

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

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ХРОНОМОДУЛЬОВАНОЇ РАДІОХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Артюх С.В., Сухіна О.М., Старенький В.П.

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна
e-mail: artukhsergii@ukr.net

Резюме. У статті представлено результати застосування методу хрономодульованої радіохіміотерапії з 5-фторурацилом в режимі гіпофракціонування дози та способи оцінки його ефективності. Цей метод ефективно застосовується в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» при лікуванні пухлин геніталій та прямої кишки, його вперше апробовано при лікуванні місцево-поширеного плоскоклітинного раку голови і шиї. Ефективність лікування оцінювалась за допомогою критеріїв RECIST v.1.1, кривих виживаності за методом Каплан-Мейера та динаміки маркера плоскоклітинної карциноми SCCA (squamous cell carcinoma antigen). У порівнянні з самостійною променевою терапією метод показав підвищення частоти об'єктивної відповіді пухлини на лікування з 57,2% до 77% ($p=0,035$) та дворічної виживаності з $25,7\pm 7,4\%$ до $46,2\pm 8,3\%$ ($p=0,034$). Діагностична чутливість маркеру SCCA склала 53,3%. Його динаміка корелює з об'єктивною відповіддю на лікування ($r=0,68$; $p=0,003$). Підвищення токсичності суттєво не впливало на хід лікування.

Ключові слова: рак голови та шиї, хрономодульована терапія, антиген плоскоклітинної карциноми, хіміопроменеве лікування.

Вступ. Згідно з даними Національного канцерреєстру України №18 у 2015 році зареєстровано 6661 нових випадків захворювання, з яких близько 40 % хворих не прожили й одного року з моменту встановлення діагнозу. Насамперед, це пов'язано з тим, що більшість випадків захворювання діагностується вже на пізніх стадіях. Так, I-II стадії діагностуються у 33,6 % хворих на рак голови та шиї, III стадія – у 38,6 % хворих, IV стадія – у 21,6 % [3]. Незважаючи на останні досягнення онкології, у 50-60 % пацієнтів з місцево-поширеними формами раку органів голови і шиї пухлина рецидивує в найближчі 2 роки після закінчення лікування [2, 10]. Саме тому мета лікування цих хворих полягає в радикальній елімінації

пухлинного вогнища, підтримці і збереженні якості життя, профілактиці розвитку рецидивів захворювання.

Проведення поліхіміотерапії дозволяє досягти регресії пухлини більш, ніж на 50 % від первинного розміру у 50 % хворих, а у 30 % хворих й повної відповіді. Проте, при таких хороших безпосередніх результатах покращити показник п'ятирічної виживаності хворих не вдається [5, 6].

Дистанційна променева терапія в режимах класичного фракціонування (60-70 Гр в 30-35 фракцій за 6-7 тижнів) без хіміомодифікації, зазвичай, використовується при лікуванні пацієнтів з пухлинами, які обмежені слизовою оболонкою (T₁-T₂). Ймовірність остаточноговилікування при цьому складає 60-90 %. Однак інвазія в м'язові і кісткові тканини навіть пухлинами малих розмірів призводить до менш задовільних результатів і знижує вірогідність успішного лікування до 50-70 % при застосуванні класичної променевої терапії [8, 9]. При цьому показники загальної виживаності при місцево-поширених стадіях залишаються вкрай незадовільними, що говорить лише про паліативність її застосування.

Обґрунтування дослідження. Низька ефективність променевої терапії у самостійному варіанті у хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови і шиї диктує доцільність застосування, крім модифікованих режимів опромінення, ще й хіміотерапевтичних препаратів. Але слід відзначити, що незважаючи на очевидну ефективність хіміопроменевого лікування, воно, на жаль, неприйнятне для хворих, які старші 70 років, та з незадовільним соматичним станом (близько 30% пацієнтів з місцево-поширеними стадіями захворювання) [7]. Тому досить актуальним виглядає продовження пошуку оптимального радіосенсибілізатора та режимів його застосування, що сприятиме посиленню радіаційноіндукованої загибелі пухлинних клітин не під-

вишуючи при цьому показники токсичності лікування.

Одним із методів зниження токсичності та підвищення ефективності променевої терапії та хіміотерапії є підлаштування часу опромінення та введення сенсibilізаторів до циркадних ритмів нормальних тканин та пухлини. Ці особливості успішно використовуються при лікуванні раку геніталій та прямої кишки в клініці ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва» НАМН України, що спіткало нас до проведення хрономодульованої радіохіміотерапії при плоскоклітинному раці органів голови та шиї [1].

Окрім загального обстеження та комп'ютерної томографії, на сьогодні не існує методів оцінки ефективності лікування хворих на плоскоклітинний рак голови та шиї, які б могли на практиці допомогти онкологу з вибором тактики ведення хворого після завершення хіміопроменевого лікування. За даними літератури, підвищення маркера SCCA виявляється у 30-60 % хворих залежно від стадії. Проте відсутність даних щодо моніторингу онкомаркера SCCA для контролю лікування плоскоклітинного раку голови та шиї підштовхнула нас до спроби порівняти його динаміку з результатами хіміопроменевої терапії [9, 11].

Мета дослідження: Підвищити ефективність лікування хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови і шиї за рахунок хрономодульованого підходу до радіохіміотерапії та розробити спосіб оцінки ефективності лікування за допомогою маркера SCCA.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 74 хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови та шиї (III, IVa, IVb стадій). Вони отримали тривимірну конформну променеву терапію на лінійному прискорювачі Clinac 600C з енергією фотонів 6 MeV в умовах відділення променевої терапії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України». У дослідній групі (39 пацієнтів) лікування проведено в хрономодульованому режимі гіпофракціонування дози опромінення з хіміомодифікацією 5-фторурацилом до ізоСОД 60-70 Гр (Патент на корисну модель «Спосіб хемопротерапії місцево-поширеного раку гортані» №104194, Бюлетень №1, 12.01.2016). У групі порівняння (35 пацієнтів) проведена самостійна дистанційна променева терапія в класичному режимі фракціонування дози до СОД 60-70 Гр. При недостатній ефективності проведеної терапії подальше лікування включало хірургічне лікування або паліативну поліхіміотерапію

відповідно до наявних показів та соціально-медичних факторів. Протягом лікування проводилась профілактика та корекція небажаних явищ відповідно до стандартів, прийнятих в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України». Оцінка безпосередньої відповіді на лікування проведена на основі огляду та методів візуалізації пухлинного вогнища за допомогою критеріїв RECIST v.1.1. Для цього комп'ютерно-томографічне обстеження проводилось до початку лікування та через місяць після його завершення. Ступінь тяжкості променевих реакцій з боку здорових тканин, загальна та гематологічна токсичність оцінені відповідно до шкали Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 5.0, 2018 рік).

Маркер SCCA визначався в плазмі крові методом імунохемілюмінесцентного аналізу перед початком лікування та через місяць після його закінчення. Загалом на онкомаркер обстежено 30 хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови та шиї, що отримували хрономодульовану радіохіміотерапію з 5-фторурацилом у рамках дослідження.

Отримані дані оброблені в статистичному програмному забезпеченні Statistica версії 12. Також вивчена загальна виживаність за методом Каплан-Мейєра. Отримані результати були порівняні на підставі критерію правдоподібності лог-ранк, р-критерію значущості статистичних відмінностей. Для визначення вірогідності отриманих даних використовували точний критерій Фішера. В усіх випадках відмінність вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Робота виконана в рамках НДР «Порівняльний аналіз алгоритмів топометричної підготовки і планування конвенційної і конформної променевої терапії на лінійних прискорювачах», шифр теми НАМН.04.14, терміни виконання 01.2014-12.2016; НДР «Розробка персоналізованого контролю поглинутої дози при променевій терапії пухлин геніталій, голови і шиї з використанням дозиметрії in vivo», шифр теми НАМН.02.17, терміни виконання 01.2017-12.2019.

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно з отриманими даними при лікуванні хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови та шиї хрономодульована радіохіміотерапія з застосуванням 5-фторурацилу у порівнянні з самостійною променевою терапією в режимі класичного фракціонування дози опромінення підвищує частоту позитивної відповіді на лікування. Так, частота повної та часткової відповіді пухлини на

лікування у хворих, що отримували самостійну променево терапію, склала 57,2 % проти 77 % при застосуванні режиму гіпофракціонування дози з хіміомодифікацією 5-фторурацилом ($p = 0,035$). Водночас, стабілізація та прогресування хвороби у групі хрономодульованої радіохіміотерапії склала 20,5 % та 2,5 % проти 37,1 % та 5,7 % у групі порівняння відповідно.

Показники виживаності є найбільш об'єктивними критеріями оцінки ефективності досліджуваних методів впливу на злоякісні пухлини. Однорічна та дворічна виживаність в цій роботі розраховувалася методом Каплан-Мейера. Отримані нами данні свідчать, що однорічна виживаність достовірно вища в групі хрономодульованої радіохіміотерапії – $66,7 \pm 7,6$ % проти $37,1 \pm 8,1$ % при самостійній променевої терапії ($p = 0,005$). Так само і показник дворічної виживаності в дослідній групі був значно вищим і склав $46,2 \pm 8,3$ % проти $25,7 \pm 7,4$ % в контрольній ($p = 0,034$). Не менш важливий показник, такий як медіана виживаності, в дослідній групі склав $17,5 \pm 3,6$ місяців проти $10,8 \pm 0,6$ в групі порівняння ($p = 0,001$), що також свідчить про статистично достовірне підвищення ефективності лікуванні при використанні розробленого методу.

Графічно кумулятивна пропорційна виживаність за методом Каплан-Мейера представлена на рис. 1

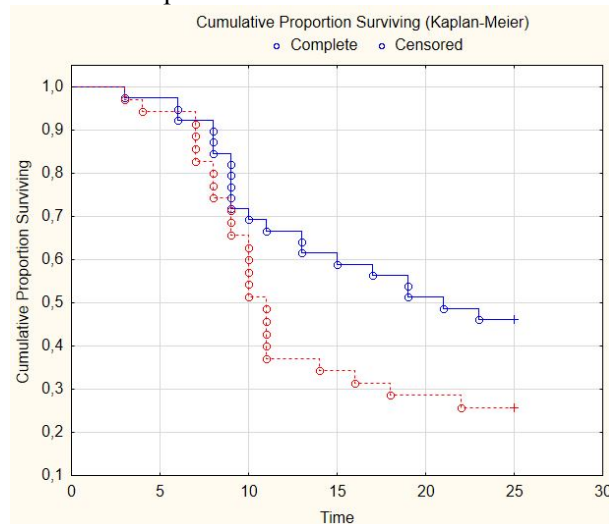


Рис. 1. Кумулятивна пропорційна виживаність за методом Каплан-Мейера у дослідній групі та групі порівняння

Отже, покращення показників виживаності в дослідній групі ймовірно пов'язане зі значно кращим локорегіонарним контролем, ніж в групі порівняння та цитостатичною дією 5-фторурацилу на уражені лімфатичні вузли та віддалені субклінічні метастази.

Клінічна картина променевих реакцій з боку слизової оболонки і м'яких тканин порожнини рота, носоглотки та ротоглотки у хворих була різноманітна. Вона проявлялася від ксеростомії до ерозій слизових оболонок. Також оцінені загальні ускладнення, такі як нудота, блювота, загальна слабкість, втрата маси тіла більш, ніж на 10% від початку лікування та оцінена гематологічна токсичність.

Слід враховувати, що введення 5-фторурацилу відбувалось в хрономодульованому режимі відповідно до активності ферменту тимідилатсинтетази, тобто в вечірньо-нічний час, що мало значно знизити вплив даного препарату на слизові оболонки в зоні опромінення.

У кожного хворого, що отримував променево терапію, спостерігався розвиток променевого мукозиту та дерматиту різних ступенів. Це обумовлено підведенням високих доз до основного осередку та лімфовузлів ший (ізоСОД 60-70 Гр), що неминуче веде до значного дозового навантаження на оточуючі слизові оболонки та шкіру (табл. 2).

Таблиця 2

Небажані явища. Променева токсичність

Променева токсичність	Хрономодульована радіохіміотерапія, n = 39		Променева терапія, n = 35	
	абс.	%	абс.	%
Мукозит 1-2 ст.	25	64,1	26	74,3
Мукозит 3-4 ст.	14	35,9	9	25,7
Разом:	39	100,0	35	100,0
Дерматит 1-2 ст.	36	92,3	33	94,3
Дерматит 3-4 ст.	3	7,7	2	5,7
Разом:	39	100,0	35	100,0

У групі з застосуванням хрономодульованого введення 5-фторурацилу рівень мукозитів 3 ступеня склав 35,9 % порівняно з самостійною променевою терапією – 25,7 % ($p = 0,17$). Слід також зазначити, що у хворих обох груп не зареєстровано розвитку променевого мукозиту 4 ступеня. Вплив хрономодульованого введення 5-фторурацилу та режиму гіпофракціонування на розвиток променевого дерматиту є статистично не значущим, тому хворі усіх груп потребували однакового підходу до профілактики шкірних реакцій.

Окрім цього, застосування хіміомодифікатора 5-фторурацил в хрономодульованому режимі не призвело до збіль-

шення частоти загальних ускладнень, таких як нудота, блювота, загальна слабкість, втрата маси тіла більш, ніж 10% від початку лікування. Так, введення 5-фторурацилу не впливало на розвиток загальної слабкості – 23,1% проти 17,1% у групі порівняння ($p = 0,26$). Показники розвитку нудоти, блювоти та втрати маси тіла також не перевищували такі самі при самостійній променевої терапії (табл.3).

Таблиця 3

Небажані явища. Загальні ускладнення променевого та хіміопроменевого лікування

Загальна реакція	Хрономодульована радіохіміотерапія, n = 39		Променева терапія, n = 35	
	абс.	%	абс.	%
Загальна слабкість	9	23,1	6	17,1
Нудота	2	5,1	3	8,6
Бльвота	1	2,6	1	2,9
Втрата маси тіла (більше 10 %)	5	12,8	5	14,3

Ці ускладнення не потребували термінової госпіталізації та корегувались шляхом застосування звичайної супровідної терапії.

Аналізуючи гематологічні зміни можна констатувати, що в групі з застосуванням 5-фторурацилу частота розвитку анемії більша на 9,4 % від групи порівняння ($p = 0,0525$). У групі хрономодульованої радіохіміотерапії частота лейкопенії 1 ступеня, що не підлягає медикаментозній корекції та перериву в лікуванні, склала 20,5% проти 5,7 % в групі порівняння ($p = 0,03$). Щодо тромбоцитопенії, то в дослідній групі зареєстровано 5,1% випадків проти 2,9% у групі порівняння ($p = 0,27$). Виявлені зміни не впливали на лікувальний процес і не потребували специфічної терапії.

При оцінці онкомаркера SCCA було визначено його чутливість на момент початку лікування. Так, з 30 обстежених хворих на плоскоклітинний місцево-поширений рак голови та шиї (III, IVa, IVb стадій) у 16 було виявлено перевищення норми (2,5 нг/мл). Отже, чутливість склала 53,3%, що відповідає міжнародним даним для цих стадій хвороби.

Статистично не відзначена різниця між середніми показниками рівня SCCA у хворих III та IV стадій, однак медіана в групі хворих на IV стадію була вищою в 1,5 рази (табл.4).

У групі хворих, у яких онкомаркер SCCA був нижчий за норму (14 осіб), не виявлено значної динаміки показника після проведення променевої терапії, його рівень зали-

шався в межах норми. Тому в подальшому оцінювалась динаміка лише у хворих з рівнем онкомаркера SCCA, на початок лікування вищим, ніж 2,5 нг/мл (табл. 5).

Таблиця 4

Показники вихідного рівня онкомаркера SCCA в плазмі крові хворих на рак голови та шиї

Стадія захворювання	Статистичні показники, нг/мл					p
	Середнє, нг/мл	Станд. похибка	Станд. відхилення	Медіана	Межі min-max	
III (n = 15)	3,74	0,61	2,36	2,23	1,42-6,56	pIII, IV = 0,45
IV (n = 15)	3,85	0,66	2,56	3,26	1,15-7,73	
Разом (n = 30)	3,79	0,44	2,42	3,26	1,15-7,73	

Таблиця 5

Показники рівня онкомаркера SCCA в плазмі крові у хворих, у яких відмічене його підвищення до початку лікування

Рівень SCCA	Статистичні показники, нг/мл				
	Середнє, нг/мл	Станд. похибка	Станд. відхилення	Медіана	Межі min-max
До лікування (n = 16)	5,78	0,39	1,55	6,29	3,26-7,73
Після лікування (n = 16)	4,14	0,66	2,46	4,28	0,62-8,05
Різниця показника (n = 16)	1,64	0,34	1,36	1,96	- 1,35-3,38

Як видно з таблиці, загалом спостерігалось зниження рівня онкомаркера SCCA на 1,64 нг/мл (35,6 %), однак у деяких випадках ми спостерігали його збільшення, а в деяких значне зниження навіть до норми. Тому нами було проведено кореляційний аналіз між зміною рівня онкомаркера та клінічною ефективністю лікування й виживаністю (табл. 6).

Найбільш сильний зв'язок виявлено між клінічною ефективністю та абсолютною зміною рівня онкомаркера SCCA ($r = 0,6845$; $p = 0,003$). Відносна зміна цього показника в меншій мірі пов'язана з ефективністю лікування ($r = 0,5078$; $p = 0,045$). Слід також відзначити зв'язок абсолютної зміни рівня онкомаркера SCCA та часу до смерті хворих ($r = 0,5942$; $p = 0,015$). Це може відігравати прогностичну роль та впливати на тактику ведення пацієнтів після завершення хіміопроменевого лікування.

Таблиця 6
Кореляційний аналіз між зміною рівня онкомаркера SCCA та ефективністю лікування у хворих, у яких відмічене його підвищення до початку лікування

	Клінічна ефективність	Час до смерті	Абсолютна зміна рівня SCCA	Відносна зміна рівня SCCA
Клінічна ефективність	1,0000 p = ---	0,6518 p = 0,006	0,6845 p = 0,003	0,5078 p = 0,045
Час до смерті	0,6518 p = 0,006	1,0000 p = ---	0,5942 p = 0,015	0,1598 p = 0,554
Абсолютна зміна рівня SCCA	0,6845 p = 0,003	0,5942 p = 0,015	1,0000 p = ---	0,7724 p = 0,000
Відносна зміна рівня SCCA	0,5078 p = 0,045	0,1598 p = 0,554	0,7724 p = 0,000	1,0000 p = ---

Враховуючи отримані дані, було проведено статистичне порівняння абсолютної зміни онкомаркера SCCA залежно від відповіді пухлини на лікування (табл. 7).

Таблиця 7
Показники абсолютної зміни рівня онкомаркера SCCA в плазмі крові залежно від відповіді на лікування у хворих, у яких відмічене його підвищення до початку лікування

Відповідь на лікування	Статистичні показники, нг/мл					
	Середнє, нг/мл	Станд. похибка	Станд. відхилення	Медіана	Межі min – max	p
Повна відповідь (n = 3)	2,43	0,47	0,82	1,96	1,96-3,38	p ПВ ЧВ = 0,53 p ПВ СХ = 0,01 p ЧВ СХ = 0,001
Часткова відповідь (n = 10)	2,04	0,30	0,94	2,31	0,36-3,23	
Стабілізація хвороби (n = 3)	-0,51	0,44	0,76	-0,32	-1,35-0,13	
Прогресування хвороби (n = 0)	0	0	0	0	0	

Таким чином, достовірно доведено, що абсолютна різниця між рівнем онкомаркера на

початку та після завершенню лікування відображає ефективність хіміопроменевого лікування у хворих на рак голови та шиї. Однак для більш детального аналізу та розробки практичних рекомендацій щодо використання онкомаркера SCCA потрібно продовжувати дослідження в цьому напрямку.

Висновки. Застосування схеми хрономодульованої радіохіміотерапії з 5-фторурацилом в режимі гіпофракціонування дози опромінення при лікуванні місцевопоширеного плоскоклітинного раку голови та шиї достовірно ($p < 0,05$) підвищує виживаність хворих та поліпшує показники локорегіонарного контролю при незначному збільшенні показників токсичності лікування. Низькі показники токсичності дозволяють застосовувати цей метод при лікуванні хворих зі зниженим соматичним статусом, у літніх пацієнтів. Чутливість онкомаркера SCCA при III-IV стадіях раку голови і шиї складає 53,3 %, що не дозволяє використовувати його для скринінгу. Однак моніторинг онкомаркера SCCA може свідчити про ефективність лікування та слугувати фактором прогнозу.

References:

1. Sukhina EN, Svinarenko AV, Starenkiy VP, Grishchenko TP, Nasonova AN, Nesterenko AS. Angioblastomnyy effekt i toksichnost khronoradioterapii raka pryamoy kishki i sheyki matki. URZh. 2015;XXIII(2):97-101. [in Russian].
2. Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhailovych Yu.Y. Rak v Ukraini, 2015 – 2016. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby. Biul. natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy, № 18. K; 2017. 120 s. [in Ukrainian].
3. Aliyeva SB, Matyakin EG, Zaderenko IA, Zharkov IA. Khirurgicheskoye lecheniye bolnykh s ostatochnymi i retsidivnymi opukholyami posle radikalnykh kursov khimioluchevoy terapii raka glotki. Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN. 2009;28-31. [in Russian].
4. Lee JY, Sun JM, Oh DR et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multi-center randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). Radiother. Oncol. 2016;118(02):244-50.
5. Denaro N, Russi EG, Merlano MC. Strategies for non-resectable head and neck cancer. Curr Treat Options Oncol. 2013;14(4):492-504. doi: 10.1007/s11864-013-0260-6.

6. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. On behalf of the EHNS–ESMO–ESTRO Guidelines Working Group. ESMO guideline working group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2010;21(5):184-6. doi:10.1093/annonc/mdq185.
7. Hartmann S, Grandis JR. Treatment of head and neck cancer in the elderly. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(14):1903-21.
8. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines: head and Neck cancer, version 1.2018: National Comprehensive Cancer Network, Inc, 2018. Режим доступа: https://nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
9. Imai R, Takenaka Y, Yasui T, Nakahara S, Yamamoto Y, Hanamoto A, Takemoto N, Fukusumi T, Cho H, Yamamoto M, Inohara H. Prognostic significance of serum squamous cell carcinoma antigen in patients with head and neck cancer. Acta Otolaryngol. 2015;135(3):295-301.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387
11. Travassos DC, Fernandes D, Massucato EM, Navarro CM, Bufalino A. Squamous cell carcinoma antigen as a prognostic marker and its correlation with clinicopathological features in head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. J Oral Pathol. Med. 2018;47(1):3-10.

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

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХРОНОМОДУЛИРОВАННОЙ РАДИОХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Артюх С.В., Сухина О.М.,
Старенький В.П.

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», м. Харьков, Украина
e-mail: artiukhservii@ukr.net

Резюме. В статье представлены результаты применения метода хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы и способы оценки его эффективности. Этот метод успешно применяется в ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» при лечении опухолей гени-талий и прямой кишки, и впервые апробирован при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Эффективность лечения оценивалась с помощью критериев RECIST v.1.1, кривых выживаемости по методу Каплан-Мейера и динамики маркера плоскоклеточной карциномы SCCA (squamous cell carcinoma antigen). По сравнению с самостоятельной лучевой терапией метод показал повышение частоты объективного ответа опухоли на лечение с 57,2 % до 77,0 % ($p = 0,035$) и двухлетней выживаемости с $25,7 \pm 7,4$ % до $46,2 \pm 8,3$ % ($p = 0,034$). Диагностическая чувствительность маркера SCCA составила 53,3 %. Его динамика коррелирует с объективным ответом на лечение ($r = 0,68$; $p = 0,003$). Повышение токсичности существенно не влияло на ход лечения.

Ключевые слова: рак головы и шеи, хрономодулированная терапия, антиген плоскоклеточной карциномы, химиолучевое лечение.

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

EVALUATION OF THE EFFICACY OF CHRONOMEDULATED RADIOCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALY ADVANCED HEAD AND NECK CANCER

S.V. Artiukh, O.M. Sukhina,
V.P. Starenkiy

SI “Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine,
e-mail: artiukhservii@ukr.net

Abstract. The article presents the results of administration of the chronomodulated radiochemotherapy method with 5-fluorouracil in

the dose hypofractionation mode and methods for evaluating its effectiveness. This method is used in the SI "Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine" in treatment of genital and rectal tumors, and was first tested in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. The study included 74 patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (stages III, IVa, IVb). In the experimental group (39 patients), the treatment was performed in the chronomodulated dose hypofractionation mode with 5-fluorouracil chemomodification to 60-70 Gy of isoTFD (patent of Ukraine for utility model "Method of chemoradiation therapy of locally advanced laryngeal cancer" № 104194, Bull. № 1, 12.01.2016). In the comparison group (35 patients), independent remote radiotherapy was performed in the classical dose fractionation mode to the TFD of 60-70 Gy. The SCCA marker was detected in blood plasma by immunochemiluminescent analysis before and one month after the end of treatment. The efficacy of treatment was evaluated using the criteria of RECIST v.1.1, Kaplan-Meier Survival Curves and SCCA (squamous cell carcinoma antigen) marker dynamics with the help of the "STATISTICA 12" software package.

Compared to independent radiation therapy, the developed method showed an

increase in the frequency of objective tumor response to treatment from 57.2 to 77.0 % ($p = 0.035$) and two-year survival from 25.7 ± 7.4 to $46.2 \pm 8,3$ % ($p = 0.034$). The analysis of treatment toxicity revealed no statistically significant differences in both groups, which indicates the high tolerance of the developed method, and the possibility of its use in the treatment of patients with reduced somatic status and in elderly patients.

The diagnostic sensitivity of the SCCA marker was 53.3 %. Statistically there was no difference between the mean scoring levels of SCCA in patients with stage III and IV, but the median in the group of patients with stage IV was by 1.5 times higher. Its dynamics correlates with an objective response to treatment ($r = 0.68$; $p = 0.003$). It should also be noted the relationship of absolute change in the level of SCCA tumor marker and time to death of patients ($r = 0.5942$; $p = 0.015$). It can play a prognostic role and influence the tactics of managing patients after the completion of chemo radiotherapy.

Keywords: head and neck cancer, Chrono modulated therapy, squamous cell carcinoma antigen, chemo radiotherapy.

Стаття надійшла до редакції 18.05.2018 р.