

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования в лечении рецидивов опухолей головы и шеи — состояние проблемы

К.м.н. А.В. Михайлов^{1,2}, к.м.н. Н.А. Воробьев¹⁻³, д.м.н. В.П. Сокуренок⁴, Н.И. Мартынова¹, Ю.В. Гуцало¹

¹ МИБС—Медицинский Институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»

⁴ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Лечение локальных и регионарных рецидивов рака головы и шеи остается важной проблемой онкологии из-за высокой частоты их развития после комбинированного и комплексного лечения. Хирургическое лечение выполнимо не во всех случаях, химиотерапия имеет невысокую эффективность, а повторное облучение с применением конвенциональных методик характеризуется низкими показателями локального контроля, общей выживаемости и высоким риском развития тяжелых поздних лучевых повреждений. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования хорошо зарекомендовала себя в лечении ряда первичных опухолей на ранних стадиях (рак легких, предстательной железы), а также как паллиативное лечение при метастатическом поражении легких, печени, костей и лимфатических узлов. Данный вид лучевого лечения характеризуется хорошей переносимостью и относительно высокой эффективностью, однако четкие рекомендации по выбору режима фракционирования, суммарной дозы, а также толерантным дозам для нормальных тканей в случае применения стереотаксической лучевой терапии в ранее облученных областях в настоящий момент отсутствуют. В обзоре рассмотрено применение стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования для лечения локальных и регионарных рецидивов рака головы и шеи в ранее облученных областях. **Ключевые слова:** рак головы и шеи, повторное облучение, рецидив, стереотаксическая лучевая терапия, гипофракционирование.

Для цитирования: Михайлов А.В., Воробьев Н.А., Сокуренок В.П. и др. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования в лечении рецидивов опухолей головы и шеи — состояние проблемы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 22–27.

ABSTRACT

Hypofractionated stereotactic radiation therapy in the treatment of recurrent tumors of head and neck — state of the problem

A.V. Mikhailov^{1,2}, N.A. Vorobyov¹⁻³, V.P. Sokurenko⁴, N.I. Martynova¹, Yu.V. Gutsalo¹

¹ Medical Institute named after Berezin Sergey (MIBS), St. Petersburg

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

³ St. Petersburg State University, St. Petersburg

⁴ Russian Scientific Center Of Radiology And Surgical Technologies named after A.M. Granov, St. Petersburg

Treatment of local and regional relapses of head and neck cancer remains an important problem because of the high frequency of their development after combined and complex treatment. Surgical treatment is possible not in all cases, chemotherapy is characterized by low cure rates, and reirradiation with the use of conventional methods provides low rates of local control, overall survival and a high risk of developing severe late radiation toxicity. Hypofractionated stereotactic radiation therapy is effective in the treatment of primary tumors in the early stages (lung cancer, prostate cancer), as well as in the palliative treatment for metastatic tumors of the lungs, liver, bones and lymph nodes. This type of radiation treatment is characterized by good tolerability and relatively high efficacy, but there are currently no clear recommendations for choosing a fractionation regimen, prescription of a total dose, and tolerant doses for normal tissues in the case of stereotactic radiation therapy in previously irradiated regions. Current experience in hypofractionated stereotactic radiation therapy for the treatment of local and regional recurrences of head and neck cancer in previously irradiated areas is presented in this review.

Key words: head and neck cancer, reirradiation, recurrence, stereotactic radiotherapy, hypofractionation.

For citation: Mikhailov A.V., Vorobyov N.A., Sokurenko V.P. et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy in the treatment of recurrent tumors of head and neck — state of the problem // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 22–27.

ВВЕДЕНИЕ

После успешного радикального лечения местно-распространенных форм рака головы и шеи, локорегионарные рецидивы развиваются более чем у 30% пациентов [1]. Оптимальным методом лечения пациентов с рецидивом рака головы и шеи является хирургический, обеспечивающий 36% двухлетнюю безрецидивную и 39% пятилетнюю общую выживаемость, однако прооперировать удается не более 20% больных из-за выраженных постлучевых изменений мягких тканей шеи, близости рецидивной опухоли к магистральным сосудам и тяжелой сопутствующей патологии [2–4].

Ответ на системное лечение (химиотерапия, таргетная терапия) достигается у 15–25% больных, а медиана безрецидивной и общей выживаемости составляет 5,6 и 10,5 мес. соответственно [5].

До появления высокоточных методов облучения пациенты с неоперабельными рецидивами опухолей головы и шеи подвергались повторной лучевой терапии в режиме обычного фракционирования с применением методик двухмерного и трехмерного планирования, суммарная доза при использовании которых редко превышала 50 Гр. Основным недостатком применения повторной конвенциональной радиотерапии является поздняя лучевая токсичность III–IV степени, которая развивается более чем у 30% пациентов [6]. По литературным данным, после проведения повторной конвенциональной лучевой терапии конкурентно с химиотерапией прогрессирование заболевания становилось причиной смерти у 90% пациентов. Около 10% пациентов умирали от осложнений, связанных с лечением, а общая пятилетняя выживаемость не превышала 6% [7].

Эти неутешительные данные указывают на необходимость поиска новых путей лечения данной категории больных, и один из них — конформные методики лучевой терапии с эскалацией суммарной дозы для улучшения показателей локального контроля и общей выживаемости без снижения качества жизни пациентов.

Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) в режиме гиподифракционирования является современным методом радиотерапии, при котором в область мишени подводятся высокие дозы ионизирующего излучения (более 3 Гр за фракцию) за небольшое количество фракций (от 2 до 5) [8]. Лечение и процесс подготовки к нему осуществляется с использованием специальных фиксирующих устройств (подголовники, маски из термопластичного материала, вакуумные матрасы), методик дозиметрического планирования высокой конформности (IMRT — модулированная по интенсивности лучевая терапия, VMAT — объемно-модулированная терапия арками), с контролем лечебного положения с помощью рентгеновской визуализации на современных линейных ускорителях, что позволяет обеспечить требуемую точность облучения.

К достоинствам СЛТ в режиме гиподифракционирования относятся более короткий в сравнении со стандартным фракционированием курс лечения, высокая биологически эффективная доза, меньшее количество фракций, что повышает эффективность лечения за счет снижения влияния феномена репопуляции опухоли и в ряде случаев позволяет получить удовлетворительные результаты при облучении радиорезистентных опухолей [9]. Это позволяет рассматривать стереотаксическое облучение как один из методов лечения больных с рецидивами рака головы и шеи.

ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ В ПЕРВИЧНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Применение высоких разовых доз изучалось с 1980-х годов. Так, в 1982 г. Weissberg et al. опубликованы результаты проспективного исследования, проведенного на базе Йельского университета, где лучевая терапия с использованием высоких разовых доз применялась с паллиативной целью в лечении злокачественных новообразований головы и шеи с 1973 г. Пациенты рандомизировались в две группы. Больные первой группы облучались в разовой дозе 2 Гр до суммарной дозы 60–70 Гр в течение 6–7 нед., второй группы — 4 Гр до суммарной дозы 44 Гр в течение 2–3-х недель. Лечение проводилось с использованием тормозного излучения с энергией фотонов 2–6 мВ. Большинство пациентов (94% и 88% в первой и второй группах соответственно) имели T4 стадию заболевания. Обе группы характеризовались сопоставимой переносимостью и эффективностью. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 10% в обеих группах [10].

В литературе описана методика «quad shot» (англ. — «четыре выстрела»), использовавшаяся с паллиативной целью у больных с местно-распространенным процессом в области головы и шеи. Применялся следующий режим фракционирования: 14 Гр за 4 фракции, 2 р./день с интервалом 6 часов. Далее этот режим повторяли с 4-недельными интервалами для дальнейших двух курсов [11]. При этом отмечалась минимальная токсичность и улучшение качества жизни. Объективный ответ на лучевую терапию составил 53%, а у 23% пациентов была достигнута стабилизация процесса. Медиана общей выживаемости составила 5,7 мес., медиана беспрогрессивной выживаемости — 3,1 мес.

О хорошей переносимости лучевой терапии в режиме гиподифракционирования свидетельствуют и результаты, опубликованные в 1990 г. Ang et al. В работе сообщалось о безопасности и эффективности использования разовой дозы от 5 Гр и выше у пациентов с меланомой головы и шеи. Разовая доза (6 Гр × 5 фракций) была выбрана на основе радиобиологических особенностей меланомы. У данных пациентов наблюдались высокие показатели локального контроля без какой-либо значимой поздней лучевой токсичности [12].

С развитием технических возможностей дистанционной лучевой терапии были предприняты попытки применения стереотаксического облучения в высокой разовой дозе в качестве локальной добавки (буста) у пациентов с назофарингеальным раком после курса лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования до суммарной дозы 66 Гр [13]. Через 4–6 нед. после завершения курса облучения в режиме обычного фракционирования проводилось однократное подведение дозы от 7 до 15 Гр на область носоглотки. По результатам исследования отмечены хорошие показатели локального контроля (100% трехлетний локальный контроль) на фоне удовлетворительной переносимости и приемлемой частоты развития поздних лучевых повреждений. В исследование было включено 45 больных, лучевая токсичность проявилась в виде неврита черепных нервов у 4-х пациентов, постлучевой ретинопатии — у 1 пациента и бессимптомного радионекроза в височной доле — у 3 пациентов.

Al-Mamgani et al. приводят результаты стереотаксического гиподифракционного облучения в качестве локальной добавки после курса дистанционной лучевой терапии в режиме обычного фракционирования у пациентов

с плоскоклеточным раком ротоглотки и полости рта, которым традиционно применялся буст при помощи контактной или внутритканевой брахитерапии [14]. После достижения суммарной дозы в режиме стандартного фракционирования проводилось локальное облучение первичной опухоли в разовой дозе 5,5 Гр до суммарной дозы 16,5 Гр (за 3 фракции). Двухлетние показатели локального контроля, безрецидивной и общей выживаемости составили 86, 80 и 82% соответственно. Перерывов в лечении не зарегистрировано, ранней лучевой токсичности IV степени и выше не отмечено. Поздняя лучевая токсичность при двухлетнем периоде наблюдения развилась у 28% больных. Авторы сделали заключение о высокой эффективности и безопасности стереотаксического облучения в качестве локальной добавки в сравнении с брахитерапией.

Положительный опыт применения СЛТ при первичном лечении рака головы и шеи по критериям онкологической эффективности и безопасности положил начало исследованиям применения данного метода при повторном облучении пациентов с рецидивами злокачественных опухолей головы и шеи.

ПОВТОРНОЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Наиболее опасными осложнениями лучевой терапии являются необратимые повреждения центральной нервной системы. Сложность облучения области головы и шеи заключается в близком расположении от облучаемых

объемов таких критических структур, как ствол головного мозга, спинной мозг, зрительные нервы, улитка, слуховой нерв, повреждение которых приводит к фатальным последствиям либо значительно ухудшает качество жизни больных [15]. В настоящий момент четкие рекомендации по формированию радиотерапевтических объемов и предписание доз при повторной лучевой терапии отсутствуют, также окончательно не решен вопрос о толерантных дозах для нормальных тканей при повторном облучении [6].

Многие авторы указывают на значение средств медицинской визуализации в формировании радиотерапевтических объемов. Показана значительная роль позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ, ПЭТ-КТ) с глюкозой в определении границ рецидивной опухоли на фоне постлучевых изменений тканей [16]. Deantonio et al. в своем исследовании показали, что макроскопический объем опухоли (Gross Tumor Volume — GTV), сформированный по данным ПЭТ (GTV-PET), был меньше, чем GTV, сформированный по данным КТ (GTV-CT): 17,2 см³ против 20,0 см³, что не было статистически достоверным ($p=0,2$). Однако клинический объем мишени, сформированный на основании обоих методов визуализации, был достоверно больше, чем определенный только по данным компьютерной томографии, за счет более точного определения границ рецидивной опухоли на фоне постлучевых изменений окружающих тканей [17].

Выбор режима фракционирования и предписание суммарных доз зависят от толерантных доз для окружа-

Таблица 1. Формирование радиотерапевтических объемов при повторном стереотаксическом облучении рецидивов рака головы и шеи

Медицинский центр	Количество пациентов	СТV	РТV	Исключение РТV из критических структур	Отступ от критических структур (PRV)
OCC	80–100	нет	3 мм	нет	да
UHSCC	50	3 мм	2 мм	SC, BS, ON	да
MC	200	0–10 мм	2–3 мм	нет	да
TCI	30	нет	2,5–3 мм	BS, ON, SC, BP, глаз	да
UCSF	30	3 мм	2 мм	Сонная артерия, пищевод, гортань, головной мозг, BS, ON, OC	да
HFHS	60	2 мм	2 мм	Сонная артерия, BS, ON, OC	нет
COL	>200	3 мм	1 мм	SC	нет
GLCCC	>700	Анизотропный	Анизотропный	Структуры ЦНС	да
HU	200	1–3 мм	нет	Сонная артерия	нет
KU	50	нет	1–2 мм	ON	нет
SU	30	нет	1–2 мм	TL, ON, OC	да
MDACC	60	Анизотропный	2–3 мм	ON, OC, BS, SC	да
UPCI	400	нет	2–5 мм	BS, ON, OC, головной мозг, кожа	да
HKUCC	145	1 мм	2 мм	BS, SC, ON, OC, BP	да
MSKCC	50	нет	3 мм	BS, SC, ON, OC, головной мозг	нет

Примечание. Медицинские центры: The Sunnybrook Odette Cancer Centre of the University of Toronto (OCC; Toronto, ON, Canada), University Hospitals Seidman Cancer Centre (UHSCC; Cleveland, OH, USA), University of Pittsburgh Cancer Institute (UPCI; Pittsburgh, PA, USA), Taussig Cancer Institute – Cleveland Clinic (TCI; Cleveland, OH, USA), University of California, San Francisco (UCSF; San Francisco, CA, USA), Henry Ford Health System (HFHS; Detroit, MI, USA), Center Oscar Lambret (COL; Lille, France), Hacettepe University (HU; Ankara, Turkey), Kyoto Prefectural University of Medicine (Kyoto, Japan, KU), Stanford University (SU; Stanford, CA, USA), University of Texas MD Anderson Cancer Centre (UT-MDACC; Houston, TX, USA), The University of Hong Kong (HKUCC; Hong Kong, China), Mayo Clinic (MC; Rochester, MN, USA), Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Centre (GLCCC; Washington, DC, USA), The Memorial Sloan – Kettering Cancer Centre (MSKCC; New York, NY, USA).

Критические структуры: SC – спинной мозг, BS – ствол мозга, OC – перекрест зрительных нервов, ON – зрительный нерв, BP – плечевое сплетение, TL – височная доля

Таблица 2. Предписанные дозы и режим фракционирования

Медицинский центр	Методика облучения	Суммарная доза/число фракций	Биологически эквивалентная доза BED10 (Гр ₁₀)	Предписание покрытия	Перерыв между фракциями, дней	Превышение предписанной дозы в PTV
OCC	IMRT, VMAT	40–50 Гр/5	72–100	PTV, V100=95%	2	107%<8%
UHSCC	VMAT, Cyber Knife	40 Гр/5	72	70–80% изодоза	0	нет
MC	IMRT, VMAT, Gamma Knife, тяжелые ионы	12–22 Гр/1 40–50 Гр/5	26,4–70,4 72–100	D95 98%	1	Допустимо любое превышение
TCI	IMRT, VMAT	40–45 Гр/5	72–85,5	80–90% изодоза	1–2	110%
UCSF	Cyber Knife	40 Гр/5	72	67–70% изодоза	1	140%
HFHS	IMRT, VMAT	30Гр/5	48	80–90% изодоза	1	110%
COL	Cyber Knife	36Гр/6	57,6	85% изодоза	1	нет
GLCCC	IMRT, VMAT, Cyber Knife, тяжелые ионы	21–22 Гр/1 24–25 Гр/2 24–27 Гр/3 24–30 Гр/4 35–50 Гр/5	65,1–70,4 52,8–56,3 43,2–51,3 38,4–52,5 59,5–100	PTV, V100 95%	1	120%
HU	IMRT, Cyber Knife	30–50 Гр/5	48–100	PTV V95 100%	1	нет
KU	Cyber Knife	30–36 Гр/5	48–57,6	D95%	0	135%
SU	Cyber Knife	35 Гр/5	59,5	PTV V95 100%	1	120%
MDACC	IMRT, VMAT, Gamma Knife	40–47,5 Гр/5	72–92,6	90–98% изодоза	1–2	нет
UPCI	IMRT, VMAT, Cyber Knife	40–50 Гр/5	72–100	80–90% изодоза	1	120%
HKUCC	IMRT, VMAT	25–30 Гр/5	37,5–48	PTV V95 100%	0	120%
MSKCC	IMRT, тяжелые ионы	24 Гр/1 24 или 27 Гр/3 25 или 30 Гр/5	81,6 43,2–51,3 37,5–48	PTV, V95 100%	1	110%

Примечание. Медицинские центры: *The Sunnybrook Odette Cancer Centre of the University of Toronto (OCC; Toronto, ON, Canada), University Hospitals Seidman Cancer Centre (UHSCC; Cleveland, OH, USA), University of Pittsburgh Cancer Institute (UPCI; Pittsburgh, PA, USA), Taussig Cancer Institute — Cleveland Clinic (TCI; Cleveland, OH, USA), University of California, San Francisco (UCSF; San Francisco, CA, USA), Henry Ford Health System (HFHS; Detroit, MI, USA), Center Oscar Lambret (COL; Lille, France), Hacettepe University (HU; Ankara, Turkey), Kyoto Prefectural University of Medicine (Kyoto, Japan, KU), Stanford University (SU; Stanford, CA, USA), University of Texas MD Anderson Cancer Centre (UT-MDACC; Houston, TX, USA), The University of Hong Kong (HKUCC; Hong Kong, China), Mayo Clinic (MC; Rochester, MN, USA), Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Centre (GLCCC; Washington, DC, USA), The Memorial Sloan — Kettering Cancer Centre (MSKCC; New York, NY, USA).*

Методики облучения: *Cyber Knife — «Кибер-нож», Gamma Knife — «Гамма-нож», IMRT — радиационная терапия модулированной интенсивности, VMAT — объемно модулированное облучение (RapidArc)*

ющих нормальных тканей и основываются на знаниях о радиобиологии опухолей. При первичном и повторном облучении наиболее часто применяются разовые дозы 6–9 Гр, суммарные — 30–54 Гр, число фракций варьирует от 2 до 7 [15, 18].

В крупнейших онкологических клиниках США, Европы и Японии накоплен определенный опыт применения СЛТ в режиме гиподифракционирования при повторном облучении области головы и шеи [19]. Международным консорциумом по стереотаксической лучевой терапии проведено обобщение опыта ведущих мировых онкологических клиник, результаты этого исследования опубликованы в 2017 г. Данные по формированию радиотерапевтических объемов в различных клиниках приведены в таблице 1. Следует отметить относительно небольшое количество наблюдений и существенные различия в подходах к формированию облучаемого объема среди центров, предоставивших данные. В большинстве случаев отступы для формирования клинического объема мишени (CTV)

и планируемого лечебного объема (PTV) небольшие, от 1 до 3 мм, что обусловлено высокой точностью подведения дозы на используемом оборудовании для реализации лучевой терапии. В некоторых клиниках приоритетно соблюдение толерантных доз для нормальных тканей, тогда как в других — покрытие мишени дозой.

В таблице 2 приведены данные вышеуказанных клиник по предписанию суммарной дозы, режиму фракционирования и техническим средствам реализации лучевой терапии. Наиболее распространенными являются курсы лучевой терапии, включающие от 5 до 6 сеансов облучения с подведением суммарной дозы 35–50 Гр, что биологически эквивалентно 48–100 Гр для коэффициента $\alpha/\beta=10$ Гр. В ряде центров облучение проводилось ежедневно, в других — через день или через два дня. Необходимо отметить различия в подходе к градиентному планированию. В центрах, использовавших системы «Кибер-нож», было разрешено превышение предписанной дозы в мишени до 135%, тогда как в других клиниках, проводящих облучение на линейных

Таблица 3. Обобщенные дозные ограничения для нормальных тканей при повторном облучении

Орган риска	1 фракция	3 фракции	5 фракций
Спинальный мозг	D_{max} 8–18 Гр $V_{10} < 0,25 \text{ см}^3$	D_{max} 22–23 Гр $V_{18} < 0,25 \text{ см}^3$	D_{max} 10–20 Гр
Головной мозг	D_{max} 10 Гр	–	D_{max} 10–25 Гр
Плечевое сплетение	D_{max} 10–16 Гр $V_{14,4} < 3 \text{ см}^3$	D_{max} 23 Гр $V_{22,5} < 3 \text{ см}^3$	D_{max} 20–32 Гр $V_{14,4} < 3 \text{ см}^3$
Ствол мозга	D_{max} 10–15 Гр $V_{10} < 1 \text{ см}^3$	D_{max} 23 Гр $V_{18} < 1 \text{ см}^3$	D_{max} 9–15 Гр
Сонные артерии	D_{max} 10 Гр	–	D_{max} 15–34 Гр <50% органа получает предписанную дозу
Улитка	D_{max} 12 Гр	D_{max} 24 Гр	D_{max} 20–27,5 Гр
Евстахиева труба	–	–	D_{max} 20–25 Гр
Околоушные слюнные железы	–	–	D_{max} 20–25 Гр
Пищевод	D_{max} 10 Гр	–	D_{max} 20–25 Гр
Зрительные нервы	D_{max} 8–10 Гр $V_8 < 2 \text{ см}^3$	D_{max} 19,5 Гр $V_{15} < 0,2 \text{ см}^3$	D_{max} 10–12 Гр

Примечание. D_{max} — максимальная доза

Таблица 4. Частота развития поздних осложнений стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования при первичном и повторном облучении области головы и шеи

Вид осложнения	Частота при первичной СЛТ, %	Частота при повторной СЛТ, %
Кровотечение из сонной артерии	1–20	3–20
Хронические язвы	1–20	5–25
Геморрагический мукозит	3–20	1–20
Свищи	5–20	5–20
Остеорадионекроз	2–20	2–50
Некроз мягких тканей	2–2	2–30
Дисфагия	3–20%	1–50

ускорителях с многолепестковыми коллиматорами, предписывалось гомогенное покрытие лечебного объема с превышением дозы не более чем на 10–20%.

В таблице 3 приведены толерантные дозы для нормальных тканей при повторном облучении в режиме гипофракционирования, которыми руководствовались в клиниках, принявших участие в опросном исследовании. Эти дозы отражают обобщенные значения и не носят рекомендательного характера. Принятие решения остается за лечащим врачом в зависимости от конкретной клинической ситуации, дозы, полученной тем или иным органом при первичном облучении, а также периода времени, прошедшего между курсами лучевой терапии.

В таблице 4 приведены данные по частоте развития поздних лучевых осложнений, представленные клиниками, принявшими участие в обобщении опыта повторного стереотаксического облучения [20].

При повторном облучении даже при соблюдении рассмотренных выше предельно допустимых доз отмечается практически двукратное повышение частоты развития та-

ких осложнений, как остеорадионекроз, дисфагия, некроз мягких тканей. Следует отметить, что частота развития фатального кровотечения из сонной артерии, лучевых язв, геморрагического мукозита и формирования свищей существенно не отличается от таковой при первичном облучении. Авторы сходятся во мнении, что риск развития кровотечения из сонной артерии зависит не от объема опухоли, ответа на лечение и интервала времени между курсами облучения, а от степени охвата стенки сосуда опухолью. Выявлена корреляция между частотой развития кровотечений и охватом опухолью более 180° окружности сосудистой стенки. В таблице 4 приведено сравнение частоты поздних осложнений лучевой терапии в режиме гипофракционирования при первичном и повторном облучении области головы и шеи.

СОЧЕТАНИЕ ПОВТОРНОГО СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ С СИСТЕМНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ

Одним из способов преодоления радиорезистентности рецидивной опухоли является применение системного компонента одновременно с локальным облучением. Поскольку эффективные классические цитостатики, как правило, уже были применены при лечении первичной опухоли, методом выбора становится таргетная терапия. Одним из наиболее изученных таргетных препаратов, применяемых при плоскоклеточном раке головы и шеи, является цетуксимаб [20]. Особого внимания заслуживают рандомизированные исследования, проведенные коллективом Института рака Питтсбургского университета. В своем исследовании Heron et al. рандомизировали больных в группы СЛТ в режиме гипофракционирования ($n=35$) и комбинации СЛТ с еженедельным введением цетуксимаба ($n=35$). Полный ответ получен у 34,3% пациентов, которым была выполнена только СЛТ, и у 45,7% больных, которым проводилось комбинированное лечение с цетуксимабом. Однолетний и двухлетний локальный контроль составил 53,8% и 33,6% для пациентов только с СЛТ, и 78,6% и 49,2% соответственно для пациентов, подвергшихся комбинированному лечению ($p=0,009$). Однолетняя и двухлетняя общая выживаемость составили 52,7% и 21,1% для пациентов, получавших только СЛТ, и 66% и 53,5% — для пациентов, получавших комбинированное лечение соответственно ($p=0,31$) [21].

Результаты этой работы использовались в качестве обоснования для открытия второй фазы исследования повторного облучения рецидивных опухолей головы и шеи с помощью СЛТ конкурентно с цетуксимабом. В данном исследовании 50 пациентов получили цетуксимаб (400 мг/м^2 на 7-й день и 240 мг/м^2 в дни с 1-го по 8-й) конкурентно с повторной СЛТ в суммарной дозе 40–44 Гр за 5 фракций. Медиана наблюдения составила 18 мес. Среди выживших к данному сроку наблюдения пациентов однолетняя выживаемость до локального прогрессирования составила 60%, локорегионарного — 37%, отдаленного — 71%. Годичная общая выживаемость для всех пациентов, включенных в исследование, составила 40%. Отмечена хорошая переносимость лечения с частотой развития поздних лучевых осложнений III степени и выше у 6% больных [22]. Авторы пришли к заключению о возможности безопасного и эффективного применения данного режима при паллиативном лечении у больных с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования как при самостоятельном применении, так и в комбинации с системными агентами, представляется эффективным и относительно безопасным способом лечения больных с рецидивами рака головы и шеи. Анализ накопленного к настоящему моменту опыта применения данного метода выявляет гетерогенность исследованных групп больных по подходам к формированию объемов облучения, а также предписанию разовых и суммарных доз, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований влияния данных параметров на эффективность лечения, частоту и характер наблюдаемых осложнений.

Литература

1. Patel P. R., Salama J. K. Reirradiation for recurrent head and neck cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012. Vol. 12. P.1177–1189.
2. McDonald M.W., Lawson J., Garg M.K. et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80. P.1292–1298.
3. Сокуренок В.П., Михайлов А.В., Воробьев Н.А. и др. Возможности повторной лучевой терапии больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи // *Лучевая диагностика и терапия.* 2017. Т.8. Вып. 1. С.82–87 [Sokurenko V.P., Mihaylov A. V., Vorobyov N. A. i dr. Vozmozhnosti povtornoy luchevoj terapii bolnyh s recidivom plaskokletochnogo raka golovy i shei // *Luhevaya diagnostika i terapiya.* 2017. T.8. Vyp. 1. S. 82–87 (in Russian)].
4. Goodwin W. J. Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? // *Laryngoscope.* 2000. Vol. 110. Suppl. 93. P.1–18.
5. Clavel M., Vermorken J.B., Cognetti F. et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous

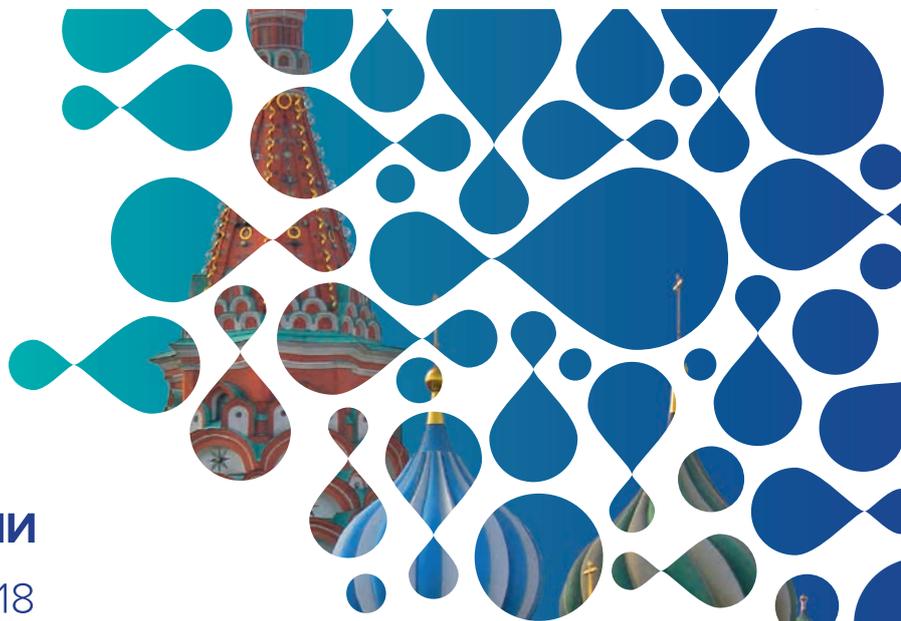
- cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group // *Ann. Oncol.* 1994/ Vol. 5. P.521–526.
6. Stojan P., Corry J., Eisbruch A. et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate // *Head Neck.* 2015. Vol. 37. P.134–150.
 7. Spencer S. A., Harris J., Wheeler R.H. et al. RTOG 96–10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51. P.1299–1304.
 8. Le Q. T., Tate D., Koong A. et al. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56. P.1046–1054.
 9. Timmerman R.D., Herman J., Cho L.C. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P.2847–2854.
 10. Weissberg J. B., Son Y. H., Percarpio B., Fischer J. J. Randomized trial of conventional versus high fractional dose radiation therapy in the treatment of advanced head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982. Vol. 8. P.179–185.
 11. Corry J., Peters L. J., Costa I. D. et al. The 'QUAD SHOT' – a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer // *Radiother Oncol.* 2005. Vol. 77. P.137–142.
 12. Ang K. K., Byers R. M., Peters L. J. et al. Regional radiotherapy as adjuvant treatment for head and neck malignant melanoma. Preliminary results // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1990. Vol. 116. P.169–172.
 13. Le Q. T., Tate D., Koong A. et al. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56. P.1046–1054.
 14. Al-Mangani A., Tans L., Teguh D.N., van Rooij P. et al. Stereotactic body radiotherapy: a promising treatment option for the boost of oropharyngeal cancers not suitable for brachytherapy: a single-institutional experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 82. P.1494–1500.
 15. Roh K. W., Jang J. S., Kim M. S. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74. P.1348–1355.
 16. Moule R. N., Kayani I., Moinuddin S. A. et al. The potential advantages of (18) FDG PET/CT-based target volume delineation in radiotherapy planning of head and neck cancer // *Radiother. Oncol.* 2010. Vol. 97. P.189–193.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



ПЕРВЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

Москва / 23-28 сентября / 2018



Организаторы



Технический организатор



По вопросам участия обращайтесь: Юлия Пешкова, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 146

www.forum-forlife.ru