционирования дозы излучения при лучевом лечении пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи являются гиперфракционирование и варианты умеренно ускоренного фракционирования дозы. Поэтому только лучевая терапия в режиме гиперфракционирования и ЛТ в режиме ускоренного фракционирования с сопутствующим бустом утверждены как стандартный подход при лечении данной патологии [46]. Продолжаются исследования по сравнению ЛТ в режиме гиперфракционирования с одновременной химиолучевой терапией у пациентов с местнораспространенным раком органов головы и шеи.

### Литература

1. 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 / D. J. Adelstein [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 92-98.
2. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy / P. Huguenin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 23. – P. 4665-4673.
3. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer / A. A. Forastiere [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 22. – P. 2091-2098.
4. Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer / A. A. Forastiere [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 845-852.
5. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer / J. P. Pignon [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, № 9208. – P. 949-955.
6. Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACHNC): An Update on 93 Randomised Trials and 17,346 Patients / J. P. Pignon [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 92, № 1. – P. 4-14.
7. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial / J. H. Lorch [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 153-159.
8. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer / J. B. Vermorken [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 17. – P. 1695-1704.
9. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-cell carcinoma of the Head and Neck / J. A. Bonner [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 6. – P. 567-578.
10. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomised trial / J. Bourhis [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 145-153.
11. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival / J. A. Bonner [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 21-28.
12. Bonner, J. A. Cetuximab or cisplatin as a radiosensitizer in locoregionally advanced head and neck cancer: recent results / J. A. Bonner // *Transl. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 234-237.
13. Cetuximab and radiotherapy in laryngeal preservation for cancers of the larynx and hypopharynx: a secondary analysis of a randomized clinical trial / J. Bonner [et al.] // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2016. – Vol. 142, № 9. – P. 842-849.
14. When is chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma not indicated? / M. Haigentz [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 272, iss. 4. – P. 781-787.
15. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial / S. M. Magrini [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 5. – P. 427-435.
16. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV



- head and neck carcinoma: RTOG 0522 / K. K. Ang [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 27. – P. 2940-2950.
17. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? / R. Tarnawski [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 54, № 1. – P. 229-236.
  18. Peters, L. J. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer: the time factor / L. J. Peters, H. R. Withers // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 39, № 4. – P. 831-836.
  19. Chapman, J. D. Can the two mechanisms of tumor cell killing by radiation be exploited for therapeutic gain? / J. D. Chapman // *J. Radiat. Res.* – 2014. – Vol. 55, № 1. – P. 2-9.
  20. Withers, T. R. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy / T. R. Withers, J. M. Taylor, B. Maciejewski // *Acta Oncol.* – 1988. – Vol. 27, iss. 2. – P. 131-146.
  21. A randomized multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer / S. Dische [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 1997. – Vol. 44, № 2. – P. 123-136.
  22. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial / J. Overgaard [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362, № 9388. – P. 933-940.
  23. Harrington, K. M. Molecular biology for the radiation oncologist: the 5 Rs of radiobiology meet the hallmarks of cancer / K. M. Harrington, P. Jankowska, M. Hingorani // *Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 561-571.
  24. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis / B. O'Sullivan // *Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 5. – P. 543-550.
  25. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx - ECOG-ACRIN Cancer Research Group / S. Marur [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 35, № 5. – P. 490-497.
  26. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study / A. M. Chen [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 803-811.
  27. Patient-reported quality-of-life outcomes after de-escalated chemoradiation for human papillomavirus-positive oropharyngeal carcinoma: Findings from a phase 2 trial / J. V. Hegde [et al.] // *Cancer.* – 2018. – Vol. 124, № 3. – P. 521-529.
  28. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual / W. M. Lydiatt [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2017. – Vol. 67, № 2. – P. 122-137.
  29. TNM Classification of Malignant Tumours / ed.: J. D. Brierley, M. K. Gospodarowicz, C. Wittekind. – 8th ed. – Chichester : Wiley-Blackwell, 2017. – 272 p.
  30. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003 / K. K. Fu [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48, № 1. – P. 7-16.
  31. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer / J. J. Beitler [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 89, № 1. – P. 13-20.
  32. ICRU Report 62: prescribing, recording, and reporting photon-beam therapy (supplement to ICRU Report 50) / T. Landberg [et al.] // *J. ICRU.* – 1999. – Vol. os32, iss. 1. – doi: 10.1093/jicru/os32.1.Report62.
  33. ICRU Report 83: prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT) / International Commission on Radiation Units and Measurements // *J. ICRU.* – 2010. – Vol. 10, iss. 1. – doi: 10.1093/jicru/10.1.Report83.
  34. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy / A. S. Garden [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85, № 4. – P. 941-947.
  35. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501) / J. Bernier [et al.] // *Head Neck.* – 2005. – Vol. 27, № 10. – P. 843-850.
  36. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck / J. S. Cooper [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 84, № 5. – P. 1198-1205.
  37. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data / J. P. Pignon [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, № 9208. – P. 949-955.
  38. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy / J. C. Horiot [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 1992. – Vol. 25, № 4. – P. 231-241.
  39. Randomized Phase I/II trial of two variants of accelerated fractionation radiotherapy regimens for advanced head and neck cancer: Results of RTOG 88-09 / K. K. Fu [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 32, № 3. – P. 589-598.
  40. Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): a randomised, multicentre trial / J. Overgaard [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, № 6. – P. 553-560.
  41. The DAHANCA 6 randomized trial: Effect of 6 vs 5 weekly fractions of radiotherapy in patients with glottic squamous cell carcinoma / N. M. Lyhne [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2015. – Vol. 117, № 1. – P. 91-98.
  42. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis / J. Bourhis [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368, № 9538. – P. 843-854.
  43. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / W. Budach [et al.] // *BMC Cancer.* – 2006. – Vol. 6. – P. 28-33.
  44. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomised trial / J. Bourhis [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 145-153.
  45. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis / B. Lacas [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 1221-1237.
  46. NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers. Version 1. 2019. [Electronic resource] // National Comprehensive Cancer Network. – Mode of access: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx). – Date of access: 12.07.2019.

#### References

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. 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;21(1):92-98. doi: 10.1200/JCO.2003.01.008.
2. Huguenin P, Beer KT, Allal A, Ruffbach K, Friedli C, Davis JB, Pestalozzi B, Schmid S, Thoni A, Ozsahin M, Bernier J, Topfer M, Kann R, Meier UR, Thum P, Bieri S, Notter M, Lombriser N, Glanzmann C. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(23):4665-4673. doi: 10.1200/JCO.2004.12.193.
3. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(22):2091-2098. doi: 10.1056/NEJMoa031317.
4. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS. Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(7):845-852. doi: 10.1200/JCO.2012.43.6097.

5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000;355(9208):949-955.
6. Pignon JP, Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACHNC): An Update on 93 Randomised Trials and 17,346 Patients. *Radiother. Oncol.* 2009;92(1):4-14. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
7. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, Tan M, Fasciano J, Sammartino DE, Posner MR. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):153-159. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5.
8. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(17):1695-1704. doi: 10.1056/NEJMoa071028.
9. Bonner JA, Harari PM, J. Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(6):567-578. doi: 10.1056/NEJMoa053422.
10. Bourhis J, Sire C, Graff P, Gregoire V, Maingon P, Calais G, Gery B, Martin L, Alfonsi M, Desprez P, Pignon T, Bardet E, Rives M, Geoffrois L, Daly-Schweitzer N, Sen S, Tuchsais C, Dupuis O, Guerif S, Lapeyre M, Favrel V, Hamoir M, Lusinchi A, Temam S, Pinna A, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):145-153. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70346-1.
11. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Yousoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21-28. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0.
12. Bonner J. A. Cetuximab or cisplatin as a radiosensitizer in locoregionally advanced head and neck cancer: recent results / *Transl. Cancer Res.* 2016;5(3):234-237. doi: 10.21037/tcr.2016.06.22.
13. Bonner J, Giralt J, Harari P, Spencer S, Schulten J, Hossain A, Chang SC, Chin S, Baselga J. Cetuximab and radiotherapy in laryngeal preservation for cancers of the larynx and hypopharynx: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016;142(9):842-849. doi: 10.1001/jamaoto.2016.1228.
14. Haigentz M, Vermorken JB, Forastiere AA, Corry J, Beitler JJ, Strojjan P, Hartl DM, Rodrigo JP, Bradford CR, Rinaldo A, Takes RP, Mendenhall WM, Shaha AR, Wolf GT, Ferlito A. When is chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma not indicated? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015;272(4):781-787. doi: 10.1007/s00405-014-2894-9.
15. Magrini SM, Buglione M, Corvo R, Pirtoli L, Paiar F, Ponticelli P, Petrucci A, Bacigalupo A, Crociani M, Lastrucci L, Vecchio S, Bonomo P, Pascinetti N, Triggiani L, Cavagnini R, Costa L, Tonoli S, Maddalo M, Grisanti S. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(5):427-435. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1671.
16. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal D, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, Galvin JM, Bonner JA, Harris J, El-Naggar AK, Gillison ML, Jordan RC, Kanski AA, Thorstad WL, Trotti A, Beitler JJ, Garden AS, Spanos WJ, Yom SS, Axelrod RS. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(27):2940-2950. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5633
17. 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;54(1):229-236.
18. Peters LJ, Withers HR. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer: the time factor. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997;39(4):831-836. doi: 10.1016/S0360-3016(97)00466-5.
19. Chapman JD. Can the two mechanisms of tumor cell killing by radiation be exploited for therapeutic gain? *J. Radiat. Res.* 2014;55(1):2-9. doi: 10.1093/jrr/rrt111.
20. Withers TR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988;27(2):131-146. doi: 10.3109/02841868809090333.
21. Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomized multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother. Oncol.* 1997;44(2):123-136. doi: 10.1016/S0167-8140(97)00094-7.
22. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, Bentzen J, Bastholt L, Hansen O, Johansen J, Andersen L, Evensen JF. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9388):933-940. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14361-9.
23. Harrington K, Jankowska P, Hingorani M. Molecular biology for the radiation oncologist: the 5 Rs of radiobiology meet the hallmarks of cancer. *Clin. Oncol.* 2007;19:561-571. doi:10.1016/j.clon.2007.04.009.
24. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, Waldron J, Zhao H, Perez-Ordóñez B, Weinreb I, Kim J, Ringash J, Bayley A, Dawson LA, Hope A, Cho J, Irish J, Gilbert R, Gullane P, Hui A, Liu FF, Chen E, Xu W. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(5):543-550. doi: 10.1200/JCO.2012.44.0164.
25. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Zhao WJ, Ferris RL, Westra WH, Gilbert J, Bauman JE, Wagner LI, Trevarthen DR, Balkrishna J, Murphy BA, Agrawal N, Colevas AD, Chung CH, Burtness B. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx - ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(5):490-497. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3300.
26. Chen AM, Felix C, Wang PC, Hsu S, Basehart V, Garst J, Beron P, Wong D, Rosove MH, Rao S, Melanson H, Kim E, Palmer D, Qi L, Kelly K, Steinberg ML, Kupelian PA, Daly ME. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):803-811. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30246-2.
27. Hegde JV, Shaverdian N, Daly ME, Felix C, Wong DL, Rosove MH, Garst JH, Wang P-C, Veruttipong D, Rao S, Fragoso RC, Riess JW, Steinberg ML, Chen AM. Patient-reported quality-of-life outcomes after de-escalated chemoradiation for human papillomavirus-positive oropharyngeal carcinoma: Findings from a phase 2 trial. *Cancer.* 2018;124(3):521-529. doi: 10.1002/cncr.30954.
28. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67(2):122-137. doi: 10.3322/caac.21389.
29. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2017. 272 p.
30. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;48(1):7-16.
31. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, Garden AS, Shenouda G, Harris J, Ang KK. Final results of



- local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;89(1):13-20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.027.
32. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard JP, Hanks G, Horiot JC, Johansson KA, Moller T, Purdy J, Suntharalingam N, Svensson H. ICRU Report 62: prescribing, recording, and reporting photon-beam therapy (supplement to ICRU Report 50). *J. ICRU.* 1999;32(1). doi: 10.1093/jicru/os32.1.Report62.
  33. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 83: prescribing, recording, and reporting photon-beam therapy (supplement to ICRU Report 50). *J. ICRU.* 2010;10(1). doi: 10.1093/jicru/10.1.Report83.
  34. Garden AS, Dong L, Morrison WH, Stugis EM, Glisson BS, Frank SJ, Beadle BM, Gunn GB, Schwartz DL, Kies MS, Weber RS, Ang KK, Rosenthal DI. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;85(4):941-947. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.004.
  35. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent post-operative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005;27(10):843-850. doi: 10.1002/hed.20279.
  36. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Lustig R, Ensley JF, Thorstad W, Schultz CJ, Yom SS, Ang KK. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;30;84(5):1198-1205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.
  37. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet.* 2000;355(9208):949-955.
  38. Horiot JC, Le Fur R, N'Guven T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, Gardani G, van den Bogaert W, Danczak S, Bolla M. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1992;25(4):231-241.
  39. Fu KK, Clery M, Ang KK, Byhardt RW, Maor MH, Beitler JJ. Randomized Phase I/II trial of two variants of accelerated fractionation radiotherapy regimens for advanced head and neck cancer: Results of RTOG 88-09. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;32(3):589-597. doi: 10.1016/0360-3016(95)00078-D.
  40. Overgaard J, Mohanti BK, Begum N, Ali R, Agarwal JP, Kuddu M, Bhasker S, Tatsuzaki H, Grau C. Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): a randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):553-560. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70072-3.
  41. Lyhne NM, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, Johansen J, Andersen LJ, Evensen J, Mortensen HR, Overgaard J. The DAHANCA 6 randomized trial: Effect of 6 vs 5 weekly fractions of radiotherapy in patients with glottic squamous cell carcinoma. *Radiother. Oncol.* 2015;117(1):91-98. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.004.
  42. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maitre A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;368(9538):843-854. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69121-6.
  43. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer.* 2006;6:28-33. doi: 10.1186/1471-2407-6-28.
  44. Bourhis J, Sire C, Graff P, Gregoire V, Maingon P, Calais G, Gery B, Martin L, Alfonsi M, Desprez P, Pignon T, Bardet E, Rives M, Geoffrois L, Daly-Schweitzer N, Sen S, Tuchsais C, Dupuis O, Guerif S, Lapeyre M, Favrel V, Hamoir M, Lusinchi A, Temam S, Pinna A, Tao YG, Blanchard P, Auperin A. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):145-153. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70346-1.
  45. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Gregoire V, Nankivell M, Zackrisson B, Szutkowski Z, Suwinski R, Poulsen M, O'Sullivan B, Corvo R, Laskar SG, Fallai C, Yamazaki H, Dobrowsky W, Cho KH, Beadle B, Langendijk JA, Viegas CMP, Hay J, Lotayef M, Parmar MK, Auperin A, van Herpen C. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1221-1237. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
  46. NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers. Version 1. 2019 [Internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).

## ALTERED FRACTIONATION RADIOTHERAPY FOR HEAD AND NECK CANCER

**Parkhomenko L. B.**

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus*

*The purpose of the review is to analyze and summarize literature data about the role of altered fractionation radiotherapy for head and neck cancer. A total of 46 English-language literature sources were analyzed. They provide a radiobiological rationale for altered fractionation, whose efficacy as compared with conventional radiation therapy, has been confirmed in clinical studies. The results of these studies indicate the greatest benefit with the application of hyperfractionation and moderately accelerated fractionation in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.*

**Keywords:** head and neck cancer, radiotherapy, hyperfractionation, accelerated fractionation.

**For citation:** Parkhomenko LB. Altered fractionation radiotherapy for head and neck cancer. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2019;17(4):368-376. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-4-368-376>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

Пархоменко Лариса Борисовна / Parkhomenko Larisa, e-mail: [l\\_vashkevich@tut.by](mailto:l_vashkevich@tut.by), ORCID: 0000-0002-2832-0124

*Поступила / Received:* 14.06.2019

*Принята к публикации / Accepted for publication:* 05.07.2019