

Послеоперационная конформная лучевая терапия в лечении местно-распространенного плоскоклеточного орофарингеального рака

Н.В. Канищева¹, Д.В. Сикорский¹, Д.В. Скамницкий¹, К.В. Базанов¹, А.В. Масленникова², С.О. Подвизников³

¹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Дмитрий Валентинович Сикорский sikorski-d@mail.ru

Цель исследования – обосновать необходимость индивидуального выбора плана облучения у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным орофарингеальным раком после проведения многокомпонентной операции с целью уменьшения выраженности лучевых реакций и повреждений.

Материалы и методы. В исследование включены данные 64 пациентов с первичным местно-распространенным орофарингеальным раком, прошедших комбинированное лечение в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере с 2013 по 2018 г. Лучевая терапия проводилась у пациентов после операций. В 1-ю группу вошли 30 пациентов, подвергшихся конформному облучению. Во 2-ю группу включены 34 пациента, подвергшихся конвенциональному облучению.

Результаты. При проведении конформной лучевой терапии мукозиты I степени наблюдались у 2 (6,6 %) пациентов, II степени – у 25 (83,4 %), III–IV степени – у 3 (10 %). Лучевые реакции в 1-й группе развивались при достижении дозы 30 Гр, а во 2-й группе – 20 Гр. Во 2-й группе лучевые реакции были более выраженными. Мукозиты II степени после конвенционального облучения зарегистрированы у 21 (61,7 %) пациента, III–IV степени – у 13 (38,3 %), из них у 8 (23,5 %) лучевое лечение проводилось по расщепленной программе. Частичный некроз лоскута произошел в 1-й группе у 1 (3,3 %) пациента, во 2-й группе – у 4 (11,8 %).

Заключение. Конформная лучевая терапия, в т. ч. с модулированной интенсивностью, имеет лучшее изодозное распределение с минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани и сосудистую ножку использованного трансплантата после многокомпонентных операций. Такой вариант облучения позволяет уменьшить риск развития лучевых реакций и осложнений, требующих дорогостоящей сопроводительной терапии, а зачастую и вынуждающих проводить лечение по расщепленной программе.

Ключевые слова: орофарингеальный рак, лучевая терапия, IMRT, сегментарная резекция, пекторальный лоскут, хирургическое лечение

Для цитирования: Канищева Н.В., Сикорский Д.В., Скамницкий Д.В. и др. Послеоперационная конформная лучевая терапия в лечении местно-распространенного плоскоклеточного орофарингеального рака. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):74–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-74-78

Postoperative conformal radiotherapy of locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer

N.V. Kanishcheva¹, D.V. Sikorsky¹, D.V. Skamnitsky¹, K.V. Bazanov¹, A.V. Maslennikova², S.O. Podvyznikov³

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;

²Privolzhskiy Research Medical University; 10/1 Minin & Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

The study objective is to demonstrate the necessity of individual selection of radiation plan in patients with locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer after multicomponent operation to decrease radioreactions and radiation injuries.

Materials and methods. The study included data on 64 patients with primary locally advanced oropharyngeal cancer after combination treatment at the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary in 2013–2018. Radiation treatment was performed after surgeries. The 1st group included 30 patients who underwent conformal radiation using linear accelerators. The 2nd group included 34 patients who underwent conventional radiation.

Results. For conformal radiotherapy, grade I mucositis was observed in 2 (6.6 %) patients, grade II – in 25 (83.4 %) patients, grade III–IV – in 3 (10 %) patients. In the 1st group, radioreactions developed at dose 30 Gy, in the 2nd group at 20 Gy. In the 2nd group, radioreactions

were more severe. Grade II mucositis after conventional radiation were observed in 21 (61.7 %) patients, grade III–IV – in 13 (38.3 %) patients, among them 8 (23.5%) received split-course radiotherapy. Partial necrosis of the flap was detected in 1 (3.3 %) patient in the 1st group and in 4 (2.9 %) patients in the 2nd group.

Conclusion. Conformal radiotherapy, including modulated intensity, is characterized by better isodose distribution with minimal effect on the surrounding healthy tissue and vascular pedicle of the transplant after multicomponent operations. This type of radiation allows to decrease the risk of radioreactions and complications requiring expensive accompanying therapy or even split-course treatment.

Key words: oropharyngeal cancer, radiotherapy, IMRT, segmental resection, pectoral flap, surgical treatment

For citation: Kanishcheva N.V., Sikorsky D.V., Skamnitky D.V. et al. Postoperative conformal radiotherapy of locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(1):74–8.*

Введение

Один из основных методов лечения плоскоклеточного орофарингеального рака – сочетание хирургического лечения и лучевой терапии (ЛТ), которое применяется в 60–70 % случаев [1].

Эффективность ЛТ обусловлена радиочувствительностью плоскоклеточного рака. Она также увеличивается по мере внедрения новых методов высокоточного подведения ионизирующего излучения, а также новых способов радиомодификации. Облучение в послеоперационном периоде обеспечивает контроль над микрометастазами в ложе удаленной первичной опухоли и зонах регионарного лимфооттока [2].

Методы высокоточного подведения ионизирующего излучения: 3D-конформной ЛТ, ЛТ с модулированием интенсивности (intensity-modulated radiotherapy, IMRT), с модулированием объема облучения (volumetric modulated arc therapy), с визуальным контролем (image-guided radiation therapy) и др. – позволяют значительно сократить объем вынужденно облучаемых здоровых тканей и в то же время обеспечивают подведение запланированных доз ионизирующего излучения к мишени [1].

Преимущество послеоперационной ЛТ заключается в возможности выбирать объем и метод облучения на основе данных, полученных во время операции, и результатов патоморфологического исследования удаленной опухоли.

В объем облучения включают зоны субклинического распространения первичной опухоли или ее регионарного метастазирования [2].

Важным условием успеха ЛТ считается сохранение жизнеспособности нормальных тканей, находящихся в зоне облучения, а также уменьшение выраженности лучевых реакций и повреждений. Однако полностью исключить влияние ионизирующего излучения на окружающие ткани невозможно [4].

IMRT – «золотой стандарт» ЛТ плоскоклеточного рака в большинстве зарубежных клиник. В России накоплен большой опыт конвенционального облучения пациентов с этим заболеванием.

Цель исследования – обосновать необходимость индивидуального выбора плана облучения у пациентов

с местно-распространенным плоскоклеточным орофарингеальным раком после проведения многокомпонентной операции с целью уменьшения выраженности лучевых реакций и повреждений.

Материалы и методы

С 2013 по 2018 г. в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере проведено обследование и лечение 64 пациентов с первичным местно-распространенным орофарингеальным раком (см. табл.). У них выполнена ЛТ после операции в составе комбинированного лечения (рис. 1–3). Всем больным для радиомодификации были назначены препараты платины.

В соответствии с характером ЛТ пациенты распределены по 2 группам. В 1-ю группу вошли 30 пациентов, которые подвергались конформному облучению на линейных ускорителях Clinac 600С и Novalis Tx (Varian, США). Во 2-ю группу включены 34 пациента, которые подвергались конвенциональному облучению на дистанционном гамма-терапевтическом аппарате Terabalt ASC 80 (UJR, Чехия).

В обеих группах распределение пациентов по характеру операций (органосохраняющих и многокомпонентных) соответствовало нормальному закону.

Распределение пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным орофарингеальным раком по полу и возрасту

Distribution of patients with locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer per sex and age

Возраст Age	Мужчины Men	Женщины Women	Итого In subtotal
40–50 лет 40–50 years	11	3	14
50–60 лет 50–60 years	28	7	35
60–70 лет 60–70 years	10	5	15
<i>Всего In total</i>	49	15	64



Рис. 1. Опухоль ретромолярной области

Fig. 1. Tumor of the retromolar area



Рис. 2. Этап реконструкции пекторальным лоскутом

Fig. 2. Reconstruction with a pectoral flap



Рис. 3. Состояние пациентки после хирургического лечения перед проведением лучевой терапии

Fig. 3. Female patient after surgical treatment but prior to radiotherapy

При планировании ЛТ после многокомпонентной операции с формированием новой топографии предъявляются повышенные требования к процедуре оконтуривания облучаемой области.

У всех пациентов подготовка к ЛТ включала в себя позиционирование, иммобилизацию, топометрию (рис. 4), оконтуривание мишеней и органов риска, определение доз ионизирующего излучения и режимов фракционирования, планирование.

Для улучшения визуализации зоны облучения необходимо совмещение всех изображений, полученных при компьютерной и магнитно-резонансной



Рис. 4. Проведение топометрии

Fig. 4. Topometry

томографии и других диагностических исследованиях (ангиографии).

В послеоперационном периоде у всех пациентов ЛТ проводилась в срок, не превышающий 6 нед с момента операции. Суммарная очаговая доза облучения ложа опухоли и пораженных лимфатических узлов составила 60 Гр. Суммарная очаговая доза облучения лимфоколлекторов составила 50–56 Гр.

Расчет изоэффективных доз проводили при помощи линейно-квадратичной модели с учетом локализации орорфарингеальной опухоли.

План облучения составляли с учетом лучевой нагрузки на органы риска по критериям QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) [3].

Дозное распределение при конвенциональной ЛТ характеризуется большей лучевой нагрузкой на окружающие опухоль здоровые ткани (рис. 5), в то время как дозное распределение при 3D-конформной ЛТ отличается более точным подведением к мишени и меньшей лучевой нагрузкой на прилегающие ткани: 95 % планируемого объема мишени получают не менее 95 % предписанной дозы, 2 % планируемого объема

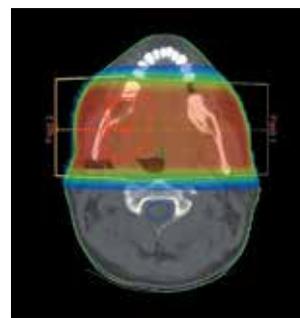


Рис. 5. Дозное распределение при конвенциональной лучевой терапии

Fig. 5. Dose distribution after conventional radiotherapy

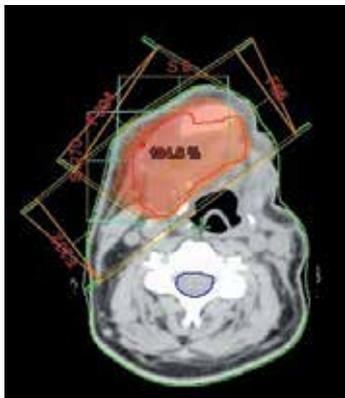


Рис. 6. Дозное распределение при 3D-конформной лучевой терапии
Fig. 6. Dose distribution for 3D conformal radiotherapy

мишени получают не более 106 % предписанной дозы, доза на спинной мозг 2 Гр (рис. 6).

Метод IMRT в случае необходимости облучения больших и сложных объемов обеспечивает необходимое покрытие в пределах толерантности зон риска. На рис. 7 показано дозное распределение при использовании IMRT: 98 % планируемого объема мишени получают не менее 95 % предписанной дозы, доза на спинной мозг 15 Гр (при допустимой дозе 50 Гр).

Результаты

Наиболее распространенным осложнением ЛТ, наблюдавшимся в 100 % случаев, был лучевой мукозит разной степени тяжести. Оценка тяжести мукозита (рис. 8) проводилась согласно классификации СТСЭАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (версии 4.03).

При проведении конформной ЛТ мукозит I степени наблюдался у 2 (6,6 %) пациентов, II степени – у 25 (83,4 %), III–IV степени – у 3 (10 %). Лучевые реакции в 1-й группе развивались при подведении дозы >30 Гр.

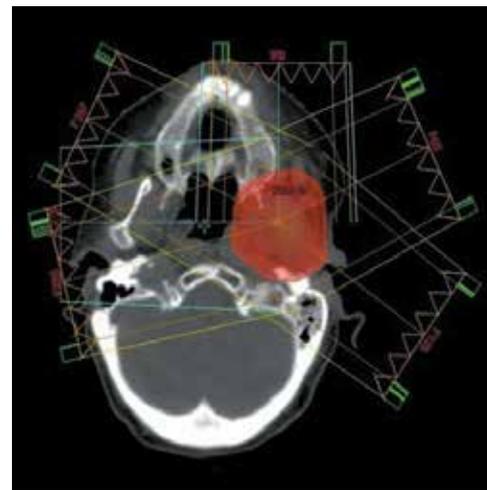
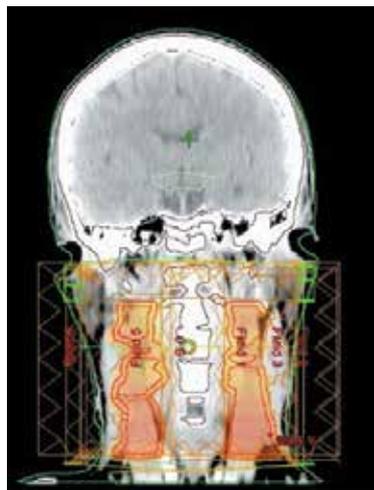
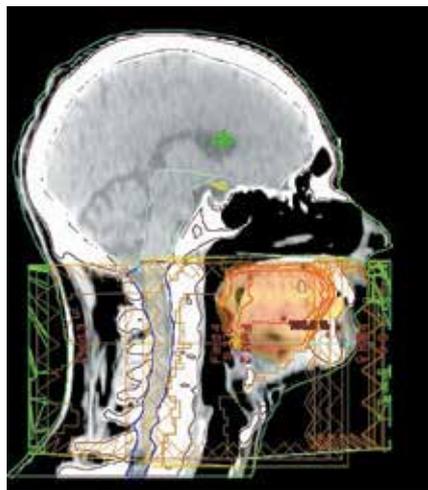


Рис. 7. Дозное распределение при конформной лучевой терапии с модулированной интенсивностью
Fig. 7. Dose distribution for conformal radiotherapy with modulated intensity

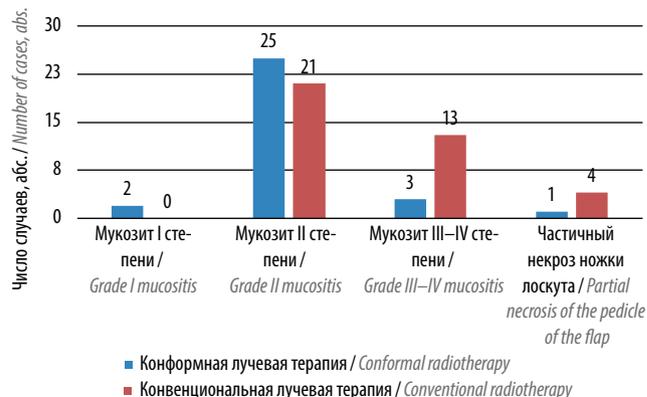


Рис. 8. Осложнения лучевой терапии у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным орофарингеальным раком
Fig. 8. Complications of radiotherapy in patients with locally advanced squamous-cell oropharyngeal cancer

При конвенциональной ЛТ лучевые реакции появлялись в более ранние сроки – при подведении дозы >20 Гр, они были более выраженными. Мукозит II степени выявлен у 21 (61,7 %) пациента, III–IV степени – у 13 (38,3 %), из них у 8 (23,5 %) ЛТ проводилась по расщепленной программе.

На фоне облучения пациентам с мукозитом II степени назначались нестероидные противовоспалительные средства, пациентам с мукозитами III степени – инфузионная терапия и нутритивная поддержка.

В обеих группах наблюдалось такое серьезное осложнение, как частичный некроз ножки лоскута: в 1-й группе – у 1 (3,3 %) пациента, во 2-й группе – у 4 (11,8 %), что потребовало госпитализации этих пациентов в хирургическое отделение.

Заключение

В настоящее время эффективной медикаментозной профилактики лучевых реакций не существует, поэтому

важной мерой по предотвращению их развития считается адекватное дозиметрическое планирование и точная реализация плана облучения в пределах толерантности нормальных тканей. Наиболее оптимальным методом для этого является конформная ЛТ [3].

Конформная ЛТ, в том числе IMRT, характеризуется наилучшим изодозным распределением

с минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани и сосудистую ножку трансплантата после многокомпонентных операций. Такой вариант облучения позволяет уменьшить риск развития лучевых реакций и осложнений, требующих дорогостоящей сопроводительной терапии, а зачастую вынуждающих проводить лечение по расщепленной программе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: Гэотар-Медиа, 2018. 704 с. [Therapeutic radiology: national guidelines. Ed. by A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynsky. Moscow: Geotar-Media, 2018. 704 p. (In Russ.)].
2. Рак ротоглотки. Клинические рекомендации. Доступно по: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_rotoglotki_pr2018.pdf. [Cancer of the oropharynx. Clinical guidelines. Available at: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_rotoglotki_pr2018.pdf. (In Russ.)].
3. QUANTEC Summary. Available at: <http://radio-oncology.com/doc/tablitsa-quantec-summary.doc>.
4. Ткачев С.И., Алиева С.Б. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака головы и шеи. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(2 S1): 50–51. [Tkachev S.I., Alieva S.B. Chemoradiotherapy of locally advanced squamous cell head and neck cancer. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS 2006;17(2 S1):50–51. (In Russ.)].
5. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больших плоскоклеточным раком орофарингеальной области. Опухоли головы и шеи 2016;6(3):12–21. [Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V., Shashkov S.V. Basic principles of managing radiation and drug induced mucositis and dermatitis for oropharyngeal squamous cell carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;6(3):12–21. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.В. Канищева: проведение лучевой терапии, разработка дизайна исследования, получение данных и их анализ, обзор публикаций, написание статьи;

Д.В. Сикорский: проведение хирургического лечения, разработка дизайна исследования, получение, анализ данных, обзор публикаций, написание статьи;

Д.В. Скамницкий: получение и анализ данных, проведение лучевой терапии, написание статьи;

К.В. Базанов: получение данных, проведение хирургического лечения;

А.В. Масленникова: получение данных и их анализ, проведение лучевой терапии, написание статьи;

С.О. Подвязников: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

N.V. Kanishcheva: radiotherapy, developing the research design, obtaining data and analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

D.V. Sikorsky: surgical treatment, developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

D.V. Skamnitsky: obtaining data and analysis of the obtained data, radiotherapy, article writing;

K.V. Bazanov: obtaining data for analysis, surgical treatment;

A.V. Maslennikova: obtaining data and analysis of the obtained data, radiotherapy, article writing;

S.O. Podvyaznikov: article writing, scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.В. Канищева/N.V. Kanishcheva: <https://orcid.org/0000-0002-0161-1896>

Д.В. Сикорский/D.V. Sikorsky: <https://orcid.org/0000-0002-5475-1219>

Д.В. Скамницкий/D.V. Skamnitsky: <https://orcid.org/0000-0003-1959-8359>

К.В. Базанов/K.V. Bazanov: <https://orcid.org/0000-0001-5932-282x>

А.В. Масленникова/A.V. Maslennikova: <https://orcid.org/0000-0003-0434-4372>

С.О. Подвязников/S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study and for the publication of their data.

Статья поступила: 12.02.2019. **Принята к публикации:** 11.03.2019.

Article received: 12.02.2019. **Accepted for publication:** 11.03.2019.