

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

УДК 616.51/.53006.04085.849.12

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-115-123>ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ: АДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ¹В. П. Сокурено*¹, ²А. В. Карпенко¹, ¹Т. А. Луцаева¹, ¹Т. Е. Понежа¹¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия²Ленинградский областной онкологический диспансер имени Л. Д. Романа, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Вклад адьювантного лучевого воздействия в конечный результат комбинированного лечения злокачественных новообразований головы (ЗНО) и шеи подтвержден многочисленными исследованиями. Оптимальный срок начала адьювантной лучевой терапии (ЛТ) — 6–8 недель после операции. При упущении рекомендованных сроков послеоперационного облучения отмечено повышение риска рецидива и значимое снижение показателей общей выживаемости. Однако, по данным S. Mitra и соавт. (2022), более половины пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи своевременно не получают адьювантное лучевое лечение. Кроме того, на эффективность комбинированной терапии влияет и общая продолжительность лечения (77–100 дней). Для соблюдения временных рамок лечения ЗНО головы и шеи могут быть использованы альтернативные режимы фракционирования.

ЦЕЛЬ: Оценить переносимость и безопасность адьювантной ЛТ в режиме гиподифракционирования дозы у больных плоскоклеточным местно-распространенным ВПЧ-негативным раком ротоглотки и полости рта в рамках комбинированного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В работу включены больные плоскоклеточным ВПЧ-негативным раком ротоглотки и полости рта III–IV стадии после оперативного лечения с наличием показаний к проведению адьювантной лучевой терапии в сроки от 8 недель с момента хирургического вмешательства в режиме симультанного интегрированного буста. Методика облучения — объемно-модулированная лучевая терапия (VMAT).

РЕЗУЛЬТАТЫ: Пациенты (n=11) завершили адьювантное лучевое лечение в полном объеме. Интервал между оперативным лечением и адьювантной ЛТ варьировал от 9 до 15 недель. Разовая очаговая доза (РОД) на область высокого и крайне высокого риска составила 2,5–2,75 Гр.

По достижении СОД 27–32 Гр (11–13 фракция) у 9 пациентов из 11 развился радиоэпителиит II ст.; лучевые реакции достигли своего максимума (радиоэпителиит III ст., лучевой мукозит III ст., лучевой эпидермит II ст.) к завершению курса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Применение гиподифракционных режимов дистанционной лучевой терапии (VMAT) в адьювантном режиме у больных плоскоклеточным местно-распространенным ВПЧ-негативным раком ротоглотки и полости рта представляется безопасным методом лучевого лечения с контролируемой местной лучевой токсичностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли головы и шеи, лучевая терапия, гиподифракционирование

*Для корреспонденции: Сокурено Валентина Петровна, e-mail: valentinasokurenko@yandex.ru

Для цитирования: Сокурено В.П., Карпенко А.В., Луцаева Т.А., Понежа Т.Е. Опухоли головы и шеи: адьювантная лучевая терапия в режиме гиподифракционирования // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. Т. 13, № 4. С. 115–123, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-115-123>.

HEAD AND NECK CANCER: HYPOFRACTIONATED ADJUVANT RADIATION
THERAPY¹Valentina P. Sokurenko*¹, ²Andrey V. Karpenko¹, ¹Tatiana A. Lushchaeva¹, ¹Tamara E. Ponezha¹¹A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia²Leningrad Regional Clinical Oncologic Dispensary named after L. D. Roman, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Effect of adjuvant radiation therapy (RT) on oncologic outcomes is well-known and confirmed by different trials. Optimal time to start RT is 6–8 weeks after surgery. Increasing duration of RT delay beyond that interval leads to decrease

in overall survival (OS) and makes loco-regional recurrence (LRC) more probable. However, more than 50% patients do not receive adjuvant treatment in time (Mitra S. et al., 2022). Overall treatment time (77–100 days) is another factor that influences effectiveness of adjuvant RT. In order to keep within that time limits non-conventional regimens of RT can be used.

OBJECTIVE: To test safety and feasibility of hypofractionated adjuvant RT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of oral cavity and oropharynx.

MATERIALS AND METHODS: Patients with stage III–IV squamous cell carcinoma of oral cavity and oropharynx (n=11) who underwent surgery and have to receive adjuvant RT in 8 weeks and more after surgery are included. Dose was delivered using Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and simultaneous integrated boost.

RESULTS: Patients (n=11) completed RT successfully. Surgery-to-RT interval ranges between 9 and 15 weeks. Dose per fraction on high-risk-CTV varies between 2,5 and 2,75 Gy. Acute side-effects (oral mucositis grade II) presented after 27–32 Gy (11–13 fractions) in 9 patient out of 11 and reached maximum (oral mucositis grade III, radiation dermatitis grade II) at the end of the treatment.

CONCLUSIONS: Hypofractionated adjuvant RT (VMAT) can be safely used in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of oral cavity and oropharynx and local acute toxicity can be controlled.

KEYWORDS: head and neck cancer, radiation therapy, hypofractionation

*For correspondence: Valentina P. Sokurenko, e-mail: valentinasokurenko@yandex.ru

For citation: Sokurenko V.P., Karpenko A.V., Lushchaeva T.A., Ponezha T.E. Head and neck cancer: hypofractionated adjuvant radiation therapy // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022. Vol. 13, No. 4. P. 115–123, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-115-123>.

Введение. Вклад адьювантной лучевой/химио-лучевой терапии в конечный результат комбинированного лечения местно-распространенного (МР) рака головы и шеи подтвержден многочисленными исследованиями [1, с. 350; 2, с. 2418; 3, с. 166]. Наиболее значимое улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости (ОВ, БРВ) прослеживается среди пациентов высокого риска рецидива, имеющих позитивный край резекции и/или экстракапсулярную инвазию, а также рТ3–4 [4, с. 1934].

По данным литературы, около 40% пациентов, имеющих показания к послеоперационному курсу лучевой терапии (ЛТ), не получают этот вид лечения по различным причинам [4, с. 1936]. Так, в исследовании E. J. Moore и соавт. (2018), включающим 314 больных плоскоклеточным раком ротоглотки, этот показатель составил 36% [5, с. 748]. К наиболее частым причинам относят длительный послеоперационный период и упущение рекомендованных сроков адьювантного лучевого воздействия; отсутствие преемственности между хирургом и радиотерапевтом, низкая комплаентность пациентов (преимущественно в группе ВПЧ-негативных пациентов), а также самостоятельный отказ больного от лечения [6, с. 4886; 7, с. 577].

Следует отметить, что в период пандемии COVID-19 количество больных, не получивших адьювантного лучевого лечения, значительно возросло [8, с. 612]. По данным A. V. Karpenko и соавт., в период 2017–2021 гг. послеоперационная ЛТ не проводилась у 70 из 164 больных, имеющих показания к ее проведению (42%). С 2017 по 2019 г. адьювантное лучевое лечение получили 66,2% пациентов, а в период пандемии (2020–2021 гг.) этот показатель упал до 49,4%, что является статистически значимой разницей [9, с. 31].

Несмотря на то, что вклад адьювантного лучевого воздействия в конечный результат лечения опухолей

головы и шеи не вызывает сомнений, оптимальный срок его выполнения (табл. 1) является предметом дискуссий на протяжении десятилетий [10, с. 4842]. По данным ряда авторов адьювантная ЛТ должна быть проведена незамедлительно, в кратчайшие сроки после операции [11, с. 248; 12, с. 556].

В исследовании E. M. Grayboes и соавт. (2017) статистически значимых различий в показателях выживаемости (общей, безрецидивной) в зависимости от начала адьювантного лучевого лечения установлено не было (ранее 4 недель; 4–5 недель; 5–6 недель после операции) (HR 0,84; 99% ДИ 0,77–0,92) [10, с. 4845]. J. P. Haggis и соавт. (2018) также не обнаружили различий в показателях выживаемости при старте адьювантной ЛТ через 43–49 дней после операции по сравнению с более ранними сроками ее проведения (менее 42 дней) (HR, 0,98; 95% ДИ 0,93–1,04) [1, с. 353].

По данным ряда ретроспективных исследований оптимальный срок начала адьювантной ЛТ составляет 6–8 недель после операции. При более позднем послеоперационном облучении было отмечено повышение риска рецидива и значимое снижение показателей ОВ [3, с. 171; 13, с. 458]. По данным S. Mitra и соавт. (2022) более половины пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи своевременно не получают адьювантную ЛТ, что свидетельствует об актуальности проблемы [2, с. 2415].

В исследовании E. M. Grayboes и соавт. (2017) проведение адьювантной ЛТ через 6 недель после операции было ассоциировано с 10% снижением 5-летней ОВ по сравнению с более ранним ее выполнением (60,2% vs 70,8%; $p < 0,001$). ЛТ, реализованная в более поздние сроки (>7 недель), коррелировала с прогрессирующим ухудшением показателя ОВ (aHR 1,09; 99% ДИ 1,00–1,19) [10, с. 4846]. Аналогичные результаты представлены

Таблица 1

Сроки проведения адьювантной лучевой терапии

Table 1

Time interval of adjuvant radiation therapy

Источник, год	Страна	Количество больных, абс.	Годы лечения	Сроки АЛТ, %	Локализация первичной опухоли
Е. М. Graboyes и соавт. (2017)	США	41 291	2006–2014	<4 нед — 15,7% 4–5 нед — 13,6% 5–6 нед — 15,3% 6–7 нед — 14,6% 7–8 нед — 11,3% 8–10 нед — 13,4% >10 нед — 16% >6 нед. — 55,3%	Ротоглотка, полость рта, гортаноглотка, гортань Исключен ВПЧ+ОФР
Е. М. Graboyes и соавт. (2017)	США	47 273	2006–2014	≤6 нед — 55,7% ≤7 нед — 40,9% ≤8 нед — 29,4% ≤10 нед — 15,9% ≤12 нед — 9%	Ротоглотка, полость рта, гифофаринкс, гортань
Ж. Р. Harris и соавт. (2018)	США	25 216	2004–2013	<6 нед — 39% 6–7 нед — 19% >7 нед — 42%	Ротоглотки, полость рта, гортань, гортаноглотка III–IV ст.
Р. Ж. Т. Fujiwara и соавт. (2017)	США	4868	1998–2011	>6 нед — 31,5%	Полость рта
А. С. Но и соавт. (2018)	США	15 064	2004–2013	52,9 дня	Ротоглотка, полость рта, гортань, гифофаринкс

в работе Ж. Р. Harris и соавт. (2018): показатели ОВ значительно ухудшались у пациентов, получивших курс адьювантной ЛТ через 50 дней и позже после оперативного лечения (HR, 1,07; 95% ДИ, 1,02–1,12). В работе также было установлено, что при поражении миндалин упущение сроков адьювантного лечения даже на 7 дней приводило к значительному ухудшению показателей ОВ. При других локализациях опухоли этой зависимости установлено не было (HR 1,22; 95% ДИ, 1,05–1,43) [1, с. 353].

По данным А. С. Но и соавт. (2018) в случае проведения адьювантного лучевого воздействия после 6 недель со дня операции показатели смертности ежедневно возрастают и выходят на плато при достижении 55 дней с даты оперативного лечения [14, с. 3159]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что рекомендованные сроки начала адьювантной ЛТ влияют на конечный результат комбинированного лечения. Радиобиологическим обоснованием служат временные и биологические особенности репопуляции опухолевых клеток. На основании математических моделей установлено, что персистирующие послеоперационные микроскопические опухолевые клоногены репулируют с интервалом удвоения в 40–45 дней [15, с. 2827; 16, с. 83]. Сроки удвоения были установлены с учетом сокращения показателя локального контроля на 0,09–0,17% каждый дополнительный день между операцией и лучевой терапией [10, с. 4848; 17, с. 410]. Таким образом, адьювантная ЛТ, проведенная в более поздние сроки сопряжена с процессами репопуляции и пролиферации в остаточных опухолевых клетках на уровне микроскопического распространения с последующим увеличением опухолевой нагрузки и возрастанием риска гипоксии [18, с. 333].

Существуют и противоположные мнения. Р. Ж. Т. Fujiwara и соавт. (2017) утверждают, что сроки адьювантной ЛТ не оказывают влияния на отдаленные результаты лечения: достоверных различий в показателях ОВ, БРВ, у пациентов, начавших адьювантное лучевое лечение ранее 42 и позднее 64 дней после операции [19, с. 645]. Схожие результаты получили Е. Liederbach и соавт. (2015): показатель 5-летней ОВ среди пациентов, получивших адьювантную ЛТ до 30 дней, после хирургического лечения составил 53%, а от 31 до 60 дней — 48,4% [20, с. 1]. Однако авторы предполагают, что такие данные, вероятно, могут быть результатом систематической ошибки при отборе пациентов. В частности, если заболевание было расценено как более агрессивное и радиотерапевт проявлял большую настороженность, принимая решение о более раннем начале послеоперационного курса ЛТ.

Ж. А. Г. Ferreira и соавт. (2015) предположили, что упущенные сроки адьювантной ЛТ оказывают негативное влияние исключительно на высоко- и умеренно-дифференцированные опухоли [21, с. 335].

По данным Schiff и соавт. (1990) ключевое значение имеет суммарная очаговая доза (СОД) более 60 Гр, которая нивелирует негативные эффекты «упущенных» сроков адьювантной ЛТ [22, с. 205].

Основными факторами, приводящими к упущению сроков адьювантного лучевого лечения, по данным литературы, являются коморбидность (заболевания сердечно-сосудистой системы, СД, ОНМК в анамнезе), локализация опухоли, стадия (Т3–Т4), поражение лимфатических узлов (N2–N3), положительный хирургический край, экстракапсулярное распространение, лимфоваскулярная и периневральная инвазия

[23, с. 515]. Е. Liederbach и соавт. (2015) установили, что пациенты с ранними стадиями (T1–T2) получали ЛТ на 11 дней раньше, чем при более распространенных процессах (T3–T4) [20, с. 1].

В исследовании А. S. Но и соавт. (2015), включавшем 15 000 больных с ЗНО головы и шеи, было показано, что средний интервал между операцией и стартом адъювантной ЛТ составляет 52,9 дня [14, с. 3155]. Е. М. Grayboes и соавт. (2017) выявил тенденцию к росту количества пациентов, получивших адъювантную ЛТ в более поздние сроки (более 6 нед). Так, в 2006 г. процент пациентов с «упущенными» сроками составлял 52,9%, а в 2014 г. — уже 58,7% ($p < 0,001$) [10, с. 2656]. Автор отмечает, что в эти же годы возросло и применение высококонформной методики облучения — ЛТ, модулированной по интенсивности (IMRT).

В исследовании группы авторов из Стэнфордского Университета (2018) были определены основные факторы более позднего начала адъювантного лучевого лечения и предпринята попытка их исключения [24, с. 158]. Длительное ожидание консультации стоматолога, радиотерапевта и низкая заинтересованность пациента в выздоровлении по мнению авторов являются основными причинами, из которых 20% были признаны неизбежными.

В период пандемии COVID-19 пациенты с ЗНО головы и шеи являются уязвимой категорией больных и требуют пристального внимания. Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией среди таких пациентов выше, так как нарушена целостность защитных барьеров верхних дыхательных путей. В связи высокой заболеваемостью, тяжелым течением COVID-19 возрастает длительность послеоперационного периода. Эти процессы находят отражение в статистике: А. Pitas и соавт. (2022) сообщают, что ожидаемая продолжительность жизни онкологических пациентов в период пандемии коронавирусной инфекции сократилась [8, с. 612]. Таким образом, актуальность проблемы своевременного оптимального проведения адъювантной ЛТ сохраняется и усугубляется.

Общая продолжительность лечения в рамках комбинированного лечебного подхода является фактором первостепенной важности, в том числе применительно к ЗНО головы и шеи. Кроме того, ряд авторов утверждает, что общая продолжительность лечения оказывает большее влияние на конечные результаты лечения (БРВ, ОВ), чем интервал от оперативного лечения до старта ЛТ. К факторам, определяющим общую продолжительность лечения, относят не только «упущенные» сроки адъювантного лучевого лечения, но и длительность ЛТ [2, с. 2419; 25 с. 1153]. Несмотря на то, что консенсус по оптимальным срокам общей продолжительности лечения еще не достигнут, в исследовании N. S. Andersen и соавт. (2020) было установлено, что у больных, общая продолжительность лечения которых составила менее 100 дней, удалось достичь

значимо лучшего локорегионарного контроля (ЛРК) [26, с. 6]. По данным Е. М. Grayboes и соавт. (2019) комбинированное лечение должно быть проведено в рамках 77–100 дней [3, с. 171]. Однако в исследовании R. Magwah и соавт. (2022) каждый четвертый пациент не завершил лечение в рекомендованные сроки (до 100 дней) [27, с. 842].

Для соблюдения рекомендованных временных рамок общего времени комбинированного лечения (операция, адъювантное лучевое лечение) могут быть применены разные подходы, в частности: ускоренный курс ЛТ (6 фракций в неделю); гиперфракционирование (разовая очаговая доза (РОД) менее 2 Гр дважды в сутки); гипофракционирование (РОД более 2 Гр) [28, с. 386].

Адъювантная ЛТ в режиме ускоренного фракционирования (УФ) в мета-анализе Е. М. Haggis и соавт. (2018), включавшем 22 689 пациентов с ЗНО головы и шеи, обеспечила лучшие показатели выживаемости в сравнении с обычным фракционированием (ОФ), но сопровождалась более выраженными лучевыми реакциями [1, с. 355].

Эффективность и переносимость режимов гиперфракционирования также доказана: в исследовании RTOG 9003 — улучшение показателей ЛРК и ОВ по сравнению с конвенциональным облучением, однако в период пандемии использование гиперфракционирования сопряжено с повышенным риском заражения COVID-19 [29, с. 7].

В настоящее время техническое развитие, совершенствование методик облучения, высокая конформность современной ЛТ обеспечивают точное подведение дозы, что дало толчок к применению режимов гипофракционирования для таких сложных анатомических локализаций, как опухоли головы и шеи. С радиобиологических позиций высокий коэффициент α/β для плоскоклеточного рака полости рта и орофарингеальной зоны предполагает развитие выраженных поздних лучевых реакций [30, с. 10]. Однако в исследовании S. H. Huang и соавт. (2020) поздние лучевые реакции в группе гипофракционирования были сравнимы с реакциями при конвенциональном облучении, что требует подтверждения в дальнейших клинических исследованиях [31, с. 3432]. В сложившейся эпидемиологической ситуации это направление развивается быстрыми темпами — с целью сокращения пребывания пациента в лечебном учреждении ASTRO-ESTRO (табл. 2) рекомендовали активно использовать режимы гипофракционирования при различных локализациях ЗНО [32, с. 623].

Адъювантная ЛТ в режиме среднего и крупного фракционирования, возможно, станет методом выбора в будущем — продолжается набор пациентов в исследование HART-HN (Hypofractionated Adjuvant Radiotherapy for Resected Head and Neck Cancers), в котором курс адъювантной ЛТ проводится в следующих режимах: 42 Гр за 10 фракций (РОД 4,2 Гр), 39 Гр за 8 фракций (РОД 4,875 Гр) и 32,5 Гр

Таблица 2

Режимы фракционирования (консенсус ASTRO-ESTRO)

Figure 2

Fractionation regimens (ASTRO-ESTRO consensus)

Клиническая ситуация	Стандартный подход	Период пандемии
Ротоглотка T2N2bM0 p16–	РОД 2,0–2,2 Гр — 100% 70 Гр/35 фракций — 63% 70 Гр/33 фракции — 17% 65–66 Гр/30 фракций — 13%	Гипофракционирование (strong agreement) РОД 2,41–3,0 Гр — 70% 55 Гр/20 фракций — 30% 54 Гр/18 фракций — 7%
Полость рта pT2N2aM0 (послеоперационный курс)	РОД 2,0 Гр — 87% 66 Гр/33 фракции — 53% 60 Гр/30 фракций — 30%	Гипофракционирование (strong agreement) РОД 2,5 Гр — 40% 50 Гр/20 фракций — 30% 62,5 Гр/25 фракций — 10%
Гортань T3N1M0	РОД 2,0–2,2 Гр — 97% 70 Гр/35 фракций — 63%	Гипофракционирование (strong agreement) РОД 2,21–2,8 Гр — 80% 55 Гр/20 фракций — 30% 54 Гр/18 фракций — 7%
Гортань T3N1M0	РОД 2,0–2,4 Гр — 80% 63 Гр/28 фракций — 52% 70 Гр/35 фракций — 14% 66 Гр/35 фракций — 10% 50 Гр/16 фракций — 7% 55 Гр/20 фракций — 7%	Гипофракционирование (strong agreement) РОД 2,41–3,2 Гр — 70% 50 Гр/16 фракций — 30%
Гипофаринкс pT4aN1M1 (паллиатив)	Различные режимы 30 Гр/10 фракций — 17% 44,4 Гр/12 фракций — 17% 20 Гр/5 фракций — 13% 32 Гр/4 фракции — 7% 8 Гр/1 фракция — 4%	Гипофракционирование (strong agreement) 55 Гр/20 фракций — 30% 62,5 Гр/25 фракций — 10%

за 5 фракций (РОД 6,5 Гр). Авторы предполагают, что адьювантное лучевое лечение тяжело переносится пациентами по причине длительности курса и его сокращение будет эффективной стратегией лучевого лечения [33].

Таким образом, ожидаемо, что эффективность адьювантной ЛТ в режиме гипофракционирования будет сопоставима с конвенциональным облучением по критериям общей, безрецидивной выживаемости и ЛРК, но, как ранние, так и поздние лучевые реакции будут более выражены [30, с. 9]. Применение РОД более 2 Гр требует тщательного мониторинга состояния слизистой оболочки орфарингеальной зоны, точной воспроизводимости укладки и своевременной профилактики и лечения острых лучевых реакций, а также сопроводительной нутритивной поддержки.

Цель. Оценить переносимость и безопасность адьювантной ЛТ в режиме гипофракционирования дозы у больных плоскоклеточным МР ВПЧ-негативным раком ротоглотки и полости рта в рамках комбинированного лечения.

Материалы и методы. Информированное согласие получено от каждого пациента. Адьювантная ЛТ в режиме гипофракционирования проведена 11 больным плоскоклеточным ВПЧ-негативным раком ротоглотки и полости рта III–IV ст. Интервал между оперативным лечением и адьювантным лучевым лечением варьировал от 9 до 15 недель.

Предлучевая подготовка:

1) КТ-топометрия;

2) оконтуривание мишени и органов риска с совмещением планировочного КТ и диагностического МРТ;

3) дозиметрическое планирование в системе Pinnacle 16.4.2.

Методика облучения — объемно-модулированная лучевая терапия (VMAT) с использованием двух арк в ротационном режиме.

Лечебный аппарат — Elekta «Infinity».

Клинический случай № 1. Пациент П., 1959 г.р. Госпитализирован в радиотерапевтическое отделение ФГБУ РНЦРХТ для проведения адьювантной лучевой терапии.

Диагноз: ЗНО дна полости рта pT3N0M0 III ст.

Интервал между операцией и началом ЛТ составил 65 дней.

Дозиметрическое предписание (табл. 3) иллюстрирует, что запланировано три уровня доз с использованием симульганного интегрированного буста. На зону крайне высокого риска (ложе первичной опухоли) — 55 Гр, на зону высокого риска (послеоперационная область, включающая язык, корень языка, альвеолярный отросток нижней челюсти и дно полости рта) — 52 Гр, элективные объемы облучения (регионарные лимфатические узлы шеи I–IV уровней с обеих сторон) — 49 Гр. РОД 2,75 Гр; 2,6 Гр; 2,45 Гр соответственно, количество фракций — 20.

Изодозное распределение представлено на рис. 1. Для PTV55 100% изодоза — бордовая линия, 95%

Дозиметрическое предписание

Table 3

Dose prescription

PTV=CTV+отступ, мм	Живот-спина, мм	Лево-право, мм	Голова-ноги, мм	РОД, Гр	Кол-во фракций	СОД, Гр
PTV55=CTV55+	5	5	5	2,75	20	55
PTV55=CTV52+	5	5	5	2,6	20	52
PTV49=CTVnodesR+C TVnodesL+	5	5	5	2,45	20	49

изодоза — зеленая линия (52,25 Гр). Для PTV52 95% изодоза — фиолетовая линия (49,4 Гр). Для PTV49 95% изодоза — голубая линия (46,55 Гр).

Выполнены предписания по покрытию объема мишени (рис. 2). 98% объема CTV55 охвачено

с обеих сторон — СОД 49 Гр (РОД 2,45 Гр). Лечение перенес удовлетворительно.

По достижении СОД 33 Гр радиоэпителиит II ст., а по достижении СОД 41,25 Гр лучевые реакции достигли пика (радиоэпителиит III ст.).



Рис. 1. Изодозное распределение

Fig. 1. Isodose distribution

100% изодозой. 95% объема PTV55 охвачено предписанной дозой.

Глобальный максимум составил менее 107% (58,18 Гр), что также свидетельствует о гомогенности плана. Все предписанные ограничения на органы риска выполнены (табл. 4).

Пациент получил адьювантное лучевое лечение в полном объеме: на область первичной опухоли подведено 55 Гр (РОД 2,75 Гр), на послеоперацион-

Клинический случай № 2. Пациентка Д., 1960 г.р. Диагноз: ЗНО слизистой оболочки левой щеки pT2N1M0 III ст. Интервал между операцией и началом лучевой терапии составил 84 дня.

Дозиметрическое предписание (табл. 5) показывает, что запланировано два уровня доз с использованием симультанного интегрированного буста. На зону высокого риска (послеоперационная область + лимфатические узлы I–III+IVA+IX уровней слева) —

ROI	Type	Primary Goal Dose cGy	Primary Goal Volume	Units	Secondary Goal Dose cGy	Secondary Goal Volume	Units	Dose cGy	Volume at Primary Goal Dose
CTV55	Min DVH (%)	5500	0.000	%	5390	98.000	%	5490.6	Min 99.907
PTV55 dvh	Min DVH (%)	5500	95.000	%	5225	95.000	%	5241.8	Min 96.975
PTV52 dvh	Min DVH (%)	5200	95.000	%	4940	95.000	%	4497.4	Min 96.105
PTV49 dvh	Min DVH (%)	4900	95.000	%	4655	95.000	%	3669.5	Min 96.736

Рис. 2. Покрытие объема мишени

Fig. 2. Target volume coverage

ную область — СОД 52 Гр (РОД 2,6 Гр) и регионарные лимфатические узлы шеи I–IVA уровней

62,5 Гр, на электроактивные объемы (лимфатические узлы I–III+IVA уровней справа) — 54 Гр. РОД 2,5 Гр

Таблица 4
Ограничения на органы риска

Organs at risk constrains

Table 4

Орган риска	Ограничение, Гр
Spinal cord	Dmax <42
Spinal cord PRV (5 mm)	Dmax <45
Brainstem	Dmax <46
Brainstem PRV (5 mm)	Dmax <50
Left Parotid	Dmean <22
Right Parotid	Dmean <25
Mandibula	Dmax <61

и 2,16 Гр соответственно, количество фракций — 25.

Изодозное распределение представлено на рис. 3. Для PTV62,5 100% изодоза — синяя линия.

Пациентка получила адьювантное лучевое лечение в полном объеме: на послеоперационную область и лимфатические узлы I–III+IVA+IX уровней слева — СОД 62,5 Гр (РОД 2,5 Гр), на лимфатические узлы I–III+IVA уровней справа — 54 Гр (РОД 2,16). Лечение перенесла удовлетворительно, несмотря на значительный объем мишени.

По достижении СОД 27,5 Гр радиоэпителиит II ст, а по достижении СОД 40 Гр лучевые реакции достигли пика (радиоэпителиит III ст, лучевой эпидермит II ст.).

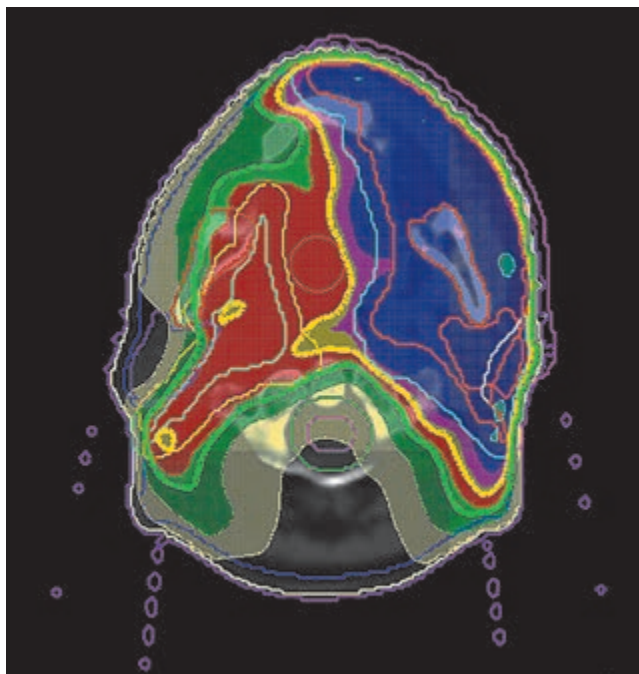


Рис. 3. Изодозное распределение

Fig. 3. Isodose distribution

представляется безопасным методом лучевого лечения с контролируемой местной лучевой токсичностью.

Использование указанного режима позволяет сократить пребывание пациентов в лечебном учреждении и снизить риски заражения новой коро-

Дозиметрическое предписание

Таблица 5

Dose prescription

Table 5

PTV=CTV+отступ, мм	Живот–спина, мм	Лево–право, мм	Голова–ноги, мм	РОД, Гр	Кол-во фракций	СОД, Гр
PTV62,5=CTV62,5+	5	5	5	2,5	25	62,5
PTV54=CTVnodes+	5	5	5	2,16	25	54

Заключение. Применение гипофракционных режимов дистанционной лучевой терапии (VMAT) в адьювантном режиме у больных плоскоклеточным местнораспространенным ВПЧ-негативным раком ротоглотки и полости рта с СОД, эквивалентной 66 Гр,

навирусной инфекцией COVID-19, но требует тщательного мониторинга состояния слизистой оболочки орофарингеальной области и сопроводительной терапии (местной и системной), а также воспроизводимости укладки больного.

Сведения об авторах:

Сокурено Валентина Петровна — доктор медицинских наук, заведующая отделением радиохирургии и радиотерапии № 4, доцент кафедры радиологии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: valentina.sokurenko@yandex.ru; ORCID 0000–0002–8522–6089;

Карпенко Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградский областной онкологический диспансер имени Л. Д. Романа»; 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 37–39; e-mail: Andrei_karpenko@mail.ru; ORCID 0000–0002–4756–1310;

Лушчаева Татьяна Александровна — врач-радиотерапевт отделения радиохирургии и радиотерапии № 4, аспирант кафедры радиологии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: luschaeva_tatyana@mail.ru; ORCID 0000–0002–7742–8764;

Понжева Тамара Евгеньевна — медицинский физик отдела лучевых и комбинированных методов лечения, федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70.

Author's information:

Valentina P. Sokurenko — Head of Radiosurgery and Radiation Therapy Department № 4, Associate Professor in radiology and surgical technologies; Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A. M. Granov, Saint Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70; 197758, e-mail: valentina-sokurenko@yandex.ru; ORCID 0000–0002–8522–6089;

Andrei V. Karpenko — Head of Oncosurgical Treatment Department No. 3, Leningrad Regional Clinical Oncologic Dispensary named after L.D.Roman, e-mail: Andrei_karpenko@mail.ru; ORCID 0000-0002-4756-1310;

Tatiana A. Lushchayeva — Radiation Oncologist in Radiosurgery and Radiation Therapy Department № 4, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A. M. Granov, Saint Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70; 197758, e-mail: lushchayeva_tatyana@mail.ru; ORCID 0000-0002-7742-8764;

Tamara E. Ponezha — Medical Physicist in Radiation and Combined Treatment Department, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A. M. Granov, Saint Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 70; 197758.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом. Концепция и план исследования — *В.П. Сокурченко, А.В. Карпенко*; сбор и математический анализ данных — *Т.А. Луцаева, Т.Е. Понежа*, подготовка рукописи — *Т.А. Луцаева*.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study: *VPS, AVK*; provided collection and mathematical analysis of data: *TAL, TEP*; preparation of the manuscript: *TAL*.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики. Информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards. Informed consent was obtained from each patient.

Поступила/Received: 15.11.2022.

Принята к печати/Accepted: 29.11.2022.

Опубликована/Published: 29.12.2022.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Harris J.P., Chen M.M., Oroscoet R.K et al. Association of survival with shorter time to radiation therapy after surgery for US patients with head and neck cancer // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018. Vol. 144, No. 4. P. 349–359. doi: 10.1001/jamaoto.2017.3406.
- Mitra S., Simson D.K., Khurana H. et al. Treatment delay during radiotherapy of cancer patients due to COVID-19 pandemic // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* July 2022. Vol. 23, Issue 7. P. 2415–2420. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.7.2415.
- Graboyes E.M., Kompelli A.R., Neskey D.M. et al. Association of treatment delays with survival for patients with head and neck cancer // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019. Vol. 145, No. 2. P. 166–177. doi: 10.1001/jamaoto.2018.2716.
- Shin J.Y., Yoon J.K., Shin A.K. et al. Locoregionally advanced oral cavity cancer: A propensity-score matched analysis on overall survival with emphasis on the impact of adjuvant radiotherapy // *Head&Neck.* 2018. Vol. 40, Issue 9. P. 1934–1946. doi: 10.1002/hed.25185.
- Moore E.J., van Abel K.M., Price D.L., Lohse Ch.M. et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal carcinoma: Surgical margins and oncologic outcomes // *Head&Neck.* 2018. Vol. 40, Issue 4. P. 747–755. doi: 10.1002/hed.25055.
- Loganadane G., Kann B.H. et al. Clinical outcomes of head and neck cancer patients who undergo resection, but forgo adjuvant therapy // *Anticancer Research.* 2019. Vol. 39, No. 9. P. 4885–4890. doi: https://doi.org/10.21873/anticancer.13674.
- Ang K.K., Trotti A., Brown B.W. et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer // *Int. J. of RO&Biolog&Physic.* 2001. Vol. 51, Issue 3. P. 571–578. doi: 10.1016/S0360-3016(01)01690-X.
- Piras A., Venuti V., et al. Covid-19 and radiotherapy: a systematic review after 2 years of pandemic // *Clinical and Translational Imaging.* 2022. July. P. 612–629. doi: 10.1007/s40336-022-00513-9.
- Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Boyko A.A., Nikolayeva O.M. Rapid clinical progression of stage III–IV oral and oropharyngeal cancer after upfront surgery and difficulty in the assessment of the effectiveness of adjuvant radiotherapy // *Head and Neck Tumors (HNT).* 2022. Vol. 12, No. 2. P. 25–32. (In Russ.) doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-25-32.
- Graboyes E.M., Garrett-Mayer E., Ellis M.A., Sharma A.K., Wahlquist A.E., Lentsch E.J., Nussenbaum B., Day T.A. Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically-managed head and neck cancer // *Cancer.* December 2017. Vol. 123, Issue 24. P. 4841–4850. doi: 10.1002/encr.30939.
- Mackillop W.J., Bates J.H., O'Sullivan B., Withers H.R. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 34, No. 1. P. 43–50. doi: 10.1016/0360-3016(95)02049-7.
- Huang J., Barbera L., Brouwers M., et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21, № 3. P. 555–563. doi: 10.1200/JCO.2003.04.171.
- Levy D.A., Li H., Sterba K.R. et al. Development and validation of nomograms for predicting delayed postoperative radiotherapy initiation in head and neck squamous Cell carcinoma // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020. Vol. 146, No. 5. P. 455–464. doi:10.1001/jamaoto.2020.0222.
- Ho A.S., Kim S., Tighiouart M. et al. Quantitative survival impact of composite treatment delays in head and neck cancer // *Cancer.* 2018. Vol. 124, No. 15. P. 3154–3162. doi: 10.1002/encr.31533.
- Al-Dweri F.M., Guirado D., Lallena A.M., Pedraza V. Effect on tumour control of time interval between surgery and postoperative radiotherapy: an empirical approach using Monte Carlo simulation // *Phys. Med. Biol.* 2004. Vol. 49, No. 13. P. 2827–2839. doi: 10.1088/0031-9155/49/13/005.
- Steel G. *Basic clinical radiobiology.* New York: Oxford University Press, 1997. P. 78–92.
- Suwinski R., Sowa A., Rutkowski T., Wydmanski J., Tarnawski R., Maciejewski B. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56, No. 2. P. 399–412. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04469-3.
- Nagar H., Formenti S.C. Cancer and COVID-19 — potentially deleterious effects of delaying radiotherapy // *Nature Reviews Clinical Oncology.* April 2020. Vol. 17. P. 332–334. doi:10.1038/s41571-020-0375-1.
- Fujiwara R.J.T., Judson B.L., Yarbrough W.G., Husain Z., Mehra S. Treatment delays in oral cavity squamous cell carcinoma and association with survival // *Head & Neck.* 2017. Vol. 39, No. 4. P. 639–646. doi: 10.1002/hed.24608.
- Liederbach E. et al. Impact of delays to adjuvant radiation therapy on survival in squamous Cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx // *Oncology.* 2020. Vol. 29, No. 4, No. 4, Suppl. 1.
- Ferreira J.A.G., Olasolo J.J., Azinovic I., Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: review of the literature // *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy.* 2015. Vol. 20, No. 5. P. 328–339. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.010.
- Schiff P.B., Harrison L.B., Strong E.W. et al. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer // *J. Surg. Oncol.* 1990. Vol. 43, No. 4. P. 203–208. doi: 10.1002/jso.2930430403.
- Maghami E., Sh.A Koymfan, J. Weiss. Personalizing postoperative treatment of head and neck cancers // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* May 2018. Vol. 38. P. 515–522. doi: 10.1200/EDBK_201087.
- Divi V., Chen M., Porter J., et al. Reducing the time from surgery to adjuvant radiation therapy: an institutional quality improvement project // *Otolaryngol Head Neck Surg.* July 2018. Vol. 159, No. 1. P. 158–165. doi: 10.1177/0194599818768254.
- Guttman D.M., Kobia J., Grover S., Lin A., Lukens J.N. et al. National disparities in treatment package time for resected locally advanced head and neck cancer and impact on overall survival // *Head & Neck.* 2018. Vol. 40, No. 6. P. 1147–1155. doi: 10.1002/hed.25091.
- Snow A.N., Anderson C.M., Watkins J.M., et al. Impact of treatment time on outcome for resected head and neck squamous cell carcinoma by HPV Status // *Clinical Oncology and Research Journal.* February 2020. doi: 10.31487/j.COR.2020.02.09.
- Marwah R., Goonetilleke D., Smith J., Chilkuri M. Evaluating delays in patients treated with post-operative radiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma // *Radiation Oncology.* 2022. Vol. 66, No. 6. P. 840–846. doi: 10.1111/1754-9485.13449.

28. Dale R.G., Hendry J.H., Jones B., et al. Practical methods for compensating for missed treatment days in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedule // *Clin. Oncol.* 2002. Vol. 14, No. 5. P. 382–393. doi: 10.1053/clon.2002.0111.
29. Fu K.K., Pajak T.F., Trotti A., et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003 // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2000. Vol. 48, №. 1. P. 7–16. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)00663-5.
30. Fowler J.F. Is there an optimum overall time for head and neck radiotherapy? A review, with new modeling // *Clin. Oncol.* 2007. Vol. 19, No. 1. P. 8–22. doi: 10.1016/j.clon.2006.09.008.
31. Huang Sh.H., O'Sullivan B., Ringash J., et al. Hypofractionated radiotherapy alone with 2.4 Gy per fraction for head and neck cancer during the COVID-19 pandemic: The Princess Margaret experience and proposal // *Cancer.* 2020. Vol. 126, No. 15. P. 3426–3437. doi: 10.1002/cncr.32968
32. Thomson D.J., Palma D., Guckenberger M., et al. Practice recommendations for risk-adapted head and neck cancer radiation therapy during the COVID-19 pandemic: an ASTRO-ESTRO consensus statement // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020. Vol. 107, No. 4. P. 618–627. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.04.016.
33. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05120947 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05120947> (дата обращения 22.10.2022).

Открыта подписка на 1-е полугодие 2023 года.

Подписной индекс:

Объединенный каталог «Пресса России» **42177**