

Лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи: современные стандарты и дальнейшие перспективы

А.Р. Геворков¹, А.В. Бойко¹, А.П. Поляков¹, А.В. Черниченко¹, В.А. Герасимов¹,
И.А. Мещерякова¹, А.Д. Каприн¹⁻³

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Артем Рубенович Геворков dr.gevorkov@gmail.com

Плоскоклеточный рак кожи составляет 20 % всех злокачественных немеланомных новообразований кожи, являющихся одними из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Противоопухолевое лечение, как правило, достаточно эффективно. Частота излечения достигает 90 %, а общая частота локальных рецидивов – 25 %. Основным методом лечения первичных злокачественных новообразований кожи является хирургическое вмешательство. К ключевым факторам риска локорегионарного рецидива относятся локализация (область головы и шеи), размер (диаметр >2 см), глубина инвазии (>4 мм), дифференцировка опухоли, периневральное поражение, нарушение иммунного статуса пациента (иммуносупрессия), выраженная сопутствующая патология и предыдущее лечение.

При лечении больных с запущенными формами плоскоклеточного рака кожи показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости составляют 50–80, 30–35 и 15–16 % соответственно. Лучевая терапия относится к радикальным вариантам лечения данной патологии и обеспечивает 5-летние показатели выживаемости на уровне 90 %, а также хорошие косметические результаты в 80 % случаев. Существуют 3 основных направления применения этого вида лечения плоскоклеточного рака кожи: самостоятельное по радикальной программе, адъювантное в комбинации с оперативным вмешательством и паллиативная лучевая терапия. Чаще всего лучевая терапия используется в рамках адъювантного послеоперационного лечения и изначально не рассматривается в качестве самостоятельного консервативного лечения пациентов с плоскоклеточным раком кожи моложе 45 лет и при резектабельности опухоли, особенно высокого риска. Самостоятельная лучевая терапия проводится при неоперабельности пациентов, нерезектабельности опухоли, функционально или косметически неудовлетворительных потенциальных результатах хирургического вмешательства, а также при отказе от операции. Паллиативная лучевая терапия является доступным, хорошо зарекомендовавшим себя методом борьбы с тягостной симптоматикой и нередко обеспечивает длительный локальный контроль над опухолью.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, лучевая терапия, адъювантная терапия, химиолучевая терапия

Для цитирования: Геворков А.Р., Бойко А.В., Поляков А.П. и др. Лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи: современные стандарты и дальнейшие перспективы. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):53–70. DOI: 10.17650/222-1468-2022-12-3-53-70

Radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: current standards and outlooks

A.R. Gevorkov¹, A.V. Boyko¹, A.P. Polyakov¹, A.V. Chernichenko¹, V.A. Gerasimov¹, I.A. Meshcheryakov¹, A.D. Kaprin¹⁻³

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

²National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Artem Rubenovich Gevorkov *dr.gevorkov@gmail.com*

Cutaneous squamous cell carcinoma accounts for 20 % of all malignant non-melanoma skin tumors, which is one of the most common cancers worldwide. Antitumor treatment is usually very effective: cure rate reaches 90 %, while local recurrence rate is 25 %. The main treatment option for primary skin cancers is surgery. The most significant risk factors for locoregional recurrence include tumor location (head and neck), size (>2 cm), depth of invasion (>4 mm), tumor differentiation grade, perineural invasion, immune system disorders (immunosuppression), severe concomitant diseases, and previous treatment.

In patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma, 1-year, 2-year, and 3-year survival rates are 50–80, 30–35 and 15–16 %, respectively. Radiotherapy is a radical treatment option that increases the 5-year survival rate to 90 % and ensures good cosmetic results in 80 % of cases. There are 3 main variants of radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: sole radiotherapy according to a radical program, adjuvant radiotherapy in combination with surgery, and palliative radiotherapy. Most frequently, radiotherapy is used as part of adjuvant postoperative treatment and is not initially considered as a sole conservative treatment for cutaneous squamous cell carcinoma patients below 45 years of age with resectable tumors, especially high-risk tumors. Palliative radiotherapy is an affordable and effective method for combating painful symptoms; moreover, it often provides long-term local control.

Keywords: cutaneous squamous cell carcinoma, radiotherapy, adjuvant therapy, chemoradiotherapy

For citation: Gevorkov A.R., Boyko A.V., Polyakov A.P. et al. Radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: current standards and outlooks. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(3):53–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-53-70

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи, в том числе плоскоклеточный рак кожи (ПКРК), являются одними из самых распространенных в мире онкологических заболеваний. По частоте встречаемости ПКРК уступает лишь базальноклеточному раку. Эта патология составляет 20 % всех злокачественных немеланомных новообразований кожи области головы и шеи, а при локализации в области ушной раковины — до 40 %. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. рак кожи (кроме меланомы и базальноклеточного рака) был выявлен у 1 млн 198 тыс. 73 человек. Умерли от рака кожи (в том числе от базальноклеточного) 63 тыс. 731 больной [1].

В России ЗНО кожи также являются одной из ведущих локализаций в структуре онкологической заболеваемости как мужчин (9,0 %, кроме меланомы), так и женщин (12,5 %, кроме меланомы) [2]. Так, в 2020 г. данные ЗНО (кроме меланомы) на территории нашей страны были выявлены у 22 тыс. 934 человек (средний возраст — 69,4 года).

Противоопухолевое лечение, как правило, достаточно эффективно. Частота излечения достигает 90 %, что подтверждается довольно низкими показателями смертности. Так, в 2020 г. от ЗНО кожи (кроме меланомы) умерли 710 человек. При этом показатели смертности ежегодно снижаются в среднем на 1,5 %. Основным методом лечения первичных ЗНО кожи является хирургическое вмешательство. В России оно выполнено 72,2 % пациентов, подлежащих радикальному лечению. Лучевая терапия (ЛТ) была проведена в 24,2 % случаев, комбинированное лечение — в 3,6 % [3].

Чаще всего рост опухоли ограничен собственно кожей и подлежащими тканями, что позволяет выпол-

нять радикальные вмешательства в рамках самостоятельного хирургического лечения. Однако первичный ПКРК характеризуется вариабельностью темпов роста опухоли, а также склонностью к поражению регионарных ЛУ (от 1 % при высокодифференцированных опухолях до 10 % при низкодифференцированных, размере >3 см и/или глубине инвазии >4 мм). В случае развития ПКРК в области послеожогового рубца частота регионарного метастазирования достигает 10–30 %. Также есть относительно небольшая вероятность отдаленного метастазирования с общей смертностью около 2–3 %. При ПКРК головы и шеи возможно как гематогенное, так и периневральное распространение опухоли в центральную нервную систему [4].

Общая частота локальных рецидивов составляет 25 %. К основным факторам риска развития локорегионарного рецидива относятся локализация опухоли (область головы и шеи), ее размер (диаметр опухоли >2 см), дифференцировка, глубина инвазии (>4 мм), периневральное поражение, нарушение иммунного статуса пациента (иммуносупрессия), выраженная сопутствующая патология и предыдущее лечение [5]. Опухоли, возникающие на участках, не подвергающихся солнечному воздействию, а также в области предшествующего облучения, термического повреждения, зонах рубцевания или хронического язвенного поражения более склонны к рецидивированию и метастазированию.

Низкодифференцированный и анапластический ПКРК метастазирует чаще, чем высокодифференцированный. Срединно расположенный ПКРК в области маски лица и губы наиболее склонен к невральнй инвазии [4]. Следует подчеркнуть, что периневральная инвазия является одним из ключевых факторов,

негативно влияющих на результаты лечения, что было показано в работе С. J. Balamucki и соавт., опубликованной в 2012 г. [6]. При равных показателях 5-летней общей выживаемости пациентов наличие клинически определяемой перинеуральной инвазии сказывалось на 5-летней безрецидивной выживаемости (73 % против 64 %), локальном (80 % против 54 %) и локорегионарном контроле (70 % и 51 %).

Таким образом, оправдано выделение группы высокого риска, характеризующейся склонностью к местному рецидивированию, метастазированию и худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости. Более 50 % новых случаев заболевания ПКРК приходится на локализацию в области головы и шеи. Расположение опухоли в области маски лица или ее размер ≥ 1 см являются критериями включения в группу высокого риска [7, 8]. К ним также относятся низкая степень дифференцировки опухоли, ее размер (диаметр > 2 см) и глубина инвазии (> 4 мм), десмоплазия опухоли, наличие перинеуральной инвазии, а также соматическое состояние пациента, включая иммуносупрессию [9]. Например, P. S. Karia и соавт. проанализировали 1818 случаев ПКРК и выявили 4 основных фактора риска рецидива опухоли, в числе которых ее размер (≥ 2 см), низкая дифференцировка, перинеуральная инвазия ($\geq 0,1$ мм нерва) и инвазия в жировую клетчатку. Так, 10-летние показатели риска локального рецидива при отсутствии названных факторов составили 0,6 %, при наличии 1 фактора — 5 %, 2–3 факторов — 21 %, 4 факторов — 67 %.

Применение дифференцированного подхода к оценке эффективности лечения с учетом факторов риска показало, что при, казалось бы, в целом благоприятном прогнозе лечения больных ПКРК результаты терапии значительно различаются. Так, по данным J. Claveau и соавт., наблюдаются различия в частоте локального рецидивирования (47,2 % против 3,0 %), метастатического поражения регионарных ЛУ (47,3 % против 4,0 %) и смертности (70,0 % против 1,5 %) в группах высокого и низкого рисков [10]. В публикациях последних лет приводится более детальная оценка влияния каждого из факторов на прогноз заболевания, включая наличие 5 и более регионарных метастазов. Наличие этого фактора, по данным A. Ebrahimi и соавт., статистически достоверно снижает показатели общей и безрецидивной выживаемости [11].

Адекватная стратификация пациентов на группы риска позволяет выбрать оптимальную тактику лечения пациентов разных групп: наиболее косметически и функционально щадящую при низком риске рецидивирования и, наоборот, предполагающую интенсивное противоопухолевое воздействие при высоком риске его развития, в том числе применение адъювантной лучевой и лекарственной терапии (таргетной, иммунной/или химиотерапии) [12]. Одним из перспективных

направлений является выделение групп высокого риска на основании клинических данных о пациенте и опухоли, а также биологических характеристик, в том числе с учетом генетического профиля новообразования [13–15].

Таким образом, залогом успешного определения тактики лечения является использование мультидисциплинарного подхода с обязательным участием как минимум хирурга, лучевого терапевта и химиотерапевта. Оптимизация плана ведения пациентов с учетом возможностей современной лучевой и лекарственной терапии приобретает особое значение при запущенных формах ПКРК, когда показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости могут снижаться до 50–80, 30–35 и 15–16 % соответственно [16].

Показания и противопоказания к проведению лучевой терапии

Лучевая терапия (ЛТ) относится к радикальным вариантам лечения ПКРК. В качестве самостоятельного метода она чаще всего назначается пациентам старше 45 лет или при наличии противопоказаний к операции. Это связано как с высокой эффективностью хирургического лечения у молодых пациентов, так и с риском развития у них радиоиндуцированных новообразований при значительной ожидаемой продолжительности жизни [17]. В случае предполагаемых неудовлетворительных косметических результатов оперативного вмешательства приоритетным считается облучение первичных опухолей центральной зоны лица, области вокруг носа и глаз. Лучевая терапия не рекомендована при инвазии опухоли в хрящ или поражении кожи над ним (например, кожи ушной раковины). Относительным противопоказанием к ее проведению является предшествующая трансплантация органов (сердца, почки) и/или иммуносупрессивное лечение в связи с повышенным риском появления новых ЗНО кожи.

При ЛТ ПКРК 5-летняя выживаемость составляет около 90 %, а хорошие косметические результаты после лечения наблюдаются более чем в 80 % случаев [18]. Отмечается удовлетворительная переносимость лечения, постлучевые осложнения встречаются редко. К возможным отсроченным побочным эффектам относятся телеангиэктазии, атрофия кожи, гипопигментация, алопеция, некроз кожи (3 %), остеорадионекроз (1 %), хондрит/некроз хряща (возникает крайне редко при фракционировании < 3 Гр). Следует учитывать, что при облучении опухоли в непосредственной близости от слезной железы и ее протока может возникнуть синдром сухого глаза [19].

Лучевая терапия предусматривает применение общепринятых критериев оценки ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений. При ПКРК мишенью в первую очередь служит кожа, которая при лечении ЗНО других локализаций является органом

риска, что требует минимизации лучевой нагрузки. При этом лучевой дерматит, развивающийся в ходе ЛТ, например опухолей головы и шеи, нередко является причиной перерывов в лечении и общей пролонгации курса, что сказывается на эффективности противоопухолевой терапии. При лечении ЗНО кожи максимум лучевой нагрузки чаще всего приходится именно на ее пораженные участки, поэтому необходимо контролировать и осуществлять своевременную коррекцию терапии сопровождения с целью реабилитации больных во время и после облучения.

Для оценки побочных эффектов лечения на практике чаще всего применяются Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, общие критерии определения токсических побочных эффектов, версия 4.03) и шкала оценки осложнений лучевой терапии Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (табл. 1, 2). Клиническая картина лучевого дерматита II и III степени, согласно CTCAE, представлена на рис. 1, 2.

Таблица 1. Классификация лучевого дерматита по Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 4.03

Table 1. Classification of radiation dermatitis using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03

Степень Grade	Характеристика Characteristics
I	Слабая эритема или сухая десквамация Mild erythema or dry desquamation
II	Умеренная и острая эритема, очаговая влажная десквамация, в основном ограниченная кожными складками, умеренный отек Moderate and acute erythema, focal moist desquamation primarily limited to skin folds, moderate edema
III	Влажная десквамация вне кожных складок; кровотечение из небольших травм и ссадин Wet desquamation beyond skin folds; bleeding from minor injuries
IV	Некроз кожи или изъязвление на всю толщу дермы, спонтанное кровотечение из пораженных участков Skin necrosis and ulceration through entire dermis, spontaneous bleeding from affected areas

С учетом потенциально низкой эффективности лечения и высокого риска развития постлучевых осложнений были сформулированы следующие противопоказания к ЛТ:

- системные заболевания кожи (склеродермия, пигментная ксеродерма и др.);
- локализация опухоли в ранее облученной области;
- локализация опухоли в области рубца после ожога;
- локализация опухоли в плохо кровоснабжаемой и/или регулярно травмируемой области.

К относительным противопоказаниям к ЛТ относятся:



Рис. 1. Лучевой дерматит: а — II степени; б — III степени (по Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 4.03)

Fig. 1. Radiation dermatitis: a — grade II; b — grade III (according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03)

Таблица 2. Классификация лучевых повреждений кожи по шкале оценки осложнений лучевой терапии Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

Table 2. Classification of radiation-induced skin lesions using the criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

Степень Grade	Характеристика Characteristics
I	Легкая атрофия/пигментация/частичная эпиляция Mild atrophy/pigmentation/partial hair loss
II	Умеренно выраженная атрофия/телеангиэктазия/тотальная эпиляция Moderate atrophy/telangiectasia/total hair loss
III	Выраженная атрофия/телеангиэктазия Severe atrophy/telangiectasia
IV	Изъязвление Ulceration

- инвазия опухоли в хрящ, сустав, кость;
- возраст <45 лет в связи с потенциальным риском развития отсроченного постлучевого косметического дефекта (через 5–10 лет) и/или возникновения радиоиндуцированной опухоли в облученной области;
- локализация опухоли в волосистой части (скальп, бровь) в связи с возможной необратимой эпиляцией;
- локализация во внутреннем углу глаза в связи с риском развития синдрома сухого глаза или стеноза носослезного канала;
- локализация на верхнем веке в связи с риском кератинизации конъюнктивы;
- локализация в области, подверженной инсоляции.

В целом можно выделить 3 основных направления применения лучевого лечения ПКРК: самостоятельное по радикальной программе, адъювантное в комбинации с оперативным вмешательством и паллиативную ЛТ (рис. 3). Чаще всего ЛТ используется в рамках адъювантного послеоперационного лечения и изначально не рассматривается в качестве самостоятельного



Рис. 2. Постлучевой некроз тканей шеи

Fig. 2. Post-radiation necrosis of the neck

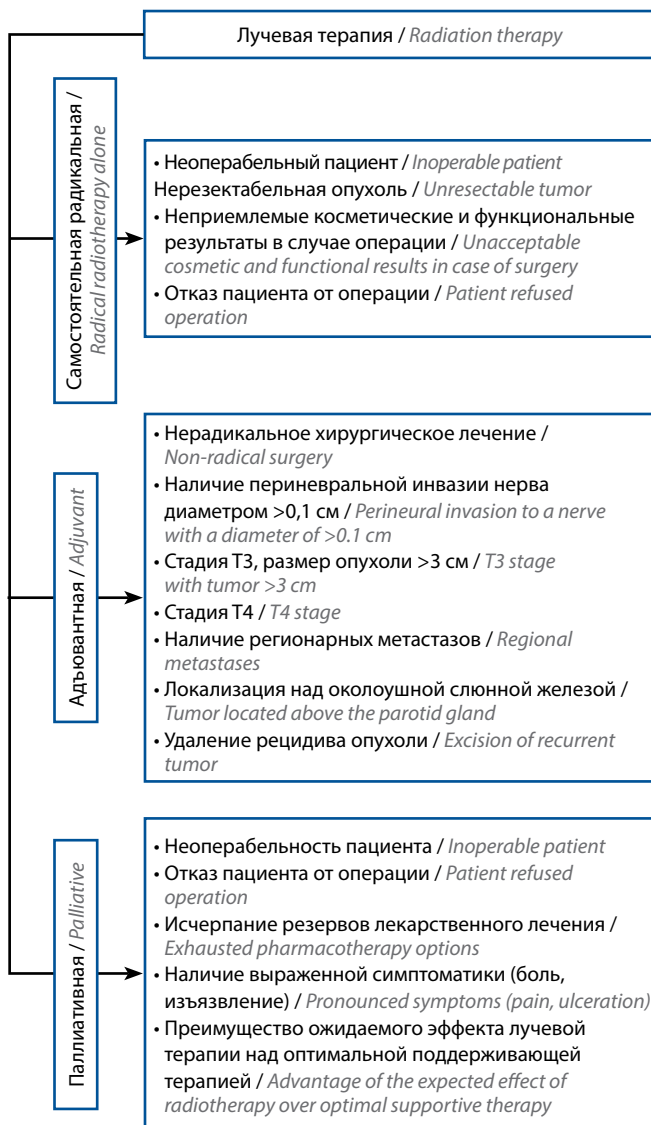


Рис. 3. Лучевая терапия в лечении плоскоклеточного рака кожи

Fig. 3. Radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma

консервативного лечения пациентов с ПКРК моложе 45 лет и при резектабельности опухоли, особенно высокого риска [20, 21].

Самостоятельная лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи по радикальной программе

Лучевая терапия может применяться в качестве самостоятельной опции при неоперабельности пациентов, функционально или косметически неудовлетворительных потенциальных результатах хирургического лечения, а также в случае отказа больного от операции [22–25].

Опыт успешной ЛТ рака кожи насчитывает более 100 лет [26, 27]. Даже старые технологии облучения позволяли получить долгосрочный эффект, что было отражено в публикациях прошлого столетия, например в статье J.S. Abbattucci и соавт., опубликованной в 1989 г. Обобщенный опыт лечения 675 больных позволил сделать вывод о низкой вероятности рецидива после облучения (менее 4 % через 2 года наблюдения) и возможности дальнейшей успешной терапии в случае неполного излечения пациентов с помощью ЛТ (с вероятностью более 85 %) [28].

В настоящее время рекомендованы следующие показания к самостоятельной ЛТ/химиолучевой терапии (ХЛТ):

- неоперабельность пациента (плохое соматическое состояние, возраст, риск анестезии);
- нерезектабельность опухоли;
- высокий риск выполнения нерадикальной операции (глубокая инвазия опухоли, особенно при локализации во внутреннем углу глазной щели, в носогубной складке, постурикулярной области);
- потенциально неудовлетворительные косметические результаты операции, в том числе в связи с массивным поверхностным опухолевым поражением (удаление носа, энуклеация глаза, ампутация уха, значительные по объему операции на губе);
- наличие множественных очагов поражения кожи;
- отказ пациента от операции.

Высокая эффективность ЛТ была показана в нескольких крупных исследованиях. Так, в 2007 г. В. Hernandez-Machin и соавт. проанализировали лечение 106 пациентов с ПКРК и выявили, что показатели 5- и 15-летнего локального контроля составили 93 и 79 % соответственно. При этом в 97 % случаев опухоли локализовались в области головы и шеи [29]. Исследование А.В. Cognetta и соавт., в которое вошли 994 пациента с ПКРК, получивших самостоятельную ЛТ, показало, что 5-летний локальный контроль составил 94 %. При лечении опухоли размером >2 см значительно возрастал риск рецидива [30].

Особенностью ЛТ являются хорошие косметические и функциональные результаты даже при значительных



Рис. 4. Результаты самостоятельной дистанционной лучевой терапии пациента с большим плоскоклеточным раком кожи cT3N0M0 (разовая очаговая доза 2 Гр; суммарная очаговая доза 66 Гр): а – до лучевой терапии; б – 14-й день после терапии; в – 64-й день после терапии; г – 96-й день после терапии (материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Fig. 4. Outcome of sole external beam radiotherapy in a patient with cT3N0M0 cutaneous squamous cell carcinoma (single dose 2 Gy; total dose 66 Gy): a – before radiotherapy; б – 14 days after therapy; в – 64 days after therapy; d – 96 days after therapy (data from P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia)

по объему поражения, что подтверждает многолетняя отечественная и мировая практика (рис. 4). В то же время нередко наблюдаются отсроченная реализация эффекта облучения и значительные сроки заживления нормальных тканей.

Результаты лечения достоверно коррелируют с объемом опухолевого поражения (табл. 3) [31]. При заболевании стадии T1–2 ЛТ как самостоятельный метод позволяет достичь 90–100 % выживаемости [17].

Первоочередную связь эффективности самостоятельной ЛТ и распространенности поражения ПКРК также подтверждают статистические данные о рецидивах после лечения (табл. 4) [32]. Следует подчеркнуть, что рецидивы резистентны к повторным курсам ЛТ. Т.С. Лее и соавт. в 2019 г. проанализировали результаты хирургического лечения, дистанционной ЛТ и брахитерапии 21 371 больного с ПКРК. При применении этих методов частота рецидивов в течение 1-го года составила 0,8; 2 и 0 % соответственно. Хорошие космети-

Таблица 3. Пятилетний локальный контроль в зависимости от размера опухоли

Table 3. Five-year local control depending on tumor size

Размер опухоли, см Tumor size, cm	Первичный плоскоклеточный рак кожи, % Primary cutaneous squamous cell carcinoma, %	Рецидивный плоскоклеточный рак кожи, % Recurrent cutaneous squamous cell carcinoma, %
<1,0	100	83
1,1–3,0	90	54
3,1–5,0	88	67
>5,0	60	55

ческие результаты были достигнуты в 81,0; 74,6 и 97,6 % случаев соответственно [33].

Таблица 4. Частота рецидивирования плоскоклеточного рака кожи в зависимости от распространенности опухоли

Table 4. Recurrence rate of cutaneous squamous cell carcinoma depending on tumor spread

Распространенность опухоли Tumor spread	Рецидив через 5 лет, % Recurrence after 5 years, %	Рецидив через 10 лет, % Recurrence after 10 years, %
T1	1,7	1,7
T2	7,4	14,2
T3	21,4	25,9

В то же время результаты дистанционной ЛТ могут быть преуменьшены ее осложнениями, негативно влияющими как на качество жизни, так и на общую выживаемость пациентов. При поверхностном расположении опухоли близкофокусная рентгено- и брахитерапия имеют определенное преимущество перед

дистанционной ЛТ. На рис. 5 представлены результаты ЛТ ПКРК cT4N0M0 с применением индивидуально разработанного в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России аппликатора, позволяющего обеспечить гомогенное и точно воспроизводимое дозное распределение по 7 каналам. Еще одним преимуществом такой методики является ее неинвазивный характер, поскольку внедрения каналов непосредственно в ткани не требуется. На изобретение в 2004 г. авторами получен патент (№ 2254881) [34].

Брахитерапия обеспечивает длительный локальный контроль более чем в 90 % случаев, общую и безрецидивную выживаемость на уровне 90–100 %, а также позволяет получать хорошие косметические результаты у подавляющего большинства пациентов (в 80–90 % случаев) [35]. При этом курс, как правило, ограничивается 1–6 сеансами облучения [36]. Тем не менее нельзя забывать о возможности развития таких осложнений,



Рис. 5. Результаты самостоятельного лучевого лечения (брахитерапии) пациента с плоскоклеточным раком кожи cT4N0M0 (разовая очаговая доза 3 Гр; суммарная очаговая доза 60 Гр): а – индивидуальный маска-аппликатор; б – аппликатор с 7 установленными каналами; в – внешний вид пациента до лечения; г – внешний вид пациента через 6 мес после лучевой терапии (материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Fig. 5. Outcome of sole radiotherapy (brachytherapy) in a patient with cT4N0M0 cutaneous squamous cell carcinoma (single dose 3 Gy; total dose 60 Gy): а – individual applicator (mask); б – 7-channel applicator; в – patient's appearance before treatment; г – patient's appearance 6 months after radiotherapy (data from P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia)

как хроническая язва (4–5 % случаев). Результаты применения данного метода во многом зависят от опыта и навыков специалистов.

При местно-распространенном опухолевом поражении и отказе от операции можно использовать одновременно ХЛТ с препаратами платины или цетуксимабом. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России одобрены следующие режимы применения ХТ в сочетании с облучением: цисплатин в дозе 75–100 мг/м² 1 раз в 21 день, в дозе 40 мг/м² еженедельно; карбоплатин AUC2 еженедельно; цетуксимаб в нагрузочной дозе 400 мг/м² и поддерживающей дозе 250 мг/м². Рекомендации основаны на результатах исследования S. Apisarnthanarax и соавт., проведенного в 2011 г. Авторы выявили эффективность одновременной ХЛТ с препаратами платины на примере успешного лечения 15 больных раком кожи высокого риска. Двухлетний локорегионарный контроль составил 79 %, безрецидивная и общая выживаемость в те же сроки — 49 и 65 % соответственно [37].

В проспективном одноцентровом исследовании II фазы M. Nottage 14 пациентов получали цисплатин в дозе 40 мг/м² или карбоплатин (AUC2) в сочетании с ЛТ общей дозой 70 Гр в 35 фракциях. Важно отметить, что все пациенты, кроме одного, смогли завершить ЛТ, а 42 % из них также получили плановую ХТ. Токсичность была приемлемой, частота полного ответа составила 57 % (8 из 14 случаев). У 2 (14 %) больных полный ответ на лечение был подтвержден результатами последующей операции. Общая 3-летняя выживаемость составила 54 % [38]. Однако Американское общество радиационной онкологии (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) не рекомендует применять ХЛТ с карбоплатином при местно-распространенном ПКРК в связи с отсутствием преимуществ в результатах лечения согласно проспективным исследованиям [24, 39].

Следует отметить, что при выборе тактики лечения ПКРК следует учитывать экономическую составляющую. По мнению Н.В. Rogers и В.М. Coldiron, дистанционная ЛТ является самым дорогостоящим методом [40].

Адъювантная лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи

Адъювантное лечение пациентов с ПКРК высокого риска предусматривает несколько опций: ЛТ, ХТ, иммуно- и таргетную терапию. При этом основной опцией является послеоперационная ЛТ, суть которой заключается в обработке ложа удаленной опухоли и регионарных лимфоколлекторов с целью обеспечения локорегионарного контроля [41, 42].

При лечении ПКРК и высоком риске рецидивирования (например, при размере опухоли >2 см, наличии периневральной инвазии, локализующейся в области высокого риска) ЛТ часто проводится в адъювантном

режиме. Предусматривается облучение ложа удаленной опухоли с обработкой зон регионарных лимфоколлекторов. Послеоперационная ЛТ показана при высоком риске развития рецидива, наличии положительных краев резекции, периневральной инвазии, а также в качестве профилактической обработки регионарных лимфоколлекторов (при положительных сторожевых ЛУ без лимфаденэктомии) [22, 23]. Так, в ряде исследований было показано улучшение результатов лечения за счет применения адъювантной ЛТ при наличии периневральной инвазии [43–46]. Также показаниями к ее проведению являются поражение нескольких ЛУ, экстракапсулярное распространение опухоли, лимфоваскулярная инвазия, местно-распространенный характер и/или глубокий инфильтративный рост новообразования, а также рецидивный характер поражения [24].

Таким образом, в настоящее время выработаны следующие показания к послеоперационной ЛТ:

- положительный край резекции;
- периневральная инвазия;
- лимфоваскулярная инвазия;
- стадия Т3, размер первичной опухоли >3 см;
- стадия Т4;
- регионарное метастазирование;
- поражение кожи над околоушной слюнной железой.

Анализ данных литературы показал, что подавляющее большинство исследований носят ретроспективный характер, а также отличаются небольшим объемом клинического материала [6, 47, 48]. Исследование M.J. Veness и соавт., в которое вошли 74 австралийских пациента с метастазами ПКРК в шейные ЛУ, показало, что у больных, получавших хирургическое лечение в комбинации с адъювантной ЛТ, отмечались более низкая частота развития рецидивов и лучшие показатели 3-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с больными, которым проводили только хирургическое лечение (15 % против 77 % и 70 % против 45 % соответственно). Однако согласно проспективному многоцентровому исследованию австралийских ученых I. Leibovitch и соавт., включавшему 1177 пациентов (у 70 из которых были показания к адъювантной ЛТ (периневральная инвазия), но лишь 37 было проведено указанное комбинированное лечение), частота рецидивов за 5-летний период наблюдения при подтвержденном периневральном росте опухоли составила 8 %, без него — 4 % [49].

За последние 10 лет в большинстве исследований было достоверно показано преимущество комбинированного лечения с использованием адъювантной ЛТ над самостоятельным хирургическим лечением (табл. 5) [50–60]. Согласно данным австралийского автора J.T. Wang, проанализировавшего лечение 122 пациентов с ПКРК, 5-летняя общая выживаемость при проведении

Таблица 5. Исследования эффективности адъювантной лучевой терапии, проведенные в 2010–2020 гг.

Table 5. Studies analyzing the efficacy of adjuvant radiotherapy published in 2010–2020

Исследование Study	Год, тип исследования Year, study design	Число пациен- тов/группа Number of patients/group	Критерии отбора Inclusion criteria	Результаты Results
M.L. Stevenson и соавт. [50] M.L. Stevenson et al. [50]	2020, ретроспек- тивное 2020, retrospective	31/X и X + ЛТ 31/S and S + RT	R0, PNI+	Лучшие показатели 5-летней БРВ ($p = 0,01$) и снижение риска рецидив- ного N+ ($p = 0,02$) Best 5-year RFS ($p = 0.01$) and reduced risk of recurrent N+ ($p = 0.02$)
J. Miller [51]	2019, ретроспек- тивное 2019, retrospective	32/X + ЛТ 32/S + RT	R0, T2b – 3	Показатель 5-летней БРВ при X + ЛТ – 91 % 5-year RFS rate after S + RT – 91 %
B.N. Harris и соавт. [52] B.N. Harris et al. [52]	2019, ретроспек- тивное 2019, retrospective	349/X и X + ЛТ 349/S and S + RT	ПКРК головы и шеи, PNI+, N+ Head and neck CSCC, PNI+, N+	Лучшие ОВ и БРВ при X + ЛТ и PNI+ и/или N+ Best OS and RFS after S + RT and in case of PNI+ and/or N+
A.C. Coombs и соавт. [53] A.C. Coombs et al. [53]	2018, ретроспек- тивное 2018, retrospective	63/X и X + ЛТ 63/S and S + RT	ПКРК головы и шеи, N+ (метастазы в около- ушную железу) Head and neck CSCC, N+ (metastases to the parotid gland)	Лучшие показатели 5-летней БРВ (84 % против 48 %; $p = 0,008$) Best 5-year RFS (84 % vs 48 %; $p = 0.008$)
E. Sapir и соавт. [54] E. Sapir et al. [54]	2016, ретроспек- тивное 2016, retrospective	30/X и X + ЛТ 30/S and S + RT	ПКРК головы и шеи, PNI+ Head and neck CSCC, N+	Лучшие показатели 2-летней БРВ (73 % против 40 %; $p = 0,05$) Best 2-year RFS (73 % vs 40 %; $p = 0.05$)
S. Kadakia и соавт. [55] S. Kadakia et al. [55]	2016, ретроспек- тивное 2016, retrospective	53/X и X + ЛТ 53/S and S + RT	ПКРК скальпа CSCC of the scalp	Лучшие показатели 3-летней ОВ и БРВ (62,5 % против 37,5 % и 80 % против 62 % соответственно) Best 3-year OS and RFS (62.5 % vs 37.5 % and 80 % vs 62 %, respectively)
J. Wray и соавт. [56] J. Wray et al. [56]	2015, ретроспек- тивное 2015, retrospective	71/X + ЛТ 71/S + RT	ПКРК лица, ушей, скальпа, без лим- фаденэктомии CSCC of the face, ears, scalp; no lymphadenectomy	Пятилетний локорегионарный контроль при X + ЛТ – 96 % Five-year locoregional control after S + RT – 96 %
J.T. Wang и соавт. [57] J.T. Wang et al. [57]	2012, ретроспек- тивное 2012, retrospective	122/X и X + ЛТ 122/S and S + RT	ПКРК головы и шеи, N+ Head and neck CSCC, N+	Лучшие показатели ОВ (66 % против 27 %; $p = 0,003$) и БРВ (74 % против 34 %; $p = 0,001$) Best OS (66 % vs 27 %; $p = 0.003$) and RFS (74 % vs 34 %; $p = 0.001$)
B. Givi и соавт. [58] B. Givi et al. [58]	2011, ретроспек- тивное 2011, retrospective	51/X и X + ЛТ 51/S and S + RT	ПКРК головы и шеи, N+ Head and neck CSCC, N+	Лучшие показатели ОВ ($p = 0,002$) Best OS ($p = 0.002$)
U. Strassen и соавт. [59] U. Strassen et al. [59]	2017, ретроспек- тивное 2017, retrospective	67/X и X + ЛТ 67/S and S + RT	Рецидив ПКРК головы и шеи Recurrent head and neck CSCC	Лучшие показатели 5-летней БРВ ($p = 0,02$) и ОВ ($p < 0,05$) Best 5-year RFS ($p = 0.02$) and OS ($p < 0.05$)
E.S. Ruiz и соавт. [61] E.S. Ruiz et al. [61]	2020, ретроспек- тивное 2020, retrospective	62/X и X + ЛТ 62/S and S + RT	R0, N–	Отсутствие преимущества (локореги- онарный контроль, БРВ) No benefits (locoregional control, RFS)
S.J. Trosman и соавт. [62] S.J. Trosman et al. [62]	2020, ретроспек- тивное 2020, retrospective	104/X и X + ЛТ или ХЛТ 104/S and S + RT or CRT	Местно-распростра- ненный ПКРК головы и шеи Locally advanced head and neck CSCC	Отсутствие преимущества в 2-летней БРВ No benefits in 2-year RFS

Окончание табл. 5

The end of table 5

Исследование Study	Год, тип исследования Year, study design	Число пациентов/группа Number of patients/group	Критерии отбора Inclusion criteria	Результаты Results
M. Amoils с соавт. [63] M. Amoils et al. [63]	2017, ретроспективное 2017, retrospective	80/X и X + ЛТ или ХЛТ 80/S and S + RT or CRT	ПКРК головы и шеи, N+ Head and neck CSCC, N+	Отсутствие преимуществ в 3-летней ОБ No benefits in 3-year OS
T. Tanvetyanon и соавт. [60] T. Tanvetyanon et al. [60]	2015, ретроспективное 2015, retrospective	61/X + ЛТ и X + ХЛТ 61/S + RT and S + CRT	ПКРК высокого риска, N+ (≥ 2), экстракапсулярное распространение, R+ High-risk CSCC, N+ (≥ 2), extracapsular spread, R+	Преимущество ХЛТ над ЛТ в послеоперационном плане (медиана БРВ 40,3 мес против 15,4 мес; $p = 0,01$) CRT has advantages over RT in the postoperative plan (median RFS 40.3 months vs 15.4 months; $p = 0.01$)
S.V. Porceddu и соавт. [39] S.V. Porceddu et al. [39]	2018, проспективное (III фаза) 2018, prospective (phase III)	321/X + ЛТ и X + ХЛТ 321/S + RT and S + CRT	Местно-распространенный ПКРК головы и шеи Locally advanced head and neck CSCC	Отсутствие преимуществ ХЛТ над ЛТ в послеоперационном плане (2-летний локорегиональный контроль — 88 % против 89 %) No advantages of CRT over RT in the postoperative plan (2-year locoregional control — 88 % vs 89 %)
U. Goyal и соавт. [64] U. Goyal et al. [64]	2017, ретроспективное 2017, retrospective	32/X + ЛТ и X + ХЛТ 32/S + RT and S + CRT	ПКРК головы и шеи Head and neck CSCC	Отсутствие преимуществ ХЛТ над ЛТ в послеоперационном плане (ОБ ниже при ХЛТ; $p = 0,03$) No advantages of CRT over RT in the postoperative plan (OS lower in patients receiving CRT; $p = 0.03$)

Примечание. X — хирургическое лечение; ЛТ — лучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия; PNI — периневральная инвазия; ПКРК — плоскоклеточный рак кожи; R0 — отрицательный край резекции; N+ — наличие регионарных метастазов; БРВ — безрецидивная выживаемость; ОБ — общая выживаемость. Полужирным начертанием выделены исследования, подтвердившие эффективность адъювантной лучевой терапии.

Note. S — surgery; RT — radiotherapy; CRT — chemoradiotherapy; PNI — perineural invasion; CSCC — cutaneous squamous cell carcinoma; R0 — negative resection margin; N+ — presence of regional metastases; RFS — relapse-free survival; OS — overall survival. Studies that have confirmed the effectiveness of adjuvant radiation therapy are highlighted in bold.

адъювантной ЛТ была достигнута в 66 % случаев, а при самостоятельном хирургическом лечении — в 27 %. Особое внимание следует уделять такому показанию к послеоперационной ЛТ, как периневральная инвазия, которая является маркером неблагоприятного исхода даже при агрессивном хирургическом и лучевом лечении. Наиболее часто поражаются тройничный (V) и лицевой (VII) нервы, что следует учитывать при выборе как объема операции, так и послеоперационной ЛТ.

В то же время нужно отметить исследования, показывающие отсутствие достоверно подтвержденной положительной роли послеоперационного облучения [39, 61–64]. При анализе результатов в ряде случаев следует учитывать такие особенности их проведения, как одноцентровый набор материала, распределение пациентов в группы без рандомизации, отсутствие контрольной группы сравнения, а также различный выбор критериев риска рецидива. Чаще всего авторы подчеркивают ключевую роль положительных краев

резекции, макроскопически определяемой периневральной инвазии и экстракапсулярного распространения регионарных метастазов независимо от проведения адъювантной терапии [54, 57, 65].

Также ЛТ и ХЛТ по радикальной программе применяются при рецидивах, в том числе при местнораспространенном характере роста опухоли и/или метастатическом поражении регионарных ЛУ. На рис. 6 представлен пример лечения пациентки 78 лет с ПКРК, ранее получавшей хирургическое пособие, у которой возник рецидив заболевания в области первичного поражения и регионарных лимфоколлекторов (с признаками экстракапсулярного выхода опухоли). В этом случае был запланирован курс ХЛТ с цисплатином в дозе 100 мг/м² 1 раз в 21 день (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр; суммарная очаговая доза (СОД) 66 Гр. Такой подход позволяет в ряде случаев получить выраженный ответ опухоли, обеспечить локальный контроль и даже полностью излечить пациентов [10].

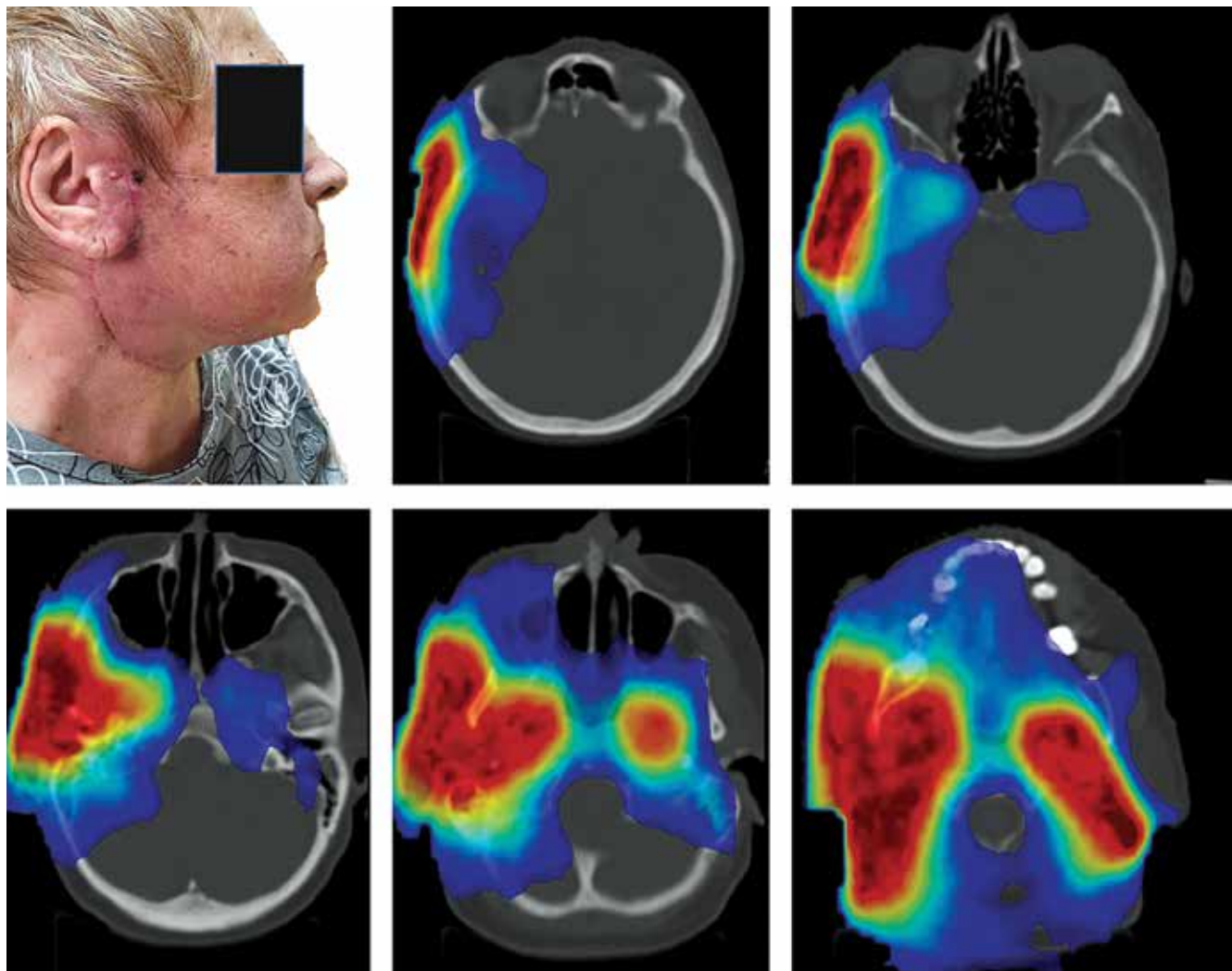


Рис. 6. Внешний вид и план самостоятельного химиолучевого лечения пациентки с плоскоклеточным раком кожи rT2N3M0 с применением цисплатина в дозе 100 мг/м² (разовая очаговая доза 2 Гр; суммарная очаговая доза 66 Гр) (материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Fig. 6. Appearance of a female patient with rT2N3M0 cutaneous squamous cell carcinoma and plan of sole chemoradiotherapy with 100 mg/m² cisplatin (single dose 2 Gy; total dose 66 Gy) (data from P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia)

Паллиативная лучевая терапия плоскоклеточного рака кожи

Нельзя обойти вниманием группу пациентов, которым не показаны радикальное хирургическое лечение или ЛТ. Как правило, речь идет о больных, ранее уже получивших противоопухолевое пособие или не подлежащих такой терапии в связи с отягощенным соматическим статусом, неоперабельностью, массивным нерезектабельным поражением (в том числе с костной деструкцией). Им необходимо оказать помощь с целью нивелирования связанной с рецидивом симптоматики (боль, изъязвление и др.), улучшения качества жизни, и/или хотя бы временного подавления опухолевого роста. По некоторым данным, до 50–60 % больных могут не получить специальной противоопухолевой

терапии по поводу местно-распространенного рецидива ПКРК, тогда как в остальных случаях проводится паллиативное хирургическое, лучевое или лекарственное лечение [66].

Паллиативная ЛТ характеризуется вариабельностью схем подведения доз ионизирующего излучения и включает облучение в РОД 3 Гр (10 фракций), 4 Гр (4 фракции), 5 Гр (4–6 фракций), 6 Гр (6 фракций), 7 Гр (1–3 фракции), 8 Гр (1–3 фракции), 10 Гр (1–2 фракции), 12–20 Гр (1 фракция) [30, 67–69]. Паллиативное облучение нередко позволяет достичь выраженного эффекта в виде полного или частичного ответа опухоли не менее чем в 50–80 % случаев [68, 69]. Фракционирование и ограничение суммарных доз требуются, чтобы избежать выраженных побочных эффектов лечения. Частота

их развития в таком случае не превышает 3–10 %. В основном встречаются такие нежелательные явления, как телеангиэктазия, пигментация, фиброз и изъязвление [70].

На основании накопленного мирового и отечественного опыта можно сказать, что паллиативная ЛТ является доступной и достаточно эффективной мерой обеспечения локального и даже локорегионарного контроля и способствует уменьшению выраженности тягостных симптомов. Она также нередко позволяет добиться значимого улучшения качества жизни пациентов и увеличения ее продолжительности. В то же время в современных рекомендациях указывается на высокий риск развития осложнений при попытке повторной ЛТ, поэтому следует предусмотреть альтернативные варианты лечения. В случае сомнительности положительного эффекта ЛТ целесообразно подобрать оптимальную поддерживающую терапию.

Проиллюстрировать возможности паллиативной ЛТ можно клиническим примером лечения пациентки 75 лет с местно-распространенным рецидивом ПКРК височной области размерами 54 × 24 × 56 мм с массивной костной деструкцией костей черепа и интракраниальным распространением, сопровождающимся ликвореей и инфильтрацией в позвоночный канал на уровне тела позвонка С₁ (рис. 7). Паллиативное лечение (РОД 2,5 Гр; СОД 35 Гр) позволило обеспечить локальный контроль в течение 8 мес, уменьшение болевого синдрома, а также прекращение ликвореи на этот период.

Схемы и методики лучевой терапии плоскоклеточного рака кожи

Лучевая терапия подразумевает применение ионизирующего излучения прежде всего у пациентов с ПКРК высокого риска. В зависимости от объема и формы

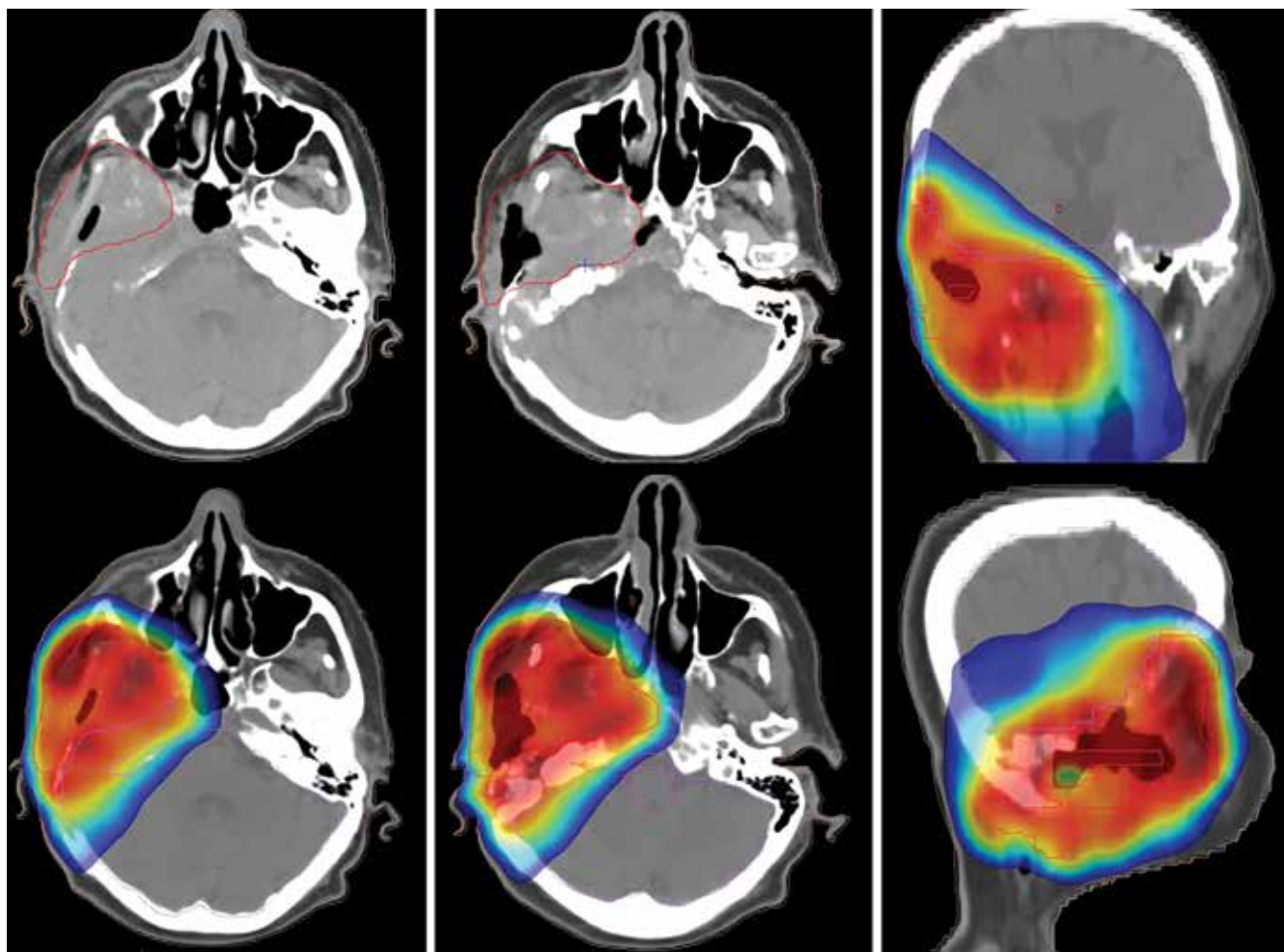


Рис. 7. План паллиативной лучевой терапии пациентки с плоскоклеточным раком кожи rT4N1M0 (разовая очаговая доза 2,5 Гр; суммарная очаговая доза 35 Гр) (материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Fig. 7. Plan of palliative radiotherapy for a female patient with rT4N1M0 cutaneous squamous cell carcinoma (single dose 2.5 Gy; total dose 35 Gy) (data from P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia)

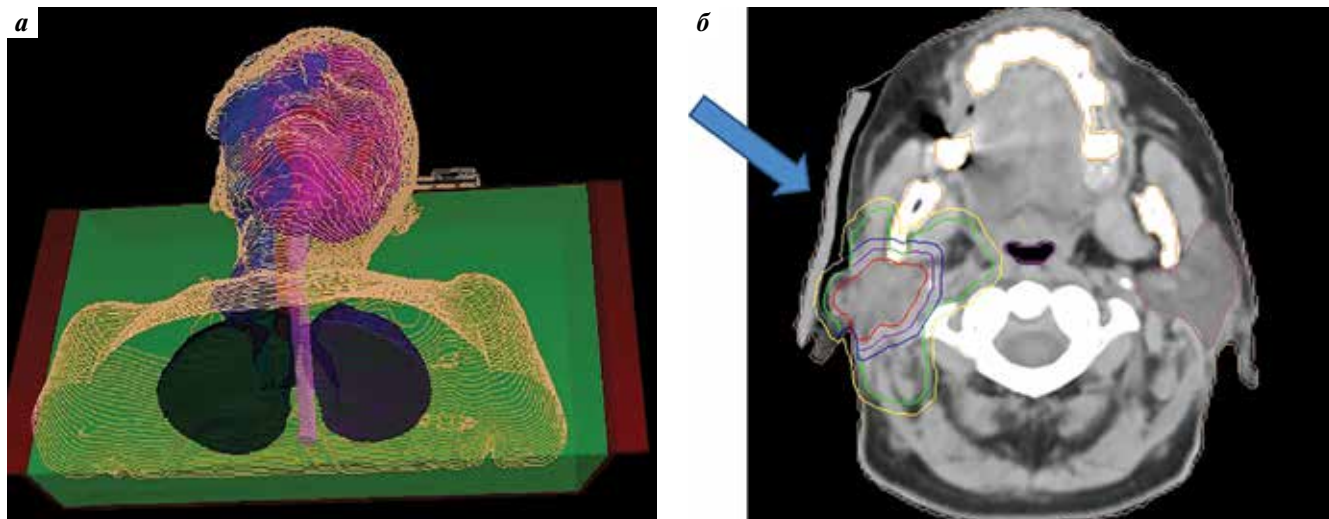


Рис. 8. Применение болусов при топометрии у больных плоскоклеточным раком кожи: а — внешний контур пациентки при компьютерной томографической разметке; б — скан с болусом (помечен стрелкой) при компьютерной томографической разметке пациенток, которым проводится лучевая терапия (материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

Fig. 8. Application of boluses in patients with cutaneous squamous cell carcinoma: а — outer contour at computed tomography mapping; б — scan with a bolus (arrow) at computed tomography mapping in patients undergoing radiotherapy (data from P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia)

мишени облучения, а также ее расположения ЛТ может проводиться при помощи электронов, близкофокусной рентгенотерапии, а также фотонного излучения (рекомендована ЛТ с модуляцией интенсивности — Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT). С учетом глубины расположения облучаемого объема применяют ионизирующее излучение различных энергий. Мишень должна получить 90–95 % дозы в зависимости от типа используемого излучения.

Часто применяется фотонное излучение в рамках 3D-конформной или IMRT-терапии, позволяющей снизить лучевую нагрузку на окружающие мишень критические органы [42, 71]. Близкофокусная радиотерапия или электронный пучок обычно используют при поверхностном расположении опухоли [72, 73]. С целью минимизации токсических эффектов в первую очередь со стороны располагающихся непосредственно за мишенью нормальных тканей может применяться протонный пучок [74, 75].

При облучении области головы и шеи требуется иммобилизация с помощью фиксирующих устройств (подголовника, рамки, термосетки и т.п.). Также используют различные индивидуальные приспособления для оптимизации распределения доз в мишени и защиты здоровых тканей (маски со свинцовыми/алюминиевыми и другими вкладками, болус 0,5–1 см и др.) (рис. 8).

При выборе мишени исходно определяется gross tumor volume (GTV) — область первичного (Т) и регионарного метастатического (N) опухолевого поражения или ложе удаленной опухоли/регионарных метаста-

зов [76]. Далее в зависимости от локализации мишени и наличия факторов риска (например, периневрального роста) для формирования клинического объема (clinical target volume, CTV) требуется дополнительный отступ от GTV от 3 до 2 см (за счет подлежащих тканей, вплоть до глубокой фасции, а также за счет области лимфотока дермы). При положительном/близком крае резекции, а также экстракапсулярном распространении регионарных метастазов эти зоны необходимо выделить как отдельную мишень для эскалации дозы (буст до СОД 66 Гр). Регионарные ЛУ включаются в объем облучения с учетом области первичной локализации и распространенности опухоли. Так, при наличии пораженных ЛУ в околоушной слюнной железе в объем профилактического облучения рекомендуется включить ипсилатеральные регионарные узлы Ib–III групп. При регионарном метастазировании в I–III группы ЛУ шеи профилактический объем облучения рекомендуется дополнить ипсилатеральными IV–V группами. Также принимается во внимание область потенциального периневрального распространения опухоли с учетом отступов с расчетом на возможный инфильтративный рост (приоритетны V и/или VII нервы). При формировании конечного объема облучения (planning tumor volume, PTV) и обеспечении точности подведения дозы также необходим отступ от CTV 3 мм — 1 см.

При проведении паллиативной ЛТ рекомендуется включать в GTV основной массив опухоли, особенно область поражения, приводящего к тяжелой симптоматике (боль и др.). Формирование CTV с отступом,

Таблица 6. Схемы фракционирования лучевой терапии при плоскоклеточном раке кожи

Table 6. Radiotherapy fractionation regimens in patients with cutaneous squamous cell carcinoma

Схема фракционирования ЛТ RT fractionation regimen	Показания к ЛТ Indications for RT
8 Гр (1 фракция) 8 Gy (1 fraction)	При паллиативной ЛТ Palliative RT
12–20 Гр (1 фракция) 12–20 Gy (1 fraction)	При размере мишени <3 см (когда не важны косметические результаты) или при паллиативной ЛТ Target <3 cm (when cosmetic results are unimportant) or palliative RT
20 Гр (5 фракций) за 1 нед 20 Gy (5 fraction) in 1 week	При паллиативной ЛТ Palliative RT
24 Гр (2 фракции с разницей в 5 нед) 24 Gy (2 fractions separated by 5 weeks)	При размере мишени <5 см (у пожилых ослабленных пациентов/когда не важен косметический результат) Target <5 cm (in elderly weak patients/when cosmetic results are unimportant)
30–35 Гр (5 фракций) за 1 нед 30–35 Gy (5 fractions) in 1 week	При размере мишени <2 см (за исключением близости хряща) Target < 2 cm (except areas close to cartilage)
36 Гр (6 фракций) за 6 нед 36 Gy (6 fractions) in 6 weeks	При паллиативной ЛТ Palliative RT
Брахитерапия – 40–45 Гр (8–10 фракций), по 2 фракции в нед Brachytherapy – 40–45 Gy (8–10 fractions) delivered in 2 fractions per week	При поверхностном расположении опухоли. Возможны альтернативные индивидуальные режимы фракционирования доз излучения (до 90–120 Гр за 3–5 фракций) Superficial tumors. Alternative tailored regimens of dose fractionation are possible (up to 90–120 Gy in 3–5 fractions)

как правило, не предусматривается, и клинический объем в таком случае совпадает с объемом опухоли. Отступ РТВ для формирования конечного объема соответствует таковому при проведении ЛТ по радикальной программе.

При брахитерапии GTV формируется по тем же принципам на основании данных лучевой диагностики и клинических данных. С учетом поверхностного характера мишени к разметке нередко привлекают дерматологов, которые применяют дерматоскопию. Формирование CTV подразумевает отступ от GTV 10–20 мм. Предписание дозы проводится на глубину 3–5 мм, согласно рекомендациям Европейского общества радиотерапии и онкологии (European Society For Radiotherapy and Oncology, ESTRO) [36].

45 Гр (10 фракций) за 2 нед 45 Gy (10 fractions) in 2 weeks	При размере мишени <5–6 см. У пожилых истощенных пациентов допустимо проведение курса за 3 нед Target <5–6 cm. In elderly weak patients, a 3-week course is possible
50 Гр (15 фракций) за 3 нед 50 Gy (15 fractions) in 3 weeks	При размере мишени <2 см Target <2 cm
50 Гр (20 фракций) за 4 нед 50 Gy (20 fractions) in 4 weeks	В ходе послеоперационной ЛТ Postoperative RT
55 Гр (20 фракций) за 4 нед 55 Gy (20 fractions) in 4 weeks	При размере мишени <5–6 см Target <5–6 cm
60–66 Гр (30–33 фракции) за 6–6,5 нед 60–66 Gy (30–33 fractions) in 6–6,5 weeks	При самостоятельной или послеоперационной ЛТ (60 Гр при R– и ECE–, нужно раскрыть 66 Гр при R+, ECE+). Схема имеет преимущество в случае близости радиочувствительных здоровых тканей, особенно при размере мишени >6 см Sole or postoperative RT (60 Gy in R– and ECE–; 66 Gy in R+, ECE+). The regimen is beneficial in case of proximity of radiosensitive healthy tissues, especially when the target is >6 cm
60–64 Гр (30–32 фракции) 60–64 Gy (30–32 fractions)	При размере мишени <2 см Target <2 cm

Примечание. ЛТ – лучевая терапия; R – отрицательный край резекции; ECE – экстракапсулярное распространение опухоли.

Note. RT – radiation therapy; R – negative resection margin; ECE – extracapsular extension.

Стандартной схемой ЛТ при ПКРК является подведение СОД 60–66 Гр на область опухолевого поражения за 30–33 фракции соответственно. Профилактическое облучение регионарных лимфоколлекторов (при ПКРК высокого риска) предусматривает подведение СОД 50 Гр в РОД 2 Гр ипсилатерально (при латерализованной опухоли) или билатерально (при поражении центральных отделов головы и шеи). Альтернативные схемы облучения представлены в табл. 6.

Перспективные направления лучевой терапии плоскоклеточного рака кожи

Дальнейшие перспективы совершенствования ЛТ пациентов с ПКРК связаны не только с эволюцией технологий облучения, но и с более глубоким пониманием

биологических характеристик опухоли. Высокая радиочувствительность ПКРК в сочетании с интенсивной мутационной нагрузкой опухолевых клеток создает предпосылки для внедрения новых методик одновременной лучевой и лекарственной терапии (иммунной/таргетной). Это направление имеет большие перспективы в случае успешного выбора критериев отбора пациентов на лечение с учетом как клинических параметров, так и генетических данных.

В свете сказанного особый интерес вызывает ряд проводимых в настоящее время исследований, включая адъювантное применение ЛТ в сочетании с цетуксимабом (NCT01979211), пембролизумабом (NCT03057613) или семиплимабом (NCT03969004), а также сравнительный анализ фотонной и протонной ЛТ (NCT02923570) (табл. 7).

Также интерес представляет публикация С. Lin 2021 г., посвященная применению у пациентов с нерезектабельным местно-распространенным ПКРК сочетания ХЛТ и иммунотерапии [77]. Это открытое одноцентровое проспективное исследование предусматривает включение 15 пациентов, которым будет проводиться

ХЛТ до СОД 70 Гр с использованием цисплатина в дозе 40 мг/м² еженедельно в сочетании с дурвалумабом и последующим применением этого препарата в адъювантном режиме. Завершение набора пациентов в исследование запланировано на февраль 2022 г.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день лечение пациентов с ПКРК, как правило, предусматривает хирургическое вмешательство на 1-м этапе. При этом при наличии неблагоприятных прогностических факторов и высоком риске развития рецидива настоятельно рекомендуется адъювантная ЛТ. В ряде случаев самостоятельная ЛТ/ХЛТ может быть альтернативой операции и позволит не только излечить пациентов, но и сохранить качество их жизни. Паллиативная ЛТ является доступным, хорошо зарекомендовавшим себя методом борьбы с тяжелой симптоматикой и нередко обеспечивает длительный локальный контроль над опухолью. Однако на сегодняшний день возможности лечения пациентов с местно-распространенным ПКРК ограничены, что требует внедрения новых подходов с учетом

Таблица 7. Проводимые в настоящее время исследования адъювантной лучевой терапии

Table 7. Ongoing trials assessing the efficacy of adjuvant radiotherapy

Исследование Study	Сроки проведения Timeline	Фаза Phase	Лечебная опция Treatment option	Характеристика Characteristics
NCT02923570	2016–2021	II	Протонная или фотонная ЛТ Proton or photon RT	Открытое рандомизированное исследование, посвященное сравнению протонной и фотонной терапии при опухолях головы и шеи, включая плоскоклеточный рак кожи Open-label randomized trial comparing proton and photon therapy in patients with head and neck tumors, including cutaneous squamous cell carcinoma
NCT01979211	2013–2022	II	ЛТ/цетуксимаб RT/cetuximab	Открытое исследование послеоперационной ЛТ с цетуксимабом при местно-распространенном ПКРК головы и шеи Open-label trial assessing postoperative RT with cetuximab in patients with locally advanced head and neck CSCC
NCT03057613	2017–2022	II	ЛТ/пембролизумаб RT/pembrolizumab	Открытое исследование послеоперационной ЛТ с использованием пембролизумаба при ПКРК головы и шеи Open-label trial assessing postoperative RT with pembrolizumab in patients with locally advanced head and neck CSCC
NCT03833167	2019–2027	III	ЛТ/пембролизумаб RT/pembrolizumab	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, посвященное сравнению послеоперационной ЛТ с использованием пембролизумаба и применением плацебо при местно-распространенном ПКРК Randomized placebo-controlled double-blind trial comparing postoperative RT with pembrolizumab vs placebo in patients with locally advanced CSCC
NCT03969004	2019–2026	III	ЛТ/семиплимаб RT/cemiplimab	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, посвященное сравнению послеоперационной ЛТ с использованием семиплимаба и применением плацебо при ПКРК высокого риска Randomized placebo-controlled double-blind trial comparing postoperative RT with cemiplimab vs placebo in patients with high-risk CSCC

Примечание. ЛТ – лучевая терапия; ПКРК – плоскоклеточный рак кожи.

Note. RT – radiation therapy; CSCC – cutaneous squamous cell carcinoma.

биологических особенностей опухоли и современных разработок лекарственного лечения, принимающих их во внимание. Одним из наиболее перспективных

направлений является применение иммунотерапии, в том числе в сочетании с ЛТ в одновременном или последовательном режиме.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, O.A. Shahzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of “NMIC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.).
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of “NMIC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.).
4. Поляков А.П., Геворков А.Р., Степанова А.А. Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):51–72. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72 Polyakov A.P., Gevorgov A.R., Stepanova A.A. Current strategy of squamous cell carcinoma diagnosis and treatment. *Head and Neck Tumors* 2021;11(1):51–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72
5. Newman G., Hall M.A., Kurley S.J. et al. Adjuvant therapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: 10-year review. *Head Neck* 2021;43(9):2822–43. DOI: 10.1002/hed.26767
6. Balamucki C.J., Mancuso A.A., Amdur R.J. et al. Skin carcinoma of the head and neck with perineural invasion. *Am J Otolaryngol* 2012;33(4):447–54. DOI: 10.1016/j.amjoto.2011.11.004
7. Kovatch K.J., Smith J.D., Birkeland A.C. et al. Institutional experience of treatment and outcomes for cutaneous periauricular squamous cell carcinoma. *OTO Open* 2019;3(3):2473974X19875077. DOI: 10.1177/2473974X19875077
8. Subramaniam P., Olsen C.M., Thompson B.S. et al. Anatomical distributions of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in a population-based study in Queensland, Australia. *JAMA Dermatol* 2017;153(2):175–82. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.4070
9. Eigentler T.K., Leiter U., Hafner H.M. et al. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2017;137:2309e15.
10. Claveau J., Archambault J., Ernst D.S. et al. Multidisciplinary management of locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Oncol* 2020;27(4):e399–407. DOI: 10.3747/co.27.6015
11. Ebrahimi A., Gupta R., Luk P. et al. Number of nodal metastases and the American Joint Committee on cancer staging of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: a multicenter study. *Oral Oncol* 2020;111:104855. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104855
12. Marrazzo G., Zitelli J.A., Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(3):633–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.09.015
13. Que S.K.T., Zwald F.O., Schmults C.D. Cutaneous squamous cell carcinoma: management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(2):249–61. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.058
14. Farberg A.S., Hall M.A., Douglas L. et al. Integrating gene expression profiling into NCCN high-risk cutaneous squamous cell carcinoma management recommendations: impact on patient management. *Curr Med Res Opin* 2020;36(8):1301–7. DOI: 10.1080/03007995.2020.1763284
15. Wysong A., Newman J.G., Covington K.R. et al. Validation of a 40-gene expression profile test to predict metastatic risk in localized high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2020;84(2):361–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.088
16. Chapalain M., Baroudjian B., Dupont A. et al. Stage IV cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): treatment outcomes in a series of 42 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;34(6):1202–9. DOI: 10.1111/jdv.16007
17. Handbook of evidence-based radiation oncology. 3rd edn. Ed. by E.K. Hansen, M. Roach. Springer International Publishing AG, 2018. 937 p. DOI: 10.1007/978-3-319-62642-0
18. Radiotherapy in practice: external beam therapy. Ed. by P. Hoskin. Oxford university press, 2019. 545 p.
19. Radiation therapy treatment effects. An evidence-based guide to managing toxicity. Ed. by B.F. Koontz. Springer publishing company, 2018. 324 p.
20. Waldman A., Schmults C. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2019;33(1):1–12. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.08.001
21. Recognition and management of high-risk (aggressive) cutaneous squamous cell carcinoma. Ed. by J.A. DeSimone, P.S. Karia, A.M. Hong et al. Waltham, MA: UpToDate, 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/recognition-and-management-of-high-risk-aggressive-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>.
22. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по лечению плоскоклеточного рака кожи. 2020 г. Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia for the treatment of squamous cell skin cancer. 2020. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>.
23. National Comprehensive Cancer Network. Squamous cell skin cancer. NCCN Guidelines Version 1.2022, in NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2020. Available at: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/squamous_cell-patient.pdf.
24. Likhacheva A., Awan M., Barker C.A. et al. Definitive and postoperative radiation therapy for basal and squamous cell cancers of the skin: executive summary of an American Society for Radiation Oncology clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020;10(1):8–20. DOI: 10.1016/j.prro.2019.10.014
25. Essentials of clinical radiation oncology. Ed. by M.C. Ward, R.D. Tendulkar Videtic, G.M.M. Demos Medical Publishing, 2018. 651 p.
26. Pugh J.W. Four cases of rodent ulcer treated by X rays. *Br Med J* 1902;1(2154):882–3.
27. Sequeira J.H. Further observations upon the treatment of rodent ulcer by the X rays. *Br Med J* 1903;1(2214):1307–10. DOI: 10.1136/bmj.1.2214.1304
28. Abatucci J.S., Boulter N., Laforge T., Lozier J.C. Radiation therapy of skin carcinomas: results of a hypofractionated irradiation

- schedule in 675 cases followed more than 2 years. *Radiother Oncol* 1989;14(2):113–9. DOI: 10.1016/0167-8140(89)90055-8
29. Hernandez-Machin B., Borrego L., Gil-Garcia M., Hernández B.H. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments. *Int J Dermatol* 2007;46(5):453–9.
 30. Cognetta A.B., Howard B.M., Heaton H.P. et al. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1235–41. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.06.001
 31. Lovett R.D., Perez C.A., Shapiro S.J., Garcia D.M. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(2):235–42. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90529-s
 32. Schulte K.-W., Lippold A., Auras C. et al. Soft X-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(6):993–1001. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.07.045
 33. Lee C.T., Lehrer E.J., Aphale A. et al. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer* 2019;125:3582–94. DOI: 10.1002/cncr.32371
 34. Chernichenko A., Boiko A., Mescheryakova I., Gerasimov V. Surface brachytherapy of skin with individual applicators. *J Contemp Brachytherapy* 2011;3(1):55.
 35. Tagliaferri L., Ciardo F.G., Fionda B. et al. Non-melanoma skin cancer treated by contact high-dose-rate radiotherapy (brachytherapy): a mono-institutional series and literature review. *In Vivo* 2021;35(4):2313–9. DOI: 10.21873/invivo.12505
 36. Guinot J.L., Rembielak A., Perez-Calatayud J. et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiother Oncol* 2018;126(3):377–85. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.01.013
 37. Apisarnthanarax S., Dhruva N., Ardeshirpour F. et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for high-risk nonmelanoma skin carcinomas of the head and neck. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:464829. DOI: 10.1155/2011/464829
 38. Nottage M.K., Lin C., Hughes B.G. et al. Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Head Neck* 2017;39(4):679–83. DOI: 10.1002/hed.24662
 39. Porceddu S.V., Bressel M., Poulsen M.G. et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(13):1275–83. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.0941
 40. Rogers H.W., Coldiron B.M. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: Effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1):96–103. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.07.0472009
 41. Porceddu S.V., Daniels C., Yom S.S. et al. Head and Neck Cancer International Group (HNCIG) consensus guidelines for the delivery of postoperative radiation therapy in complex cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck (cSCCHN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(4):641–51. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.024
 42. Koyfman S.A., Joshi N., Vidimos A. Adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck in immunosuppressed patients. *JAAD Case Rep* 2015;1(6):S5–7. DOI: 10.1016/j.jdc.2015.09.016
 43. Gluck I., Ibrahim M., Popovtzer A. et al. Skin cancer of the head and neck with perineural invasion: defining the clinical target volumes based on the pattern of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(1):38–46. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1943
 44. Jackson J.E., Dickie G.J., Wiltshire K.L. et al. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck* 2009;31(5):604–10. DOI: 10.1002/hed.20991
 45. Garcia-Serra A., Hinerman R.W., Mendenhall W.M. et al. Carcinoma of the skin with perineural invasion. *Head Neck* 2003;25(12):1027–33. DOI: 10.1002/hed.10334
 46. Lin C., Tripcony L., Keller J. et al. Cutaneous carcinoma of the head and neck with clinical features of perineural infiltration treated with radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(6):362–7. DOI: 10.1016/j.clon.2013.02.001
 47. Ampil F.L., Hardin J.C., Peskind S.P., Stucker F.J. Perineural invasion in skin cancer of the head and neck: a review of nine cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53(1):34–8. DOI: 10.1016/0278-2391(95)90496-4
 48. Cotel W.I. Perineural invasion by squamous-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8(7):589–600. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1982.tb00317.x
 49. Leibovitch I., Huilgol S., Selva D. et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia II. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):261–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.03.048
 50. Stevenson M.L., Criscito M.C., Wilken R. et al. Use of adjuvant radiotherapy in the treatment of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *JAMA Dermatol* 2020;156(8):918–21. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1984
 51. Miller J., Chang T., Schwartz D. et al. Outcomes of adjuvant radiotherapy following negative surgical margins for cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2019;45(9):1111–6. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001827
 52. Harris B.N., Pipkorn P., Nguyen K.N.B. et al. Association of adjuvant radiation therapy with survival in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145(2):153–8. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.3650
 53. Coombs A.C., Butler A., Allison R. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the parotid gland: prognostic factors. *J Laryngol Otol* 2018;132(3):264–9. DOI: 10.1017/S0022215117001323
 54. Sapir E., Tolpadi A., McHugh J. et al. Skin cancer of the head and neck with gross or microscopic perineural involvement: patterns of failure. *Radiother Oncol* 2016;120(1):81–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.06.011
 55. Kadakia S., Ducic Y., Marra D. et al. Cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp in the immunocompromised patient: review of 53 cases. *Oral Maxillofac Surg* 2016;20(2):171–5. DOI: 10.1007/s10006-016-0545-6
 56. Wray J., Amdur R.J., Morris C.G. et al. Efficacy of elective nodal irradiation in skin squamous cell carcinoma of the face, ears, and scalp. *Radiat Oncol* 2015;10:199.
 57. Wang J.T., Palme C.E., Morgan G.J. et al. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck* 2012;34(11):1524–8. DOI: 10.1002/hed.21965
 58. Givi B., Andersen P.E., Diggs B.S. et al. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2011;33(7):999–1004. DOI: 10.1002/hed.21574
 59. Strassen U., Hofauer B., Jacobi C., Knopf A. Management of locoregional recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(1):501–6. DOI: 10.1007/s00405-016-4243-7
 60. Tanvetyanon T., Padhya T., McCaffrey J. et al. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2015;37(6):840–5. DOI: 10.1002/hed.23684
 61. Ruiz E.S., Koyfman S.A., Que S.K.T. et al. Evaluation of the utility of localized adjuvant radiation for node-negative primary cutaneous squamous cell carcinoma with clear histologic margins. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(2):420–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.07.048
 62. Trosman S.J., Zhu A., Nicolli E.A. et al. High-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: risk factors for recurrence and impact of adjuvant treatment. *Laryngoscope* 2020;131(1):E136–43. DOI: 10.1002/lary.28564

63. Amoils M., Lee C.S., Sunwoo J. et al. Node-positive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: survival, high-risk features, and adjuvant chemoradiotherapy outcomes. *Head Neck* 2017;39(5):881–5. DOI: 10.1002/hed.24692
64. Goyal U., Prabhakar N.K., Davuluri R. et al. Role of concurrent systemic therapy with adjuvant radiation therapy for locally advanced cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Cureus* 2017;9(10):e1784. DOI: 10.7759/cureus.1784
65. Jambusaria-Pahlajani A., Miller C.J., Quon H. et al. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg* 2009;35(4):574–84. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01095.x
66. Hillen U., Leiter U., Haase S., Kaufmann R. et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* 2018;96:34–43. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.01.075
67. 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;77(2):137–42. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.10.008
68. Barnes E.A., Breen D., Culleton S. et al. Palliative radiotherapy for non-melanoma skin cancer. *Clin Oncol* 2010;22(10):844–9. DOI: 10.1016/j.clon.2010.07.014
69. Ferro M., Deodato F., Macchia G. et al. Short-course radiotherapy in elderly patients with early stage nonmelanoma skin cancer: a phase II Study. *Cancer Invest* 2015;33(2):34–8. DOI: 10.3109/07357907.2014.998835
70. Vuong W., Lin J., Wei R.L. Palliative radiotherapy for skin malignancies. *Ann Palliat Med* 2017;6(2):165–72. DOI: 10.21037/apm.2016.11.10
71. Varra V., Smile T.D., Geiger J.L., Koyfman S.A. Recent and emerging therapies for cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(5):37. DOI: 10.1007/s11864-020-00739-7
72. Mierzwa M.L. Radiotherapy for skin cancers of the face, head, and neck. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2019;27(1):131–8. DOI: 10.1016/j.fsc.2018.08.005
73. Nath N.S., Gilmore B.F., McCann R.K. et al. Management of a cutaneous squamous cell carcinoma overlying an AV fistula. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2016218932. DOI: 10.1136/bcr-2016-218932
74. Romesser P.B., Cahlon O., Scher E. et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol* 2016;118(2):286–92. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.12.008
75. Bryant C.M., Dagan R., Li Z. et al. Proton therapy for nonmelanoma skin cancers with clinical perineural invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys Ther* 2017;99:E324–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.1376
76. Khan L., Choo R., Breen D. al. Recommendations for CTV margins in radiotherapy planning for non melanoma skin cancer. *Radiother Oncol* 2012;104(2):263–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.06.013
77. Lin C., Ballah T., Nottage M. et al. A prospective study investigating the efficacy and toxicity of definitive Chemoradiation and Immunotherapy (CRIO) in locally and/or regionally advanced unresectable cutaneous squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2021;16(1):69. DOI: 10.1186/s13014-021-01795-5

Вклад авторов

А.Р. Геворков: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, сбор данных по лечению пациентов, научное редактирование, написание текста статьи;

А.В. Бойко: научное редактирование, научное консультирование;

А.П. Поляков, А.В. Черниченко: сбор данных для анализа, научное консультирование;

В.А. Герасимов, И.А. Мешчерякова: сбор данных по лечению пациентов;

А.Д. Каприн: организационная поддержка, научное консультирование.

Authors' contribution

A.R. Gevorgov: review of publications on the topic of the article, data collection for analysis, data collection on patient treatment, scientific editing, article writing;

A.V. Boyko: scientific editing, scientific consulting;

A.P. Polyakov, A.V. Chernichenko: data collection for analysis, scientific consulting;

V.A. Gerasimov, I.A. Meshcheryakova: data collection on patient treatment;

A.D. Kaprin: organizational support, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Р. Геворков / A.R. Gevorgov: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>

А.В. Бойко / A.V. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0059>

А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>

А.В. Черниченко / A.V. Chernichenko: <https://orcid.org/0000-0003-1685-2729>

В.А. Герасимов / V.A. Gerasimov: <https://orcid.org/0000-0003-3443-7633>

И.А. Мешчерякова / I.A. Meshcheryakova: <https://orcid.org/0000-0003-4091-2859>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 21.04.2022. **Принята к публикации:** 26.05.2022.

Article submitted: 21.04.2022. **Accepted for publication:** 26.05.2022.