

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-39-47



# Протонная терапия при повторном облучении рецидивных опухолей органов головы и шеи: анализ краткосрочных результатов

Д.И. Смык, И.А. Гулидов, К.Б. Гордон, Д.В. Гоголин, С.С. Дюженко, А.В. Семенов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

**Контакты:** Даниил Игоревич Смык 40klg40@gmail.com

**Введение.** Рецидивирование опухолей головы и шеи возникает в 50 % случаев и наиболее часто носит локорегионарный характер. В связи с особенностями распределения дозы протонная терапия может быть перспективной опцией лечения пациентов с рецидивами опухолей этой локализации, которым ранее проводилась лучевая терапия.

**Цель исследования** – оценка эффективности и переносимости повторного облучения методом протонной терапии активным сканирующим пучком пациентов с рецидивными опухолями головы и шеи, которым ранее проводилась лучевая терапия.

**Материалы и методы.** С ноября 2015 по декабрь 2020 г. в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России с помощью методики протонной терапии активным сканирующим пучком прошли лечение 40 пациентов с локорегионарным рецидивом опухолей головы и шеи. Медиана суммарной дозы первичного облучения была равна 64,5 Гр. Медиана интервала между первым и повторным облучением составила 35,7 мес, средний облучаемый объем повторного курса – 94,5 см<sup>3</sup>. Протонная терапия проводилась в традиционном режиме (2 изоГр) и в режимах ускоренного гипофракционирования (2,4 изоГр / 3 изоГр) до средней эквивалентной суммарной дозы в 56,4 Гр ( $\alpha / \beta = 10$ ). Токсичность облучения оценивалась по шкале Radiation Therapy Oncology Group European (RTOG) / Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

**Результаты.** Ответа на лечение удалось достичь у 34 (85 %) пациентов: у 17 (42,5 %) наблюдалась стабилизация заболевания, у 10 (25 %) – частичный и у 7 (17,5 %) – полный ответы. В 6 (15 %) случаях отмечено прогрессирование заболевания при первом контрольном обследовании. Показатели одно- и двухлетнего локорегионарного контроля, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 58,4 / 19,8; 44,5 / 19,8 и 82,3 / 38,8 % соответственно при медиане наблюдения в 14,2 мес. Медиана выживаемости была равна 19,5 мес. Явления ранней лучевой токсичности III степени и выше отмечены у 3 (7,5 %) пациентов. Выявлены 6 (15 %) случаев поздних осложнений III степени и 2 (5 %) эпизода разрыва сонной артерии, приведших к фатальному исходу. Общая частота возникновения осложнений III степени и выше составила 20 %.

**Заключение.** Повторное облучение с использованием протонной терапии может считаться эффективной и безопасной методикой лечения пациентов с рецидивами опухолей органов головы и шеи. Дозиметрические и радиобиологические преимущества протонов позволяют достичь баланса между подведением высоких доз облучения и лучевой нагрузкой на ранее облученные ткани.

**Ключевые слова:** повторное облучение, протонная терапия, опухоли головы и шеи, токсичность, рецидив

**Для цитирования:** Смык Д.И., Гулидов И.А., Гордон К.Б. и др. Протонная терапия при повторном облучении рецидивных опухолей органов головы и шеи: анализ краткосрочных результатов. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):39–47. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-39-47

## Proton beam therapy in repeat irradiation of recurrent head and neck tumors: analysis of short-term results

D.I. Smyk, I.A. Gulidov, K.B. Gordon, D.V. Gogolin, S.S. Dyuzhenko, A.V. Semenov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 10 Marshal Zhukov St., Obninsk 249031, Russia

**Contacts:** Daniil Igorevich Smyk 40klg40@gmail.com

**Introduction.** Recurrence of head and neck tumors occurs in 50 % of cases and usually has locoregional character. Due to the characteristics of dose distribution, proton beam therapy is a promising treatment option for patients with recurrences of tumors in this location who previously underwent radiation therapy.

**Aim.** To evaluate the effectiveness and tolerability of repeat irradiation using active scanning proton beam therapy in patients with recurrent head and neck tumors who previously underwent radiation therapy.

**Materials and methods.** Between November of 2015 and December of 2020, 40 patients with locoregional recurrence of head and neck tumors underwent treatment using active scanning proton beam therapy at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. Median cumulative dose of primary irradiation was 64.5 Gy. Median time between primary and repeat irradiation was 35.7 months, mean irradiated volume of the repeat course was 94.5 cm<sup>3</sup>. Proton beam therapy was performed using standard mode (2 isoGy) and accelerated hypofractionation (2.4 isoGy / 3 isoGy) with mean equivalent cumulative dose of 56.4 Gy ( $\alpha / \beta = 10$ ). Radiation toxicity was evaluated using the Radiation Therapy Oncology Group European (RTOG) / Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) scale.

**Results.** Treatment response was achieved in 34 (85 %) patients: in 17 (42.5 %) patients, stable disease was observed; in 10 (25 %) patients, partial response was observed; and in 7 (17.5 %) patients, complete response was observed. In 6 (15 %) cases, disease progression was diagnosed at first follow-up examination. One- and two-year locoregional control, progression-free survival and overall survival were 58.4 / 19.8; 44.5 / 19.8 and 82.3 / 38.8 % respectively with median follow-up duration of 14.2 months. Median survival was 19.5 months. Grade III and above early radiation toxicity was observed in 3 (7.5 %) patients. In total, 6 (15 %) cases of grade III complications and 2 (5 %) episodes of carotid artery rupture leading to death were observed. Overall frequency of complications of grade III and higher was 20 %.

**Conclusion.** Repeat irradiation using proton beam therapy can be considered an effective and safe treatment method for patients with recurrent head and neck tumors. Dosimetric and radiobiological benefits of proton beams allow to achieve balance between high doses and radiation exposure in previously irradiated tissues.

**Keywords:** repeat irradiation, proton beam therapy, head and neck tumors, toxicity, recurrence

**For citation:** Smyk D.I., Gulidov I.A., Gordon K.B. et al. Proton beam therapy in repeat irradiation of recurrent head and neck tumors: analysis of short-term results. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-39-47

## Введение

Опухоли головы и шеи представляют собой одну из наиболее часто встречающихся онкологических нозологий и занимают 6–7-е место в структуре заболеваемости раком как в мире, так и в Российской Федерации. Каждый год в мире регистрируют более 500 тыс. случаев злокачественных новообразований этой локализации, смертность от них достигает 300 тыс. случаев в год [1, 2]. Несмотря на улучшение качества лечения и применение новых технологий в последние 10 лет, 5-летняя выживаемость больных с опухолями головы и шеи по-прежнему остается в пределах 40–50 % [1]. У большинства пациентов присутствует высокий риск развития локорегионарного рецидива заболевания, а также возникновения вторых опухолей в зоне облучения или вблизи ранее облучаемых зон [3].

При повторном лечении данных рецидивов высокую эффективность показали хирургические вмешательства [4]. Важно, что повторная операция позволяет удалить большой объем клеток, резистентных к лучевой (ЛТ) и химиотерапевтической терапии, что дает возможность проведения комбинированного лечения. Однако многим пациентам невозможно провести такое хирургическое вмешательство из-за локализации рецидива или наличия медицинских противопоказаний. В основном для лечения неоперабельных пациентов применяют химиотерапию, однако частота ответа на данное лечение является низкой, а медиана

выживаемости колеблется в пределах 7–8 мес [5, 6]. Проведение повторных курсов ЛТ в традиционном режиме (радиационная терапия модулированной интенсивности – intensity-modulated radiotherapy, IMRT, ротационное объемно-модулированное облучение – volumetric modulated arc therapy, VMAT) или в режиме гиподифракционирования (стереотаксическая ЛТ – stereotactic body radiation therapy, SBRT) как лечебная опция показало многообещающие результаты, но частота развития лучевых реакций остается высокой [7, 8].

Высокая частота развития лучевых осложнений – основная проблема повторного облучения. Тот факт, что до 80 % пациентов с опухолями головы и шеи на этапе комплексного лечения первичной опухоли получают ЛТ в высоких дозах (46–50 Гр при профилактическом облучении лимфатических узлов и от 66 до 72 Гр при облучении самой опухоли), оставляет крайне мало запаса толерантности здоровых тканей для повторного облучения. Поэтому очень важно сберечь здоровые ткани, поскольку это определяет дальнейшее качество жизни больных и возможности будущего лечения.

Повторное облучение уже вошло в стандарты Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), но применение стандартных радиотерапевтических методик (трехмерной конформной ЛТ (3D-CRT), IMRT, SBRT) не позволяет достичь низкого уровня риска развития лучевых осложнений [9, 10].

Вероятно, именно по вышеуказанным причинам исследования, посвященные применению протонной терапии (ПТ) при повторном облучении пациентов, стали встречаться в литературе гораздо чаще [11, 12]. Дозиметрические и радиобиологические преимущества протонов позволяют проводить облучение высокими эффективными дозами при значительном снижении лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани, что свидетельствует о возможности улучшения лечения с сохранением качества жизни пациентов, которым ранее проводилась ЛТ [13].

**Целью исследования** является оценка эффективности применения активного сканирующего пучка протонов при повторном облучении пациентов с рецидивами опухолей головы и шеи. Представлен анализ показателей контроля над заболеванием, частоты развития лучевых реакций и осложнений и факторов, влияющих на их возникновение.

### Материалы и методы

В исследование вошли 40 пациентов (22 мужчины и 18 женщин), получавших лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России с ноября 2015 по декабрь 2020 г., которым был проведен повторный курс ЛТ с использованием активного сканирующего пучка протонов. Средний возраст больных составил 55,7 года (26–80 лет). Перед началом повторного курса ПТ никому из пациентов не проводилось хирургическое лечение. Медиана суммарной дозы первичного облучения составила 64,5 Гр (20–72 Гр), медиана наблюдения с момента окончания повторного курса ПТ – 14,2 мес (8,5–48,1 мес), медиана времени между курсами ЛТ – 35,7 мес (11,4–283,9 мес). Повторный курс ПТ проводили в самостоятельном режиме без добавления химио- или иммунотерапии.

У 29 (72,5 %) пациентов морфологически рецидив был представлен плоскоклеточным раком, у 8 (20 %) – аденокарциномой, у 2 (5 %) – опухолями нейроэндокринной этиологии, у 1 (2,5 %) пациентки – остеосаркомой. Все рецидивы располагались в полях первичного облучения. У 2 (5 %) больных с наибольшим периодом времени с момента первичного облучения (126 и 284 мес) морфология новообразований отличалась от первичного диагноза, что позволяет говорить о них как о возможных вторых опухолях. Рецидивы опухолей в 9 (22,5 %) случаях были локализованы в носоглотке, в 7 (17,5 %) – в ротоглотке, в 6 (15 %) – в верхнечелюстной пазухе, в 5 (12,5 %) – в полости носа, в 4 (10 %) – в крылонебной ямке, в 3 (7,5 %) – в языке, в 3 (7,5 %) – в слюнных железах, в 2 (5 %) – в альвеолярном отростке нижней челюсти, в 1 (2,5 %) – в гортани. Частичная ксеростомия после первичного лечения наблюдалась у 100 % пациентов. У 28 (70 %) больных имелся тризм жевательной

мускулатуры разной степени тяжести, развившийся после такого лечения.

Повторный курс ПТ проведен с использованием горизонтально фиксированного активного сканирующего пучка протонов в положении сидя на комплексе ПТ «Прометеус» (производство ЗАО «Протом», Россия). Всем пациентам ежедневно выполнялась верификация положения с использованием встроенного конусно-лучевого компьютерного томографа. Толщина срезов составляла 1 мм. Фиксацию пациента осуществляли с помощью усиленной термопластической маски и подголовников.

Для совмещения изображений использованы данные спиральной компьютерной томографии (СКТ) с контрастированием, магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием и позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (КТ), с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ).

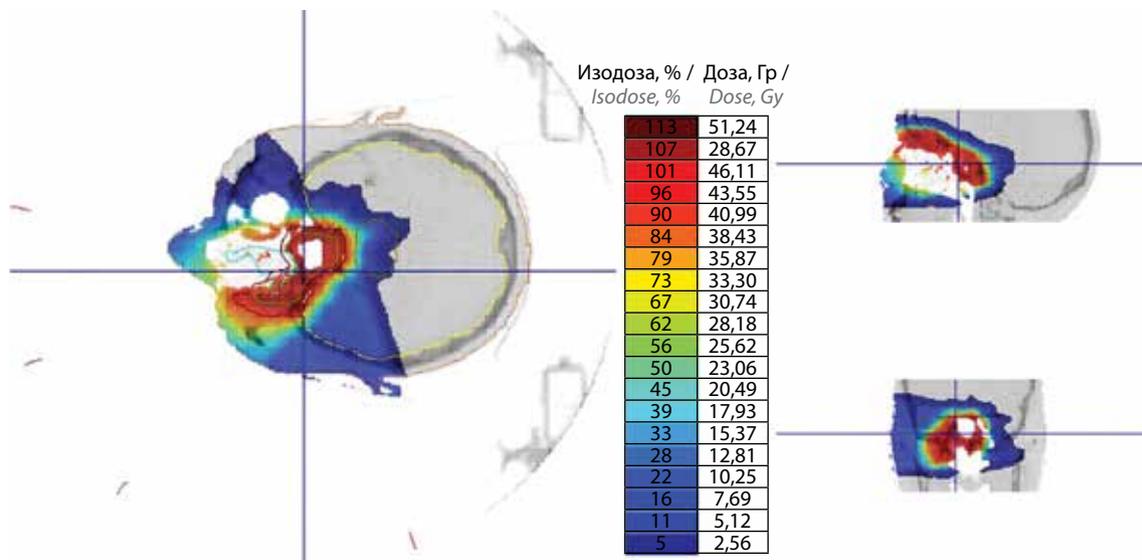
При наличии у пациента импортируемых в планирующую систему планов первичной ЛТ эти данные использовались для определения нагрузки на органы риска для дальнейшего расчета допустимых доз. В случаях, когда первичное облучение выполнялось с помощью 2D-технологий облучения, дозные нагрузки были реконструированы и описаны, исходя из данных медицинской документации пациента.

Основной объем облучения (gross tumor volume, GTV) выбран с учетом визуализации опухоли по данным СКТ, МРТ и ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ с дальнейшей адаптацией к текущей анатомии по КТ. Дополнительно был использован отступ в 5 мм на клиническое распространение опухоли (clinical target volume, CTV) с повторной адаптацией к текущей анатомической конфигурации. Отступ на планируемый объем облучения (planning target volume, PTV) составлял 3 мм при локализации рецидива в основании черепа и 5 мм при его расположении в верхних отделах пищеварительной и дыхательной систем.

Для снижения риска развития осложнений при планировании ПТ суммарная доза на критические структуры составляла не более 125 % рекомендуемых ассоциацией Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) [14, 15].

Сеансы лечения проводили ежедневно, 5 дней в неделю, с использованием технологии активного сканирующего пучка и контролем положения пациента при помощи конусной КТ перед каждым полем облучения. С учетом дополнительного отступа на CTV и того, что облучение являлось повторным, сохранение органов риска было приоритетнее покрытия PTV в тех ситуациях, когда соблюдение обоих критериев оказывалось недостижимым.

Величина относительной биологической эффективности протонов была принята за 1,1. Данный



**Рис. 1.** План повторного курса протонной терапии с использованием модуляции пучка (радиационной терапии модулированной интенсивности IMPT)  
 Fig. 1. Plan of repeat course of proton beam therapy using beam modulation (intensity modulated proton therapy, IMPT)

коэффициент применяется при расчете разовой (РОД) и суммарной (СОД) очаговых доз для вычисления эквивалентной фотонному облучению дозы.

Протонная терапия проводилась в традиционном режиме (2 изоГр) и в режимах ускоренного гипофракционирования (2,4 изоГр / 3 изоГр) до средней эквивалентной суммарной дозы в 56,4 Гр ( $\alpha / \beta = 10$ ). Режимы фракционирования выбирали с учетом объема опухоли и общего состояния больного. Средний объем повторного облучения составил 94,5 см<sup>3</sup> (19,1–280,1 см<sup>3</sup>). Пример плана ПТ представлен на рис. 1.

Адьювантное лечение (химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия) в соответствии с рекомендациями онколога получили 26 (65 %) пациентов.

Первое наблюдение за пациентами выполнено через 4–6 нед после окончания ПТ, далее оно проводилось каждые 3 мес. Для оценки эффективности лечения использовали МРТ с контрастным усилением, СКТ с контрастным усилением, ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>ФДГ, а для оценки динамики размеров опухоли – критерии оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1). Ранние и поздние лучевые реакции были проанализированы радиотерапевтом и описаны в соответствии со шкалой Radiation Therapy Oncology Group European (RTOG) / Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). За позднюю лучевую токсичность были приняты осложнения, развившиеся более чем через 12 нед после окончания курса ПТ.

Основной целью исследования была оценка локального контроля (ЛК), выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (ОВ). Отсчет ОВ велся от момента окончания ПТ, ЛК и выживаемости без прогрессирования – от первого контроля. Каждый

показатель рассчитан с использованием метода Капана–Майера с использованием стандартных статистических методик.

## Результаты

Все пациенты перенесли ПТ удовлетворительно. Перерывов, связанных с острой токсичностью лечения, не потребовалось. Радиодерматит был отмечен у 18 (45 %) пациентов: в 4 случаях развилась реакция II степени тяжести, в 1 – III степени. Мукозиты I–III степени наблюдались у 35 больных: у 22 – I степени, у 11 – II степени. В 2 (5 %) случаях отмечен мукозит III степени тяжести.

В 8 (20 %) случаях отмечено возникновение поздней лучевой токсичности: в 4 – радионекроза III степени (в том числе в 1 случае – бессимптомного некроза височной доли мозга), в 1 – тризма жевательной мускулатуры III степени, в 1 – усиления ксеростомии (с I до III степени); 2 (5 %) пациента умерли от разрыва сонной артерии (табл. 1). При анализе причин разрыва сонной артерии было отмечено, что первичное облучение в обоих случаях выполнено с помощью конвенциональных методик (что может говорить о дозиметрических погрешностях); также рецидивы располагались в непосредственной близости от сосудов, что по данным иностранных исследований является фактором риска развития такого нежелательного явления.

Ответа на лечение удалось достичь у 34 (85 %) пациентов: в 17 (42,5 %) случаях наблюдалась стабилизация заболевания, в 10 (25 %) – частичный ответ, в 7 (17,5 %) – полный ответ. У 6 (15 %) больных при первом контрольном обследовании отмечено прогрессирование заболевания.

Таблица 1. Частота развития поздних лучевых осложнений, абс. (%)

Table 1. Frequency of development of late complications of radiation therapy, abs. (%)

Осложнение Complication	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV	V степень Grade V
Тризм Trismus	23 (57,5)	10 (25)	6 (15)	1 (2,5)	—	—
Радионекроз Radiation necrosis	—	—	—	4 (10)	—	—
Ксеростомия Xerostomia	12 (30)	16 (40)	11 (27,5)	1 (2,5)	—	—
Кровотечения Hemorrhages	—	—	—	—	—	2 (5)

Показатели 1- и 2-летнего ЛК были равны 58,4 и 19,7 % соответственно (рис. 2). Медиана ЛК за опухоль составила 13,8 мес. У 21 (52,5 %) пациента возник локо-регионарный рецидив. В большинстве своем рецидивы развивались в полях облучения или на их крае (42,5 %). У 4 (10 %) больных обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах вне полей облучения. У 4 (10 %) пациентов было отмечено возникновение дистантных метастазов (в стволе головного мозга, самом головном мозге и легких).

Однолетняя ОВ составила 82,3 %, 2-летняя – 38,8 % (рис. 3). Медиана выживаемости была равна 19,5 мес. На момент написания работы живы 17 (42,5 %) пациентов, у 7 из них диагностировано прогрессирование заболевания, 21 (52,5 %) больной скончался от прогрессирования заболевания, 2 (5 %) – от не связанных с основным заболеванием причин (инфаркта миокарда, COVID-19).

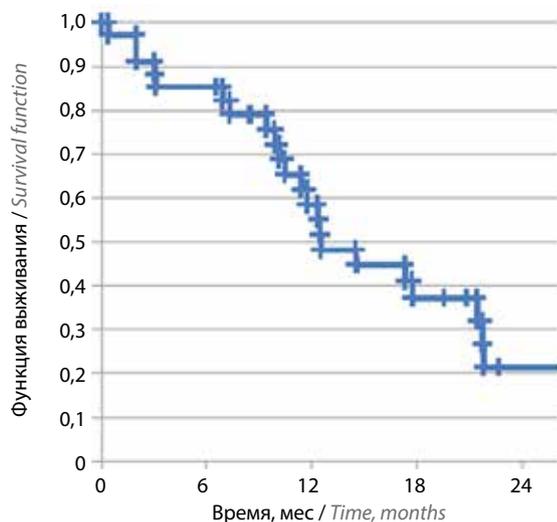


Рис. 2. Показатели локального контроля после повторного курса протонной терапии

Fig. 2. Local control characteristics after repeat course of proton beam therapy

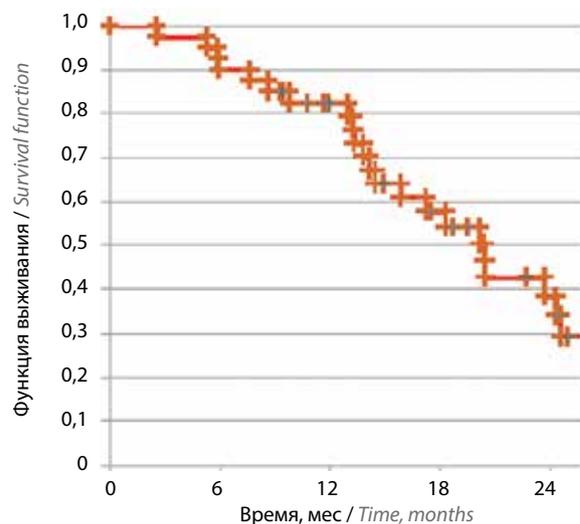


Рис. 3. Показатели общей выживаемости после повторного курса протонной терапии

Fig. 3. Overall survival after repeat course of proton beam therapy

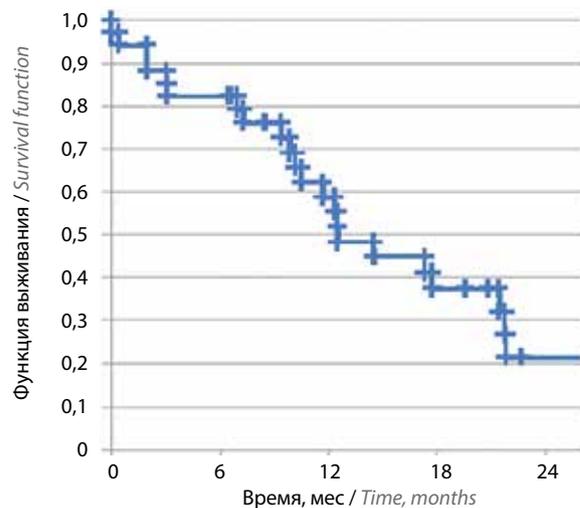


Рис. 4. Показатели выживаемости без прогрессирования после повторного курса протонной терапии

Fig. 4. Progression-free survival after repeat course of proton beam therapy

Одно- и 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 44,5 и 19,8 % соответственно (рис. 4), медиана времени до прогрессирования заболевания – 12,3 мес.

При проведении уни- и мультифакторного анализа мы отметили, что более высокие показатели ОВ наблюдались в группе гипофракционирования с РОД 3 изоГр ( $p = 0,03$ ; отношение рисков (ОР) 3,16; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,04–1,1). Также отмечалась тенденция к увеличению показателей ОВ при расположении рецидива в зоне носоглотки ( $p = 0,06$ ; ОР 0,33; 95 % ДИ 1,12–0,3) (табл. 2).

Статистический анализ гистологического варианта опухоли и параметров повторного облучения (СОД, объем опухоли, время между курсами ЛТ) не показал значимых зависимостей.

### Обсуждение

Локорегионарный рецидив после первичного лечения пациентов с опухолями головы и шеи остается наиболее частым вариантом неэффективности лечения, особенно в случаях изначально местно-распространенных опухолей, что в большинстве случаев приводит к смерти больных [1].

Хирургическое удаление максимального объема рецидива остается первой опцией выбора и позволяет достичь 5-летней выживаемости в 40 % [4]. Большинство исследований повторного облучения рецидивных опухолей головы и шеи показали, что предшествующее

хирургическое вмешательство играет значимую роль. В нашей работе в основном пациенты были неоперабельны ( $n = 38$ ), что не позволило провести статистически значимое сравнение групп.

Для неоперабельных пациентов эффективность химиотерапии в монорежиме низка и позволяет достичь медианы выживаемости в 7,4 мес. Применение таргетных препаратов, например цетуксимаба, позволило повысить этот показатель лишь до 10,1 мес [5, 6].

В 2 рандомизированных протоколах – RTOG 9610 и RTOG 9911 – сообщается о хороших результатах комбинирования ЛТ и химиотерапии у пациентов с нерезектабельными рецидивными опухолями области головы и шеи. Эти исследования показали хороший локорегионарный контроль у 1/3 пациентов. По данным этих исследований, двухлетняя выживаемость составила 10 и 30 %. У 40 % пациентов, повторно прошедших ЛТ, были отмечены явления поздней токсичности III–IV степени. От осложнений, связанных с лечением, умерли 10 % больных [16, 17].

Основной проблемой повторного облучения все еще является поиск баланса между повышением интенсивности лечения и попыткой снижения частоты возникновения лучевых реакций и осложнений. Оптимальной дозой для контроля опухолевой ткани является  $\geq 60$ –66 изоГр, но нет точных рекомендаций по выбору РОД и СОД для повторного облучения. В нашем исследовании не отмечено взаимосвязи между большей СОД и лучшими показателями ЛК и ОВ, но было

Таблица 2. Мультифакторный анализ гистологического варианта опухоли и параметров повторного облучения

Table 2. Multifactor analysis of histological tumor type and parameters of repeat irradiation

Фактор Factor	Критерий сравнения Comparison criterion	Влияние на общую выживаемость Effect on overall survival	$p$	Влияние на локальный контроль Effect on local control	$p$
Объем рецидива Recurrence volume	Объем <50 и >50 см <sup>3</sup> Volume <50 and >50 cm <sup>3</sup>	–	0,46	–	0,23
Гистология Histology	Плоскоклеточный и неплоскоклеточный рак Squamous cell and non-squamous cell carcinoma	–	0,2	–	0,71
Фракционирование Fractionation	Лучевая терапия в традиционном режиме и режиме гипофракционирования Radiation therapy in standard mode and hypofractionation mode	Доза 3 изоГр Dose 3 isoGy	<b>0,03</b>	–	0,5
Время между 2 курсами облучения Time between 2 radiation courses	<24 и >24 мес <24 and >24 months	–	0,53	–	0,95
Локализация Location	Носоглотка и другие локализации Nasopharynx and other locations	Носоглотка Nasopharynx	<b>0,06</b>	Носоглотка Nasopharynx	0,13

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. Statistically significant differences are shown in bold.

показано, что использование режима гипофракционирования увеличивало показатели выживаемости по сравнению с применением стандартных режимов, при этом ранняя и поздняя токсичность не повышалась. Однако в связи с небольшим размером выборки и ее разнородностью нельзя утверждать, что применение гипофракционирования показано всем пациентам. Также важно отметить, что нет четких рекомендаций по выбору толерантных доз для органов риска. Основными осложнениями, с которыми мы столкнулись в рамках данного исследования, были радионекрозы мягких тканей и костей, а не повреждения черепных нервов, на основании чего можно предположить, что толерантность нервной ткани может восстанавливаться лучше. Однако мягкие ткани и кости не являются органами риска при первичном облучении и часто получают максимальные дозы по сравнению с нервами, что сказывается на развитии осложнений при повторном облучении.

Разрыв сонной артерии является основным осложнением V степени, отмеченным в нашем исследовании. Н. Yamazaki и соавт. в своей работе показали, что наличие изъязвления опухоли, повторное облучение лимфатических узлов и прилегание опухоли к стенке сонной артерии более чем на 180° входят в число факторов развития разрыва сосуда [18]. В ходе ретроспективного анализа мы отметили, что рецидивы опухолей у 2 пациентов, умерших от кровотечений, располагались в непосредственной близости от сосудов или охватывали их. С учетом того, что в такой ситуации больные признаются неоперабельными, сложно сопоставить риск развития фатального осложнения и возможного разрыва сосуда вследствие его прорастания опухолью. Лимиты доз на сонную артерию в основном используются при стереотаксическом облучении (от 32,5 Гр до 34 Гр при гипофракционировании) и реже — при стандартном фракционировании [19].

Данные о низкой частоте развития осложнений после повторной ЛТ с использованием протонов многообещающи, а наблюдение за пациентами с лучшими результатами лечения позволит в полной мере оценить вклад повторного облучения в повреждение здоровых тканей.

В многоцентровом исследовании M.W. McDonald и соавт. 61 пациенту проводили повторное облучение

с использованием ПТ по поводу рецидива опухолей головы и шеи или возникновения новой опухоли. Двухлетняя выживаемость была равна 32,7 %, при этом отмечен значимый вклад хирургического лечения. В группе хирургического вмешательства медиана выживаемости составила 25,1 мес, в то время как в группе без операции — всего 10,3 мес ( $p = 0,008$ ). Лучевые осложнения III степени и выше в начале наблюдения отмечены у 14,7 % пациентов, но в дальнейшем их число увеличилось до 24,6 %, включая 3 летальных исхода [12].

В нашей группе ОВ на 1-м году от момента окончания лечения составила 82,3 %, при этом стоит отметить, что большинство пациентов не подходило для первичного или дальнейшего хирургического лечения, что ухудшает прогноз лечения. В ходе исследования выявлены характеристики рецидивов, аналогичные данным других исследований. Чаще всего они возникали в поле облучения или на его крае, и риск отдаленного прогрессирования был довольно низок [20].

При углубленном анализе нескольких работ было выявлено, что высокие риски развития осложнений и неудовлетворительные результаты лечения зачастую связывают с большим размером опухоли [12, 21], но в нашем анализе такой закономерности обнаружено не было.

### Заключение

Протонная терапия может быть эффективной и безопасной методикой повторного облучения пациентов с рецидивными опухолями головы и шеи. Дозиметрические и физические преимущества протонов позволяют достичь баланса в подведении высоких доз облучения и снижении нагрузки на ранее облученные ткани.

По данным нашего исследования, применение гипофракционирования, а также локализация опухоли в зоне носоглотки положительно влияют на показатели ОВ, однако из-за небольшого размера выборки и ее разнородности нельзя утверждать, что применение гипофракционирования показано всем пациентам при повторном облучении рецидивных опухолей головы и шеи. Необходимо дальнейшее более полное изучение повторных курсов ПТ, используемой как в качестве монотерапии, так и в комбинации с новейшими системными методами лечения, для определения четких показаний к данной методике и дальнейшего улучшения результатов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524–48. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
- Злокачественные новообразования в России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.  
Malignant neoplasms in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrov. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.).
- Morris L.G., Sikora A.G., Patel S.G. et al. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(6):739–46. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8311
- Vachar G.Y., Goh C., Goldstein D.P. et al. Long-term outcome analysis after surgical salvage for recurrent tonsil carcinoma following radical radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(2):295–301. DOI: 10.1007/s00405-009-1070-0
- Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
- Karabajakian A., Toussaint P., Neidhardt E.M. et al. Chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck cancers. *Anticancer Drugs* 2017;28(4):357–61. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000473
- Рожнов В.А., Андреев В.Г., Гордон К.Б. и др. Современные методы лечения рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака гортани. (Обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал* 2016;15(2):90–100. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-90-100  
Rozhnov V.A., Andreev V.G., Gordon K.B. et al. Modern methods of treatment of recurrent inoperable squamous cell carcinoma of the larynx. (Literature review). *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2016;15(2):90–100. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-90-100
- Kim Y.S. Reirradiation of head and neck cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy: patient selection, practical aspects, and current evidence. *Radiat Oncol J* 2017;35(1):1–15. DOI: 10.3857/roj.2017.00122
- Phan J., Sio T.T., Nguyen T.P. et al. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(1):30–41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.053
- Pfister D., Spencer S., Adelstein D. et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(7):873–98. DOI: 10.6004/jccnc.2020.0031
- Doyen J., Falk A.T., Floquet V. et al. Proton beams in cancer treatments: clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;43:104–12. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.12.007
- McDonald M.W., Zolali-Meybodi O., Lehnert S.J. et al. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck cancer with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(4):808–19. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.037
- Gordon K., Gulidov I., Semenov A. et al. Proton re-irradiation of unresectable recurrent head and neck cancers. *Rep Pract Oncol Radiother* 2021;26(2):203–10. DOI: 10.5603/RPOR.a2021.0029
- Сокуренько В.П., Михайлов А.В., Воробьев Н.А. и др. Возможности повторной лучевой терапии больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи. *Лучевая диагностика и терапия* 2017;1:82–7. DOI: 10.22328/2079-5343-2017-1-82-87  
Sokurenko V.P., Mikhailov A.V., Vorobyev N.A. et al. The possibility of repeated radiation therapy in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Lučevaya diagnostika i terapiya = Radiation diagnostics and therapy* 2017;1:82–7. (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2017-1-82-87
- Ang K.K., Price R.E., Stephens L.C. et al. The tolerance of the primate spinal cord to re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(3):459–64. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90067-6
- Spencer S.A., Harris J., Wheeler R.H. et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2008;30(3):281–8. DOI: 10.1002/hed.20697
- Langer C.J., Harris J., Horwitz E.M. et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4800–5. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9194
- Yamazaki H., Ogita M., Himeji K. et al. Carotid blowout syndrome in pharyngeal cancer patients treated by hypofractionated stereotactic re-irradiation using CyberKnife: a multi-institutional matched-cohort analysis. *Radiation Oncol* 2015;115(1):67–71. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.02.021
- Gogineni E., Zhang I., Rana Z. et al. Quality of life outcomes following organ-sparing SBRT in previously irradiated recurrent head and neck cancer. *Front Oncol* 2019;9:836. DOI: 10.3389/fonc.2019.00836
- Choe K.S., Haraf D.J., Solanki A. et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 2011;117(20):4671–8. DOI: 10.1002/cncr.26084
- Takiar V., Garden A.S., Ma D. et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(4):1117–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.01

**Вклад авторов**

Д.И. Смык: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;  
И.А. Гулидов, К.Б. Гордон: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;  
Д.В. Гоголин, С.С. Дюженко, А.В. Семенов: получение данных для анализа.

**Authors' contribution**

D.I. Smyk: development of research design, article writing, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article;  
I.A. Gulidov, K.B. Gordon: development of research design, article writing;  
D.V. Gogolin, S.S. Dyuzhenko, A.V. Semenov: obtaining data for analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.И. Смык / D.I. Smyk: <https://orcid.org/0000-0002-3557-662X>

И.А. Гулидов / I.A. Gulidov: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>

К.Б. Гордон / K.B. Gordon: <https://orcid.org/0000-0002-3146-5615>

Д.В. Гоголин / D.V. Gogolin: <https://orcid.org/0000-0001-5572-993X>

С.С. Дюженко / S.S. Dyuzhenko: <https://orcid.org/0000-0002-3143-5600>

А.В. Семенов / A.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0001-6434-3174>

**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.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

**Статья поступила:** 11.01.2023. **Принята к публикации:** 22.02.2023.

**Article submitted:** 11.01.2023. **Accepted for publication:** 22.02.2023.