

На правах рукописи



Михайлов Алексей Валерьевич

ОБОСНОВАНИЕ ПОВТОРНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С
РЕЦИДИВОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Специальность: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Сокурено Валентина Петровна – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Масленникова Анна Владимировна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики

Муфазалов Фагим Фанисович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» мая 2018 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.116.01 при ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70. С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и на сайте центра – www.rrcrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya/

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мус Виктор Федорович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Проблема лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), объединяющего все опухоли, развившиеся из плоского эпителия полости рта, глотки и гортани, является одной из нерешённых актуальных проблем онкологии и радиологии. Плоскоклеточный рак составляет 90% всех злокачественных новообразований головы и шеи (Каприн А.Д. и соавт., 2016; Мудунов А.М. и соавт. 2016).

Основной причиной летального исхода больных ПРГШ являются местные рецидивы и метастазы в лимфатические узлы шеи. Частота локорегионарных и локальных рецидивов, которые развиваются в сроки от 6 месяцев до 5 лет, в зависимости от проведенного первичного лечения составляет 50-70%. Так, по данным аналитического проекта MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer), включающего 50 исследований химиолучевого лечения и 30 исследований индукционной химиотерапии, частота локальных и локорегионарных рецидивов в течение пяти лет составила более 50%, при этом отдаленные метастазы развились менее чем у 20% пациентов (Blanchard P. et al., 2011).

Как правило, у пациентов с рецидивом в анамнезе уже имеется интенсивное радикальное лечение опухоли, включающее оперативное вмешательство, лучевую терапию с химиотерапией или без нее. В связи с этим, возможности повторного применения хирургического метода, лучевой терапии и химиотерапии существенно ограничены. Несмотря на значительный прогресс в хирургии рецидивов ЗНО головы и шеи, абсолютное большинство рецидивных больных неоперабельны по причине распространенности процесса, наличия тяжелой сопутствующей патологии либо технической невозможности выполнить условно радикальное оперативное вмешательство, лучевая терапия (ЛТ) была и остается основным методом лечения абсолютного большинства пациентов с рецидивами ПРГШ после первичного

оперативного, лучевого, химиотерапевтического лечения или их комбинаций (Strojan P. et al., 2015).

Так, ряд авторов основным методом лечения рецидива рака гортани после ЛТ считают хирургический. При этом авторы указывают на то, что повторные курсы ЛТ малоэффективны и почти бесперспективны из-за возникающей резистентности к ионизирующему излучению и возможности появления сопутствующих тяжелых лучевых осложнений (индуративный отек мягких тканей, постлучевой склероз, хондроперихондрит и т.д.). В противовес данному мнению, другие авторы (Рожнов В.А. и соавт., 2007) высказываются в пользу проведения повторной ЛТ с последующим хирургическим лечением у пациентов с rT2 – rT3 стадиями. По их наблюдениям общая 3-х летняя выживаемость у данной категории больных составила 72 %.

В настоящий момент отсутствуют четкие рекомендации по лечению больных с локорегионарными рецидивами ПРГШ. Несмотря на достаточно большое количество литературных данных, вопрос о том, каким образом формировать терапевтические объемы при рецидивах и какие суммарные дозы можно безопасно к ним подвести, остается открытым.

Проведение повторной ЛТ с использованием конвенциональных методик облучения характеризуется высокой частотой (более чем у 33% больных) развития поздних лучевых осложнений 3-4 степени, достаточно высокой (5-8%) летальностью, не улучшает общую выживаемость, однако повышает эффективность локального контроля и улучшает безрецидивную выживаемость, поэтому данное лечение должно применяться у пациентов с хорошим общим состоянием и только при наличии факторов риска рецидива (Strojan P. et al., 2015).

Одной из основных задач при планировании повторного облучения является точное определение границ рецидивной опухоли, что большинстве случаев бывает затруднено в связи с наличием в зоне рецидива фиброзных

изменений после ранее перенесенного хирургического вмешательства или радикального курса лучевой терапии (Gupta T. et al. 2011). На фоне данных изменений использование традиционных методов визуализации в виде компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием не всегда позволяет визуализировать рецидивную опухоль. Способом решения этой проблемы является использование совмещенных радиоизотопных методов лучевой диагностики, визуализирующих метаболизм опухолевой ткани, наиболее доступным из которых является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ) с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) (Duprez F. et al. 2009, Gao S. et al. 2014). Данный метод позволяет визуализировать объем метаболически активной опухоли и точно локализовать его по КТ-составляющей, что является критичным при оконтуривании объема облучения (Guo Y. et al. 2017).

В настоящее время использование методики интегрированного буста (Simultaneously integrated boost - SIB) прочно вошло в практику лечения больных с ПРГШ с применением современных методик конформного облучения (Stromberger C. et al., 2016). Данная методика позволяет создать непрерывное дозное распределение с меньшими нагрузками на окружающие здоровые ткани, а также позволяет сократить продолжительность курса лучевой терапии, снижая выраженность феномена репопуляции (Petersen I.A., 2016).

Таким образом, повторное облучение с использованием модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy) и объемно-модулированной лучевой терапии арками (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy) с эскалацией дозы в режиме интегрированного буста представляется более эффективным способом лечения пациентов с рецидивом ПРГШ в сравнении с предыдущими методиками ЛТ, однако вопрос тяжелых поздних лучевых повреждений остается не решенным (Duprez F. et al. 2009). Несмотря на достаточно большое

количество литературных данных, вопрос о том, каким образом формировать терапевтические объемы при рецидивах плоскоклеточного рака головы и шеи, и какие суммарные дозы можно безопасно к ним подвести, остается открытым.

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи путем применения повторной лучевой терапии с использованием методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста и эскалацией суммарных очаговых доз.

Для реализации этой цели были поставлены и решены следующие задачи:

- 1) Проведена оценка непосредственной эффективности повторной лучевой терапии с использованием методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста у пациентов с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи, а также при первичном облучении больных плоскоклеточным раком головы и шеи с применением тех же методик.
- 2) Выполнен сравнительный анализ переносимости повторной и первичной лучевой терапии на область головы и шеи с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста по критерию ранних лучевых реакций.
- 3) Установлена частота развития поздних лучевых осложнений при повторной и первичной лучевой терапии на область головы и шеи с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста.
- 4) Проведена сравнительная оценка макроскопических объемов опухоли (GTV) для повторного облучения, сформированных по данным КТ, КТ+МРТ, КТ+МРТ+ПЭТ у больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи.
- 5) Оценена возможность безопасной эскалации дозы на макроскопический объем опухоли, сформированный по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, при повторном облучении (IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста) у

больных с рецидивом ПРГШ по критериям ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений.

Научная новизна исследования

Впервые представлены данные по непосредственной эффективности повторного облучения с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста с эскалацией доз у больных с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи.

Впервые получены данные по переносимости (ранние лучевые реакции) и безопасности (поздние лучевые осложнения) повторного облучения с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста с эскалацией доз при рецидивах плоскоклеточного рака головы и шеи.

Впервые показан вклад ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ в определении лечебных объемов повторного облучения у больных с рецидивом ПРГШ с использованием методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста с эскалацией доз.

Практическая значимость:

Разработан алгоритм подготовки больных с рецидивами к повторной лучевой терапии с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста с эскалацией суммарной дозы (топометрия, формирование радиотерапевтических объемов, дозиметрическое планирование).

Получены непосредственные результаты использования новых подходов в формировании объемов облучения и предписания суммарных доз при повторном облучении по поводу рецидива ПРГШ.

Результаты работы могут быть внедрены в практику онкологических и радиотерапевтических учреждений, учитывая современное их оснащение.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1) Повторная радикальная лучевая терапия больных с рецидивом плоскоклеточного рака с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста в суммарной дозе более 60 Гр сопоставима по непосредственной эффективности с первичным облучением при использовании тех же методик.
- 2) Повторная радикальная лучевая терапия больных с рецидивом плоскоклеточного рака с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста в суммарной дозе более 60 Гр не сопровождается усилением ранней и поздней токсичности лечения в сравнении с первичным облучением.
- 3) Использование ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ для формирования макроскопического объема опухоли (GTV) для повторного облучения с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста позволяет безопасно обеспечить эскалацию суммарных очаговых доз на GTV до 66-70 Гр.

Апробация и внедрение работы

Работа проведена в рамках плановых тем ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Основные положения диссертационной работы доложены на конференциях: 2-й всероссийский съезд по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии с международным участием 01-02 июня 2016, С.-Петербург, VI Школа клинической радиологии 17-18 ноября 2016, С.-Петербург, Невский радиологический форум 2017, 21-23 апреля 2017, С.-Петербург.

Результаты работы внедрены в практику в Клинике радиохирургии, стереотаксической лучевой терапии и общей онкологии МИБС. Материалы

исследования используются в учебном процессе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Материал изложен на 95 стр. компьютерного текста, иллюстрирован 13 таблицами и 8 рисунками. Список литературы состоит из 192 наименований, в том числе 26 отечественных и 166 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В проспективное исследование включены 163 больных с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком головы и шеи, получивших химиолучевое лечение в период с 2013 по 2016 г. в отделении радиационной онкологии Клиники радиохирургии, стереотаксической радиотерапии и общей онкологии МИБС.

У 21 пациента из 163 было проведено повторное химиолучевое лечение с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста в связи с локорегионарным рецидивом заболевания (группа 1).

Группу 2 составили остальные 142 больных, получивших первичное химиолучевое лечение с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста.

Среди больных обеих групп преобладали мужчины (61,9% в группе 1 и 65,9% в группе 2), группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Локализациями первичной опухоли у больных с рецидивами (группа 1) были ротоглотка – 8 больных (38,1%), гортань – 4 пациента (19,0%), нижний отдел глотки – 4 пациента (19,0%), околоносовые пазухи - 5 больных (23,8%). При первичном лечении клинические стадии распределялись следующим образом: I стадия (T1N0) - 2 пациента (9,5%), II стадия (T2N0) - 3 больных

(14,3%), III стадия (T1N1, T2N1, T3N0, T3N1) – 10 пациентов (47,6%), IV стадия (T3N2, T4N0) 6 больных (28,6%).

Химиолучевое лечение в группе 1 до возникновения рецидива получили 5 больных (23,8 %), операция и химиолучевая терапия были проведены 12 пациентам (57,1 %). Все пациенты получили лучевую терапию в суммарной дозе 56-66 Гр в режиме обычного фракционирования. В случае химиолучевого лечения облучение проводилось на фоне монокимиотерапии цисплатином в стандартных режимах.

Медиана времени до рецидива в группе 1 составила 47 мес. Медиана времени между курсами облучения составила 52 мес. (от 25 до 225 мес.)

В группе 2 первичное лечение проводилось по поводу плоскоклеточного рака околоносовых пазух - 13 больных (9,2%), ротоглотки – 52 пациента (36,6%), нижнего отдела глотки - 24 больных (16,9%), гортани – 42 пациента (29,6%), слизистой полости рта - 12 больных (8,5%). По клиническим стадиям пациенты распределялись следующим образом: I стадия (T1N0) - 8 больных (5,6%), II стадия (T2N0) - 14 (9,9%), III стадия (T1N1, T2N1, T3N0, T3N1)- 64 пациента (45,1%), IV стадия (T3N1, T3N2, T4N0, T4N2) – 56 больных (39,4%).

У пациентов группы 2 первичное химиолучевое лечение проводилось с применением конформной лучевой терапии с использованием методик IMRT и VMAT в дозах от 50 до 70 Гр в режиме интегрированного буста. Лучевая терапия проводилась на фоне монокимиотерапии цисплатином в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели.

Обследование пациентов включало общий осмотр, ЛОР-осмотр, общепринятые лабораторные методы (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи), рентгеновскую компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным

болюсным контрастированием. Пациенты были осмотрены ЛОР-врачом при поступлении, на дозе 40 Гр и через месяц после окончания лечения.

Для планирования лучевого лечения всем пациентам проводилась топометрическая КТ-симуляция и МРТ, и по показаниям ПЭТ-КТ. В рамках подготовки к лучевой терапии всем пациентам группы 1 проводилось ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ с целью исключения отдаленных метастазов, оценки поражения регионарных лимфатических узлов и уточнения границ рецидивной опухоли на фоне постлучевых фиброзных изменений с целью корректного оконтуривания целевых объемов.

Больным группы 1 оконтуривание GTV рецидивной опухоли проводилось по данным КТ, МРТ и ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненных в лечебном положении пациента. Объёмы облучения и предписание доз формировалось следующим образом:

1) для рецидивного очага GTV определялся по данным КТ, МРТ и ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Отступ на CTV составлял от 0 до 0,5 см, дополнительно создавался отступ на PTV до 0,3 см, РОД составляла 2,12-2,21 Гр, СОД физическая - 63 Гр, эквивалентная доза - 70 Гр;

2) лимфатические узлы шеи высокого риска (CTV + отступ на 0,5 см для PTV) получили РОД 2 Гр, СОД 60 Гр;

3) лимфатические узлы шеи низкого риска (CTV + отступ на 0,5 см для PTV 0,5 см) облучались в РОД 1,7-1,8 Гр СОД физическая - 54 Гр, эквивалентная доза - 51 Гр.

Пациентам группы 2 оконтуривание GTV первичной опухоли проводилось по данным КТ и МРТ, а также (при наличии) по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Объёмы облучения и предписание доз формировалось следующим образом:

1) для первичной опухоли GTV определялся по данным КТ и МРТ. Отступ на CTV составлял от 0,5 до 1,0 см, дополнительно создавался отступ

на PTV до 0,3 см, РОД составляла 2,12-2,23 Гр, СОД физическая - 63 Гр, эквивалентная доза - 70 Гр;

2) лимфатические узлы шеи высокого риска (CTV + отступ на 0,5 см для PTV) получали РОД 2 Гр, СОД 60 Гр;

3) лимфатические узлы шеи низкого риска (CTV + отступ на 0,5 см для PTV 0,5 см) облучались в РОД 1,7-1,8Гр, СОД физическая 54 Гр, эквивалентная доза - 51 Гр.

Расчет эквивалентных доз для поздних лучевых повреждений производился по линейно-квадратичной модели с помощью формулы:

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{d_1 + \frac{\alpha}{\beta}}{d_2 + \frac{\alpha}{\beta}}$$

где D_1 – суммарная доза в режиме обычного фракционирования, D_2 – суммарная доза в режиме модифицированного фракционирования, d_1 – доза за фракцию в режиме обычного фракционирования, d_2 – доза за фракцию в режиме модифицированного фракционирования, коэффициент $\alpha/\beta = 3$.

Облучение больных обеих групп проводилось на установках Varian CLINAC 2100 и Varian TrueBeam STx один раз в сутки, пять дней в неделю. Продолжительность курса составляла 6 недель (30 фракций).

При дозиметрическом планировании использовалась модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy) и объемно-модулированная ротационная терапия (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy) в режиме одновременно интегрированного буста (SIB – Simultaneously Integrated Boost) (система планирования Varian Eclipse 10). При ограничении дозы на нормальные органы и ткани предполагалось восстановление толерантных доз до 75% от исходных через 1 год после первичного лечения (на основании изучения литературных данных).

Точность укладки контролировалась по ежедневным ортогональным рентгеновским снимкам (kV imaging) и еженедельно – по КТ в конусном пучке (Cone Beam CT) на столе линейного ускорителя. Ежедневная погрешность укладки составила не более 3 мм в области рецидивной опухоли и регионарных лимфоузлов, и не более 1 мм в области критических структур ЦНС (зрительные нервы и их перекрест, ствол мозга, спинной мозг).

Все пациенты получали стандартную профилактику и лечение местных лучевых реакций с использованием обработки полости рта антисептиками, масляные смеси с облепиховым маслом и витамином А, эпидермитов (мази и кремы на основе декспантенола, аппликации димексида), симптоматическую терапию, и при необходимости – нутритивную поддержку (смеси для сипингового питания).

Лучевые реакции и поздние осложнения лечения оценивались по критериям EORTC/RTOG. Непосредственный эффект лечения оценивался через месяц после окончания лучевой терапии в соответствии с критериями RECIST по данным КТ/МРТ-исследования и, у части пациентов, по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением методик непараметрической статистики (критерия Хи-квадрат, точного критерия Фишера), отдаленные результаты лечения оценивались по показателям общей выживаемости, которая рассчитывалась по методу Каплана-Майера, начиная от даты установления диагноза рецидива и от даты начала лучевой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании анализа дозиметрических отчетов планирующих систем, медицинской документации, были определены дозы на критические органы, подведенные при первичном облучении больных группы 1 (таблица 1). В ряде случаев, располагая данными по расположению изоцентра, направлениям и

размерам полей облучения, нами заново создавались планы первичного облучения для учета ранее подведенных к критическим органам доз.

Таблица 1

Дозы на критические органы (D_{max}), полученные пациентами группы 1 при первичном облучении

Критические органы	D_{max} , Гр n = 21
Ствол мозга	42,0 ± 1,7
Спинной мозг	44,1 ± 1,6
Перекрест зрительных нервов	51,4 ± 1,4
Зрительный нерв ипсилатеральный	51,6 ± 2,2
Хрусталик ипсилатеральный	5,9 ± 1,7

Определяя максимально допустимые дозы на критические органы при планировании повторного облучения, мы руководствовались литературными данными (Kirkpatrick J.P. et al., 2010), согласно которым считается, что практически полное восстановление толерантных доз для структур ЦНС (ствол мозга, зрительные нервы и их перекрест, спинной мозг) происходит в течение 1,5-2 лет с момента первичного облучения. Другие авторы описывают безопасное подведение к мягким тканям шеи до 60 Гр при повторном облучении через 1 год после первичной ЛТ (Jeong S. et al., 2013).

Для оценки дозных нагрузок на критические органы и структуры были проанализированы планы облучения пациентов обеих групп. Анализ выполнен при помощи станции планирования лучевой терапии Varian Eclipse 10.0 по данным дозной статистики и гистограмм доза-объем. В таблице 2 приведены данные по нагрузкам на критические структуры при повторном облучении пациентов группы 1 и первичного облучения группы 2.

Средние значения максимальной и средней дозы на критические органы при повторном и первичном облучении

Критические органы	Доза, Гр		p
	Группа 1 n = 21	Группа 2 n = 142	
Слюнная железа ипсилатеральная: • Максимальная доза (Dmax) • Средняя доза (Dmean)	63,9 ± 3,2 29,6 ± 1,2	64,6 ± 2,9 28,2 ± 2,1	> 0,05 > 0,05
Слюнная железа контралатеральная: • Максимальная доза (Dmax) • Средняя доза (Dmean)	59,9 ± 4,4 23,0 ± 2,3	61,2 ± 2,2 23,7 ± 2,1	> 0,05 > 0,05
Ствол мозга: • Максимальная доза (Dmax) • Средняя доза (Dmean)	45,0 ± 2,7 12,3 ± 1,9	52,5 ± 3,4 21,8 ± 2,6	> 0,05 < 0,05
Спинной мозг: • Максимальная доза (Dmax)	38,0 ± 1,6	46,1 ± 2,6	< 0,05
Перекрест зрительных нервов • Максимальная доза (Dmax)	47,2 ± 1,6	50,9 ± 2,8	> 0,05
Зрительный нерв контралатеральный • Максимальная доза (Dmax)	42,2 ± 1,5	47,9 ± 1,6	< 0,05
Зрительный нерв ипсилатеральный • Максимальная доза (Dmax)	51,7 ± 1,4	51,9 ± 1,7	> 0,05
Хрусталик ипсилатеральный • Максимальная доза (Dmax)	5,8 ± 1,3	6,4 ± 1,7	> 0,05

Средние значения Dmax и Dmean, полученные критическими органами при облучении первичных больных группы 2 были в пределах толерантных доз. У пациентов группы 1 средние значения Dmax на ствол мозга, спинной мозг, ипсилатеральный зрительный нерв, перекрест зрительных нервов составили 77%, 75,8%, 94,7% и 87,2% от толерантных значений соответственно. Специального снижения дозы на околоушные слюнные железы не проводилось в связи с отсутствием превышения толерантных значений при первичном облучении. При использовании

конформных методик лучевой терапии IMRT и VMAT превышения толерантной дозы для кожи, подкожной жировой клетчатки, мышц и костной ткани вне целевых объемов не происходило, в связи с чем специальные дозные ограничения на эти структуры при повторном облучении также не применялись.

При медиане наблюдения 12 месяцев ни у одного из пациентов обеих групп не отмечено развития поздних лучевых повреждений.

Для оценки роли ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ в планировании лучевой терапии нами был проведен количественный анализ объемов облучения, на которые предписывались суммарные дозы, эквивалентные 50, 60, 66 и 70 Гр обычного фракционирования. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительный анализ объемов облучения при первичной и повторной лучевой терапии

Объем PTV	Среднее значение объема, см ³		p
	Группа 1 n = 21	Группа 2 n = 142	
PTV 50 Гр	327 ± 16,8	339 ± 22,7	> 0.05
PTV 60 Гр	200 ± 9,4	217 ± 9,3	> 0.05
PTV 66 Гр	72,6 ± 2,7	81,0 ± 1,9	< 0.05
PTV 70 Гр	50,7 ± 5,1	70,4 ± 3,0	< 0.05

Объемы PTV для дозных уровней 50 и 60 Гр были сопоставимыми, поскольку принципы их формирования были одинаковыми в обеих группах, в то время как объемы PTV 66 и 70 Гр оказались меньше в группе 1, что связано с меньшими отступлениями при формировании CTV в связи с использованием данных ПЭТ и отсутствием необходимости создания отступов для

компенсации неточностей в определении границ опухоли по данным КТ и МРТ.

У 15 пациентов (75%) группы 1, получивших повторное облучение в дозе более 60 Гр, при первом контрольном обследовании (КТ, МРТ и ЛОР-осмотр) через 1 месяц после окончания лечения отмечен частичный регресс опухоли, у 4-х – стабилизация процесса (20%), у 1 больного – прогрессирование заболевания в виде продолженного роста (5%). У больных группы 2 при контрольном обследовании через один месяц после окончания лечения у 63 из 142 пациентов (44,4%) выявлен частичный регресс опухоли, у 62 (43,7%) стабилизация и у 17 (11,9%) – прогрессирование опухолевого процесса.

Таким образом, применение конформной лучевой терапии с использованием методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста обеспечивает высокие показатели локального контроля с частотой объективного ответа на лечение в 95% случаев при повторном и в 88,1% случаев при первичном облучении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи.

Медиана времени наблюдения пациентов в группе 1 составила 12 мес. (от 2 до 20 мес). Показатель общей однолетней выживаемости с момента диагностики рецидива составил 70% (рисунок 1), с момента повторной ЛТ – 48% (рисунок 2).

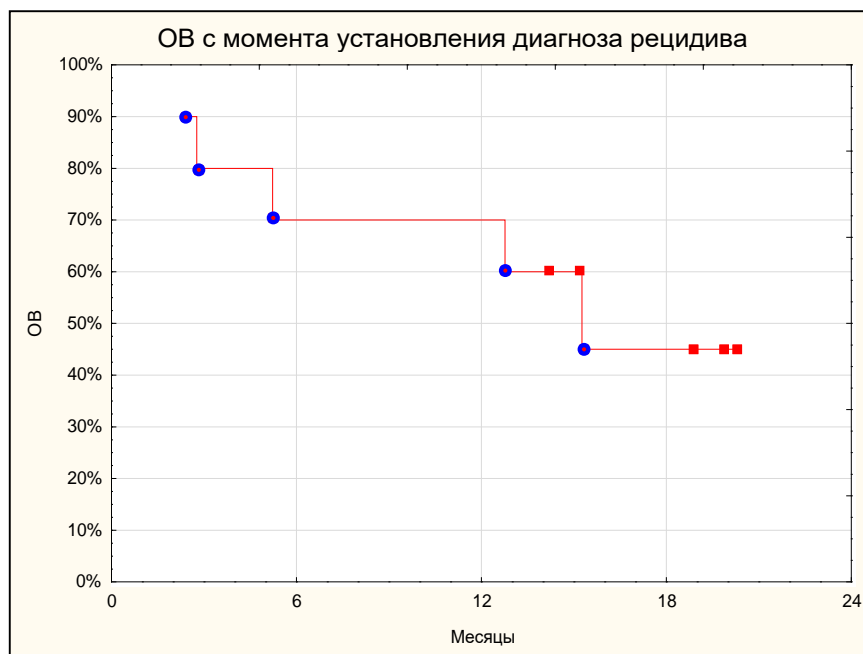
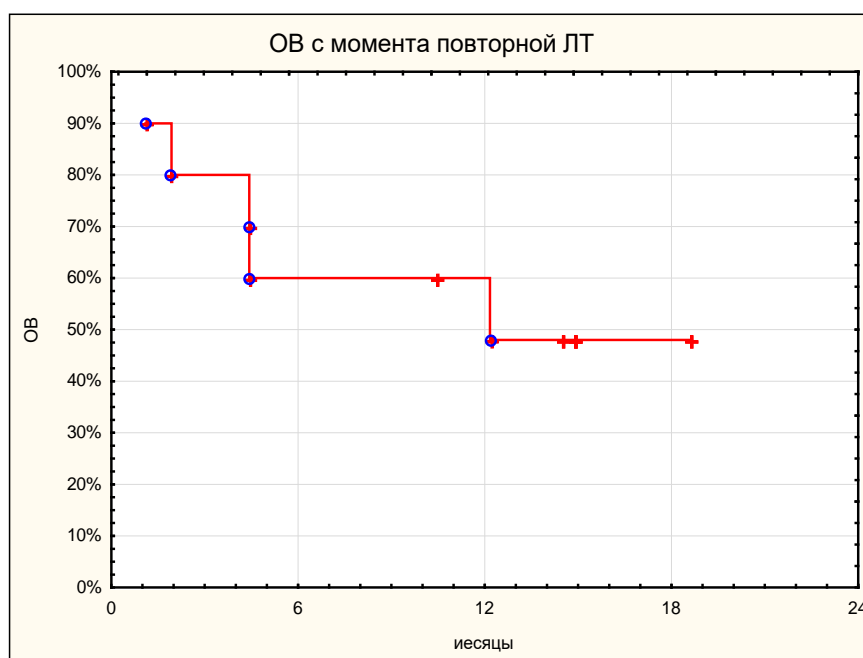


Рисунок 1. Общая выживаемость больных группы 1



**Рисунок 2. Общая выживаемость больных после повторной
лучевой терапии в группе 1**

Причинами смерти двух больных явилось прогрессирование заболевания с отдаленным метастазированием (легкие, кости); два пациента погибли от осложнений, связанных с осложнениями заболевания (пациенты старческого возраста, у которых после завершения лучевого лечения

развилась дисфагия 3 степени (как осложнение лучевой терапии) и последующие гнойно-септические осложнения.

Характеристика частоты ранних осложнений и переносимости лечения у больных групп 1 и 2 приведены в таблице 13.

Таблица 4

Переносимость лечения и ранние лучевые реакции

	Группа 1, n= 21	Группа 2, n= 142	p
Перерыв в лечении более 5 дней	2 9,5%	4 2,8%	0,17
Эпидермит 1 степени	9 42,9%	28 19,7%	0,02
Эпидермит 2 степени	10 47,6%	99 69,7%	0,04
Ранние эпидермиты (1-2 степень)	19 90,5%	127 89,4%	0,62
Эпидермит 3 степени	2 9,5%	15 10,6%	0,62
Мукозит 2 степени	13 61,9%	74 52,1%	0,27
Мукозит 3 степени	8 38,1%	68 47,9%	0,27
Нутритивная недостаточность, потребовавшая зондовое питание	0 0%	3 2,11%	0,65

Непрерывный курс лучевой терапии удалось провести 19 больным группы 1. В 2 случаях (9,5%) при достижении СОД 53,0Гр и 55,3 Гр потребовалось сделать перерыв в лечении на 6 и 7 дней соответственно. В группе 2 необходимость в перерыве более 5 дней возникла у 4 больных (2,82%) на СОД от 51 Гр до 55,3 Гр. Отмечалась более высокая частота развития эпидермита 2 степени в группе 2 (10,56% против 9,52%, p=0.04). Достоверных различий по частоте развития мукозитов 2 и 3 степени получено не было.

Сроки разрешения ранних лучевых реакций также были сопоставимыми в обеих группах. Так, при осмотре через 2 недели после окончания лечения у всех пациентов наблюдалось разрешение эпидермита, через 1 месяц – разрешение мукозитов полости рта и глотки.

При медиане наблюдения 12 месяцев у 1 больного группы 1 развилась ксеростомия 2 степени (опухоль ротоглотки, располагавшаяся на уровне околоушных слюнных желез), у 2 пациентов – хронический атрофический синусит (рецидивы в решетчатом лабиринте и верхнечелюстной пазухе).

У пациентов группы 2 не отмечено развития поздних лучевых повреждений со стороны критических структур ЦНС (ствол мозга, спинной мозг, зрительные нервы и их перекрест, слуховой нерв). У 34 (23,9%) больных отмечено развитие ксеростомии 2 степени.

ВЫВОДЫ

- 1) Лучевая терапия с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста является эффективным методом по достижению локального контроля при первичном лечении больных с местнораспространенным раком головы и шеи: частота объективного ответа составила 88,1%.
- 2) Лучевая терапия с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста является эффективным методом по достижению локального контроля при повторном облучении по радикальной программе у больных с рецидивом местнораспространенного рака головы и шеи: частота объективного ответа составила 95,2%.
- 3) Ранние лучевые реакции при повторном радикальном облучении с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста сопоставимы с таковыми при первичном лечении больных с местнораспространенным раком головы и шеи: частота развития мукозитов 3

степени составила 38,1% и 47,9% ($p = 0,27$), дерматитов 3 степени 9,5% и 10,5% ($p = 0,62$) соответственно

4) Повторная радикальная лучевая терапия с применением методик IMRT и VMAT с эскалацией дозы до 66-70 Гр (при медиане наблюдения 12 мес.) не сопровождается неприемлемой частотой развития поздних лучевых осложнений: ксеростомия – 4,8%, дисфагия 3-4 степени – 9,5%; не наблюдалось необратимых осложнений со стороны ЦНС (поперечный миелит, синдром Лермитта, снижение зрения).

5) Формирование макроскопического объема опухоли (GTV) по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ для повторного облучения позволило уменьшить планируемый объем мишени (PTV) в 81,0% наблюдений (17 больных из 21) в среднем на 29,4 см³ (21-42 см³).

б) Применение методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста обеспечивает безопасную эскалацию дозы до 66-70 Гр на метаболически активные участки опухоли с соблюдением толерантных доз окружающих нормальных тканей (D_{max} спинной мозг: 45,7 Гр, D_{max} ствол мозга: 57,5 Гр, D_{max} зрительный нерв: 52,3 Гр, D_{max} перекрест зрительных нервов: 50,3 Гр).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) При определении объема GTV для повторного облучения у больных с рецидивом плоскоклеточным раком головы и шеи рекомендуется использовать ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ для более точной визуализации границ опухоли на фоне постлучевых и послеоперационных фиброзных изменений.
- 2) При повторном облучении больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи рекомендуется проводить эскалацию дозы на ПЭТ-позитивный объем до СОД экв. 66-70 Гр ($\alpha/\beta = 3$) в режиме интегрированного буста при условии соблюдения толерантных доз для окружающих нормальных тканей.

3) Объёмы облучения и предписание доз при лечении рецидивов рекомендованы следующие:

- для рецидивного очага GTV определяется по данным КТ, МРТ и ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ. Отступ на CTV составляет от 0 до 0,5 см, дополнительно отступ на PTV до 0,3 см, РОД 2,12-2,21 Гр, СОД физическая - 63 Гр, эквивалентная доза - 70 Гр;

- лимфатические узлы шеи высокого риска (CTV + отступ на 0,5 см для PTV) РОД 2 Гр, СОД 60 Гр;

- лимфатические узлы шеи низкого риска (CTV + отступ на 0,5 см для PTV 0,5 см) РОД 1,7-1,8 Гр СОД физическая - 54 Гр, эквивалентная доза - 51 Гр.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Михайлов А.В. Опыт применения методики одновременно интегрированного boost при лучевом лечении больных плоскоклеточным раком головы и шеи. / А.В. Михайлов, В.П. Сокуренок, Е.В. Смирнова, Г.И. Андреев. // Невский Радиологический Форум Сборник научных работ — 2015.. - С. 462.
2. Михайлов А.В. Радикальная лучевая терапия у пациентов с локорегионарным рецидивом рака головы и шеи с применением интегрированной локальной добавки дозы – собственный опыт./ А.В. Михайлов, Н.А. Воробьёв, В.П. Сокуренок, Е.В. Смирнова, Г.И. Андреев, М.В. Рухленко. // Современные достижения практической онкологии. Сборник научных трудов, посвященный 70-летию Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». СПб., 2016 - С. 294.
3. Михайлов А.В. Интегрированная локальная добавка при повторном облучении пациентов с раком головы и шеи – собственный опыт./ А.В. Михайлов, Н.А. Воробьёв, В.П. Сокуренок, Е.В. Смирнова, Г.И. Андреев, М.В. Рухленко. // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т.4. - № 2. - С. 154.
4. Mikhailov A.V. Simultaneously Integrated Boost in the Chemoradiation of Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck—Own Experience./ A.V. Mikhailov, N.A. Vorobyov, V.P. Sokurenko, E.V. Smirnova, G.I. Andreev, D.D. Puchkov, A.V. Smirnova, N.A.

- Plakhotina // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics/ March 15, 2016. – V. 94, Issue 4, Page 900.
5. Mikhailov A.V. Reirradiation with simultaneously integrated boost (SIB) in patients with local recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck - own experience./ Mikhailov A.V., Vorobyov N.A., Sokurenko V.P., Smirnova E.V., Andreev G.I. // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. - March 15, 2016. – V. 94, Issue 4, Page 934
 6. Михайлов А.В. Возможности стереотаксической лучевой терапии в лечении рецидивов рака головы и шеи – собственный опыт. / Михайлов А.В., Воробьев Н.А., Сокуренок В.П., Смирнова Е.В., Андреев Г.И., Рухленко М.В., Мефодовский А.А.// 2-й всероссийский съезд по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии с международным участием. Сборник тезисов.
 7. Mikhaylov A.V. Chemo-reirradiation with simultaneously integrated boost in patients with local recurrence of HNSCC/ Mikhaylov A.V., Vorobyov N.A., Sokolova E.I., Andreev G.I., Kalesnik A.M., Lyubinskiy A.I., Rukhlenko M.V., Sokurenko V.P. // Radiotherapy & Oncology. – May 2017. – V. 123, Supplement 1, Page 571
 8. Сокуренок В.П. Возможности повторной лучевой терапии больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи./ Сокуренок В.П., Михайлов А.В., Воробьев Н.А., Андреев Г.И. // Лучевая диагностика и терапия. 2017;(1):82-87.
 9. Черкашин М.А. Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов, получающих химиотерапию через порт-системы постоянного венозного доступа/ Черкашин М.А., Серов А.В., Березина Н.А., Куплевацкая Д.И., Воробьев Н.А., Михайлов А.В., Анишкин М.Ю.// Флебология. 2016;10(4): 176-181
 10. Михайлов А.В. Опыт применения повторного стереотаксического облучения в режиме гипофракционирования при рецидивах рака головы и шеи / Михайлов А.В., Воробьев Н.А., Сокуренок В.П., Смирнова Е.В., Мартынова Н.И., Гуцало Ю.В.// РМЖ. 2017. №16. С. 1190-1194
 11. Mikhailov A.V. Reirradiation with SBRT in patients with local recurrence of the head and neck carcinoma - own experience / Mikhailov A.V., Vorobyov N.A., Andreev G.I. // Journal of Radiosurgery and SBRT – May 2017. - V. 5 Suppl. 1, Page 126-127