

# Результаты лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в 2012–2016 гг.

Р.Ю. Карабут<sup>1</sup>, А.В. Важенин<sup>1,2</sup>, Е.Я. Мозерова<sup>1,2</sup>, Т.М. Шарабура<sup>3</sup>, М.М. Сарычева<sup>1,2</sup>,  
А.О. Гузь<sup>1</sup>, А.С. Захаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»;  
Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

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

<sup>3</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а

**Контакты:** Радмила Юрьевна Карабут radmila\_karabut@list.ru

**Введение.** В настоящее время отсутствуют методы лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи, достоверно увеличивающие общую выживаемость (ОВ) пациентов, что обуславливает актуальность данной проблемы.

**Цель исследования** – анализ результатов лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи, оценка влияния факторов риска рецидива и различных вариантов лечения рецидива на показатели ОВ.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 182 больных с рецидивами плоскоклеточного рака гортани, полости рта и языка, находившихся на лечении в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в период с 2012 по 2016 г. В 1-ю группу вошли 66 пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, во 2-ю – 25 пациентов, прошедших курс повторной лучевой терапии, в 3-ю – 46 пациентов, у которых проведена полихимиотерапия, в 4-ю – 9 пациентов, лечение которых было комбинированным, в 5-ю – 36 пациентов, которым специальное лечение не было назначено ввиду низкого индекса Karnofsky (<70 %).

**Результаты.** ОВ после специального лечения оказалась статистически значимо выше, чем после симптоматической терапии. Медианы ОВ пациентов, проходивших специальное лечение и не проходивших его, составили соответственно 40 и 18 мес. При оценке зависимости ОВ от факторов риска рецидива выявлена тенденция к увеличению ОВ у пациентов с отсутствием факторов риска. Наиболее высокие показатели ОВ зарегистрированы после хирургического лечения. После комбинированного лечения и лучевой терапии показатели ОВ оказались сопоставимыми. Наиболее низкая ОВ наблюдалась после химиотерапии – 21 мес.

**Заключение.** Хирургическое вмешательство – оптимальный метод лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи при условии их резектабельности. При невозможности хирургического лечения ни один другой метод достоверно не увеличивает ОВ. При удовлетворительном общем статусе пациента возможно провести повторное облучение или полихимиотерапию. Комбинированному лечению рецидива может быть подвергнута ограниченная категория больных.

**Ключевые слова:** рецидив плоскоклеточного рака головы и шеи, повторное облучение, химиотерапия, хирургическое лечение, выживаемость

**Для цитирования:** Карабут Р.Ю., Важенин А.В., Мозерова Е.Я. и др. Результаты лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в 2012–2016 гг. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):20–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-20-28



Recurrent squamous cell carcinoma of head and neck: results of treatment in the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine in 2012–2016

R. Yu. Karabut<sup>1</sup>, A. V. Vazhenin<sup>1,2</sup>, E. Y. Mozerova<sup>1,2</sup>, T. M. Sharabura<sup>3</sup>, M. M. Sarycheva<sup>1,2</sup>, A. O. Guz<sup>1</sup>, A. S. Zakharov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

<sup>2</sup>South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia;

<sup>3</sup>Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological); 68a Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

**Introduction.** There is no treatment for recurrence of head and neck squamous cell carcinoma, which significantly increases the overall survival (OS) of patients.

**The study objective** is to analyze the results of treatment of patients with recurrences of squamous cell carcinoma of the head and neck and to assess the impact of risk factors for relapse, as well as different treatment options for relapse on OS.

**Materials and methods.** In the period from 2012 to 2016, 182 patients with relapses of squamous cell carcinoma of the larynx, oral cavity and tongue received treatment in the Chelyabinsk regional clinical center of Oncology and nuclear medicine. The group 1 included 66 patients with resectable relapse who were operated. The group 2 consisted of 25 patients who received a course of radiation therapy. The group 3 consisted of 46 patients who underwent chemotherapeutic treatment of relapse. The group 4 was represented by combined treatment (surgery + radiation therapy), this group included 9 people. The group 5 consisted of those of patients who were not specifically treated for relapse because of the low Karnofsky index in patients (<70 %).

**Results.** OS among patients who received special treatment was significantly higher compared with the group of symptomatic therapy. The median OS in the special treatment group was 40 months, and without it – 18 months. Comparing all types for treating relapse, the highest rates of OS were in the surgical treatment group. OS rates in combined therapy group and radiotherapy group were comparable rate in the radiotherapy. The lowest OS rate was after chemotherapy (only 21 months).

**Conclusion.** Surgery is the optimal method for treating recurrent squamous cell carcinoma of head and neck, if it is resectable. If surgical treatment is not possible, no other method significantly increases the OS. If the overall status of the patient is normal, re-irradiation or polychemotherapy may be performed. A limited category of patients can be subjected to combined treatment for relapse.

**Key words:** recurrence of squamous cell cancer of head and neck, re-irradiation, chemotherapy, surgery, overall survival

**For citation:** Karabut R. Yu., Vazhenin A. V., Mozerova E. Y. et al. Recurrent squamous cell carcinoma of head and neck: results of treatment in the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine in 2012–2016. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):20–8. (In Russ.).

## Введение

Больные с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи — достаточно сложная для лечения группа ввиду того, что к моменту постановки диагноза рецидива весь арсенал лечебных методов уже использован [1]. При резектабельности рецидива рекомендуется хирургическое лечение, однако зачастую результаты лечения остаются неудовлетворительными из-за сложности получения чистого края резекции и изменения топографо-анатомических взаимоотношений между рецидивной опухолью и нормальными тканями, а также дефицита тканей для выполнения пластики [2]. Все это снижает радикальность лечения и выживаемость пациентов. В случае нерезектабельности рецидива проводят паллиативную химиотерапию либо повторное облучение. Комбинация системной и лучевой терапии увеличивает медиану общей выживаемости (ОВ) с 10 до 14 %, однако сопровождается высокой токсичностью [3, 4].

При использовании химиотерапии в лечении рецидивов медиана ОВ остается достаточно низкой, от 5 до 8 мес, при неудовлетворительной переносимости лечения [5, 6].

Возможности повторного облучения ограничены в связи с возникновением в тканях изменений в результате предшествующей лучевой терапии, а также в связи с особенностями подведения дозы к критическим структурам [7, 8]. При сохранении высокой частоты возникновения рецидивов (>60 %) в течение 2 лет после лучевой либо химиолучевой терапии [9, 10], трудно оценить роль системной терапии в лечении рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи. Ее применение может стать для пациентов с рецидивами шансом на продление жизни, однако ввиду высокой

токсичности данного лечения его исход остается неясным у этой категории больных.

**Цель исследования** — анализ результатов лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи, оценка влияния факторов риска рецидива и различных вариантов лечения рецидива на показатели ОВ.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 182 пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в период с 2012 по 2016 г. на базе Челябинского центра онкологии и ядерной медицины. Средний возраст пациентов составил  $57,0 \pm 8,4$  года.

Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от способа лечения рецидива: в 1-ю группу были включены 66 (36,2 %) пациентов, перенесших хирургическое лечение рецидивной опухоли, во 2-ю группу — 25 (13,7 %) пациентов, у которых проведено повторное облучение, в 3-ю группу — 49 (27 %) пациентов, которые прошли химиотерапию; в 4-ю группу — 9 (5 %) пациентов, лечение которых было комбинированным, в 5-ю группу — 33 (18,1 %) пациента, которым не было назначено специальное лечение (табл. 1).

Во всех группах преобладали пациенты с локальными рецидивами. Рецидивы в лимфатических узлах наблюдались наиболее часто в 3-й группе. Локорегионарные рецидивы с наибольшей частотой встречались в 4-й группе (табл. 2).

Преобладали пациенты с местно-распространенным процессом; пациенты с I и II стадиями превалировали в группе хирургического лечения (табл. 3). В 60 % случаев распространенность первичной опухоли соответствовала III или IV стадии.

Таблица 1. Характеристика пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от метода лечения рецидивов

Table 1. Characteristics of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on relapses treatment

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 66) Group 1 (n = 66)		2-я группа (n = 25) Group 2 (n = 25)		3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)		4-я группа (n = 9) Group 4 (n = 9)		5-я группа (n = 33) Group 5 (n = 33)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Пол: Sex:										
женщины female	12	18,2	8	32,0	9	19,6	2	22,2	4	11,1
мужчины male	54	81,8	17	68,0	40	80,4	7	77,8	29	88,9
Возраст: Age:										
<70 лет <70 years old	42	63,6	12	48,0	34	73,9	6	66,6	12	33,3
≥70 лет ≥70 years old	24	36,4	13	52,0	15	26,1	3	33,4	21	66,7
Рецидив: Relapse:										
ранний (<12 мес) early (<12 months)	41	62,1	14	56,0	38	82,6	4	44,4	21	58,3
поздний (≥12 мес) late (≥12 months)	25	37,9	11	44,0	11	17,4	5	66,6	12	41,7

Таблица 2. Распределение пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от вида рецидива и метода его лечения

Table 2. Distribution of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on relapse type and treatment

Рецидив Relapse	1-я группа (n = 66) Group 1 (n = 66)		2-я группа (n = 25) Group 2 (n = 25)		3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)		4-я группа (n = 9) Group 4 (n = 9)		5-я группа (n = 33) Group 5 (n = 33)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Локальный Local	40	60,6	16	64,0	29	59,2	4	44,4	20	60,6
В лимфатических узлах In lymph nodes	15	22,7	5	20,0	16	35,6	2	22,2	11	33,3
Локорегионарный Locoregional	11	16,7	4	16,0	4	8,2	3	33,4	2	6,1

В наше исследование вошли пациенты с подтвержденным по данным магнитно-резонансной или мульти-спиральной компьютерной томографии, гистологически верифицированным рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи. Рецидивные опухоли в основном располагались в гортани; рецидивы в области слизистой оболочки дна полости рта и языка встречались реже (табл. 4).

В зависимости от наличия факторов риска рецидива все пациенты были разделены на 2 группы (табл. 5).

После проведения лучевой/химиолучевой терапии оценивали степень лечебного патоморфоза опухоли по шкале, разработанной Г.А. Лавниковой и основанной на учете изменений общей структуры опухоли на тканевом (соотношение строма/паренхима,

структурная атипия) и клеточном уровнях [11, 12]. Патоморфоз I степени (слабый) был зарегистрирован у 11 человек, II степени – у 13, III степени – у 7, IV степени (полный) – у 2. Установлено также, что при радиомодификации патоморфоз был более выраженным.

Хирургическое вмешательство проводилось в случае локального рецидива – на первичном очаге (в большинстве случаев оно было органосохраняющим), в случае регионарного рецидива – на регионарных лимфатических узлах (селективная шейная лимфаденэктомия на тех или иных уровнях в зависимости от клинической ситуации, в том числе операция Крайла). При локорегионарных рецидивах хирургическое лечение было выполнено в разном объеме.

**Таблица 3.** Распределение пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от стадии первичной опухоли и метода лечения рецидива

**Table 3.** Distribution of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on primary tumor stage and relapse treatment

Стадия первичной опухоли Primary tumor localization	1-я группа (n = 66) Group 1 (n = 66)		2-я группа (n = 25) Group 2 (n = 25)		3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)		4-я группа (n = 9) Group 4 (n = 9)		5-я группа (n = 33) Group 5 (n = 33)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
I	17	25,7	5	20	0	0	0	0	0	0
II	19	28,7	7	28	2	4,3	0	0	0	0
III	21	31,8	6	24	12	26	4	44,4	3	8,3
IV	9	13,8	7	28	39	69,7	5	55,6	26	91,7

**Таблица 4.** Распределение пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от локализации рецидива и метода его лечения

**Table 4.** Distribution of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on relapse localization and treatment

Локализация рецидива Relapse localization	1-я группа (n = 66) Group 1 (n = 66)		2-я группа (n = 25) Group 2 (n = 25)		3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)		4-я группа (n = 9) Group 4 (n = 9)		5-я группа (n = 33) Group 5 (n = 33)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Гортань Larynx	51	77,3	21	84	18	39,1	5	55,6	30	83,3
Дно полости рта Oral cavity bottom	14	21,2	3	12	16	34,7	2	22,2	5	13,8
Язык Tongue	1	1,5	1	15	12	26,2	2	22,2	1	2,9

**Таблица 5.** Распределение пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от наличия факторов риска рецидива и метода лечения рецидива

**Table 5.** Distribution of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on risk factors for relapse and its treatment

Факторы риска Risk factors	1-я группа (n = 66) Group 1 (n = 66)		2-я группа (n = 25) Group 2 (n = 25)		3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)		4-я группа (n = 9) Group 4 (n = 9)		5-я группа (n = 33) Group 5 (n = 33)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Имеются Yes	21	31,8	14	56,0	31	67,3	6	66,6	7	19,4
Отсутствуют No	45	68,2	11	44,0	15	32,7	3	33,4	29	80,6

Повторная лучевая терапия осуществлялась на аппарате Theratron Equinox (Best Theratronics, Канада) в стандартном режиме фракционирования с суммарной очаговой дозой (СОД) от 40 до 60 Гр. В объем облучения включали рецидивную опухоль и зону субклинического распространения, в некоторых случаях — регионарные лимфатические узлы. При наличии факторов риска рецидива, таких как распространение первичной опухоли, соответствующее сТ3–4, пораже-

ние регионарных лимфатических узлов (N2), распространение за пределы лимфатического узла, периневральная (ПНИ) и периваскулярная (ПВИ) инвазия, была проведена радиомодификация: у 12 пациентов — цисплатином в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 22-й дни лучевой терапии, у 4 пациентов — цетуксимабом в дозе 400 мг/м<sup>2</sup>. Введение цисплатина сопровождалось усилением токсичности лечения: только 2 из 12 пациентов получили препарат дважды. При введении цетуксимаба в 2 случаях

развилась ладонно-подошвенная эритродизестезия II степени по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие критерии оценки тяжести побочных эффектов) и дерматит II степени по классификации RTOG (Radiation Therapy Oncology Group, Группа по изучению радиотерапии в онкологии).

При использовании химиотерапии в качестве метода лечения рецидива комбинацию цисплатина и фторурацила получили 29 пациентов, паклитаксел – 8, метотрексат – 8, фторурацил – 4. Те пациенты, общее состояние которых по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа) оценивалось более чем в 2 балла, прошли химиотерапию в монорежиме.

В 4-й группе 9 пациентов после стандартного хирургического лечения прошли курс лучевой терапии ввиду наличия факторов риска рецидива, таких как наличие признаков опухоли в крае резекции, экстракапсулярное распространение, инфильтрация опухоли >1 см, T3–4, лимфатические узлы диаметром >3 см [13, 14]. У 2 пациентов выявлен близкий край резекции, у 1 – положительный край резекции. Решение провести послеоперационный курс лучевой терапии вместо повторной резекции было обусловлено невозможностью обеспечить чистый край резекции ввиду анатомических особенностей, а также высоким риском повторной операции у данных пациентов. У оставшихся 6 человек показанием к проведению послеоперационного курса явились: поражение регионарных лимфатических узлов, соответствующее N2 или N3, ПНИ или лимфоваскулярная инвазия, наличие метастазов в лимфатических узлах IV или V уровней [15].

Специальное лечение не проводилось в большинстве случаев по причине тяжелого общего состояния пациентов ( $\geq 2$  балла по шкале ECOG). У 8 из 33 пациентов был генерализованный процесс с отдаленными метастазами, у 4 – сопутствующая патология в стадии декомпенсации, 4 пациента не получили лечения по причине пожилого возраста (>75 лет), 4 пациента отказались от специального лечения, 3 пациента с первично-множественным процессом умерли от второго злокачественного заболевания до начала специального лечения рецидива, 1 пациент скончался от кровотечения из сосудов рецидивной опухоли, 1 – от инфекционных осложнений (аспирационной пневмонии с тяжелым течением).

Побочные эффекты оценивали в соответствии с 4-й версией СТСАЕ [16], по шкале острых лучевых повреждений RTOG и шкале поздних лучевых повреждений, предложенной RTOG совместно с EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Европейская организация по изучению и лечению рака) [17].

Определяли медиану ОВ, а также 1, 3, 5-летнюю выживаемость в зависимости от использованного

метода лечения рецидива. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica v. 23.

### Результаты

Медиана ОВ у всех пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи составила 40 мес, 1-летняя ОВ – 93 %; 3-летняя – 51,7 %; 5-летняя – 22,1 %. Средний срок возникновения рецидива после первичного лечения составил 8,6 мес.

Наиболее высокие показатели ОВ оказались в группе хирургического лечения (см. рисунок). При комбинированном лечении и лучевой терапии ОВ оказалась сопоставимой, но 3-летняя выживаемость в группе лучевой терапии была более высокой. Самые низкие показатели ОВ зарегистрированы после химиотерапии – 21 мес. Уровень 3-летней ОВ после лучевой терапии, химиотерапии, хирургического и комбинированного лечения рецидива составил соответственно 35,7; 23,1; 72,3 и 22,0 % (различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Таким образом, при оценке ОВ в зависимости от метода лечения можно сделать следующий вывод: операция должна быть стандартным методом лечения рецидива любой локализации при его резектабельности, поскольку достоверно увеличивает ОВ и 3-летнюю выживаемость. В случае нерезектабельного рецидива возможно повторное облучение. В остальных случаях может быть проведена системная терапия.

Доля пациентов, у которых в результате повторной лучевой терапии рецидива и лучевой терапии с радиомодификацией у пациентов развились токсические

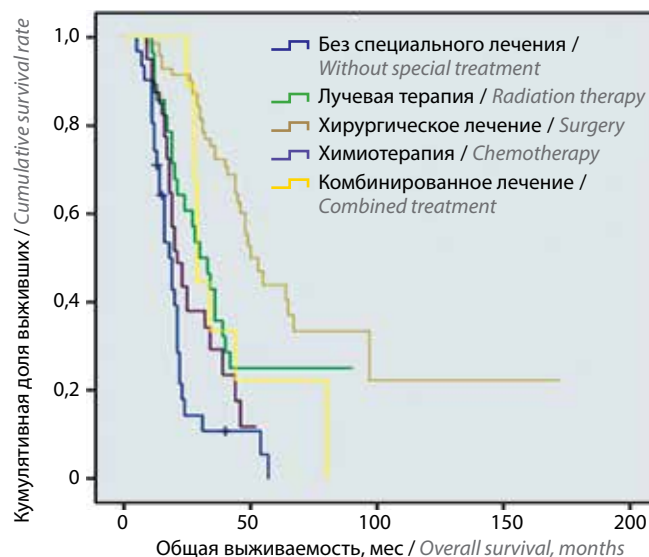


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи (в зависимости от вида лечения рецидива)

Fig. 1. Kaplan–Meier showing overall survival of patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck (depending on type of relapse treatment)

**Таблица 6.** Показатели выживаемости пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от метода лечения рецидива  
**Table 6.** Survival rates for patients with relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck depending on relapse treatment

Лечение Treatment	Общая выживаемость (кумулятивная доля выживших), % Overall survival rate, %			Медиана выживаемости, мес Median survival, months	
	1-летняя 1-year	2-летняя 2-year	3-летняя 3-year	метод-специфичной method-specific	общей overall
Лучевая терапия Radiation therapy	89,3	60,7	35,7	23	30
Химиотерапия Chemotherapy	85	43,4	23,1	18	21
Хирургическое лечение Surgery	95,3	87,1	72,3	38	53
Комбинированное лечение Combined treatment	93,2	88	72,3	22	29
Без специального лечения Without special treatment	64,1	14,3	5,4	18	18

эффекты II и IV степени, составила 72 %. Необходимо отметить, что частота токсических эффектов III степени росла при увеличении СОД. При СОД <60 Гр частота как острых, так и поздних лучевых осложнений была ниже, чем при СОД >60 Гр. Из 9 пациентов, у которых была использована радиомодификация, у 2 на момент обследования присутствовала дисфагия II степени, что связано с фиброзными изменениями стенки пищевода, у 1 пациента сформировался участок некроза подкожно-жировой клетчатки в поле облучения, что потребовало хирургического лечения. Наиболее частыми поздними лучевыми осложнениями были отек и перихондрит гортани.

При проведении химиотерапии токсические эффекты II и III степени по СТСАЕ наблюдались у 28 (57 %) из 49 пациентов. Токсичность IV степени не зарегистрирована ни у одного пациента.

При оценке ОВ в зависимости от локализации рецидивной опухоли установлено, что ОВ была наибольшей при локализации рецидива в гортани. При расположении рецидива в языке ОВ составила 29 мес, в области дна полости рта — 33 мес, в гортани — 49 мес.

При раннем рецидиве ОВ составила 27 мес, при позднем — 64 мес. При наличии таких факторов, как экстракапсулярное распространение, T4, N3, ПНИ + ПВИ, инвазия в сосуды, ОВ составила 24 мес. Среди пациентов, у которых вышеперечисленные факторы отсутствовали, ОВ составила 40 мес.

Генерализация опухолевого процесса в течение 6 мес произошла в группе хирургического лечения — у 3 из 66 пациентов, в группе лучевой терапии — у 4 из 25, в группе химиотерапии — у 6 из 49, в группе комбинированного лечения — у 1 из 9, в группе без специального лечения — у 8 из 33. Наиболее часто отдаленные

метастазы появлялись в легких и печени, реже — в костях и головном мозге.

#### Обсуждение

Выживаемость пациентов, подвергшихся специальному лечению рецидива, статистически значимо превышает выживаемость пациентов, не проходивших специальное лечение. Такое лечение рецидива должно проводиться с учетом возраста, общего состояния пациента, тяжести сопутствующей патологии. Важной проблемой является дифференциальная диагностика неизлеченной первичной опухоли и истинного рецидива после лучевой или химиолучевой терапии. Необходимо рутинное использование методов визуализации (магнитно-резонансной, компьютерной, позитронной эмиссионной томографии), поскольку они не только дают более полное представление об истинной распространенности рецидива, но и помогают оценить эффективность терапии, полноту ответа опухоли на лечение. Считаем необходимым отметить, что при диагностике рецидива важно обращать внимание на особенности локального статуса после окончания курса лучевой терапии, а именно выраженность резорбции первичной опухоли и/или регионарных лимфатических узлов, оценивать состояние регионарного лимфатического коллектора. При планировании специального лечения рецидива необходимо учитывать факторы риска его возникновения. Среди пациентов с рецидивами можно выделить группу высокого риска с комбинацией таких факторов, как экстракапсулярное распространение, T4, N3, ПНИ + ПВИ, и группу низкого риска с отсутствием этих факторов. Пациенты с наличием 1–3 факторов высокого риска могут быть отнесены к группе промежуточного прогноза. Очевидно,

что кандидатами для более интенсивного лечения ввиду благоприятного прогноза заболевания будут пациенты с низким риском: при резектабельности рецидива у них возможно проведение операции, при нерезектабельности — химиолучевое лечение. В группе высокого риска при резектабельности рецидива необходимо комбинированное лечение, поскольку наличие таких факторов, как экстракапсулярное распространение, T4, N3, ПНИ + ПВИ, является показанием к проведению послеоперационной лучевой терапии. Однако такое лечение снижает ОВ из-за своей высокой токсичности. При нерезектабельности рецидива у пациентов с высоким риском рекомендована паллиативная химиотерапия либо симптоматическое лечение. В группе промежуточного риска методы лечения следует подбирать индивидуально с учетом особенностей клинической ситуации. В нашем исследовании при планировании лечения основными факторами, влияющими на выбор тактики, были резектабельность рецидива, общее состояние пациента и выраженность сопутствующей патологии.

Важный фактор, влияющий на ОВ при рецидивах, — стадия рецидивной опухоли по системе TNM. По некоторым данным, при местно-распространенном рецидиве медиана ОВ может составлять от 18 до 29 мес [18]. В условиях Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины стадию рецидивной опухоли не определяли, что не позволяет нам оценить влияние этого показателя на ОВ в нашей выборке пациентов.

Рецидивы, возникшие раньше, чем через 12 мес после лечения первичной опухоли, ассоциированы с более низкой ОВ, чем рецидивы, возникшие в более поздние сроки [19]. В нашем исследовании большинство рецидивов развилось в течение 12 мес после лечения. На наш взгляд, это связано с биологическими характеристиками, локализацией рецидивных опухолей, а также с особенностями лечения. Например, при комбинированном лечении рецидива в ходе этапа лучевой терапии отсутствие маркировки зон риска рецидива как в ложе опухоли, так и в зоне регионального метастазирования обуславливает недифференцированное подведение предписанной дозы. Говоря о комбинированном лечении, следует отметить, что повторная химиолучевая терапия в адъювантном режиме повышает безрецидивную выживаемость, но не ОВ.

Патоморфоз после лучевой или химиолучевой терапии в большинстве случаев умеренный. Для более

объективной оценки патоморфоза как фактора, влияющего на ОВ, необходимо большее число пациентов.

Обращает на себя внимание высокая токсичность при повторном облучении рецидивов головы и шеи. При наличии в анамнезе лучевой терапии предпочтительно использовать системную терапию. При повторном облучении следует отдать предпочтение 3D-конформной либо стереотаксической лучевой терапии, которые характеризуются более щадящим способом подведения дозы к рецидивной опухоли.

Различия в ОВ при сравнении методов лечения рецидива обусловлены применением различных методов лечения рецидива, а также контингентом больных, подходящим для каждого вида лечения. Медиана ОВ после химиотерапии, по результатам рандомизированных исследований, остается неудовлетворительно низкой — в пределах 5–8 мес [20]. По полученным нами данным, медиана ОВ пациентов, прошедших химиотерапию, составила 21 мес. Это связано с тем, что в наше исследование были включены пациенты с I и II стадиями опухолевого процесса. Медиана ОВ при комбинированном лечении оказалась сопоставимой с показателями ОВ после лучевой терапии. Комбинированное лечение рецидива может быть проведено у очень узкой категории больных и требует внимательного отбора пациентов в связи с большей токсичностью. В группу комбинированного лечения также были включены пациенты, на которых воздействует большее количество неблагоприятных факторов, требующих проведения послеоперационной лучевой терапии.

### Заключение

Хирургическое удаление рецидивной опухоли — стандартный метод лечения рецидива любой локализации при его резектабельности, позволяющий достоверно увеличить ОВ и 3-летнюю выживаемость. Комбинированное лечение рецидива показано очень узкой категории пациентов и требует тщательного их отбора в связи с большей токсичностью. В случае нерезектабельного рецидива при планировании повторного облучения следует учитывать наличие в анамнезе предшествующей лучевой терапии. Если таковая проведена, то следует в дальнейшем отдать предпочтение 3D-конформной или стереотаксической лучевой терапии. В остальных случаях может быть назначена системная терапия до прогрессирования опухоли либо развития непереносимых побочных эффектов. При общем статусе пациента, оцененном в 3 балла по шкале ECOG, осуществима только симптоматическая терапия.

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

- Chang J.H., Wu C.C., Yuan K.S.P. et al. Locoregionally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: incidence, survival, prognostic factors, and treatment outcomes. *Oncotarget* 2017;8(33): 55600–12. DOI: 10.18632/oncotarget.16340.
- Banaszewski J., Pabiszczak M., Balcerowiak A. et al. Primary surgical treatment *versus* salvage surgery: results of free flap reconstruction performed in 100 patients with oropharyngeal cancer. *Surg Oncol* 2019;28:174–9. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.12.005.
- Argiris A., Harrington K.J., Tahara M. et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2017;7:72. DOI: 10.3389/fonc.2017.00072.
- Dornoff N., Weiß C., Rödel F et al. Re-irradiation with cetuximab or cisplatin-based chemotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 2015;191(8):656–64. DOI: 10.1007/s00066-015-0854-y.
- Surmeli Z.G., Ozveren A., Arslan C. et al. Biweekly cetuximab in combination with platinum and 5-fluorouracil in metastatic head and neck carcinoma. *Indian J cancer* 2019;56(1):4–8. DOI: 10.4103/ijc.IJC\_355\_18.
- Muratori L., La Salvia A., Gorzegno G. et al. Long-term disease control in a metastatic squamous cell carcinoma of the oral cavity treated with maintenance metronomic capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2019;2020:26(1):240–3. DOI: 10.1177/1078155219845433.
- Von der Grün J., Köhn J., Loutfi-Krauss B. et al. Second infield re-irradiation with a resulting cumulative equivalent dose (EQD2<sub>max</sub>) of >180 Gy for patients with recurrent head and neck cancer. *Head Neck* 2019;41(4):E48–54. DOI: 10.1002/hed.25428.
- Kasperts N., Slotman B.J., Leemans C.R. et al. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106(7): 1536–47. DOI: 10.1002/cncr.21768.
- Pignon J.P., le Maître A., Maillard E. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
- Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007;85(1):156–70. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.04.002.
- Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. *Медицинская радиология* 1978;23(3):6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method of quantitative assessment of the degree of tumor radiation injury. *Meditinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1978;23(3):6–9. (In Russ.)].
- Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М., 1979. 13 с. [Lavnikova G.A. Histological method for the quantitative evaluation of the therapeutic lesion of tumor. Moscow, 1979. 13 p. (In Russ.)].
- Steven K.R. Jr, Britsch A., Moss W.T. et al. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):687–98. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90555-x.
- Tanvetyanon T., Padhya T., McCaffrey J. et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1983–91. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0691.
- Kasperts N., Slotman B.J., Leemans C.R. et al. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106(7): 1536–47. DOI: 10.1002/cncr.21768.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published date: May 28, 2009. Available at: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.0.3/Archive/CTCAE\\_4.0\\_2009-05-29\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.0.3/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf).
- RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. Available at: <https://www.rtog.org/researchassociates/adverseeventreporting/rtogeortclateradiationmorbidityscoringschema.aspx>.
- Fisher M.D., Fernandes A.W., Olufede T.O. et al. Effectiveness outcomes in patients with recurrent or refractory head and neck cancers: retrospective analysis of data from a community oncology database. *Clin Ther* 2018;40(9):1522–37. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.07.016.
- Задеренко И.А., Алиева С.Б., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И. Рецидивы рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: клиника, диагностика, лечение. *Клиницист* 2013;(1):48–54. [Zaderenko I.A., Aliyeva S.B., Drobyshev A.Yu., Azizyan R.I. Recurrent oral and oropharyngeal cancer: clinical picture, diagnosis, and treatment. *Klinitsist = The Clinician* 2013;(1):48–54. (In Russ.)].
- Forastiere A.A., Metch B., Schuller D.E. et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil *versus* methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1245–51. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245.

**Вклад авторов**

Р.Ю. Карабут: разработка дизайна исследования, анализ первичной медицинской документации пациентов, статистическая обработка полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
 А.В. Важенин: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием;  
 Е.Я. Мозерова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;  
 Т.М. Шарабура: проведение лучевой терапии;  
 М.М. Сарычева: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;  
 А.О. Гузь, А.С. Захаров: проведение операций.

**Authors' contributions**

R.Yu. Karabut: developing the research design, analysis of primary medical records of patients, statistical analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
 A.V. Vazhenin: scientific supervision;  
 E.Y. Mozerova: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;  
 T.M. Sharabura: radiotherapy;  
 M.M. Sarycheva: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis;  
 A.O. Guz, A.S. Zakharov: surgical treatment.



**ORCID авторов/ORCID of authors**

Р.Ю. Карабут/R.Yu. Karabut: <https://orcid.org/0000-0002-6651-8115>

А.В. Важенин/A.V. Vazhenin: <http://orcid.org/0000-0002-7912-9039>

Е.Я. Мозерова/E.Y. Mozerova: <https://orcid.org/0000-0001-5269-7450>

Т.М. Шарабура/T.M. Sharabura: <https://orcid.org/0000-0001-6562-9422>

М.М. Сарычева/M.M. Sarycheva: <https://orcid.org/0000-0002-0284-275X>

А.О. Гузь/A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 08.02.2020. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

**Article submitted:** 08.02.2020. **Accepted for publication:** 12.03.2020.