

## ВЛИЯНИЕ РЕЖИМА ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ ИЗЛУЧЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

---

**Цель исследования.** Повысить безрецидивную выживаемость пациентов с местно-распространенным раком полости рта, языка и глотки путем использования химиолучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом.

**Материал и методы.** В рандомизированное проспективное клиническое исследование вошло 280 мужчин, соответствующих критериям включения, с диагнозом плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, языка и глотки III и IVA, B стадий. Все пациенты рандомизированы на основную и контрольную группы. В основной группе лучевая терапия проводилась в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом. В контрольной группе применялась лучевая терапия с классическим режимом фракционирования дозы излучения.

**Результаты.** Для сравнительного анализа развития локо-регионарных рецидивов и безрецидивной выживаемости включены 172 пациента с полным ответом опухоли на химиолучевое лечение. В основной группе рецидивы первичной опухоли развились в 8 случаях, в регионарных лимфатических узлах – в 7 случаях. В контрольной группе локальные рецидивы выявлены у 16 пациентов, регионарные – у 13, а локо-регионарные – у 16 пациентов. Выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) показателей 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов основной (58,2%±6) и контрольной (21,9%±6) групп.

**Заключение.** Разработанный режим динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом является эффективным вариантом лечения пациентов с местно-распространенным раком орофарингеальной зоны. Применение данного режима при химиолучевом лечении приводит к уменьшению количества локо-регионарных рецидивов и увеличению безрецидивной выживаемости.

**Ключевые слова:** рак головы и шеи; химиолучевая терапия с нетрадиционным режимом фракционирования; безрецидивная выживаемость.

L. B. Parkhomenko

**INFLUENCE OF RADIOTHERAPY FRACTIONATION ON THE RECURRENCES AFTER CHEMORADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED HEAD AND NECK CANCER**

**Objective:** To increase the relapse-free survival rate of patients with locally advanced cancer of the oral cavity, tongue and pharynx using concurrent chemoradiotherapy with dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost.

**Materials and methods.** A randomized, prospective clinical trial included 280 men with diagnosis of squamous cell carcinoma of the oral cavity, tongue and pharynx III and IVA, B stages. All patients randomized to the main and control groups. In the main group, radiation therapy was performed by dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost. In the control group, the conventional chemoradiotherapy used.

**Results.** For a comparative analysis of the development of loco-regional relapses and relapse-free survival, we included 172 patients with a complete tumor response. In the main group, recurrences of the primary tumor developed in 8 cases, in regional lymph nodes – in 7 cases. In the control group, local recurrences detected in 16 patients, regional – in 13, and loco-regional – in 16 patients. Statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) of 5-year relapse-free survival rate of patients of the main ( $58.2\% \pm 6$ ) and control ( $21.9\% \pm 6$ ) groups were revealed.

**The conclusion.** The chemoradiotherapy with dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost is an effective option for treatment of patients with locally advanced head and neck cancer. The use of this option leads to a decrease in the number of loco-regional relapses and an increase in relapse-free survival.

**Key words:** head and neck cancer, chemoradiotherapy with altered fractionation, loco-regional relapses, relapse-free survival.

За последние несколько десятилетий в лучевой терапии рака органов головы и шеи были достигнуты значительные успехи. Произошло широкое внедрение в онкологическую практику современных линейных ускорителей и повсеместный переход от 2-Д планирования к объемному 3Д планированию, включая лучевую терапию с модуляцией интенсивности [1]. Это дало возможность уменьшить объем облученных окружающих опухоль нормальных тканей и снизить количество лучевых реакций и повреждений, а также с приемлемой радиационной токсичностью увеличить дозу излучения в опухоли или проводить одновременную химиолучевую терапию.

Наряду с этим техническим прогрессом, глубокое понимание механизмов воздействия радиации на опухоль и нормальные ткани и их радиобиологических особенностей, привело к разработке нетрадиционных режимов фракционирования дозы излучения при лучевом лечении рака органов головы и шеи.

В конечном итоге все это способствовало улучшению локо-регионального контроля опухоли, повышению показателей общей выживаемости пациентов, снижению количества поздних лучевых повреждений нормальных тканей и повышению качества жизни пациентов. Так, в Дании за 30 лет показатели локо-регионального опухолевого контроля увеличились с 27% до 80% [2].

Однако, до сегодняшнего дня, не смотря на получение хороших результатов при разных вариантах фракционирования лучевой терапии в многочисленных рандомизированных клинических испытаниях и больших мета-анализах, общепринятой схемы фракционирования лучевой терапии при раке органов головы и шеи принято не было [3]. Наилучшие результаты показала лучевая терапия в режиме гиперфракционирования [4]. Уменьшение разовой дозы почти в 2 раза и проведение 2 фракций в день с 6-часовым перерывом привело к снижению лучевых реакций нормальных тканей, как ранних, так и поздних, что дало возможность подвести к опухоли общую дозу больше, чем при классическом режиме фракционирования. Однако, проведение облучения в таком режиме потребовало такой же продолжительности времени лечения, как и при традиционном режиме фракционирования, и даже немного больше.

К середине длительных курсов в опухоли возникает такое явление как ускоренная репопуляция, для преодоления которой приходится увеличивать общую дозу излучения в ущерб окружающих нормальных тканей. Чтобы справиться с ускоренной опухолевой репопуляцией, необходимо сокращать общее время лечения за счет увеличения недельной дозы более 10 Гр, при этом разовая доза остается приближенной к дозе классического фракционирования. Некоторые режимы такого ускоренного фракционирования дозы были успешны, особенно для снижения локо-регионарных рецидивов. Но не все они приводили к увеличению общей выживаемости пациентов, а некоторые вызывали более выраженные лучевые реакции, чем при конвенциональной лучевой терапии [5, 6, 7].

Учитывая нерешенность проблемы, для повышения эффективности лучевого лечения пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи нами был разработан режим динамического ускоренного фракционирования дозы излучения с сопутствующим бустом.

**Материалы и методы**

**Дизайн исследования.** В 2009–2013 годах проводилось рандомизированное проспективное клиническое исследование на базе двух учреждений – ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» и УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Пациенты были рандомизированы на 2 группы с применением разработанного нетрадиционного режима и стандартного режима фракционирования дозы излучения.

Определены критерии включения пациентов в исследование: гистологическое подтверждение диагноза плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, языка, ротоглотки и гортаноглотки; III или IV A, B стадии; наличие измеряемой опухоли (по данным КТ с контрастированием и/или МРТ); показатель функционального состояния по шкале Карновского не менее 70%; отсутствие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, а также отсутствие в анамнезе лучевой терапии области головы и шеи и/или курсов химиотерапии по поводу другого злокачественного заболевания.

**Пациенты.** В исследование включены 280 пациентов мужского пола в возрасте 31–70 лет. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в клиническом испытании. После рандомизации 141 пациент включен в контрольную группу и 139 пациентов вошли в основную группу. Диапазон возраста в контрольной и основной группе составил соответственно от 35 до 70 лет и от 40 до 69 лет.

**Лечение.** В обеих группах проводилась 3Д-конформная дистанционная лучевая терапия. Общее время химиолучевого лечения в основной группе составило 5 недель. В первые 3 недели курса на опухоль и регионарные лимфатические узлы шеи подводили разовую очаговую дозу (РОД) 1,2 Гр дважды в день в режиме гиперфракционирования. В течение следующих 2 недель применяли режим ускоренного фракционирования с сопутствующим бустом и подведением РОД 1,8 Гр на вышеописанную зону в первую дневную фракцию и через 6 часов во вторую фракцию – РОД 1,6 Гр локально на опухолевые очаги. Суммарная очаговая доза (СОД) на зоны субклинического распространения составила 54 Гр и на опухоль – 70 Гр. Рассчитанная с помощью линейно-квадратичной модели биологически эффективная доза (BED) составила 81,7 Гр на опухоль и 62,5 Гр на регионарные лимфатические узлы, что намного выше BED стандартного курса лучевой терапии (соответственно 62 Гр и 44,3 Гр). Одновременно с лучевой терапией вводили цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 и 22-й дни облучения.

Пациентам контрольной группы проводилась лучевая терапия в классическом режиме фракционирования в течение 7 недель, 1 раз в день, 5 раз в неделю, РОД 2 Гр до СОД 70 Гр на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр на регионарные лимфатические узлы с внутривенным введением цисплатина в 1-й, 22-й и 43-й дни облучения.

**Конечные точки исследования и первичная переменная.** Первичной переменной исследования выбрана безрецидивная выживаемость (БРВ), конечной точкой которой являлось такое событие как регистрация локального рецидива, регионарного рецидива в шейных лимфатических узлах или смерть от прогрессирования. Случай цензурировался при отсутствии у пациента к моменту завершения наблюдения данных за локо-регионарный рецидив, либо если пациент выбыл из-под наблюдения, а также цензурировались случаи смерти от второго рака или не связанная с раком смерть. Не учитывались случаи с отдаленными метастазами. Расчет проводился от даты включения пациента в исследование до момента установления первого оцениваемого события. ШО Вторичные конечные точки включали безопасность лечения и степень регрессии опухоли.

Сроки наблюдения за пациентами были определены как период от включения пациента в клиническое исследование до летального исхода или другого интересующего события – рецидива или отдаленного метастазирования (завершенное наблюдение); если пациент оставался жив – до даты последнего визита перед закрытием базы данных (цензурированное исследование). Дата закрытия базы данных – 29 ноября 2017 года. Расчет длительности наблюдения производился в месяцах. Оценка локо-регионарного контроля проводилась согласно «Критериям оценки ответа при солидных опухолях» (RECIST, 2000). Ответ опухоли считался полным при исчезновении всех целевых поражений после завершения химиолучевого лечения.

### Статистические методы

Описательные характеристики групп исследования представлены частотами и процентами в группах, сравнение проводилось по точному критерию Фишера.

Показатели выживаемости рассчитаны по методу Каплан-Майера и представлены процентами и стандартной ошибкой (SE). Сравнение выживаемости в группах исследования проводилось по лог-ранк критерию.

Кумулятивная инцидентность причин смерти рассчитана по методу конкурирующих рисков с оценкой по критерию Грея [9].

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.3.1 с использованием пакетов *survival* [10] и *cmprsk* [11]. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Исследуемые группы пациентов полностью сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, категориям T и N, степени дифференцировки опухоли, локализации рака в орфарингеальной зоне (табл. 1).

**Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с местно-распространенным раком полости рта, языка и глотки двух групп исследования**

Показатель	Контрольная группа (1), n = 141	Основная группа (2), n = 139	p
<i>Возраст, лет</i>			
35–49 лет	24 (17)	24 (17,3)	0,953
50–59 лет	72 (51,1)	73 (52,5)	
60–70 лет	45 (31,9)	42 (30,2)	
<i>Категория T, n(%)</i>			
T1	7 (5)	2 (1,4)	0,211
T2	22 (15,6)	15 (10,8)	
T3	94 (66,7)	102 (73,4)	
T4	18 (12,7)	20 (14,4)	
<i>Категория N, n(%)</i>			
N0	44 (31,3)	53 (38,0)	0,089
N1	57 (40,4)	39 (28,1)	
N2	37 (26,2)	39 (28,1)	
N3	3 (2,1)	8 (5,8)	
<i>Стадия, n(%)</i>			
III	91 (64,5)	75 (54)	0,093
IV	50 (35,5)	64 (46)	
<i>Степень дифференцировки G, n(%)</i>			
G1	20 (15,2)	20 (16,2)	0,713
G2	105 (79,5)	99 (80,5)	
G3	7 (5,3)	4 (3,3)	
<i>Ороговение</i>			
ороговевающий	81 (63,3)	73 (59,8)	0,667
не ороговевающий	47 (36,7)	49 (40,2)	
<i>Локализация первичной опухоли, n(%)</i>			
Ротоглотка (C1, C9, C10)	70 (49,6)	67 (48,2)	0,618
Полости рта (C3, C4, C6)	14 (9,9)	21 (15,1)	
Язык (C2)	8 (5,7)	7 (5)	
Гортаноглотка (C12, C13)	49 (34,8)	44 (31,7)	

В обеих группах средний возраст пациентов составил 56 лет (SD = 7%). В трудоспособном возрасте (до 60 лет) находилось по 70% пациентов в каждой группе. Более 50% мужчин имели III стадию заболевания. Около 70% пациентов имели регионарные метастазы. Почти 50% случаев

приходилось на рак ротоглотки. Второй частой локализацией опухоли являлась гортаноглотка.

В основной группе все пациенты прошли полный курс лучевой терапии. Только трем пациентам был необходим кратковременный перерыв в специальном лечении для стихания реакций слизистых оболочек полости рта и глотки. Ранние лучевые реакции слизистой оболочки 3 степени зафиксирована у 19,7% пациентов. Мукозиты 4 степени не успевали появиться во время курса благодаря сокращению общего времени облучения при использовании разработанного нетрадиционного режима фракционирования дозы. В контрольной группе ее завершили полный курс лучевой терапии 2 пациента из-за выраженных лучевых реакций, не стихающих при использовании противовоспалительного лечения. Мукозит 3 и 4 степени выявлен соответственно в 47,5% и 8% случаев у пациентов контрольной группы. Вынужденных перерывов для лечения лучевой токсичности во время курса лучевой терапии было намного больше в контрольной группе – 35 пациентов со средней продолжительностью перерыва 6,9 дней (от 1 до 12 дней). В обеих группах не было ни одного случая смерти от лучевых осложнений.

Для изучения регрессии опухоли в расчет были взяты все пациенты, кроме 4 пациентов контрольной группы и 7 пациентов основной группы, не завершивших полный курс лучевой

терапии, а также 2 пациентов контрольной группы, умерших ранее срока оценки эффекта. Для анализа локо-регионарных рецидивов и безрецидивной выживаемости были включены только пациенты с полной резорбцией всех опухолевых очагов.

Локо-регионарный контроль опухоли был изучен по данным МРТ и/или КТ с контрастированием, которые выполнялись перед началом лечения и через 1,5 месяца после окончания курса ЛТ.

Лучший результат ( $p < 0,001$ ) был достигнут у пациентов основной группы – 72,7% полной резорбции первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов, по сравнению с 25,2% полных ответов в контрольной группе (рис. 1).

По данным мировой литературы, наиболее резистентными к консервативному противоопухолевому лечению являются метастазы в регионарных лимфатических узлах. В нашем исследовании этот факт был подтвержден при оценке данных 82 пациентов основной группы и 93 пациентов группы контроль, имеющих N1-3 при установлении диагноза.

В группе с нетрадиционным режимом фракционирования дозы излучения преобладали случаи с полным ответом пораженных лимфатических узлов, в то время как в контрольной группе чаще встречались случаи частичного ответа, и в 45% случаев наблюдались стабилизация и прогрессирование опухолевого процесса (рис. 2).

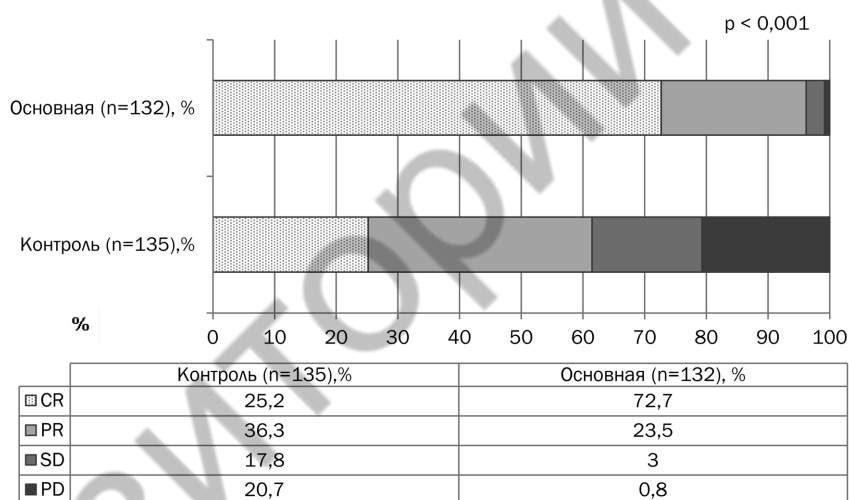


Рис. 1. Регрессия первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов в контрольной и основной группах

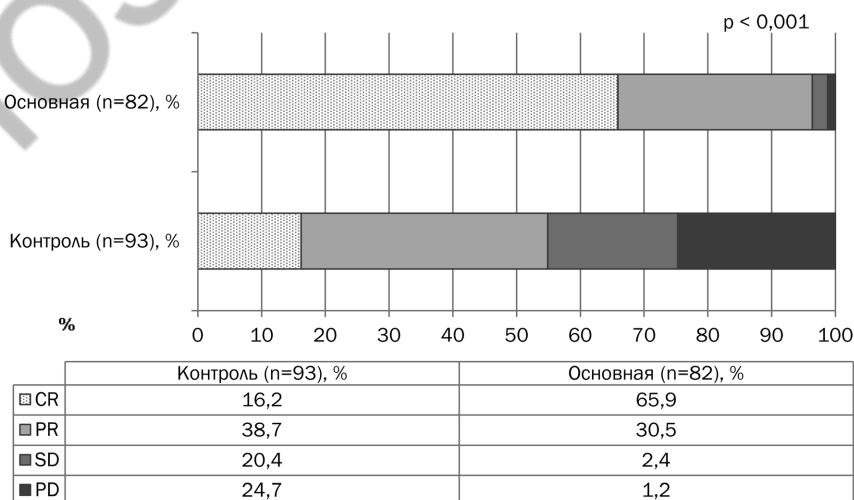


Рис. 2. Регрессия метастатических лимфатических узлов в контрольной и основной группах



Анализ регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов между группами в зависимости от установленной стадии заболевания показал статистически значимые различия с лучшим результатом в группе с применением нетрадиционного режима фракционирования дозы излучения (табл. 2).

рее приводила к полной регрессии опухоли. При конвенциональной лучевой терапии регрессия опухоли происходила в динамике медленнее и значительно реже.

Для анализа локо-регионарных рецидивов были включены 172 пациента с полным ответом опухоли на химиолучевое лечение и с удалением опухоли после химиолучевой

Таблица 2. Непосредственный ответ первичной опухоли и регионарных метастазов на лечение у пациентов с III и IV стадией

Ответ опухоли (первичный очаг и лимфатические узлы)	III стадия, n = 160		p	IV стадия, n = 107		p
	Контрольная группа, n = 88 (100%)	Основная группа, n = 72 (100%)		Контрольная группа, n = 47(100%)	Основная группа, n = 59 (100%)	
Полный ответ (CR)	31 (35,2)	63 (87,5)	< 0,001	3 (6,4)	35 (58,3)	< 0,001
Частичный ответ (PR)	36 (40,9)	7 (9,7)		13 (27,7)	22 (36,7)	
Стабилизация (SD)	11 (12,5)	2 (2,8)		13 (27,7)	2 (3,3)	
Прогрессирование (PD)	10 (11,4)	0		18 (38,3)	1 (1,7)	

Разработанный вариант измененного фракционирования дозы излучения оказался эффективен при всех стадиях опухолевого процесса: 87,5% полных ответов при III стадии и 58,3% – при IV стадии. В контрольной группе у пациентов с III стадией чаще наблюдался частичный ответ – 40,9%, а полная регрессия опухоли зафиксирована у одной трети пациентов. Пациенты с IV стадией чаще выходили на прогрессирование – 38,3%.

Полная резорбция опухолевых очагов отмечалась у подавляющего большинства пациентов при первом контрольном осмотре – у четверти пациентов контрольной группы и у 70% пациентов основной группы. При очередном контрольном осмотре через 3 месяца после окончания лечения еще у 14,8% мужчин контрольной группы и у 6% пациентов основной группы наблюдалось полное исчезновение опухоли, которая при первом осмотре уменьшилась частично (табл. 3).

терапии: 63 пациента контрольной группы и 109 мужчин основной группы.

В контрольной группе локальные рецидивы развились в 16 (25%) случаях, регионарные – в 13 (20%) случаях, а локо-регионарные – у 16 (25%) пациентов. Причем, у 35 пациентов с установленным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов при определении стадии опухолевого процесса возврат болезни в шейных лимфатических узлах зафиксирован в 25 случаях. В 4 случаях регионарное рецидивирование возникло у пациентов с клинически не установленным метастатическим поражением лимфатических узлов (NO) по данным осмотра и различных методов визуализации на момент определения стадии заболевания.

Таблица 3. Распределение пациентов с полным ответом опухоли в динамике

Этап достижения полного ответа (CR)	Контрольная группа, n = 135 (100%)	Основная группа, n = 132 (100%)	p
1 контрольный осмотр	34 (25,2)	95 (71,9)	< 0,001
2 контрольный осмотр	54 (40)	103 (78)	< 0,001
Резекция опухоли	4	2	–
Лимфаденэктомия	9	4	
<b>Всего</b> пациентов с отсутствием опухоли после лечения	63 (46,7)	109 (82,5)	< 0,001

При использовании нетрадиционного режима лучевой терапии зафиксировано меньшее количество рецидивов: у 8 (7%) пациентов выявлены локальные рецидивы и у 7 (6%) пациентов – регионарные. Что касается регионарного метастазирования, то из 62 пациентов с N+ рецидивы возникли у 5 мужчин. В двух случаях регионарный рецидив появился у пациентов с NO на момент установления диагноза. Это еще раз подтверждает наши наблюдения и опыт зарубежных исследователей, что при полном обследовании пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи с применением разнообразных современных методов визуализации существует возможность субклинического метастазирования в регионарном лимфоколлекторе.

В случае остаточной опухоли и отсутствии противопоказаний к радикальному хирургическому лечению выполнялось удаление первичной опухоли и/или шейная лимфодиссекция. Датой полного ответа опухоли на лечение считалась дата установления исчезновения всех опухолевых очагов или дата выполнения хирургического удаления опухоли и/или регионарных метастазов. Продолжали наблюдаться с остаточной опухолью 53,3% пациентов контрольной группы и 17,5% пациентов основной группы.

Для 172 пациентов без остаточной опухоли после химиолучевого лечения была рассчитана безрецидивная выживаемость (БРВ). Медиана наблюдений в контрольной и основной группах составила соответственно 54 и 48 месяцев. Медиана дожития БРВ в основной группе была увеличена на 58 месяцев (p < 0,001). Причем, на более поздних этапах наблюдения пациенты основной группы оставались живы без рецидивов в 2 раза чаще, чем пациенты контрольной группы. Так, одно-, трех- и пятилетние показатели безрецидивной выживаемости соответствовали 51,6%±6, 26,2%±6 и 21,9%±6 в контрольной группе и 93,4%±2, 77,6%±4 и 58,2%±6, соответственно, в группе с нетрадиционным режимом фракционирования (рис. 3).

Таким образом, лучевая терапия с разработанным режимом фракционирования дозы излучения чаще и быст-

Таким образом, существенное влияние на отдаленные результаты химиолучевого лечения пациентов с плоскокле-

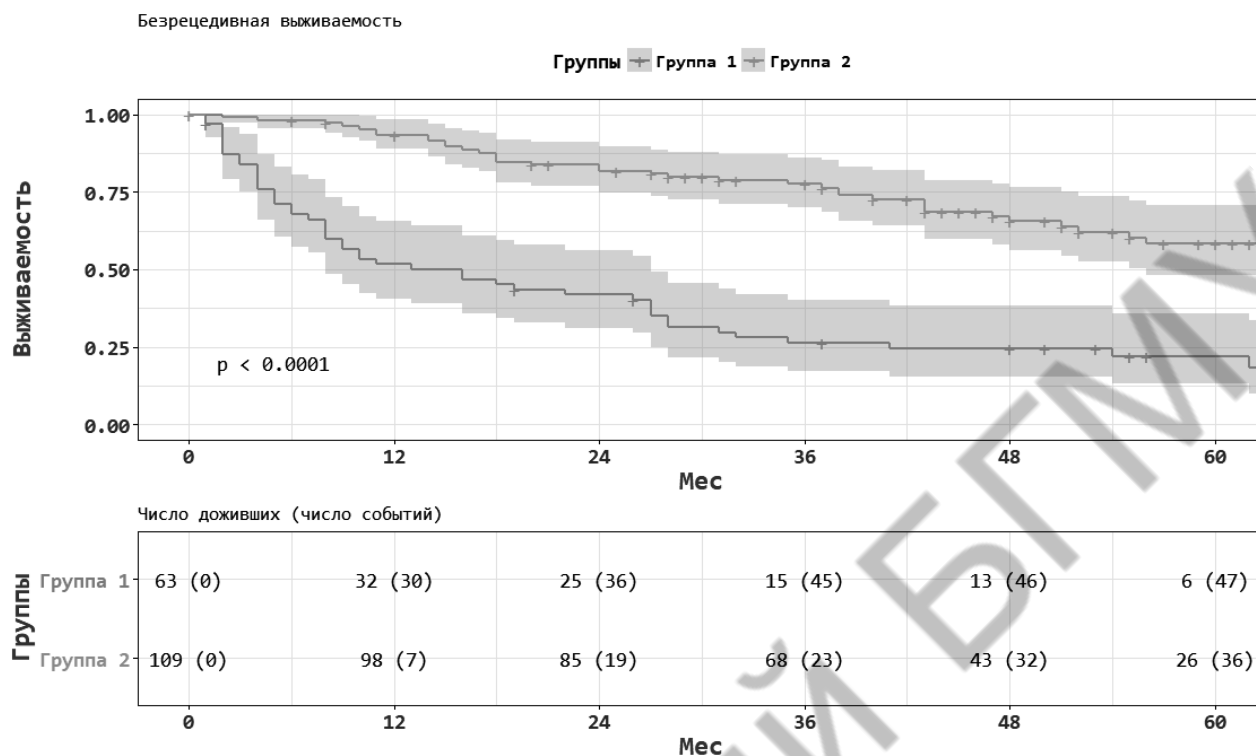


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов основной и контрольной групп исследования

точным раком полости рта, языка и глотки III и IVA, B стадий оказывает лучевая терапия с разработанным нетрадиционным режимом фракционирования дозы излучения, что приводит к снижению рецидивов и увеличению 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов соответственно с  $21,9\% \pm 6$  до  $58,2\% \pm 6$  по сравнению с конвенциональной лучевой терапией.

#### Выводы

1. Низкая эффективность конвенциональной лучевой/химиолучевой терапии местно-распространенного рака органов головы и шеи, частое развитие локо-регионарных рецидивов и высокая смертность от этой патологии явились стимулом для разработки новых методов лучевой терапии как в самостоятельном виде, так и сочетании с химиотерапией.

2. Нами разработан и опробован в клинической практике радиобиологически обоснованный метод химиолучевого лечения с режимом динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом.

3. Данное распределение дозы во времени и пространстве оказалось выполнимо, безопасно и привело к выраженному снижению частоты развития серьезных лучевых реакций и повреждений нормальных тканей и органов.

4. Применение разработанного метода лечения способствует статистически значимому увеличению частоты полных ответов опухоли, снижению локо-регионарных рецидивов, повышению показателей 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта, языка и глотки.

#### Литература

1. IAEA-TECDOC-1588: Transition from 2-D Radiotherapy to 3-D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy / IAEA, VIENNA, 2008. – 61 p.
2. Overgaard J. Improving radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) through a continuous process of biological based clinical trials: A 30 year experience from the Danish head and neck group / JAMA, 2014. – S397, suppl.
3. 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 / Beitler J. J. [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 89. – P. 13-20.
4. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis / Lacas B. [et al.] // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18. – P. 1221-1237.
5. Bourhis J., Overgaard J., Audry H. et al. Hypofractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis / Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 843-854.
6. Overgaard J., Mohanti B. K., Begum N. et al. 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. – Vol. 11. P. 553-560.
7. Lyhne N. M., Primdahl H., Kristensen C. A. et al. The DAHANCA 6 randomized trial: Effect of 6 vs 5 weekly fractions of radiotherapy in patients with glottic squamous cell carcinoma / Radiother Oncol. – 2015. – Vol. 117. P. 91-98.

Поступила 31.05.2019 г.