

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-5-12

УДК: 617.51/53-006.61-08-059

Для цитирования: Шарабура Т.М., Важенин А.В., Гузь А.О., Захаров А.С., Ложков А.А., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Збицкая М.А. Обеспечение локо-регионарного контроля при комбинированном лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 5–12. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-5-12

For citation: Sharabura T.M., Vazhenin A.V., Guz A.O., Zakharov A.S., Lozhkov A.A., Davydova O.N., Pimenova M.M., Zbitskaya M.A. The importance of achieving local control in patients with squamous cell head and neck cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 5–12. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-5-12

## ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛОКО-РЕГИОНАРНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

**Т.М. Шарабура<sup>1,2</sup>, А.В. Важенин<sup>1,2</sup>, А.О. Гузь<sup>1,2</sup>, А.С. Захаров<sup>1,2</sup>, А.А. Ложков<sup>1</sup>,  
О.Н. Давыдова<sup>1</sup>, М.М. Пименова<sup>1,2</sup>, М.А. Збицкая<sup>1</sup>**

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия<sup>1</sup>  
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: tatyana1612@yandex.ru<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия<sup>2</sup>  
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64<sup>2</sup>

### Аннотация

Обеспечение локо-регионарного контроля у пациентов с местнораспространенным, резектабельным плоскоклеточным раком головы и шеи является актуальной проблемой. Послеоперационная лучевая терапия с одновременной химиотерапией позволила улучшить результаты операции, но оказалась и более токсичной. Анализ результатов в зависимости от факторов риска ( $pT_{3-4}$ ,  $N_+$ , экстракапсулярное распространение, сосудистая и периневральная инвазия, положительный край резекции) позволил выделить пациентов высокого и промежуточного риска с наибольшим выигрышем от более агрессивного лечения. Избирательное подведение различных суммарных доз в зависимости от риска рецидива с применением современных технологий лучевой терапии, в частности 3-D конформной и лучевой терапии с модуляцией интенсивности, – еще один путь к более эффективному и менее токсичному лечению. Представлены результаты комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией 74 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи III–IVa стадии. Проведен анализ современного состояния проблемы обеспечения локального контроля с оценкой факторов риска для дифференцированного подведения суммарных доз. Оптимизация послеоперационной лучевой терапии по объему и дозам основана на идентификации клинических объемов различного риска, что, в свою очередь, возможно при мультидисциплинарном подходе с участием хирурга, морфолога, рентгенолога, радиотерапевта и медицинского физика.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак головы и шеи, послеоперационная лучевая терапия, локо-регионарный контроль, факторы риска рецидива.

Большинство пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи имеют на момент обращения местнораспространенный опухолевый процесс, что определяет сложности выбора радикального метода лечения и высокий риск неудач. Продемонстрированы преимущества многокомпонентного комбинированного лечения над лучевым и хирургическим [1]. Первоначально была принята тактика комбинированного лечения с предоперационным облучением. Ограничение дозы облучения и риск послеоперационных осложнений послужили

основанием для поиска иного подхода. В 1999 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования RTOG 73–03, убедительно продемонстрировавшего преимущества послеоперационного облучения над дооперационным [2]. Два крупных ретроспективных анализа базы данных SEER, включавших 5297 [3] и 8795 [4] пациентов с опухолями головы и шеи, показали улучшение не только результатов локального контроля, но и общей выживаемости (ОВ) за счет проведения послеоперационной лучевой терапии

Таблица 1

## Характеристика пациентов

| Фактор риска                | Частота рецидивов | p    |
|-----------------------------|-------------------|------|
| Локализация опухоли         |                   |      |
| Гортань                     | 16/54 (30 %)      | 0,3  |
| Слизистая полости рта       | 8/20 (40 %)       |      |
| Распространенность процесса |                   |      |
| T <sub>3</sub>              | 9/19 (47 %)       | 0,2  |
| T <sub>4</sub>              | 15/55 (27 %)      |      |
| N <sub>0</sub>              | 11/40 (28 %)      | 0,3  |
| N <sub>1</sub>              | 6/14 (43 %)       |      |
| N <sub>2</sub>              | 7/20 (35 %)       |      |
| Степень дифференцировки     |                   |      |
| I                           | 10/36 (28 %)      | 0,08 |
| II                          | 8/29 (28 %)       |      |
| III                         | 6/9 (67 %)        |      |
| Факторы риска               |                   |      |
| Есть                        | 9/15 (60 %)       | 0,09 |
| Нет                         | 15/59 (25 %)      |      |
| Интервал О–ПОЛТ             |                   |      |
| ≤ 30 дней                   | 8/15 (53 %)       | 0,03 |
| ≥ 30 дней                   | 16/59 (27 %)      |      |
| Суммарная доза ЛТ           |                   |      |
| ≤ 50 Гр                     | 2/12 (17 %)       | 0,7  |
| 50 Гр                       | 17/49 (35 %)      |      |
| ≥ 60 Гр                     | 5/13 (39 %)       |      |
| Адъювантная ЛТ              |                   |      |
| С ХТ                        | 4/14 (29 %)       | 0,8  |
| Без ХТ                      | 20/60 (30 %)      |      |

(ПОЛТ). В исследованиях RTOG 95–01 и EORTC 22931 удалось улучшить результаты ПОЛТ за счет одновременной химиотерапии с цисплатином [5, 6]. Важным итогом этих исследований явилось определение факторов риска рецидива (pT<sub>3-4</sub>, N<sub>+</sub>, экстракапсулярное распространение, сосудистая и периневральная инвазия, положительный край резекции) и пациентов высокого и промежуточного риска с наибольшим выигрышем от более агрессивного лечения.

Несмотря на достигнутые успехи, проблема обеспечения локо-регионарного контроля не теряет актуальности. В России средний показатель летальности в течение года среди пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи остается на уровне 30 % и выше. В отечественной практике многие годы применялось комбинированное лечение с дооперационным облучением. Несмотря на то, что российские стандарты лечения плоскоклеточного рака (ПКР) головы и шеи пока не определены, все больше специалистов отдают предпочтение послеоперационному облучению.

**Цель исследования** заключалась в изучении результатов комбинированного лечения с послеоперационной ЛТ пациентов с ПКР головы и шеи

для оценки факторов, определяющих эффективность на этапах многокомпонентного лечения.

### Материал и методы

В Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере с 2011 по 2014 г. комбинированное лечение с послеоперационной лучевой или химиолучевой терапией проведено 115 пациентам с ПКР гортани и слизистой оболочки ротовой полости III–IVA (T<sub>3-4</sub>, N<sub>0-2</sub>, M<sub>0</sub>) стадии. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 74 пациентов (табл. 1). Средний возраст – 56,7 ± 8,4 года. Все пациенты были оперированы. Кроме удаления первичной опухоли, операция включала селективную регионарную лимфодиссекцию 2–3-го уровней и 1, 4 и 5-го уровней при наличии показаний. Среднее количество удаленных и исследованных лимфатических узлов составило 11,0 ± 7,5 (от 2 до 33). Морфологическое исследование включало оценку параметров опухоли, состояние края резекции, количество удаленных и пораженных лимфатических узлов, наличие периневральной (ПНИ), лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) и экстракапсулярного распространения (ЭКР). Всем больным проводилась ПОЛТ на зоны регионарного метастазирования (лимфа-

Таблица 2

## Частота локо-регионарных рецидивов в зависимости от различных факторов

| Фактор риска                                                                                          | Частота рецидивов |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Локализация опухоли                                                                                   |                   |
| Гортань                                                                                               | 54 (73 %)         |
| Слизистая ротовой полости                                                                             | 20 (27 %)         |
| Пол                                                                                                   |                   |
| Муж.                                                                                                  | 64 (86 %)         |
| Жен.                                                                                                  | 10 (14 %)         |
| Возраст                                                                                               |                   |
| ≤50                                                                                                   | 11 (15 %)         |
| 51–70                                                                                                 | 61 (82 %)         |
| ≥ 70                                                                                                  | 2 (3 %)           |
| Стадия процесса                                                                                       |                   |
| III (T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub> )                                                 | 10 (14 %)         |
| IVA (T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>4a</sub> N <sub>0-2</sub> M <sub>0</sub> ) | 64 (86 %)         |
| Критерий pT                                                                                           |                   |
| pT <sub>3</sub>                                                                                       | 19 (26 %)         |
| pT <sub>4</sub>                                                                                       | 55 (74 %)         |
| Критерий pN                                                                                           |                   |
| pN <sub>0</sub>                                                                                       | 40 (54 %)         |
| pN <sub>1</sub>                                                                                       | 14 (19 %)         |
| pN <sub>2</sub>                                                                                       | 20 (27 %)         |
| Количество исследованных лимфоузлов                                                                   |                   |
| ≤5                                                                                                    | 25 (34 %)         |
| 6–10                                                                                                  | 20 (27 %)         |
| ≥ 10                                                                                                  | 29 (39 %)         |
| Степень дифференцировки                                                                               |                   |
| I                                                                                                     | 36 (49 %)         |
| II                                                                                                    | 29 (39 %)         |
| III                                                                                                   | 9 (12 %)          |
| Факторы риска                                                                                         |                   |
| ПНИ                                                                                                   | 6 (8 %)           |
| ЛВИ                                                                                                   | 4 (5 %)           |
| ЭКР                                                                                                   | 7 (9 %)           |
| + край резекции                                                                                       | 4 (5 %)           |
| Сочетание факторов                                                                                    | 5 (7 %)           |
| Интервал О–ПОЛТ                                                                                       |                   |
| ≤ 30 дней                                                                                             | 15 (20 %)         |
| 31–60 дней                                                                                            | 49 (66 %)         |
| ≥ 60 дней                                                                                             | 10 (14 %)         |
| Суммарная доза ЛТ                                                                                     |                   |
| ≤ 50 Гр                                                                                               | 12 (16 %)         |
| 50 Гр                                                                                                 | 49 (66 %)         |
| ≥ 60 Гр                                                                                               | 13 (18 %)         |
| Адьювантная ЛТ                                                                                        |                   |
| С ХТ                                                                                                  | 14 (19 %)         |
| Без ХТ                                                                                                | 60 (81 %)         |

тические узлы шеи I–IV уровней) СОД 46–50 Гр и на ложе опухоли СОД 46–66 Гр. Химиотерапия цисплатином в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели назначалась одновременно с ПОЛТ при наличии метастазов в регионарных ЛУ.

### Результаты

Лучевой мукозит II–III степени по шкале EORTC/RTOG в процессе ПОЛТ отмечен у всех пациентов. На фоне терапии сопровождения и при обеспечении зондового питания в большин-

стве случаев проведено непрерывное облучение. Среди 14 пациентов, получавших ХТ, тошнота и рвота легкой степени встречались в 11 случаях, в процессе ПОЛТ все пациенты получили два введения цисплатина в запланированной дозе, тяжелой гематологической токсичности не отмечено.

Основное внимание при анализе результатов было уделено оценке частоты рецидивов в зависимости от стадии, известных факторов риска рецидива и параметров лечения (табл. 2). Медиана наблюдения составила 17 мес (от 6 до 50 мес). Ре-

цидивы диагностированы у 24 (32 %) пациентов. Изолированные рецидивы в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) или в ложе опухоли диагностированы в равных пропорциях, по 10 (42 %) случаев, в 4 (16 %) случаях регионарные рецидивы сочетались с локальными. В течение года возникли 20 из 24 рецидивов, в том числе 11 – в первые 6 мес после операции. Одногодичная общая выживаемость – 79 %, медиана ОВ – 16 мес, 1-летняя выживаемость без признаков заболевания – 73 %. Не выявлено значимой зависимости риска рецидива от локализации опухоли, хотя рецидивы встречались чаще среди пациентов с опухолью слизистой ротовой полости. Значимыми факторами риска рецидива оказались такие морфологические признаки, как ПНИ или ЛВИ инвазия, ЭКР, положительный край резекции, низкая степень дифференцировки опухоли (табл. 2).

Среди значимых параметров лечения были выделены: продолжительность интервала от операции до начала послеоперационной ЛТ (О–ПОЛТ), значение суммарной дозы облучения и применение одновременно с облучением ХТ. Продолжительность интервала О–ПОЛТ колебалась от 16 до 97 дней, в среднем –  $43,5 \pm 14,7$  дня. Выявленные различия в частоте рецидивов в зависимости от продолжительности интервала О–ПОЛТ при многофакторном анализе отказались незначимыми. Не получено достоверной зависимости частоты рецидивов от величины суммарной дозы, но рецидивы развивались в среднем на 3 мес позднее при дозах более 50 Гр. Из 37 больных, имевших высокий риск рецидива, химиотерапия в процессе ПОЛТ была проведена лишь 14. Среди получивших ХТ одновременно с ПОЛТ частота рецидивов составила 29 % и 42 % – среди имевших показания, но не получивших ХТ из-за противопоказаний.

Состояние регионарного лимфатического коллектора является важным прогностическим фактором. Проведен анализ результатов лечения в подгруппах: 1) без метастазов в регионарные ЛУ ( $pT_{3-4}N_0M_0$ ), которую составили 40 больных, и 2) с метастазами в ЛУ шеи ( $pT_3N_2M_0$ ,  $pT_4N_{1-2}M_0$ ) – 34 пациента. Среднее количество удаленных и исследованных ЛУ составило  $10,6 \pm 8,5$  и  $11,4 \pm 6,7$  соответственно. При  $N_+$  метастазы выявлены в среднем в  $3,5 \pm 2,4$  (от 1 до 9) лимфоузла. Рецидивы диагностированы у 11 (27,5 %) пациентов с  $N_0$  и у 13 (38,3 %) – с  $N_{1-2}$ . Рецидивы в регионарных ЛУ преобладали в обеих группах (6 и 7 случаев), диагностировано 3 и 4 случая рецидивов в ложе опухоли и по 2 случая сочетанных локо-регионарных рецидивов (ЛРР) в каждой подгруппе. У пациентов с  $N_0$  частота регионарного метастазирования составила 20 %, у больных с  $N_{1-2}$  – 30 %. Из 11 пациентов с  $N_0$  с рецидивами в 5 случаях присутствовал какой-либо неблагоприятный фактор: у одного пациента было сочетание ПНИ, ЛВИ и ПКР низкой степени дифференцировки, еще у одного – положительный

край резекции и у трех пациентов – ПКР низкой степени дифференцировки.

В проведенном исследовании 1-летняя общая выживаемость составила 79 %, 1-летняя выживаемость без признаков заболевания – 73 %. Анализ полученных результатов позволил выделить ряд проблем, значимых для обеспечения локального контроля: трудности визуализации и отсутствие маркировки зон риска рецидива как в ложе опухоли, так и в зоне регионарного метастазирования и, как следствие, подведение недостаточной суммарной дозы; недоучет значимости факторов риска у пациентов с  $N_0$  и отказ от ХТ одновременно с ПОЛТ, в том числе у части больных вследствие нарушения питания после операции. Основная проблема, таким образом, заключается в последовательной оценке риска рецидива и дифференцировки зон риска хирургом и морфологом для последующего выбора адекватного объема адъювантной терапии радиотерапевтом и химиотерапевтом.

### Обсуждение

Анализ собственного опыта и данных литературы свидетельствует о том, что пациенты с ПКР головы и шеи представляют весьма неоднородную группу по риску локо-регионарных рецидивов. Проблема заключается в том, что, кроме распространенности опухоли, характеризуемой критериями Т и N, есть ряд других морфологических признаков, не менее важных, а иногда и более значимых, чем стадия заболевания. Исторически были определены такие факторы риска, как состояние края резекции, наличие перинеуральной инвазии, количество и локализация регионарных метастазов, наличие экстракапсулярного распространения. Однако значимость этих факторов, по мнению авторов, различна. В 2015 г. Lu et al. [7] в ретроспективном исследовании, включавшем 117 пациентов с местнораспространенным ПКР головы и шеи, получивших ПОЛТ, в результате многофакторного анализа определили независимые прогностические факторы: локализация опухоли в ротоглотке ( $p=0,014$ ), ЭКР ( $p=0,012$ ) и значение суммарной дозы  $\geq 60$  Гр ( $p=0,012$ ). Peters et al. [8] считали необходимым учитывать такие факторы, как локализация опухоли в ротовой полости, близкий или позитивный край резекции, ПНИ, два или более шейных метастазов, метастаз  $>3$  см, ЭКР, общий статус по шкале Zubrod  $\geq 2$  баллов, начало ЛТ более чем через 6 нед после операции. Пациенты были отнесены к группе промежуточного риска при наличии 1 из перечисленных факторов, кроме ЭКР и к группе высокого риска при наличии двух и более факторов или ЭКР. При анализе результатов исследований RTOG 85–03 и 88–24 к промежуточному риску были отнесены пациенты с ЭКР или 2 и более шейными метастазами, а к высокому риску – пациенты с позитивным краем резекции. Но большинство авторов, включая анализ EORTC/



RTOG, отнесли к факторам высокого риска наличие ЭКР или позитивного края резекции. В целом ряде исследований лишь среди пациентов с этими факторами риска было получено достоверное улучшение показателей локального контроля и общей выживаемости за счет добавления ХТ к адъювантной ЛТ, и преимущество оказалось незначимым при наличии других факторов риска [6, 9]. Таким образом, пациенты с ПКР головы и шеи высокого риска являются кандидатами для более агрессивной адъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ). Вместе с тем одновременная ХЛТ существенно увеличивает токсичность лечения [5, 7], что ограничивает ее применение у целого ряда пациентов. Снижение токсичности ХЛТ возможно за счет оптимизации величины суммарной дозы в зависимости от уровня риска рецидива. Рекомендуется подводить дозу 50 Гр за 25 фракций на зону микроскопического распространения опухоли без лимфодиссекции и увеличивать дозу до 60 Гр за 30 фракций при послеоперационном облучении из-за гипоксии в зоне операции. Peters et al. [8] рандомизировали группу пациентов низкого, промежуточного и высокого риска по величине дозы на зоны риска рецидива. При этом частота ЛРР в течение 2 лет наблюдения составила 26 %. Пациенты низкого риска имели более высокий риск рецидива при дозах  $\leq 54$  Гр в сравнении с  $\geq 57,6$  Гр без улучшения локального контроля при дозах свыше 57,6 Гр. Частота рецидивов составляла 20–30 % при наличии ЭКР и 5–13 % без ЭКР, но при наличии 4 и более неблагоприятных факторов риск рецидива приближался к риску при ЭКР. Для пациентов высокого риска с ЭКР, получивших СОД 57,6 Гр, 2-летний локальный контроль составил

52 % и СОД 63 Гр – 74 %, при СОД 68,4 Гр улучшения показателей локального контроля не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что при дневной фракции 1,7 Гр минимальная суммарная доза на ложе опухоли должна составлять 57,6 Гр, с бустом до 63 Гр на зону высокого риска, в том числе на область экстракапсулярного распространения. Эскалация дозы свыше 63 Гр с разовой дозой 1,8 Гр в день не улучшает результаты лечения [8]. Избирательное подведение различных суммарных доз к зонам регионарного шейного лимфооттока в зависимости от риска рецидива с применением современных технологий лучевой терапии, в частности лучевой терапии с модуляцией интенсивности (ЛТМИ), – еще один путь к более эффективному и менее токсичному лечению. Однако верификация зон риска вызывает известные трудности, что объясняет разноречивые данные авторов. Studer et al. [10] получили при послеоперационной ЛТМИ 2-летний локальный контроль, равный 92 %, что оказалось лучше по сравнению с группой исторического контроля с послеоперационной 3D конформной ЛТ (локальный контроль – 70–80 %). Eisbruch et al. [11] получили аналогичные резуль-

таты, при послеоперационной ЛТМИ 3-летний локальный контроль составил 84 %. На объем РТВ для послеоперационного ложа опухоли с и без ЭКР предписывалась доза 64 Гр и 60 Гр соответственно и доза 50–54 Гр на объем РТВ для неоперированной субклинической зоны. Yao et al. [12] при послеоперационной ЛТМИ выделили 3 клинических объема (CTV1, CTV2 и CTV3). При высоком риске на эти объемы рекомендованы дозы 64–66 Гр, 60 Гр и 54 Гр, при промежуточном риске – 60 Гр, 60 Гр и 54 Гр соответственно. При таком подходе не отмечено статистически значимого влияния на локальный контроль ХТ ( $p=0,402$ ), критериев Т ( $p=0,722$ ) и N ( $p=0,712$ ).

В исследовании Chan et al. [13] из 180 пациентов, получивших послеоперационную ЛТМИ, 38 (21 %) имели ЛРР. Из них 26 рецидивов локализовались в поле облучения, 7 – в маргинальной зоне и 5 – за пределами поля, в контролатеральных ЛУ и в области органов риска с ограничением дозы (околоушная область). Таким образом, треть всех рецидивов были маргинальными или находились вне поля облучения, что может свидетельствовать о неадекватном выборе целевого объема. Hsieh et al. [14] были более успешными в определении целевого объема при проведении послеоперационной спиральной томотерапии, что положительно повлияло на локальный контроль. Авторы выделили клинические объемы высокого, промежуточного и низкого риска с подведением 60–66 Гр, 59,4–60 Гр и 51,2–54 Гр за 30–33 фракции соответственно. Локо-регионарные рецидивы диагностированы у 11 (20,8 %) из 53 пациентов с ПКР ротовой полости высокого и промежуточного риска. Рецидивы в поле облучения, в ложе опухоли были в 6 (11,3 %) случаях, в регионарных ЛУ – в 3 (5,7 %) наблюдениях. Маргинальных рецидивов не было, и лишь 2 (3,8 %) рецидива возникли вне поля облучения. При этом удалось избежать тяжелой ксеростомии, а ксеростомия II степени возникла через 6 мес после лечения в 33 % с полной регрессией через 48 мес. В то же время Chen et al. [15] не получили различий в результатах послеоперационной конвенциональной и ЛТМИ среди 49 пациентов с ПКР ротовой полости III–IV стадии при меньшей поздней токсичности при ЛТМИ. Lee et al. [16] представили опыт применения послеоперационной ЛТМИ со средней дозой 66 Гр у 43 пациентов с ПКР головы и шеи. При медиане наблюдения 17 мес рецидивы диагностированы у 7 пациентов. Интересно, что среди получивших самостоятельную ЛТ со средней дозой 70 Гр при медиане наблюдения 25 мес локальные рецидивы встречались значительно реже (4 из 107), что авторы объясняют более высоким уровнем доз и в этой связи считают, что эскалация дозы может улучшить локальный контроль и при ПОЛТ.

В исследовании Carrillo et al. [17] по результатам регионарной лимфодиссекции были идентифици-

рованы три клинических объема для регионарных ЛУ: CTV0, CTV1 и CTV2 с риском поражения <10%, 10–25 % и 25 % с предписанной дозой <35 Гр, 50 Гр и 66–70 Гр соответственно. Рецидивы в зоне высокого риска (CTV1-CTV2) диагностированы в 12 случаях, рецидивы в маргинальной зоне (CTV1/CTV0) – в 1, вне зоны облучения – в 2 случаях. Трехлетний регионарный контроль составил 80 %. Результаты такого селективного послеоперационного облучения регионарных ЛУ оказались сопоставимы со стандартным объемом облучения при меньшем риске осложнений [17]. Эти данные свидетельствуют о том, что преимущества дифференцированного подведения различного уровня доз к клиническим объемам в зависимости от риска рецидива могут быть реализованы при точной идентификации этих объемов, что, в свою очередь, возможно при тесном взаимодействии специалистов на всех этапах лечения. Задача хирурга заключается в интраоперационной маркировке области высокого риска и идентификации уровней удаленных ЛУ для последующей оценки морфологом. Морфологическое заключение должно включать оценку состояния края резекции, наличие ПНИ, ЭКР, ЛВИ. Реализация дифференцированного облучения клинических и планируемых объемов

возможна с применением современных технологий 3-D конформной ЛТ и ЛТМИ при участии рентгенолога, радиотерапевта и медицинского физика.

### Заключение

Послеоперационная лучевая терапия является неотъемлемым компонентом лечения местнораспространенного резектабельного ПКР головы и шеи. Для выбора адекватного объема адъювантной терапии необходимо идентифицировать группы риска в зависимости от таких факторов, как ЭКР, ПНИ, ЛВИ, + край резекции,  $pN_2/N_3$ , метастазы в ЛУ IV/V уровней. Пациенты высокого риска должны получать ПОЛТ одновременно с ХТ. Для обеспечения высокого локального контроля при наличии факторов риска следует предусмотреть подведение суммарных доз, близких к суммарным дозам самостоятельной ЛТ, но подводимых дифференцированно на клинические объемы различного уровня риска, что позволит снизить токсичность лечения. Условием оптимизации комбинированного лечения пациентов с ПКР головы и шеи является мультидисциплинарный подход, предполагающий тесное взаимодействие хирурга, морфолога, рентгенолога, радиотерапевта и медицинского физика.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Soo K.C., Tan E.H., Wee J., Lim D., Tai B.C., Khoo M.L., Goh C., Leong S.S., Tan T., Fong K.W., Lu P., See A., Machin D. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer*. 2005 Aug 8; 93 (3): 279–86.
2. Tupchong L., Scott C.B., Blitzer P.H., Marcial V.A., Lowry L.D., Jacobs J.R., Stetz J., Davis L.W., Snow J.B., Chandler R. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jan; 20 (1): 21–8.
3. Kao J., Lavaf A., Teng M.S., Huang D., Genden E.M. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1; 71 (2): 362–70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.058
4. Kao J., Lavaf A., Teng M.S., Huang D., Genden E.M. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2008 Feb 1; 112 (3): 535–43.
5. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Saxman S.B., Kish J.A., Kim H.E., Cmelak A.J., Rotman M., Lustig R., Ensley J.F., Thorstad W., Schultz C.J., Yom S.S., Ang K.K. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec 1; 84 (5): 1198–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.
6. Bernier J., D'Amico C., Ozsahin M., Matuszewska K., Lefebvre J.L., Greiner R.H., Cognetti F. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1945–1952.
7. Lu H.J., Yang C.C., Wang L.W., Chu P.Y., Tai S.K., Chen M.H., Chang P.M.H. Modified Weekly Cisplatin-Based Chemotherapy Is Acceptable in Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 307576.
8. Peters L.J., Goepfert H., Ang K.K., Byers R.M., Maor M.H., Guillemandegui O., Oswald M.J. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; Apr 30; 26 (1): 3–11.
9. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Saxman S.B., Lustig R. 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 Dec 1; 84 (5): 1198–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.
10. Studer G., Zwahlen R.A., Graetz K.W., Davis B.J., Glanzmann C. IMRT in oral cavity cancer. *Radiation Oncology*. 2007; 2: 16.
11. Eisbruch A., Marsh L.H., Dawson L.A., Bradford C.R., Teknos T.N., Chepeha D.B., Wolf G.T. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59 (1): 28–42.
12. Yao M., Dornfeld K.J., Buatti J.M., Skwarchuk M., Tan H., Nguyen T., Graham S.M. Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma – the University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (2): 410–421.
13. Chan A.K., Huang S.H., Le L.W., Yu E., Dawson L.A., Kim J.J., Chan K. Postoperative intensity-modulated radiotherapy following surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure. *Oral Oncol*. 2013 Mar; 49 (3): 255–60. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.09.006.
14. Hsieh C.H., Shueng P.W., Wang L.Y., Liao L.J., Lin Y.C., Kuo Y.S., Hsieh Y.P. Clinical effectiveness, toxicity, and failure patterns of helical tomotherapy for postoperative oral cavity cancer patients. *Onco Targets Ther*. 2014 Mar 10; 7: 405–14. doi: 10.2147/OTT.S59998. eCollection 2014.
15. Chen W.C., Hwang T.Z., Wang W.H., Lu C.H., Chen C.C., Chen C.M., Chen M.F. Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity. *Oral Oncol*. 2009; 45 (6): 505–10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.002.
16. Lee N., Xia P., Fischbein N.J., Akazawa P., Akazawa C., Quivey J.M. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: The UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57(1): 49–60.
17. Carrillo M.M., Martín I.T., Lara I.M., de Almodóvar Rivera J.M.R., Ávila R.D.M. Selective use of postoperative neck radiotherapy in oral cavity and oropharynx cancer: a prospective clinical study. *Radiat Oncol*. 2013; 8: 103. doi: 10.1186/1748-717X-8-103.

Поступила 7.11.16

Принята в печать 28.02.17

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шарабура Татьяна Михайловна**, кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: tatyana1612@yandex.ru.

**Важенин Андрей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный врач, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: onco74@chelonco.ru. SPIN-код: 1350-9411.

**Гузь Александр Олегович**, заведующий онкологическим отделением опухолей головы и шеи, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: guz\_a\_o@mail.ru. SPIN-код: 5762-9393

**Захаров Александр Сергеевич**, врач-онколог онкологического отделения опухолей головы и шеи, заведующий приёмным покоем, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: zaharov\_2005@mail.ru. SPIN-код: 6469-6019.

**Ложков Алексей Александрович**, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: l615@mail.ru.

**Давыдова Ольга Николаевна**, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: olga\_davydova\_641@mail.ru.

**Пименова Марина Михайловна**, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: pimenovamm@mail.ru.

**Збицкая Марина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, врач-онколог поликлиники, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: marina\_zb@mail.ru.

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

## THE IMPORTANCE OF ACHIEVING LOCAL CONTROL IN PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL HEAD AND NECK CANCER

**T.M. Sharabura<sup>1,2</sup>, A.V. Vazhenin<sup>1,2</sup>, A.O. Guz<sup>1,2</sup>, A.S. Zakharov<sup>1,2</sup>,  
A.A. Lozhkov<sup>1</sup>, O.N. Davydova<sup>1</sup>, M.M. Pimenova<sup>1,2</sup>, M.A. Zbitskaya<sup>1</sup>**

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Chelyabinsk, Russia<sup>1</sup>

454087, Chelyabinsk, Blyukhera str., 42<sup>1</sup>

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia<sup>2</sup>

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64<sup>2</sup>

### Abstract

The achievement of local control in patients presenting with locally advanced squamous cell head and neck carcinoma is of great importance. Postoperative radiotherapy with concurrent chemotherapy was shown to improve the outcome of surgery, but was also associated with higher rates of acute toxicity. Analysis of the results depending on risk factors ( $rT_{3-4}$ ,  $N_+$ , extracapsular extension, vascular and perineural invasion, positive resection margin) allowed for identification of high- and intermediate-risk patients with the greatest benefit from more aggressive treatment. Selectively delivering total doses of radiotherapy, in particular 3-D conformal and intensity modulated radiotherapy is another way to more effective and less toxic treatment. The results of combined modality treatment with postoperative radiotherapy were presented for 74 patients with stage III–IVA squamous cell head and neck carcinoma. The problem of achieving local control was analyzed with the assessment of risk factors for differential delivery of the total doses. The optimization of postoperative radiation therapy in terms of volume and dose was based on the identification of different clinical risk factors, which in turn is possible with a multidisciplinary approach involving a surgeon, pathologist, radiologist, radiotherapist and medical physicist.

**Key words: squamous cell carcinoma of the head and neck, postoperative radiotherapy, local control, risk factors for relapse, recurrences.**

### REFERENCES

1. Soo K.C., Tan E.H., Wee J., Lim D., Tai B.C., Khoo M.L., Goh C., Leong S.S., Tan T., Fong K.W., Lu P., See A., Machin D. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer*. 2005 Aug 8; 93 (3): 279–86.
2. Tophong L., Scott C.B., Blitzer P.H., Marcial V.A., Lowry L.D., Jacobs J.R., Stetz J., Davis L.W., Snow J.B., Chandler R. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jan; 20 (1): 21–8.

3. Kao J., Lavaf A., Teng M.S., Huang D., Genden E.M. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1; 71 (2): 362–70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.058

4. Kao J., Lavaf A., Teng M.S., Huang D., Genden E.M. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2008 Feb 1; 112 (3): 535–43.

5. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Saxman S.B., Kish J.A., Kim H.E., Cmelak A.J., Rotman M., Lustig R., Ensley J.F., Thorstad W., Schultz C.J., Yom S.S., Ang K.K. Postoperative



concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec 1; 84 (5): 1198–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.

6. *Bernier J., D'Amico C., Ozsahin M., Matuszewska K., Lefebvre J.L., Greiner R.H., Cognetti F.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1945–1952.

7. *Lu H.J., Yang C.C., Wang L.W., Chu P.Y., Tai S.K., Chen M.H., Chang P.M.H.* Modified Weekly Cisplatin-Based Chemotherapy Is Acceptable in Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 307576

8. *Peters L.J., Goepfert H., Ang K.K., Byers R.M., Maor M.H., Guillemondegui O., Oswald M.J.* Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; Apr 30; 26 (1): 3–11.

9. *Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Saxman S.B., Lustig R.* 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 Dec 1; 84 (5): 1198–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.

10. *Studer G., Zwahlen R.A., Graetz K.W., Davis B.J., Glanzmann C.* IMRT in oral cavity cancer. *Radiation Oncology.* 2007; 2: 16.

11. *Eisbruch A., Marsh L.H., Dawson L.A., Bradford C.R., Teknos T.N., Chepeha D.B., Wolf G.T.* Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59 (1): 28–42.

12. *Yao M., Dornfeld K.J., Buatti J.M., Skwarchuk M., Tan H., Nguyen T., Graham S.M.* Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma – the University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (2): 410–421.

13. *Chan A.K., Huang S.H., Le L.W., Yu E., Dawson L.A., Kim J.J., Chan K.* Postoperative intensity-modulated radiotherapy following surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure. *Oral Oncol.* 2013 Mar; 49 (3): 255–60. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.09.006.

14. *Hsieh C.H., Shueng P.W., Wang L.Y., Liao L.J., Lin Y.C., Kuo Y.S., Hsieh Y.P.* Clinical effectiveness, toxicity, and failure patterns of helical tomotherapy for postoperative oral cavity cancer patients. *Onco Targets Ther.* 2014 Mar 10; 7: 405–14. doi: 10.2147/OTT.S59998. eCollection 2014.

15. *Chen W.C., Hwang T.Z., Wang W.H., Lu C.H., Chen C.C., Chen C.M., Chen M.F.* Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity. *Oral Oncol.* 2009; 45 (6): 505–10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.002.

16. *Lee N., Xia P., Fischbein N.J., Akazawa P., Akazawa C., Quivey J.M.* Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: The UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57(1): 49–60.

17. *Carrillo M.M., Martín I.T., Lara I.M., de Almodóvar Rivera J.M.R., Ávila R.D.M.* Selective use of postoperative neck radiotherapy in oral cavity and oropharynx cancer: a prospective clinical study. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 103. doi: 10.1186/1748-717X-8-103.

Received 7.11.16  
Accepted 28.02.17

#### ABOUT THE AUTHORS

**Sharabura Tatiana M.,** MD, PhD, Chief of Radiology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: tatyana1612@yandex.ru.

**Vazhenin Andrey V.,** MD, DSc, Professor, Academic of RAS, Head Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: onco74@chelonco.ru SPIN-code: 1350-9411.

**Guz Aleksandr O.,** MD, Chief of Head and Neck Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: guz\_a\_o@mail.ru.

**Zakharov Aleksandr S.,** MD, oncologist, Head and Neck Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: zaharov\_2005@mail.ru.

**Lozhkov Aleksey A.,** MD, radiologist, Radiology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: l615@mail.ru

**Davydova Olga N.,** MD, radiologist, Radiology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: olga\_davydova\_641@mail.ru.

**Pimenova Marina M.,** MD, radiologist, Radiology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: pimenovamm@mail.ru.

**Zbitskaya Marina A.,** MD, PhD, Outpatient Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: marina\_zb@mail.ru.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**