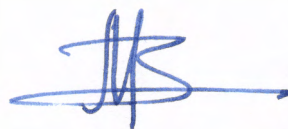


ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий  
им. академика А.М. Гранова» Минздрава России



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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель  
доктор медицинских наук  
В.П. Сокуренок

Санкт-Петербург

2017

## Список сокращений

CTV	Клинический объем мишени
GORTEC	Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et Cou
GTV	Gross Tumor Volume
IGRT	Image Guided Radiation Therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiation therapy
MACH-NC	Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
КТ	Компьютерная томография
ЛТ	Лучевая терапия
ПРГШ	Плоскоклеточный рак головы и шеи
ПЭТ/КТ	Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РОД	Разовая очаговая доза
СОД	Суммарная очаговая доза
ХТ	Химиотерапия

## Содержание

Список сокращений	2
Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	
1.1. Рецидивы плоскоклеточного рака головы и шеи: состояние проблемы	10
1.2. Методы лечения рецидивов рецидивов рака головы и шеи	11
1.3. Повторная лучевая терапия рецидивов рака головы и шеи	13
1.3.1. Конвенциональная лучевая терапия (послеоперационная)	13
1.3.2. Конвенциональная лучевая/химиолучевая терапия нерезектабельного рецидива	15
1.3.3. Повторная лучевая терапия с использованием современных методик облучения	17
1.3.4. Комбинация повторной лучевой терапии с лекарственным лечением (химиотерапия, таргетная терапия)	19
1.3.5. Планирование повторной лучевой терапии (объемы облучения, фракционирование, суммарные очаговые дозы)	23
1.4 Толерантность нормальных тканей при повторном облучении	28
1.5. Отбор больных для повторной лучевой терапии (показания, противопоказания)	33
Заключение	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1. Общая характеристика групп пациентов	37
2.2. Методы обследования	43

2.3. Методы лечения	43
2.4. Методы оценки результатов лечения и статистической обработки	46
<b>ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ</b>	
3.1. Суммарные дозы на критические органы при повторном конформном облучении с использованием методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста	47
3.2. Непосредственная эффективность	55
3.3. Отдаленные результаты лечения	56
3.4. Ранние лучевые реакции и поздние осложнения лечения	58
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ</b>	
Выводы	67
Практические рекомендации	69
Список литературы	70

## **Введение**

Основной причиной летального исхода больных с плоскоклеточным раком головы и шеи (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% [38].

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.

Ряд авторов основным методом лечения рецидива рака гортани после лучевой терапии 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 [20] высказываются в пользу проведения повторной лучевой терапии с последующим хирургическим лечением у пациентов с rT2 – rT3 стадиями. По их наблюдениям общая 3-х летняя выживаемость у данной категории больных составила 72 %.

Проведение системного лечения отличается невысокой эффективностью, и применяется в основном с паллиативной целью [165].

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по повторному облучению больных с локорегионарными рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи в отношении безопасных суммарных очаговых доз, объемов облучения по критерию ранних и поздних лучевых реакций и осложнений.

**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  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, при повторном облучении (IMRTи 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 представлены 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  $^{18}\text{F}$ -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). 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  $^{18}\text{F}$ -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 11 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 27 отечественных и 165 иностранных источников.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

### **1.1. Рецидивы плоскоклеточного рака головы и шеи: состояние проблемы**

Проблема лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), объединяющего все опухоли, развившиеся из плоского эпителия полости рта, глотки и гортани, является одним из нерешённых актуальных вопросов онкологии и радиологии [8].

Плоскоклеточный рак составляет 90% всех злокачественных новообразований (ЗНО) головы и шеи [14, 24]. Опухоли, входящие в объединенную группу ПРГШ, имеют не только сходное гистологическое строение, но и сходные модели клинического проявления [12, 16]. Характерно длительное бессимптомное течение, раннее, множественное и часто билатеральное регионарное метастазирование, а также высокая частота локальных и/или локорегионарных рецидивов уже на первом году после установления диагноза [16, 75, 157].

Ежегодно в мире регистрируется свыше 500 000 новых случаев ПРГШ и более 270 000 больных умирает от этого заболевания [75, 157]. В России эти ежегодные показатели составляют более 30000 и 15000 больных соответственно [24].

Несмотря на доступность визуализации, основной причиной такой статистики является поздняя диагностика опухолей этих локализаций – при этом более половины пациентов обращаются за специализированной помощью с запущенными формами заболевания. Основной причиной летального исхода при ПРГШ являются локорегионарные рецидивы и прогрессирование заболевания с отдаленным метастазированием [22].

Частота развития локорегионарных и локальных рецидивов плоскоклеточного рака органов головы и шеи в зависимости от проведенного

первичного лечения составляет до 50-70% в сроки от 6 месяцев до 5 лет [38, 135].

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 [37].

## **1.2. Методы лечения рецидивов рецидивов рака головы и шеи.**

У пациентов с рецидивом ПРГШ анамнез, как правило, включает интенсивное радикальное лечение первой опухоли: оперативное вмешательство, радиотерапию с химиотерапией или без нее. По данным ряда исследователей [32, 125, 165, 181], при возникновении рецидивов повторное лечение, включающее хирургическое и/или химиолучевое лечение показано менее чем половине пациентов из-за общего состояния здоровья, сопутствующих заболеваний, осложнений предшествовавшего лечения и дальнейшего распространения процесса.

У пациентов с резектабельными опухолями и удовлетворительным общим состоянием хирургическое лечение показывает оптимальную эффективность [32, 125, 165]. Наилучшие шансы на излечение имеются у пациентов с рецидивными опухолями, выявленными на ранних стадиях, тогда как у больных с процессом в стадии rT3 и rT4 хирургическое лечение следует применять с большой осторожностью [75, 101, 181]. По данным Gleich и соавт. (2004), медиана времени до рецидива у таких пациентов составила 14 мес., медиана общей выживаемости – 26,2 мес. Медиана времени до повторного рецидива составила 12,6 мес., а медиана общей выживаемости достигла 27,3 мес. Только у 5 из 28 больных, получивших хирургическое лечение, удалось

достичь большей выживаемости в сравнении с неоперированными пациентами [72].

Эффективность хирургического вмешательства коррелирует с локализацией очага, и исход представляется более благоприятным в случае поражения гортани в сравнении с другими локализациями (носоглотка и ротоглотка) в связи с возможностью выполнения радикальной ларингэктомии после органосохраняющего лечения [74].

Хирургическое лечение рецидива, в случае возможности его радикального выполнения, по данным метаанализа 32 исследований, включившего 1080 больных с ПРГШ (верхние дыхательные пути и верхние отделы пищеварительного тракта), может обеспечивать медиану безрецидивной выживаемости 17,9 мес. и 39% пятилетнюю общую выживаемость [74].

По данным ранних рандомизированных исследований известно, что после проведения платиносодержащей химиотерапии после 5 лет наблюдения остаются живыми лишь 3,6% пациентов [31].

Системная терапия при рецидивах ПРГШ (цисплатин, 5-фторурацил и цетуксимаб) обеспечивает безрецидивную и общую выживаемость 5,6 и 10,1 месяцев соответственно [165, 174]. По данным исследований III фазы J.V. Vermorken и соавт. (2008), добавление цетуксимаба к стандартной терапии цисплатином и 5-фторурацилом позволяет увеличить медиану общей выживаемости с 7,4 до 10,1 месяцев [174].

Использование более агрессивного режима ТРЕх (доцетаксел, цисплатин и цетуксимаб) при локорегионарном рецидиве ПРГШ приводит к достижению объективного ответа после 4 циклов химиотерапии у 44% больных. По данным исследователей, удастся достичь медианы безрецидивной выживаемости 6,2 мес., медиана общей выживаемости – 14 мес. [76]

Таким образом, системное лечение локорегионарных рецидивов ПРГШ с использованием цитостатиков и таргетных препаратов не обеспечивает удовлетворительных показателей локального контроля, безрецидивной и общей выживаемости.

### **1.3. Повторная лучевая терапия рецидивов рака головы и шеи**

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 опухолей головы и шеи после первичного оперативного, лучевого, химиотерапевтического лечения или их комбинаций [159].

#### **1.3.1. Конвенциональная лучевая терапия (послеоперационная)**

В эпоху конвенциональной ЛТ были опубликованы результаты ретроспективного анализа ее использования в качестве единственного метода лечения рецидивных или вторых опухолей головы и шеи. Было проведено только два проспективных исследования III фазы по конвенциональной ЛТ, одно из которых было закрыто досрочно из-за медленного набора пациентов [170].

В 2008 году GORTEC опубликовало результаты рандомизированного исследования III фазы, в котором была оценена эффективность и токсичность комбинированного лечения, включившего оперативное вмешательство и повторную послеоперационную химиолучевую терапию, в сравнении с только хирургическим лечением 130 пациентов с рецидивом рака головы и шеи [91]. Хирургическое лечение в объеме шейной лимфодиссекции было проведено у 84% пациентов, при этом в 2/3 случаев при первичном стадировании

заболевание было выявлено в стадии cN0. Позитивные края резекции или близость края резекции к опухоли, по данным гистологического исследования послеоперационного материала), а также экстракапсулярное распространение опухоли или наличие более чем одного пораженного лимфоузла было практически у каждого второго больного (49%). Химиолучевое лечение проводили 6 циклами облучения (5 фракций по 2 Гр) на фоне гидроксимочевины и 5-фторурацила с интервалом между циклами в 9 дней. В область облучения включали ложе опухоли с отступом от 1 до 2 см и ближайший уровень лимфатических узлов, свободный от поражения. Было выявлено улучшение локорегионарного контроля (HR, 4,51;  $p < 0,0001$ ) и безрецидивной выживаемости (HR, 1,68;  $p < 0,01$ ) в сравнении с группой, получившей только оперативное лечение. Однако общая двухлетняя выживаемость в обеих группах не различалась и составила 45%. В группе больных, получивших послеоперационный курс химиолучевой терапии поздняя токсичность 3-4 степени в течение двух лет составила 39% (остеорадионекроз, стриктуры глотки, некроз хрящей гортани, периферическая нейропатия), а также было отмечено 5 случаев смерти, связанных с осложнением лечения.

В других исследованиях с небольшим числом включенных пациентов получены сопоставимые данные [34, 61, 66, 92, 99, 117, 121, 143, 162].

Таким образом, проведение повторной лучевой терапии в адьювантном режиме с использованием конвенциональных методик 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 должно применяться у пациентов с хорошим общим состоянием и только при наличии факторов риска рецидива (позитивный край резекции, экстракапсулярное распространение) [159].

### **1.3.2. Конвенциональная лучевая/химиолучевая терапия нерезектабельного рецидива**

Одним из немногих рандомизированных исследований конвенциональной химиолучевой терапии является исследование GORTEC 98-03 (1998-2005), закрывшееся досрочно из-за медленного набора пациентов [170]. Всего 57 пациентов (вместо 160 планировавшихся), не подходящих для какого-либо оперативного лечения, были рандомизированы в группы с монотерапией метотрексатом (до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, 27 пациентов) и 6 циклами облучения (5 фракций по 2 Гр) на фоне химиотерапии гидроксимочевинной и 5-фторурацилом с интервалом между циклами 9 дней (30 пациентов). Облученный объем включал в себя GTV с отступом более 2 см и ближайшую группу лимфатических узлов. В группе химиолучевого лечения было больше больных со стадией rT3-4 (88% против 60%), у 4 пациентов данной группы отмечен полный ответ (в группе получавших метотрексат – ни одного), однако общая выживаемость (1-летняя) была одинаковой: 22% и 23%.

Под эгидой RTOG было проведено еще два многоцентровых проспективных исследования II фазы. В исследовании RTOG 9610 (1996-1999) было включено 86 пациентов, которым было проведено 4 цикла химиолучевого лечения (облучение в дозе 1,5 Гр 2 раза в день на фоне ХТ гидроксимочевинной и 5-фторурацилом с 1 по 5 дни) с недельными перерывами между циклами. В объем облучения включали только первичную опухоль с отступами от 2 см. Из 79 пациентов, включенных в анализ, все 4 цикла химиотерапии и облучение в СОД >54,6 Гр получили 73,4% и 77,2% соответственно. Во время лечения зарегистрировано 6 смертей, связанных с осложнениями лечения (7,6%); у 69,9% пациентов на момент последнего визита был установлен назогастральный зонд, а кумулятивная частота поздней токсичности 3-4 степени достигла 9,4% в сроки от 2 до 5 лет наблюдения.

Общая двухлетняя выживаемость составила 15,2%, смерть, связанная с прогрессированием заболевания, наступила у 72,7% пациентов [155].

Исследование (RTOG 9911), проведенное в 2000-2003 гг., включало 105 пациентов, которых облучали по тому же протоколу, что и в исследовании RTOG 9610, а ХТ проводилась цисплатином и паклитакселом с 1 по 5 дни облучения с введением гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (КСФ) в течении недели [111]. Четыре цикла химиотерапии были завершены у 74% из 99 пациентов, включенных в анализ, и 76% пациентов получили ЛТ в СОД более 52,5 Гр. Частота развития поздних осложнений 3-4 степени составила 33,8%, смертей, связанных с осложнениями лечения – 8%. Показатели двухлетней безрецидивной и общей выживаемости достигли 15,8% и 25,9% соответственно. Смертность, обусловленная основным заболеванием, составила 71%.

При сравнительном анализе результатов исследований RTOG 9610 и RTOG 9911 общая выживаемость оказалась выше (15,2% и 25,9%,  $p=0,0444$ ) у больных, получавших химиолучевую терапию с цисплатином и паклитакселом [111].

По данным литературы [32, 36, 54, 61, 62, 82, 105, 109, 112, 116, 122, 128, 135, 144, 146, 151, 153, 154, 156, 168, 175, 176, 179], касающейся повторной лучевой/химиолучевой терапии пациентов с нерезектабельными рецидивами ПРГШ только в 25-33% случаев за два года наблюдения не возникало местного прогрессирования заболевания. Показатели общей двухлетней выживаемости варьируют от 10% до 30%, длительно выжившие пациенты крайне малочисленны. Поздняя токсичность 3-4 степени (некрозы мягких тканей, формирование свищей, нарушения мозгового кровообращения, вызванные повреждением сосудов шеи) возникает у 30-40% пролеченных больных, а 8-10% пациентов погибают от осложнений лечения. Следует отметить, что результаты лечения, представленные в цитируемых работах, существенно различаются, что в значительной степени зависит от критериев включения



больных в группу повторного облучения, их разнородности, агрессивности лечения, а также используемых методик ЛТ. Таким образом, вопрос о возможности применения повторного лучевого/химиолучевого лечения в радикальных дозах остается недостаточно изученным и требующим дальнейшего проведения проспективных исследований.

### **1.3.3. Повторная лучевая терапия с использованием современных методик облучения.**

С появлением новых аппаратных решений и методик облучения, в частности, модулированной по интенсивности ЛТ (IMRT), а также средств контроля точности позиционирования, была показана возможность уменьшения риска развития поздних лучевых повреждений при лечении пациентов с ПРГШ. В частности, было продемонстрировано снижение частоты развития дисфагии, обусловленной лучевыми повреждениями констрикторов глотки [131].

При использовании IMRT при лечении плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны показано уменьшение частоты развития ксеростомии с 74% до 38% в сравнении с конвенциональной лучевой терапией [127].

По данным Wang и соавт., применение IMRT улучшает переносимость лучевого лечения за счет снижения частоты развития острых лучевых реакций в виде мукозита ротовой полости 3 степени с 54,2% до 25% в сравнении с 2D-планированием [178].

Возможности IMRT в снижении дозы на критические структуры и уменьшении частоты поздних лучевых повреждений без ущерба онкологической эффективности лечения позволяют рассматривать этот метод в качестве оптимального при повторном облучении [159].

В 2007 году N. Lee и соавт. провели ретроспективный анализ эффективности лечения и токсичности у 105 пациентов, с рецидивами ПРГШ,

получивших повторный радикальный курс ЛТ в 1996-2005 гг. с использованием конвенциональных методов облучения (31 пациент) и IMRT (74 пациента) [115]. Применение методики IMRT привело к значительному повышению двухлетней локорегионарной безрецидивной выживаемости (52%) в сравнении с конвенциональными методами облучения (20%,  $p < 0,001$ ). Также использование IMRT было определено как независимый прогностический фактор в мультифакторном анализе (HR 0,37). Для показателя общей выживаемости преимущество использования IMRT показано только в однофакторном анализе, это означает, что улучшение локорегионарного контроля не подразумевает повышения общей выживаемости. Данных по лучевой токсичности в этой работе представлено не было.

Сравнение 3D-конформной лучевой терапии (27 больных) и SBRT (24 пациента) при локальном рецидиве назофарингеальной карциномы было проведено G. Ozyigit и соавт (2011) [129]. Группы были сопоставимы по объему опухоли и промежутку времени между первым и повторным облучением. В группе 3D-конформной ЛТ использовались более широкие отступы ( $PTV = GTV + 5-10$  мм против  $PTV = GTV$ ) и различалась суммарная доза на носоглотку за оба курса ЛТ (128,2 Гр против 132,6 Гр;  $p = 0,1$ ). Двухлетние показатели локального контроля были одинаковыми в обеих группах (80% против 82%) без достоверных различий в раковоспецифической выживаемости (47% против 64%). Однако, тяжелые поздние осложнения были более частыми в группе 3D-конформной ЛТ (48% против 21%;  $p < 0,04$ ), но встречаемость фатальных осложнений при этом оставалась сопоставимой (14,8% против 12,5%) при отсутствии корреляции частоты тяжелой поздней лучевой токсичности с кумулятивной дозой на область носоглотки.

Необходимо отметить, что количество пациентов в отдельных исследованиях невелико, кроме того, наблюдается значительная гетерогенность сравниваемых групп как в отношении применяемого метода

облучения, так и наличия, объема хирургического вмешательства, применения химиотерапии. По литературным данным в сравнении с конвенциональными методами облучения, очевидного повышения выживаемости при использовании IMRT и SBRT не наблюдается. Выявляется улучшение показателей локального контроля, несмотря на то, что при использовании новых методов лучевой терапии облучению подвергаются меньшие объемы.

Таким образом, применение современных методов конформной лучевой терапии представляется оптимальным при повторном облучении больных с рецидивом ПРГШ.

#### **1.3.4. Комбинация повторной лучевой терапии с лекарственным лечением (химиотерапия, таргетная терапия)**

С учетом данных MACH-NC, одновременное с повторным облучением введение системных агентов, позволяет увеличить интенсивность и улучшить результаты лечения в сравнении с простым повторным облучением [38]. В нескольких исследованиях сообщалось об улучшении результатов лечения при повышении интенсивности химиотерапевтического компонента в составе повторного химиолучевого лечения [36, 111, 179].

В этом отношении интересны данные K.S. Chloe и соавт. (2011) [50], полученные на основе анализа результатов лечения 166 ранее облученных пациентов с нематастатическим ПРГШ из девяти последовательных исследований I и II фазы по повторному облучению на фоне химиотерапии. Половине из этих пациентов (48,8%) перед облучением в суммарной дозе 66 Гр была проведена циторедуктивная операция. После разделения пациентов в отношении ранее проводимой химиотерапии, значительно лучшая двухлетняя общая выживаемость (28,4% против 10,8%;  $p=0,0043$ ) и безрецидивная выживаемость ( $p=0,0008$ ) оказалась в группе ранее не получавших химиотерапию пациентов. Аналогичные данные представлены Y.S. Nagar и

соавт. (2004) [122]. Лучшие результаты были отмечены у ранее облученных пациентов (безрецидивная выживаемость  $p=0,1$ ; общая выживаемость  $p=0,008$ ) в сравнении с теми, кто получили первичное химиолучевое лечение.

Предполагается, что предшествующие интенсивные режимы химиолучевого лечения приводят к более выраженным фиброзным изменениям в облученных областях, кроме того, при неэффективности данного режима, рецидивная опухоль происходит из наиболее радиорезистентных выживших клоногенных клеток. В плохо васкуляризованных, фиброзированных тканях отмечается ухудшение доставки химиопрепарата, а радиорезистентные гипоксичные участки имеют большую распространенность. В результате всего этого, последующее лечение может быть менее эффективным чем ожидается [159].

По данным литературы вместе с повторным облучением используют различные химиотерапевтические препараты, но чаще всего это платиносодержащие режимы, либо основанная на сочетании 5-фторурацила и гидроксимочевины химиотерапия. Данные схемы были широко испытаны в Университете Чикаго [51, 143]. Однако, сравнение их эффективности невозможно из-за ретроспективного характера и значительных различий параметров данных исследований. Более того, сообщения о токсичности в этих исследованиях представляются довольно противоречивыми и не позволяющими провести достоверное сравнение переносимости и безопасности испытанных режимов.

Имеется несколько исследований I фазы, в которых изучались комбинации повторного облучения с применением других/новых препаратов: бендамустин, алкилирующий агент [40], таргетный к гипоксии агент тирапазамин [54], ингибитор протеасом бортезомиб [106], ингибитор EGFR эрлотиниб самостоятельно или в комбинации с ингибитором циклооксигеназы-2 целекоксибом [141, 97], бевацизумабом [146], и комбинацией паклитаксела с цисплатином [110]. Очевидных преимуществ в

плане эффективности или профиля токсичности изученных комбинаций в сравнении с наиболее часто применяемыми схемами химиотерапии при повторном облучении получено не было [159].

Намного больше данных накоплено по повторному облучению на фоне введения цетуксимаба, который показал эффективность в комбинации с ЛТ с приемлемым уровнем токсичности у ранее не леченных пациентов [38]. Более того, профиль его токсичности отличается от такового, наблюдаемого при использовании платиносодержащих и других режимов, наиболее часто используемых при ПРГШ. В дополнение к небольшим ретроспективным и пилотным исследованиям [33, 55, 92, 135, 191], было проведено два более крупных исследования по применению цетуксимаба при повторном облучении [84, 173].

Так, D.E. Heron и соавт. (2011) использовали стандартный режим введения цетуксимаба одновременно со стереотаксическим облучением в режиме гипофракционирования (5 фракций 8 Гр через день) у 35 пациентов с рецидивом ПРГШ, и сравнивали результаты с 35 пациентами, получавшими только лучевое лечение [84]. Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, общему состоянию и виду ранее проведенного лечения, включая подведенную дозу, времени до рецидива, а также характеристикам рецидивных опухолей (локализация, размер и наличие отдаленных метастазов). Показатели двухлетнего локального контроля составили 33,6% для группы ЛТ и 49,2% для группы ЛТ с цетуксимабом (HR для локального прогрессирования 0,37;  $p=0,009$ ), двухлетняя общая выживаемость составила, соответственно, 21,1% и 53,3% (HR для смерти 0,59;  $p=0,031$ ). Преимущество по показателям выживаемости также наблюдалось у пациентов, получавших цетуксимаб во время первого курса ЛТ, и получивших повторное обучение в режиме стереотаксического гипофракционирования на фоне введения цетуксимаба. При многофакторном анализе общее состояние, локализация первичной опухоли в носоглотке, суммарная доза и введение цетуксимаба явились

предикторами лучших показателей выживаемости. Не было отмечено проявлений ранней токсичности  $\geq 4$  степени, также не было различий между группами по профилю ранней и поздней лучевой токсичности, частота развития поздних лучевых повреждений 3 степени составила 3% и 6% соответственно.

В другом исследовании J.A. Vargo и соавт. (2012) сравнивали качество жизни пациентов после SBRT с (51 пациент) и без (57 пациентов) применения цетуксимаба, используя опросник качества жизни Washington Quality-of-Life Revised Questionnaire. [173]. Суммарная доза составила от 40 до 50 Гр за 5 фракций, цетуксимаб применялся в стандартном режиме; у 24% пациентов были рецидивные опухоли слюнных желез и придаточных пазух носа, в основном не плоскоклеточной природы. Общее и связанное со здоровьем качество жизни у пациентов в основном зависело от повторного облучения (глотание, речь, слюноотделение и т.д.) и значительно улучшалось по отношению к начальному уровню. Добавление цетуксимаба в лечение не оказало влияния на качество жизни. Однако, базовый уровень общего качества жизни являлся значимым предиктором общей выживаемости. У пациентов, отметивших свой общий уровень качества жизни как «низкий» и «очень низкий» годовая общая выживаемость составила 23% против 48% у тех, кто охарактеризовал свой уровень качества жизни как «хороший» ( $p=0,014$ ).

Учитывая индивидуальные радиосенсибилизирующие эффекты цетуксимаба и цитотоксических препаратов, а также возможность комбинации цетуксимаба с платиносодержащими химиопрепаратами в случае инкурабельного процесса, сочетание двух препаратов (цетуксимаб с цисплатином) с повторным облучением кажется многообещающим. Однако, исследование III фазы RTOG 0522 (2011 год) по первичному лечению ПРГШ не смогло доказать улучшения показателей эффективности лечения при использовании комбинации цисплатин/цетуксимаб в сравнении с цисплатином, при этом в сравнении с применением только цисплатина не

происходило улучшения показателей эффективности, но усиливалась токсичность [29].

Таким образом, применение химиотерапии при повторном облучении позволяет улучшить результаты лечения. Использование цетуксимаба не ухудшает переносимость лучевой терапии, поскольку не приводит к повышению выраженности ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений.

### **1.3.5. Планирование повторной лучевой терапии (объемы облучения, фракционирование, суммарные очаговые дозы)**

#### **Объемы повторного облучения**

Основными сложностями повторной ЛТ являются правильный выбор клинического объема облучения (CTV), распространяющегося вокруг очага поражения, а также оценка необходимости облучения непораженных лимфоузлов. При этом следует принимать во внимание, что после выполнения КТ с контрастным усилением в случае облученной шеи, вероятность получения ложноотрицательного результата составляет более 94% [78]. Кроме того, после облучения могут наблюдаться существенные отличия в паттерне метастазирования (частота и/или распределение метастазов в лимфоузлах). По литературным данным [43, 96, 107], в ранее облученных тканях наблюдается изменение размеров лимфоузлов и калибра лимфатических сосудов наряду с выраженными процессами гиалиноза и фиброзных изменений после подведения суммарных доз свыше 40 Гр. По данным лимфосцинтиграфии, проводимой с целью выявления сторожевого лимфоузла при ранних раках полости рта, у 67% ранее облученных пациентов выявлялся нетипичный лимфоотток [69]. Высокая частота локальных неудач и отдаленного метастазирования, характерные для пациентов после повторного локорегионарного облучения значительно уменьшают ожидаемый

терапевтический выигрыш от выборочного нодального облучения [136]. Локорегионарный рецидив и вторые опухоли являются факторами высокого риска в отношении развития отдаленного метастазирования [60].

Принимая во внимание данные исследований по повторному облучению, проведенных в 2002-2012 годах в которых использовалось более точное определение объема облучения по данным современных методов медицинской визуализации и компьютерное трехмерное планирование лучевой терапии [37, 45, 49, 64, 71, 73, 115, 148, 163, 191, 192], представляется очевидным, что CTV должен включать GTV или ложе опухоли без отступа или с минимальным отступом в пределах 5 мм в окружающие нормальные ткани. Отступ в нормальные ткани с целью покрытия зоны микроскопического распространения опухоли и компенсации пространственной неточности имеет происхождение от некачественной визуализации границы опухоль/нормальная ткань, а также от различий в очерчивании GTV по данным различных видов визуализации (КТ, МРТ и т.д.) [58].

Проблему необходимости отступа «безопасности» изучали Popovtzer и соавт. (2009) [134]. Они расширили GTV до 0,5 см чтобы сформировать PTV: у 45 из 47 пациентов данного исследования рецидив произошел в зоне облучения. В группе пациентов, при планировании облучения которым не использовалась ПЭТ-КТ, у 25 из 44 больных (57%) возник локальный рецидив: 11 из 25 рецидивов (36%) произошли в зоне облучения (более 20% объема рецидивной опухоли находилось в GTV), в то время как 14 из 25 (64%) рецидивов сочли краевыми (менее 20% объема в GTV, ближайший край опухоли в пределах 1 см от GTV). Среди пациентов, у которых при планировании облучения использовалась ПЭТ-КТ, рецидив возник у 16 из 45. Среди них краевые рецидивы возникли у 6 из 16 больных (38%). После ретроспективного добавления отступа от GTV в пределах 5 мм, среднее покрытие рецидивной опухоли возросло с 11,7% (GTV + 0 мм) до 48,2% (GTV + 5 мм) у группы с планированием без ПЭТ-КТ и с 45% до 93,6% среди



пациентов, которым определение GTV проводилось с использованием ПЭТ-КТ.

Авторы пришли к заключению о том, что добавление отступа в пределах 5 мм позволяет эффективно снизить риск развития рецидива, но может привести к повышению токсичности. Совпадение объемов GTV и несоответствие результатов лечения показывает, что использование ПЭТ-КТ в планировании облучения влияет не на объем, а на расположение GTV. С использованием ПЭТ-КТ возможно эффективное снижение частоты рецидивов, обусловленных «промахами», при незначительном увеличении объема GTV.

Проблема повторного облучения регионарных лимфатических коллекторов также не решена.

По литературным данным у пациентов с изолированным локальным рецидивом, статусом N0 по данным лучевой диагностики и осмотра, получивших при первичном лечении облучение регионарных лимфоколлекторов со стадией cN0, риск субклинического поражения лимфоузлов шеи обычно низок, и эти больные не требуют облучения регионарных лимфоколлекторов. Так, в 2010 R. Dagan и соавт. сообщали о 57 пациентах с локальным рецидивом, получивших хирургическое лечение с/без регионарной лимфодиссекцией [57]. Субклинические метастазы были выявлены у 4 пациентов из 46 (9%) и лишь у одного пациента возник клинический рецидив с поражением шейных лимфоузлов. Изолированного рецидива в лимфоузлах шеи не наблюдали. Улучшения локального контроля, специфической выживаемости, или общей выживаемости при дополнительном выполнении шейной лимфодиссекции отмечено не было, при этом повысилась частота осложнений. По данным шести публикаций по хирургическому лечению пациентов с локальными рецидивами ПРГШ после первичного химиолучевого лечения N0 стадии вовлеченность лимфоузлов составила 10% (среди 274 пациентов) [57, 68, 167, 180, 186, 187].

У пациентов с рецидивами рака надскладочного отдела гортани или нижнего отдела глотки, либо, если рецидивная опухоль имеет стадию rT3-4, риск наличия субклинических метастазов представляется более высоким, и эти пациенты могут выиграть от облучения (первичного/повторного) шеи [28, 180, 186].

У пациентов с локальным рецидивом ПРГШ, которых изначально лечили по поводу заболевания с N+ стадией по данным литературы показано облучение регионарных лимфоузлов.

Так С.А. Solares и соавт. (2005) сообщает о 69 пациентах, которым провели 96 шейных диссекций и обнаружили поражение лимфоузлов в 25% случаев. Повторного регионарного рецидива в случае контроля первичного очага не было отмечено, а паттерн поражения лимфоузлов при рецидиве не зависел от того, было первичное облучение регионарных лимфоколлекторов или нет [152]. В работе Amit и соавт. [28] при шейной лимфодиссекции субклинические метастазы были выявлены у 4 из 8 пациентов (50%) и у 2 из 26 пациентов (8%) после первичного облучения шеи в случае N+ и N0 стадии соответственно. В группе ранее облученных пациентов по поводу стадий T1-2N0 складочного отдела гортани (12 случаев) и надскладочного отдела (2 пациента), но не получавших облучения шеи, частота субклинического метастазирования составила 14%, тогда как риск метастазирования в контралатеральные лимфоузлы шеи составил 0% (ни у одного из 9 пациентов). D.J. Lee и соавт. (2013) показал преимущества при шейной лимфодиссекции во время хирургического лечения N+ стадий в качестве первичного лечения и рецидивов, развившихся в течение одного года [113].

У пациентов с изолированным регионарным рецидивом, по литературным данным [52] в соответствии с опытом хирургических вмешательств и различиями в проведенном первичном лучевом лечении, при адьювантном облучении CTV должен включать в себя только пораженные уровни лимфоузлов, тогда как при нерезектабельном процессе CTV должен

полностью включать GTV с отступом, адаптированным распределению высокой дозы первичного облучения шеи

### **Режимы фракционирования при повторном облучении**

На сегодняшний день не проведено ни одного объективного сравнения радиотерапевтических режимов при повторном облучении. Опыт, накопленный при лучевом лечении ранее необлученных пациентов с ПРГШ, предполагает наибольшую эффективность режимов гиперфракционирования в отношении профилактики поздних лучевых повреждений нормальных тканей, граничащих с облучаемым объемом [41].

При лечении рецидивов у ранее получавших ЛТ больных ПРГШ довольно высокая разовая доза (1,5 Гр дважды в день) в режиме «неделя через неделю» была опробована RTOG, а также другими исследовательскими группами [62, 105, 111, 131, 154, 155, 175, 179]. При этом не было получено очевидного преимущества данного пролонгированного режима в плане эффективности и переносимости в сравнении с ежедневным гиперфракционированием или облучением в режиме обычного фракционирования 1,8-2,0 Гр за фракцию [33, 34, 54, 59, 62, 99, 109, 112, 116, 122, 128, 135, 151, 153, 156, 168, 175, 176].

### **Суммарные дозы при повторном облучении**

Предполагается, что возобновление роста опухоли происходит из-за репопуляции радиорезистентных клоногенных клеток, переживших первый курс радиотерапии, в связи с чем ожидается более низкий эффект повторного курса облучения. В виду такой перспективы, подведение высоких доз представляется обязательным, однако повторный курс облучения должен базироваться на компромиссе между эффективностью лечения и тяжестью побочных эффектов. Взаимосвязь между подводимой дозой и эффективностью изучена в ряде исследований, посвященных повторному

облучению [37, 44, 49, 51, 62, 66, 82, 92, 112, 115, 118, 128, 135, 142, 143, 144, 156, 163, 164, 172, 175, 179].

Показано, что минимальная суммарная доза, обеспечивающая достаточную эффективность лечения, составляет 60 Гр [44, 45, 62]. Подведение более высоких суммарных доз должно проводиться крайне осторожно, поскольку цель излечения не всегда оправдывает выраженную позднюю лучевую токсичность и ухудшение качества жизни пациента.

На принятие решения о дозе, подводимой при повторном облучении, оказывают влияние такие факторы, как объем облучаемых тканей (GTV с отступами, соседние зоны лимфоттока), уровень точности подведения дозы и выбранная методика облучения, а также период времени, прошедший с момента первого курса лучевой терапии. Были установлены четкие зависимости между лучевой токсичностью и облучаемым объемом [43, 59, 62, 64, 128, 136, 164], методом лучевой терапии и временным интервалом с момента первого курса облучения [30, 51, 105, 111, 112, 144, 150, 154, 155, 156, 164].

#### **1.4 Толерантность нормальных тканей при повторном облучении.**

В большинстве исследований, посвященных повторному облучению, профиль острой лучевой токсичности соответствовал таковому при первичном облучении, либо характеризовался даже меньшей выраженностью ранних лучевых реакций из-за меньших объемов облучения при повторном курсе лучевой терапии, гематологическая токсичность преимущественно зависела от системного компонента повторного лечения и предшествующее первичное лечение не влияло на ее выраженность [33, 34, 54, 59, 62, 99, 109, 112, 116, 122, 128, 135, 151, 153, 156, 168, 175, 176].

В ситуации с поздними лучевыми повреждениями положение совсем иное. Так, в когорте из 103 пациентов, пролеченных с применением 2D-

планирования и 3D-конформной лучевой терапии в 1998-2008 гг., поздние лучевые повреждения 3-4 степени наблюдались в 47,5% случаев [164]. В другом исследовании, сравнивавшем разные методики облучения, была показана большая частота поздних лучевых повреждений 3-4 степени в группе 3D-конформной лучевой терапии в сравнении с IMRT (44% против 7%,  $p < 0,05$ ) [100].

Толерантность нормальных тканей к повторному облучению по критерию возникновения поздних лучевых повреждений к настоящему времени недостаточно изучена [15, 30, 64]. К данным осложнениям можно отнести повреждение спинного мозга, профузное кровотечение из сонной артерии, дисфагию, фиброз и некроз мягких тканей в области облучения [155, 118, 51].

Значительные возможности спинного мозга к восстановлению после субклинических повреждений были показаны К.К. Ang и соавт. (2001) при моделировании данных по повторному облучению обезьян, предварительно облученных до СОД 44 Гр в РОД 2,2 Гр за фракцию. Было показано, что восстановление толерантной дозы спинного мозга достигает 76%, 81% и 101% за 1, 2 и 3 года соответственно по показателю 5%-ой частоты пареза [30].

По данным С. Neider и соавт. (2006) спинной мозг может выдерживать достаточно высокие дозы при повторном облучении (25 Гр за 30 фракций после первичного облучения в дозе 45 Гр за 35 фракций) [126]. В рутинной практике основываясь на перечисленных литературных данных Е.Р. Sulman и соавт. (2009) предполагают 50% восстановление толерантной дозы структур центральной нервной системы спустя 12 и более месяцев после первого курса лучевой терапии [163].

В 2010 году J.P. Kirkpatrick и соавт. обобщили имеющиеся данные и пришли к заключению, что частичное восстановление субклинического поперечного повреждения спинного мозга, вызванного облучением в режиме

обычного фракционирования, становится очевидным уже спустя полгода после облучения, достигая как минимум 25% от исходной толерантной дозы с последующим повышением в течение 2 лет [102].

При частичном облучении спинного мозга во время стереотаксической ЛТ подведение 13 Гр за одну фракцию или 20 Гр за три фракции приводит к риску поздних лучевых осложнений менее чем в 1% случаев [105]. –

В ряде исследований были изучены методики точного определения подведенной ранее дозы к различным участкам спинного мозга и способы планирования, позволяющие в значительной степени снизить нагрузки на эти органы при повторном облучении [46, 158].

Обобщенный анализ опубликованных данных по кровотечениям из сонной артерии, другого грозного осложнения при повторном облучении, выявил частоту его развития 2,6% с медианой времени до развития 7,5 месяцев после повторного облучения, при этом 76% кровотечений закончились фатально [118]. Влияния предшествовавшего хирургического лечения или добавления химиотерапии в конкурентном режиме на частоту кровотечений отмечено не было. При этом была выявлена более низкая частота развития данного осложнения среди пациентов, получавших непрерывный курс облучения в режиме обычного фракционирования или гиперфракционирования в сравнении с ускоренными курсами гиперфракционирования (1,3% против 4,5%,  $p < 0,002$ ), однако, учитывая гетерогенность популяции пациентов и различия в лечении, однозначно судить о влиянии режима облучения на развитие кровотечений не представляется возможным.

Для защиты сосудов и кожи от лучевого повреждения ряд авторов предлагает использование васкуляризованной ткани в виде мышечного лоскута. Так, J.D. Suh и соавт. (2008) провели ретроспективный анализ 12 пациентов, которым была проведена микрохирургическая реконструкция

свободным лоскутом во время операции по поводу рецидивной или второй опухоли области головы и шеи [162]. Свободные лоскуты были приживлены в области полей предшествующего облучения и подверглись повторному облучению. Было показано, что использование свободных лоскутов позволило выполнить максимальную резекцию и надежную реконструкцию в ранее облученной области и может снизить частоту тяжелых поздних лучевых повреждений и смертности, связанной с повторной лучевой терапией. У пациентов, которым в ходе хирургического лечения произвели перемещение свободного лоскута, отмечено снижение частоты лучевого повреждения кожи, возникновения свищей и повреждения магистральных сосудов.

Нарушение глотания представляется наиболее частым осложнением, о котором сообщается у 50% больных, получивших повторную ЛТ [36, 45, 51, 155]. Дисфагия встречается реже, чем ожидается, особенно если учитывать ее наличие после первого курса облучения [36, 109, 155].

По тем же самым причинам снижение дозы на околоушные слюнные железы при планировании повторного курса лучевой терапии имеет второстепенное значение. Функция слюнных желез в большинстве случаев необратимо нарушена после первого курса облучения, в связи с чем снижение дозы на них лишено смысла.

Частота остеорадионекроза нижней челюсти при использовании преимущественно конвенциональных методик ЛТ составляла до 10% и не коррелировала с параметрами первичного и повторного курса лучевой терапии [61]. Применение современных методик повторного облучения (IMRT, SBRT) привело к значительному снижению частоты некрозов нижней челюсти до 0-7% с медианой 0% [37, 44, 45, 49, 55, 64, 73, 84, 85, 90, 100, 103, 115, 131, 136, 139, 148, 149, 150, 163, 172, 191, 192].

Несмотря на то, что, как правило, имеется окно для соблюдения толерантных доз ранее облученных нормальных тканей, необходимость в максимальном снижении дозы на нормальные ткани более чем очевидна.



## **1.5. ОТБОР БОЛЬНЫХ ДЛЯ ПОВТОРНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ)**

Правильный отбор пациентов имеет решающее значение для принятия решения о повторном облучении, во избежание ненужных осложнений у пациентов с короткой ожидаемой продолжительностью жизни.

Несколько факторов риска для общей выживаемости и осложнений лечения были установлены в ходе недавних исследований Н.Yamazaki и соавт. (2011). Однако, небольшое количество пациентов, широкий разброс выборки и противоречивость в сообщениях об особенностях лечения и проявлениях токсичности наряду с неадекватным последующим наблюдением ставит под вопрос результаты, полученные в этом исследовании [185].

В 2011 году KS Chloe и соавт. [51] представили результаты лечения 166 пациентов с рецидивным или вторым ПРГШ, получавших повторную ЛТ. Медиана наблюдения составила 53 месяца. По влиянию на общую выживаемость значимыми независимыми прогностическими факторами оказались паллиативная хирургическая операция (перед повторным облучением, HR 0,52;  $p=0,0006$ ), предшествующее химиолучевое лечение (HR 1,83;  $p=0,0043$ ), суммарная доза свыше 60 Гр (HR 0,35;  $p<0,0001$ ) и период времени с момента первичного облучения более 36 месяцев (HR 0,64;  $p=0,259$ ). Общая выживаемость значительно различалась между группами риска ( $p<0,0001$ ), достигая 30% к 5 годам (оценка по методу Каплан-Мейер) в группе с минимальным риском (0-1 неблагоприятных прогностических факторов). Пациенты с 3-4 неблагоприятными прогностическими факторами погибали значительно раньше.

Детальный анализ прогностических факторов, определяющих выживаемость, включающих коморбидность и предсуществовавшую недостаточность органов и систем, был проведен Т.Tanvetyanon и соавт. (2009)

в группе из 103 пациентов с ПРГШ, получивших повторное облучение в период с 1998 по 2008 гг. [164].

Коморбидность оценивалась по индексу Charlson и шкалы ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation-27), где дисфункция органов определялась как зависимость от гастростомы или назогастрального зонда, трахеостомы, либо как дефект мягких тканей. Помимо специфичных для заболевания факторов (промежутки времени между курсами облучения, rT-стадия, остаток опухоли после операции) и связанных с лечением факторов (суммарная доза при повторном облучении), при многофакторном анализе определялась самостоятельная прогностическая значимость коморбидности и органной дисфункции в отношении выживаемости. В случае одновременного присутствия коморбидного состояния и органной дисфункции не наблюдалось пациентов с длительной выживаемостью (медиана выживаемости 5,5 месяцев против 59,6 месяцев у пациентов без наличия обоих предиктивных факторов). На основе данных предиктивных факторов была построена номограмма, позволяющая оценить риск смерти у пациентов в течение 24 месяцев с момента повторного облучения.

Предсказанные по данной номограмме и наблюдаемые исходы хорошо согласовывались между собой (индекс конкордантности 0,75), показывая низкую вероятность выживания в течение 2 лет после повторного облучения у большинства пациентов с органной дисфункцией, коморбидным состоянием и местно-распространенным рецидивом. Данная номограмма была успешно протестирована по данным 28 пациентов, наблюдаемых N. Shikama и соавт. [149].

Только больные с отсутствием или с незначительными коморбидными состояниями и проявлениями токсичности после первичного лечения могут рассматриваться в качестве кандидатов для повторного лечения. Рекомендуется оценивать функциональный статус пациентов по стандартизованным методикам (например, индекс коморбидности Charlson

или шкала ACE-27). Необходимо учитывать наличие изолированного рецидива в шейных лимфоузлах, размер опухоли, и период времени после первого облучения [164].

Хирургическое вмешательство в случае его выполнимости является наилучшим подходом. Пациентом с высоким риском локального рецидива после операции (положительный край резекции, экстракапсулярное распространение) необходимо сообщить о том, что адъювантное повторное облучение снижает риск локорегионарного рецидива ценой более высокой токсичностью и без преимуществ в общей выживаемости в сравнении с пациентами, не получавшими повторного послеоперационного облучения [130].

Хотя применение IMRT и SBRT не показало значимого эффекта на общую выживаемость, улучшенное дозное распределение с более высокой конформностью и крутыми дозными градиентами в области границ облучаемого объема позволяет уменьшить повреждения окружающих тканей и может улучшить результат лучевого лечения в плане локального контроля и токсичности. Рекомендуется подводить суммарную дозу не менее 60 Гр в режиме обычного фракционирования, гиперфракционирования, либо гипофракционирования в случае SBRT. При использовании адекватной визуализации, особенно ПЭТ-КТ, можно облучать только GTV с отступом на CTV до 5 мм. Необходимость облучать смежные анатомические области в большинстве случаев отсутствует.

Преимущество проведения химиолучевого лечения с химиопрепаратами или цетуксимабом сопоставим с таковым, наблюдаемым в рандомизированных исследованиях по первичному лечению.

Для пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами и не подходящих для повторного агрессивного хирургического или лучевого/химиолучевого лечения, паллиативная химиотерапия и

симптоматическая терапия остаются подходящими способами ведения данных больных.

При возможности, все пациенты должны быть рассмотрены как кандидаты на участие в клинических исследованиях. В настоящий момент ключевые пробелы в нашем понимании проблемы должны быть заполнены во время проведения мультицентровых клинических исследований по повторному облучению и проведения сравнительной оценки эффективности для уточнения критериев отбора пациентов для агрессивного повторного облучения и сравнения различных методов лучевой терапии (IMRT или SBRT), а также использования системных агентов одновременно с облучением.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Повторное облучение с использованием модуляции по интенсивности (IMRT) представляется более эффективным способом лечения пациентов с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи в сравнении с предыдущими методиками лучевой терапии, однако вопрос тяжелых поздних лучевых повреждений остается до конца не решенным [64].

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.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика групп пациентов

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.

Из 163 больных, включенных в исследование, у 21 пациента было проведено повторное химиолучевое лечение с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста (группа 1) в связи с локорегионарным рецидивом заболевания.

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

Сведения о половозрастном составе представлены в таблице 1. Среди больных обеих групп преобладали мужчины (61,9% в группе 1 и 65,9% в группе 2), достоверных различий по полу и возрасту в группах не было.

Таблица 1

#### Характеристика больных в группах

Количество больных (n)	Группа 1, n= 21	Группа 2, n= 142
Мужчины	13 61,9%	93 65,9%
Женщины	8 38,1%	50 34,1%
Возраст	27-79	31-80
Медиана возраста	67	64
$p > 0,05$		

Сведения о локализации, распространенности и клинической стадии первичной опухоли у больных с рецидивами заболевания (группа 1) представлены в таблицах 2-4.

Таблица 2

**Локализация первичной опухоли у больных с рецидивами**

Локализация	Количество больных (n)	Группа 1, n= 21
Околоносовые пазухи		5 (23,8 %)
Ротоглотка		8 (38,1 %)
Нижний отдел глотки		4 (19,0 %)
Гортань		4 (19,0 %)

Основными локализациями первичной опухоли у больных группы 1 были ротоглотка, гортань и околоносовые пазухи, в большинстве случаев первичная опухоль локализовалась в ротоглотке (38,1%).

**Распространенность заболевания у больных с рецидивами  
плоскоклеточного рака головы и шеи**

Стадия	Количество больных (n)	Группа 1, n= 21
T1N0M0		2 (9,5%)
T2N0M0		3 (14,3%)
T2N1M0		2 (9,5%)
T3N0M0		4 (19,0%)
T3N1M0		4 (19,0%)
T3N2M0		2 (9,5%)
T4N0M0		3 (14,3%)
T4N2M0		1 (4,8%)

Таблица 4

**Клиническая стадия заболевания у больных с рецидивами  
плоскоклеточного рака головы и шеи**

Клиническая стадия	Группа 1, n= 21
I стадия (T1N0)	2 (9,5%)
II стадия (T2N0)	3 (14,3%)
III стадия (T1N1, T2N1, T3N0, T3N1)	10 (47,6%)
IV стадия (T3N2, T4N0)	6 (28,6%)

В группе 1 в большинстве случаев первичная опухоль выявлялась в III и IV клинической стадии.

Данные по лечению первичной опухоли у пациентов группы 1 до возникновения рецидива представлены в таблице 5

Таблица 5

### Лечение первичной опухоли

<b>Виды лечения</b>	Группа 1 n= 21
Химиолучевое лечение	5 (23,8 %)
Операция и химиолучевая терапия	12 (57,1 %)
Лучевое лечение	4 (19,0 %)
<b>Методы ЛТ:</b>	
Конвенциональная ЛТ	17 (81%)
Конформная ЛТ	4 (19%)
СОД, Гр	56-66

Таким образом, все пациенты группы 1 получали комплексное лечение первичной опухоли, включавшее хирургическое лечение с проведением адъювантного химиолучевого лечения, либо лучевое/химиолучевое лечение по радикальной программе. Лучевая терапия с использованием конформных методик проводилась лишь у 4 больных (19%).

Нам не удалось получить дозиметрические планы первичного облучения для всех пациентов, однако известно, что во всех случаях применялось обычное фракционирование и суммарные дозы составляли 56-66 Гр, из чего



можно заключить, что лучевые нагрузки на критические органы были близки к предельным.

Медиана времени до рецидива в группе 1 составила 47 мес. Медиана времени между курсами облучения составила 52 мес. (от 25 до 225 мес.). Минимальное время до повторного облучения составило 25 месяцев у больной с плоскоклеточным раком ротоглотки, получившей по поводу возникшего через 1 год рецидива заболевания хирургическое лечение и химиотерапию таксанами. В связи с прогрессированием заболевания в виде продолженного роста рецидивной опухоли было принято решение о проведении лучевой терапии.

Максимальное время (225 мес.) между курсами лучевой терапии было у пациентки с вторым рецидивом плоскоклеточного рака верхнечелюстной пазухи, перенесшей неоднократные хирургические вмешательства.

Сведения о локализации первичной опухоли и стадировании у больных получавших первичное лечение (группа 2) представлены в таблицах 6-8.

Таблица 6

### Локализация опухоли у больных группы 2

Количество больных (n)	Группа 2, n=142
Локализация	
Околоносовые пазухи	13 (9,2%)
Ротоглотка	52 (36,6%)
Нижний отдел глотки	24 (16,9%)
Гортань	42 (29,6%)
Слизистая полости рта	12 (8,5%)

Таблица 7

**Стадии опухоли у больных, получавших первичное лечение**

Стадия TNM	Группа 2, n=142
T1N0M0	8 (5,6%)
T2N0M0	14 (9,9%)
T2N1M0	27 (19,0%)
T3N0M0	6 (4,2%)
T3N1M0	31 (21,8%)
T3N2M0	36 (25,4%)
T4N0M0	3 (2,1%)
T4N2M0	17 (12,0%)

Таблица 8

**Клиническая стадия заболевания у больных, получивших первичное химиолучевое лечение плоскоклеточного рака головы и шеи**

Клиническая стадия	Группа 2, n= 142
I стадия (T1N0)	8 (5,6%)
II стадия (T2N0)	14 (9,9%)
III стадия (T1N1, T2N1, T3N0, T3N1)	64 (45,1%)
IV стадия (T3N1, T3N2, T4N0, T4N2)	56 (39,4%)

Основной локализацией первичной опухоли у пациентов группы 2 была ротоглотка (36,6% больных). Химиолучевому лечению подвергались в основном пациенты с III и IV стадиями заболевания (45,1% и 39,4% соответственно).

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/м<sup>2</sup> каждые 3 недели.

## **2.2. Методы обследования**

Обследование пациентов с подтвержденным диагнозом 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. По показаниям выполнялись рентгенологические исследования костей скелета, ЖКТ, эндоскопические исследования.

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

## **2.3. Методы лечения**

Для планирования лучевого лечения всем пациентам проводилась топометрическая КТ-симуляция и МРТ, и по показаниям ПЭТ-КТ. Всем пациентам группы 1 проводилось ПЭТ-КТ всего тела с <sup>18</sup>F-ФДГ

В рамках подготовки к лучевой терапии всем пациентам основной группы 1 проводилось ПЭТ/КТ <sup>18</sup>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  $^{18}\text{F}$ -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  $^{18}\text{F}$ -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 – 66,3 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  $^{18}\text{F}$ -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 [4] 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).

#### **2.4. Методы оценки результатов лечения и статистической обработки**

Лучевые реакции и поздние осложнения лечения оценивались по критериям EORTC/RTOG [3, 56, 171]. 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  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением методик непараметрической статистики (критерия  $\chi$ -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.

## ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 Суммарные дозы на критические органы при повторном конформном облучении с использованием методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста

На основании анализа дозиметрических отчетов планирующих систем, медицинской документации, определены дозы на критические органы, подведенные при первичном облучении больных группы 1 (таблица 9).

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 9

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

Критические органы	$D_{max}$ , Гр (медиана)	$D_{max}$ , Гр (мин.)	$D_{max}$ , Гр (макс.)
Ствол мозга:	53,5	47,1	60,1
Спинальный мозг:	45,7	27,3	49,8
Перекрест зрительных нервов	50,3	45,4	54,2
Зрительный нерв ипсилатеральный	52,3	47,2	56,8
Хрусталик ипсилатеральный	6,2	5,3	12

Определяя максимально допустимые дозы на критические органы при планировании повторного облучения, мы руководствовались литературными данными [100], 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 лучевой терапии [93].

Для оценки дозных нагрузок на критические органы и структуры нами были проанализированы планы облучения пациентов, подобранных методом биологических пар, из обеих групп. Анализ выполнен при помощи станции планирования лучевой терапии Varian Eclipse 10.0 по данным дозной статистики и гистограмм доза-объем. В таблице 10 приведены данные по нагрузкам на критические структуры при повторном облучении пациентов группы 1 и первичного облучения группы 2.

В сравнении с группой 2, у пациентов группы 1 отмечены достоверно более низкие значения средней дозы на ствол мозга, максимальной дозы на спинной мозг и максимальной дозы на контралатеральный зрительный нерв.

Средние значения  $D_{max}$  и  $D_{mean}$ , полученные критическими органами при облучении первичных больных группы 2 были в пределах толерантных доз [45]. У пациентов группы 1 средние значения  $D_{max}$  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.



**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
Спинальный 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

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

Для оценки роли ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-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 11.

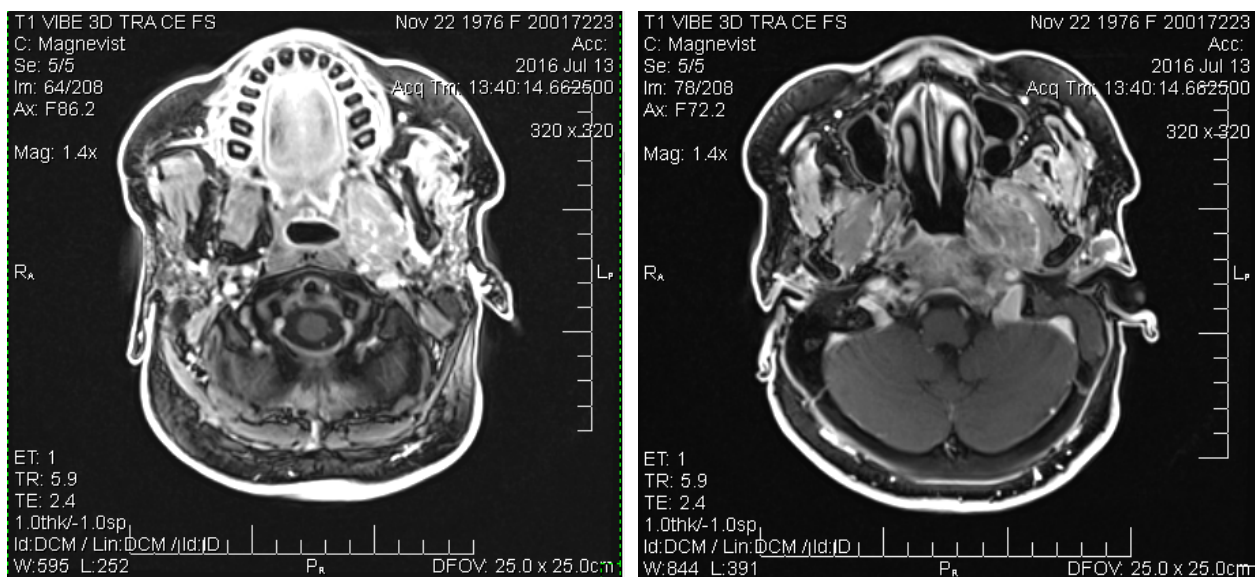
**Сравнительный анализ объемов облучения при первичной и повторной лучевой терапии**

Объем PTV	Среднее значение объема, см <sup>3</sup>		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

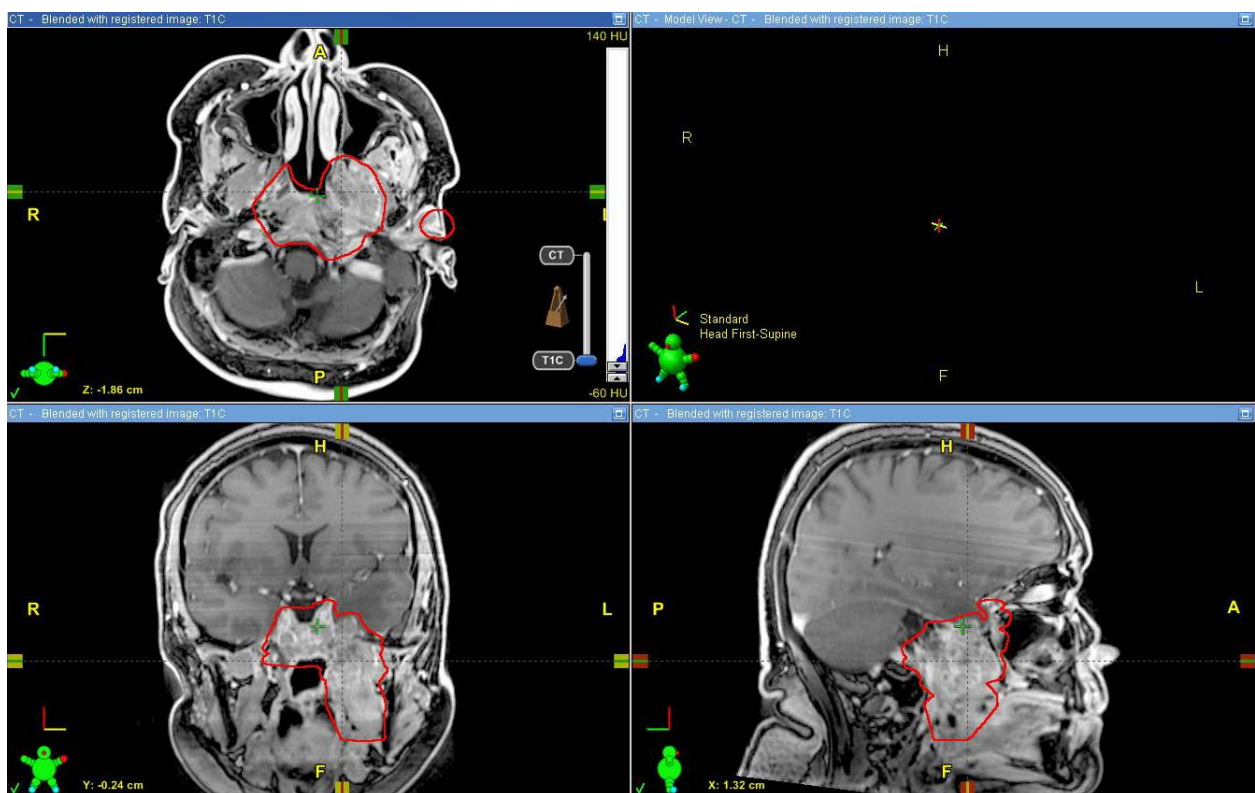
Объемы PTV для дозных уровней 50 и 60 Гр были сопоставимыми, поскольку принципы их формирования были одинаковыми в обеих группах, в то время как объемы PTV 66 и 70 Гр оказались меньше в группе 1, что связано с меньшими отступами при формировании CTV в связи с использованием данных ПЭТ и отсутствием необходимости создания отступов для компенсации неточностей в определении границ опухоли по данным КТ и МРТ.

Для иллюстрации формирования объемов облучения с использованием данных ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ приведем следующий клинический пример.

Пациентка 36 лет: плоскоклеточный рак носоглотки T2N0M0, первичное лечение (2015) – радикальный курс лучевой терапии В плане подготовки к лучевой терапии были проведены КТ-топометрия, МРТ области основания черепа и мягких тканей шеи, а также ПЭТ-КТ всего тела с <sup>18</sup>F-ФДГ. По данным ПЭТ исключено отдаленное метастазирование и поражение шейных лимфатических узлов, выявлен локальный рецидив в области носоглотки с инвазией клиновидной кости (рис. 1).



**Рисунок 1. Визуализация области локального рецидива по данным МРТ.**

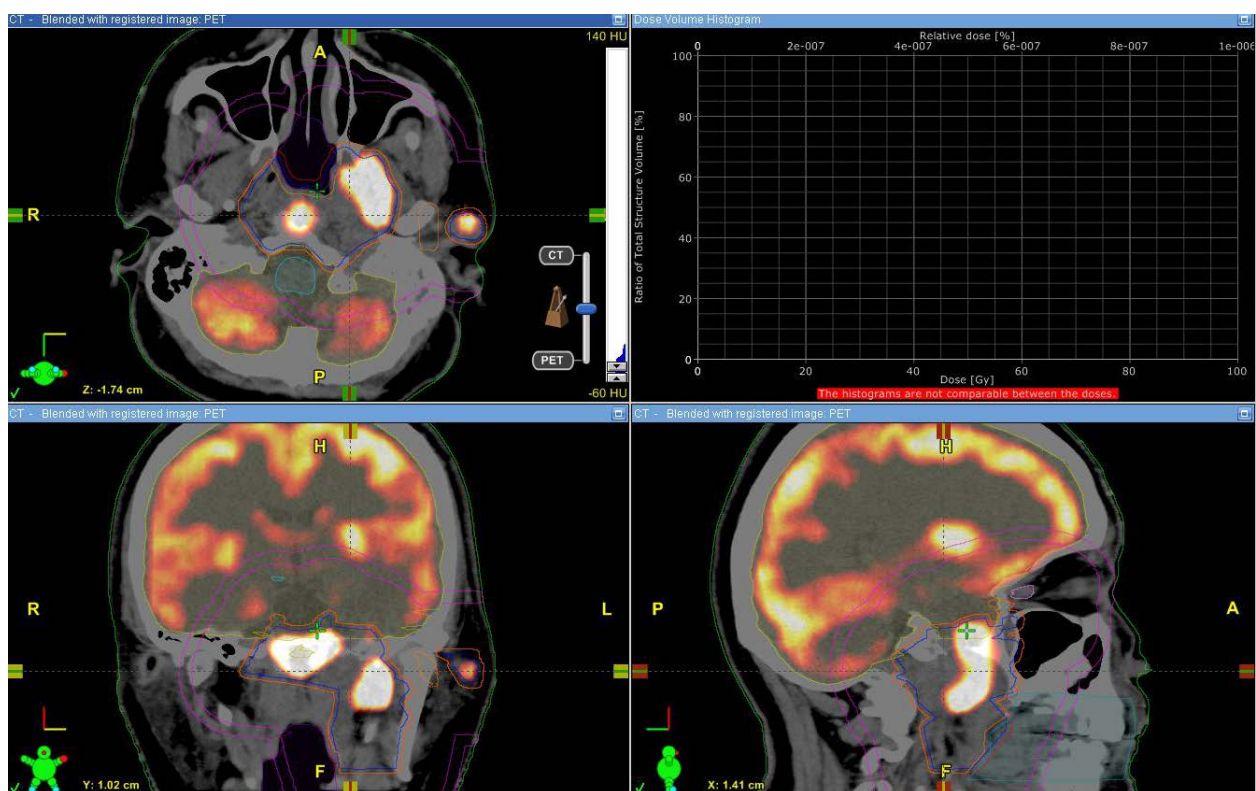


**Рисунок 2 Формирование объема облучения по данным МРТ.**

В связи с выраженными фиброзными изменениями и сохраняющимся постлучевым отеком, определение границ рецидивной опухоли представляло сложную задачу, и при отсутствии данных ПЭТ в объем высокодозного

облучения было бы необходимо включить всю зону патологических изменений (рис.2 )

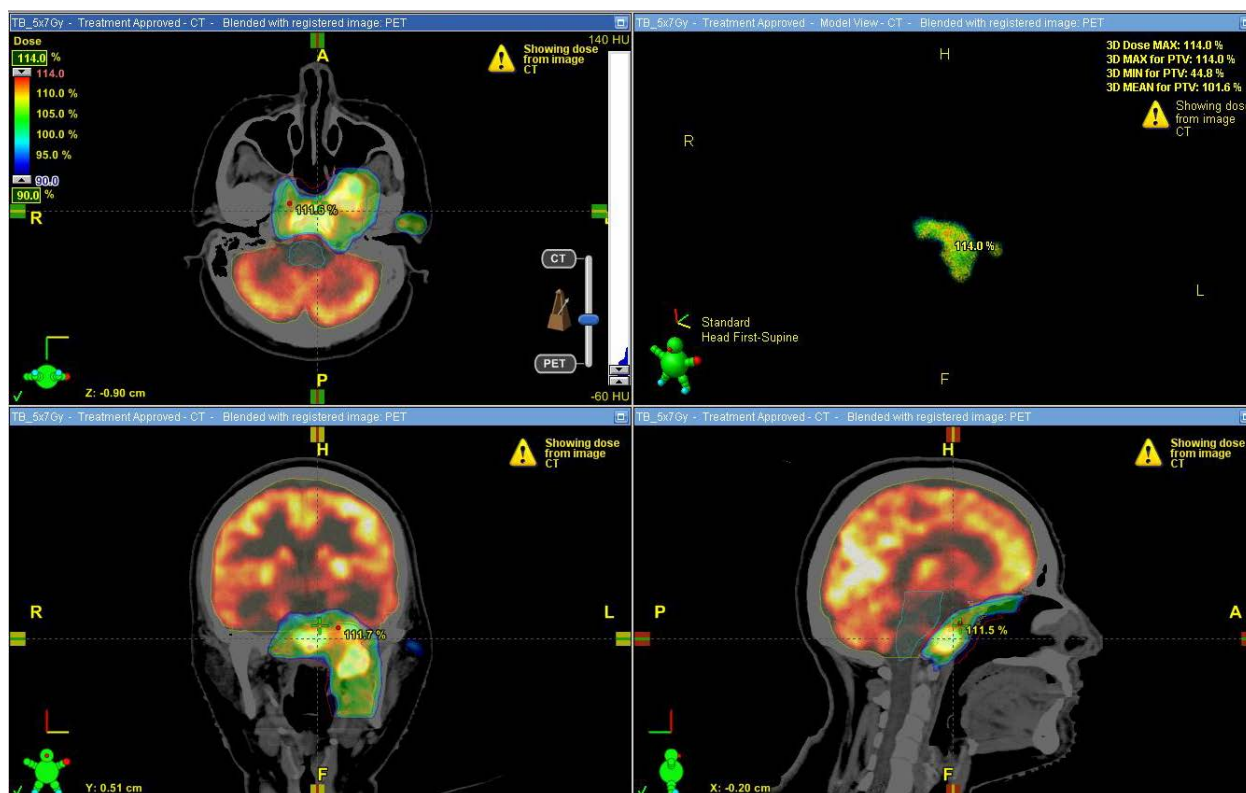
Однако, повторно облучить такой объем без превышения толерантных доз окружающих тканей не представляется возможным. В связи с чем было принято решение о подведении СОД 70 Гр только к ПЭТ-позитивным участкам. На рисунке 3 представлены данные ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, позволяющие четко определить границы рецидива, состоящего из двух участков гиперметаболизма РФП.



**Рисунок 3. Визуализация области рецидива опухоли носоглотки по данным ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.**

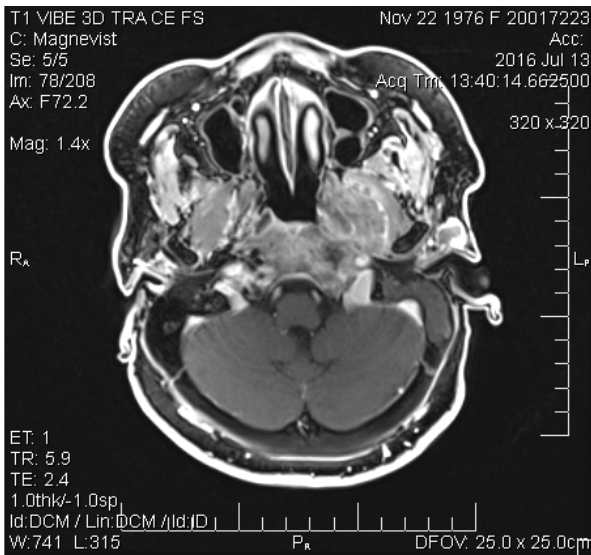
Применение ПЭТ позволило снизить объем RTV 70 с 98,4 см<sup>3</sup> до 42,1 см<sup>3</sup>. Область потенциального микрораспространения опухоли была облучена в дозе, эквивалентной 50 Гр обычного фракционирования ( $\alpha/\beta=3$ ), что позволило не превысить толерантные дозы окружающих критических структур.

На рисунке 4 представлено дозное распределение при использовании VMAT (3 арки).

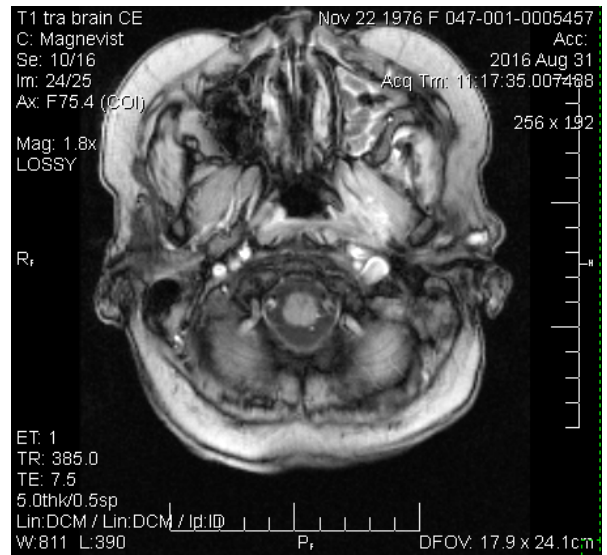


**Рисунок 4 Дозное распределение плана VMAT, сформированное с учетом данных ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.**

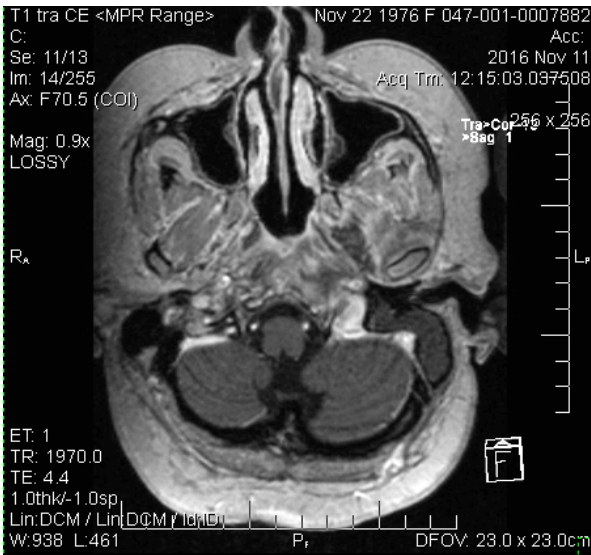
При последующем наблюдении данной пациентки отмечена положительная динамика в виде частичного ответа (уменьшение объема образования по данным МРТ). На рисунке 5 представлены данные МРТ через 1, 3 и 6 месяцев с момента повторного облучения.



a)



б)



в)

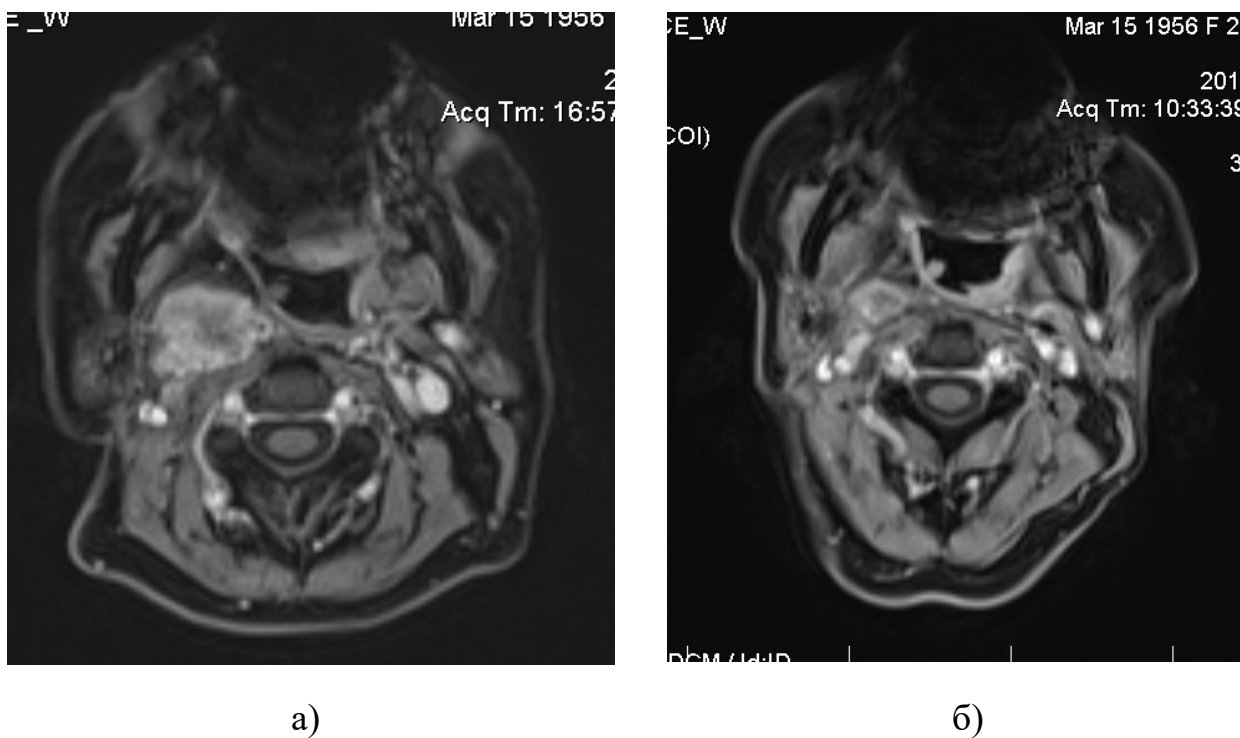
**Рисунок 5. МРТ до лечения (а) и контрольные исследования через 1 (б) и 3 месяца (в) после повторного облучения.**

Таким образом, применение ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет более точно определить границы рецидивной опухоли и сформировать объемы облучения для безопасной эскалации доз до 66-70 Гр при проведении повторной лучевой терапии.

### 3.2. Непосредственная эффективность

У 15 пациентов (71,4%) 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 5-х – стабилизация процесса (23,8%), у 1 больного – прогрессирование заболевания в виде продолженного роста (4,8%).

На рис. 6 проиллюстрирован клинический пример эффективного повторного облучения регионарного рецидива рака среднего отдела глотки в ретрофарингеальных лимфоузлах в СОД экв. 70 Гр. По данным МРТ через 1 мес. после лечения определяется положительная динамика в виде частичного регресса пораженных лимфоузлов. Положительная динамика сохранялась в течение 9 мес.



**Рисунок 6. Больной с рецидивом ПРГШ в ретрофарингеальных л/у.  
а) до лечения, б) через 1 мес. после облучения.**

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.

В таблице 12 приведено сравнение непосредственной эффективности лечения в обеих группах больных.

Таблица 12

### Непосредственные результаты лечения в группах

Тип ответа	Частота, % (n)	
	Группа 1, n = 21	Группа 2, n= 142
Частичный ответ	71,4% (15)	44,4% (63)
Стабилизация	23,8% (5)	43,7% (62)
Продолженный рост	4,8% (1)	11,9% (17)

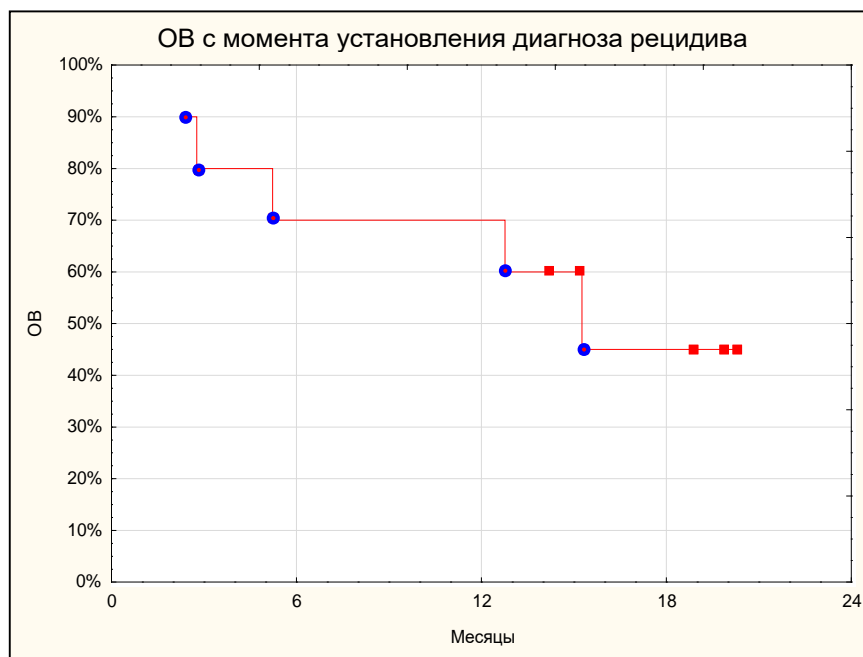
Таким образом, применение конформной лучевой терапии с использованием методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста обеспечивает высокие показатели локального контроля с частотой объективного ответа на лечение в 95,2% случаев при повторном и в 88,1% случаев при первичном облучении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи.

### 3.3 Отдаленные результаты лечения.

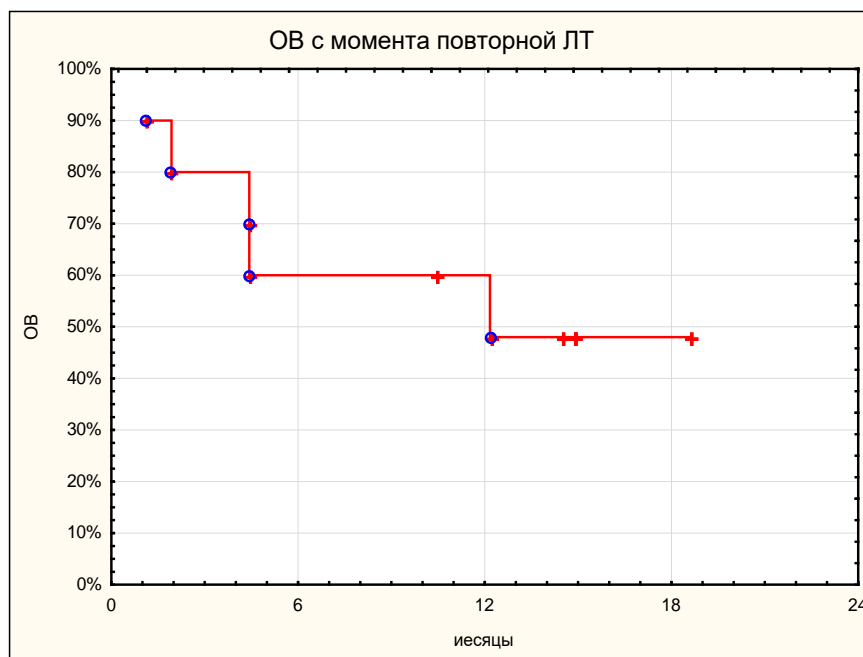
Медиана времени наблюдения пациентов в группе 1 составила 12 мес. (от 2 до 20 мес). Показатель общей однолетней выживаемости с момента



диагностики рецидива составил 70% (рисунок 7), с момента повторной ЛТ – 48% (рисунок 8).



**Рисунок 7. Общая выживаемость больных группы 1**



**Рисунок 8. 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.

### 3.4. Ранние лучевые реакции и поздние осложнения лечения

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

Таблица 13

#### 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 перерест, слуховой нерв). У 34 (23,9%) больных отмечено развитие ксеростомии 2 степени.

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение локорегионарных рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи представляет собой актуальную проблему, поскольку их развитие происходит примерно у половины пациентов, получивших первичное радикальное лечение. Наилучшие показатели выживаемости обеспечивает проведение хирургического вмешательства, которое не всегда возможно осуществить из-за выраженных послеоперационных и постлучевых изменений в области рецидива, вызванных первичным лечением, и его неоперабельностью по различным причинам.

По литературным данным проведение повторной лучевой терапии с использованием конвенциональных методик не обеспечивает удовлетворительные результаты по локальному контролю и выживаемости [91, 93, 130]. Так, по результатам исследования RTOG 9911 двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 16%, двухлетняя общая выживаемость 26% [111]. Облучение с использованием конвенциональных методик характеризуется высокой частотой развития поздних лучевых повреждений 3 и 4 степени, проявляющихся остеорадионекрозами, некрозами хрящей гортани, тризмом жевательной мускулатуры и лучевыми повреждениями констрикторов глотки [131].

Исходя из предположения о том, что рецидив происходит из клона наиболее радиорезистентных клеток, переживших лучевую терапию при первичном лечении, повторное облучение должно проводиться с подведением высоких суммарных доз с целью преодоления радиорезистентности [128]. На практике это трудно выполнимая задача из-за более низких толерантных доз окружающих тканей и критических структур после первичного облучения.

Таким образом, решение этой задачи с одной стороны требует уменьшения объема облучения за счет более точного определения границ рецидивной опухоли, а с другой – применения высокоточных конформных

методик фотонного облучения или локальное подведение высоких доз с применением брахитерапии [132].

Одним из способов высокоточной доставки дозы с минимальным повреждением здоровых тканей является корпускулярное облучение. В литературе есть данные об успешном применении модулированной по интенсивности сканирующей протонной терапии. По имеющимся литературным данным, метод обеспечивает высокие показатели локального контроля при повторном облучении больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи с достижением полного ответа у 65% пациентов и частичного ответа у 35% [83]. При этом метод характеризуется приемлемыми показателями частоты возникновения острых лучевых реакций в виде мукозитов III степени и выше (9,9%), эзофагитов с развитием дисфагии III степени (9,1%) и дерматитов (3,3%) [140].

Обнадеживающими являются результаты применения нейтрон-захватной терапии при повторном облучении [94]. По данным Naaraniemi 6 из 8 пациентов с локорегионарным рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи ответили на повторное облучение с использованием нейтрон-захватной терапии. Полный ответ достигнут у 4 пациентов, у 2 – частичный ответ. Медиана времени до прогрессирования в облученном объеме составила 6,6 месяцев, медиана общей выживаемости – 13,3 месяца [79].

Однако в настоящий момент корпускулярное облучение является дорогостоящим и мало распространенным методом лечения, в связи с чем применение конформных методик фотонной лучевой терапии при рецидивах плоскоклеточного рака головы и шеи по-прежнему остается наиболее доступной лечебной опцией.

Другим способом преодоления радиорезистентности рецидивной опухоли является использование нестандартных режимов фракционирования дозы [19], например гиперфракционирования [98] или увеличения дозы за фракцию [185].

Одним из вариантов сокращения длительности курса лучевой терапии является облучение в режиме интегрированного буста, при котором происходит эскалация разовой дозы на область высокодозного PTV. Данная методика хорошо зарекомендовала себя при первичном облучении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [123, 160].

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 [78]. На фоне данных изменений использование традиционных методов визуализации в виде КТ и 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 ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [64, 71]. Данный метод позволяет визуализировать объем метаболически активной опухоли и точно локализовать его по КТ-составляющей, что является критичным при оконтуривании объема облучения [77].

Применение ПЭТ с различными маркерами в лечении ПРГШ в настоящее время активно изучается, однако работы по применению ПЭТ в лучевой терапии рецидивов немногочисленны, популяция включенных пациентов разнородна. При использовании ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для определения целевых объемов при планировании стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования авторы сообщают о хорошей переносимости лечения [85]. У пациентов не отмечено развития местных лучевых реакций выше 3 степени и выше, в период наблюдения (медиана 12 месяцев) не выявлено развития остеорадионекрозов и некрозов мягких тканей, а также радиационных повреждений критических структур центральной нервной системы. Из 25 больных, включенных в исследование, у 1 пациента

отмечен полный ответ, у 3 – частичный и у 12 пациентов – стабилизация процесса. У 4 больных зарегистрировано прогрессирование заболевания. Медиана общей выживаемости составила 6,6 месяцев.

В нашем исследовании мы оценили переносимость, непосредственные и отдаленные результаты проведения повторной конформной лучевой терапии в режиме интегрированного буста при локорегионарных рецидивах плоскоклеточного рака головы и шеи, а также частоту развития поздних лучевых реакций и повреждений.

К настоящему моменту нет данных о проспективных рандомизированных исследованиях режимов фракционирования при повторном облучении. Ряд авторов предполагает использование гиперфракционирования с дневным дроблением дозы при повторном облучении, связывая данный выбор с возможным снижением риска развития поздних лучевых повреждений со стороны ранее облученных нормальных тканей [35, 65]. С другой стороны, увеличение разовой дозы позволяет преодолеть радиорезистентность опухолей, обусловленную эффектом репопуляции и тканевой гипоксией [15]. Учитывая возможность сокращения курса облучения с целью снижения эффекта репопуляции, гипоксии рецидивной опухоли за счет расположения в ранее облученных зонах с нарушенной васкуляризацией, нами был выбран режим одновременно интегрированного буста с эскалацией дозы на объем GTV, сформированный с учетом данных ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, за счет увеличения разовой дозы до 2,14-2,21 Гр.

По данным нашего исследования при повторном конформном облучении с использованием методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста не происходило повышения частоты развития ранних лучевых реакций (мукозиты, лучевой дерматит) в сравнении с первичным облучением с применением тех же методик и режима фракционирования. Данная методика успешно применяется при облучении первичных опухолей различных локализаций, в том числе области головы и шеи, без повышения

частоты развития ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений в сравнении с последовательным бустом [43, 70, 132, 190]. Отсутствие усиления ранней лучевой токсичности в группе повторного облучения согласуется с имеющимися литературными данными [104]. В исследовании повторного послеоперационного облучения, в которое было включено 39 пациентов, авторы не отметили развития лучевых мукозитов степени 3 и выше [99]. Также в этом исследовании были оценены поздние лучевые осложнения при медиане наблюдения 32 месяца. Отмечена тенденция к повышению частоты развития фиброзов кожи и подкожной жировой клетчатки 3 и 4 степени до 39% в сравнении с 6% у пациентов группы первичного адьювантного облучения. Частота поздних лучевых повреждений гортани также оказались выше в группе повторного облучения (9% против 3%).

Наиболее вероятно в нашем исследовании отсутствие усиления ранней лучевой токсичности в группе повторного облучения связано с меньшими значениями объемов, получивших высокодозное облучение. Уменьшение объемов было достигнуто за счет применения ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при оконтуривании GTV, в связи с чем не было необходимости в увеличении отступа для CTV, связанным с неопределенностью визуализации границ рецидивной опухоли. Также благодаря применению средств IGRT (киловольтные снимки и КТ в конусном пучке) удалось сократить отступ PTV для объема с эскалацией дозы до 3 мм, а в области критических структур центральной нервной системы до 1 мм.

При медиане наблюдения в 12 месяцев у пациентов обеих групп нашего исследования не наблюдалось поздней лучевой токсичности в виде остеонекрозов, некрозов мягких тканей, и радиационных повреждений структур центральной нервной системы. Наши данные согласуются с результатами работ других авторов, проводивших повторное облучение при рецидивах или вторых опухолях области головы и шеи, в которых показано практически полное восстановление толерантных доз спинного мозга, кожи и мягких тканей через 1 год после первичного облучения [125].



По данным Jeong S., проводившим повторное облучение пациентов в радикальных дозах при помощи томотерапии, единственным прогностическим фактором в отношении развития поздних лучевых повреждений является объем повторно облученных тканей [95]. Авторы проводили облучение в режиме обычного фракционирования, облучая только рецидивную опухоль. Медиана суммарной дозы составила 64 Гр, облучение регионарных лимфоузлов проводилось только при подтверждении их поражения. Кумулятивные дозы на критические структуры учитывались только в случае, когда период времени между курсами лучевой терапии составлял менее 1 года. Если этот интервал превышал 1 год, то считалось возможным использовать обычные значения толерантности критических структур. Из 9 пациентов, включенных в исследование только у одного возникли поздние лучевые повреждения в виде тризма жевательной мускулатуры и остеонекроза, медиана времени наблюдения составила 49 месяцев. При выборе ограничений дозы на критические органы и структуры мы пользовались аналогичным правилом, и не наблюдали развития поздних лучевых повреждений в период наблюдения.

Рядом авторов показана зависимость эффективности локального контроля от кумулятивной суммарной дозы и суммарной дозы, подведенной при повторном облучении. В исследовании Sulman E. показана корреляция частоты полных ответов и медианы кумулятивной дозы выше 119 Гр за оба курса облучения [163]. Другие авторы показали прогностическое значение высоких доз при повторном стереотаксическом облучении в режиме гипофракционирования в отношении эффективности локального контроля. Суммарные дозы выше 40 Гр при повторном облучении коррелировали с более высокой частотой полных ответов [142]. Частота объективных ответов и общая выживаемость в нашем исследовании согласуется с литературными данными.

Таким образом, повторная лучевая терапия рецидивов ПРГШ с эскалацией дозы на объем GTV, сформированный с использованием ПЭТ-КТ

с 18F-ФДГ, с применением методик IMRT и VMAT в режиме одновременно интегрированного буста, характеризуется высокой эффективностью, хорошей переносимостью по критерию ранних лучевых реакций и приемлемой частотой развития поздних лучевых реакций и осложнений в сравнении с первичной лучевой терапией больных ПРГШ с применением аналогичных принципов формирования объемов облучения, планирования лучевой терапии и методик подведения дозы.

## 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  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для повторного облучения позволило уменьшить планируемый объем мишени (PTV) в 81,0% наблюдений (17 больных из 21) в среднем на 29,4 см<sup>3</sup> (21-42 см<sup>3</sup>).

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  $^{18}\text{F}$ -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  $^{18}\text{F}$ -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 литературы

- 1 Абсалямов Р.И. Современные методы лучевого лечения опухолей головы и шеи (обзорная статья)./ Р.И. Абсалямов // Опухоли головы и шеи.- 2013. – № 3. – С. 27-34.
- 2 Бойко А.В. Нутритивная поддержка как обязательный компонент терапии сопровождения при лучевом и химиолучевом лечении больных с опухолями головы и шеи. / А.В. Бойко, А.Р. Геворков, Е.Э. Волкова, С.В. Шашков // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т. 7. - № 1.- С. 50-60.
- 3 Виноградов В.М., Жаринов Г.М. Профилактика и лечение лучевых осложнений. // В кн.: Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. / Под ред. А.М. Гранова и В.Л. Винокурова. - Санкт-Петербург: Фолиант, 2002.- С.284-309.
- 4 Геворков А.Р. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области. / А.Р. Геворков, А.В. Бойко, Л.В. Болотина, С.В. Шашков. // Опухоли головы и шеи. - 2016. № 3- Т. 6. – С. 12-21
- 5 Диагностика и лечение злокачественных образований: Клинические протоколы /под ред. Акад. В.И.Чиссова.-М:ФГБУ 2МНИОИ им.П.А. Герцена» Минздрава России, 2013.-599 с.
- 6 Задеренко И.А. Варианты лечения локорегионарных рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. / И.А. Задеренко, А.Ю. Дробышев, Р.И. Азизян, С.Б. Алиева //Опухоли головы и шеи. – 2014. – Т.1. – С. 24-29.
- 7 Задеренко И.А. Рецидивы рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: клиника, диагностика, лечение. / И.А. Задеренко, С.Б. Алиева, А.Ю. Дробышев, Р.И. Азизян. // Клиницист. – 2013. -№1. - С.48-54.

- 8 Задеренко И. А. Рецидивы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки после радикального лечения. Клиника, диагностика, лечение : Дис. ... д-ра мед. наук / И. А. Задеренко ; конс.: А. Ю. Дробышев, Р. И. Азизян ; МГМСУ. - М., 2013. - 351 с. : ил. - Библиогр.: с. 326-351.
- 9 Кожанов А.Л. Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани. / А.Л. Кожанов // Опухоли головы и шеи. – 2016. –Т. 6(2). – С. 17-25.
- 10 Кульбакин Д. Е. Органосохраняющие операции у больных с рецидивами рака гортани после радикального курса лучевой терапии : дис. ... канд. мед. наук / Кульбакин Денис Евгеньевич ; [ГУ "Науч.-исследоват. ин-т онкологии Томского науч. центра Сибирского отд-ния РАМН"]. - Томск, 2013. - 119 с.
- 11 Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи: национальное руководство/ гл.ред. тома Т.Н.Трофимова- М. : ГЭОТАР –Медиа, 2013 – 888 с.
- 12 Любаев В.Л. Перспективы лечения злокачественных опухолей головы и шеи. / Любаев В.Л.//Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2006. - Т.17. - №2. – С. 34.
- 13 Матякин Е.Г. Особенности хирургических вмешательств у больных раком полости рта и ротоглотки после радикального курса лучевой терапии.// Е.Г. Матякин, А.А. Уваров, Г.Г. Матякин, В.А. Парамонов.// Медицинская радиология. – 1991. – Т.36. - №4. – С.33-36.
- 14 Мудунов А.М. Нутритивная поддержка у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны./ Мудунов А.М., Удинцов Д.Б. // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т.6. - №1. – С.39-42.

- 15 Основы клинической радиобиологии. / Под ред. М.С. Джойнера и О. Дж. ван дер Когеля. Перевод с 4-го английского издания профессора, д-ра биол. наук И. В. Филипповича. Под общей редакцией профессора, д-ра биол. наук Е. Б. Бурлаковой профессора, д-ра мед. наук Е. В. Кижяева. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2013.- 600 с.
- 16 Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. 5-е изд. М.: Практическая медицина, 2013. – 430 с.
- 17 Петрова Г.В. Злокачественные новообразования головы и шеи в России (обзор статистической информации). / Г.В. Петрова, В.В. Старинский, О.П. Грецова / Голова и шея. – 2015. – Т. 4. – С. 41-44.
- 18 Подвязников С.О. Краткий взгляд на проблему ксеростомии. / С.О. Подвязников // Опухоли головы и шеи. – 2015. – Т. 5. - №. 1. – С. 42-44.
- 19 Раджапова М.У. Поздние лучевые повреждения при разнофракционной химиолучевой терапии рака орофарингеальной области. / М.У. Раджапова, Ю.С. Мардынский и др. // Российский онкологический журнал. – 2012. - № 3. – С. 19-22.
- 20 Рожнов В.А. Повторная лучевая терапия ограниченного рецидивного рака гортани. / В.А. Рожнов, В.Г. Андреев, И.А. Гулидов и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2007. - №3 (23). – С.23-26.
- 21 Романов И.С. Химиотерапия рецидивов и метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи с использованием цетуксимаба / И.С. Романов, А.Ш. Танеева, Л.П. Яковлева, К.Д. Илькаев // Опухоли головы и шеи. - 2011. № 3- С. 6-10.
- 22 Современные тенденции в терапии местнораспространенного рака ротоглотки и полости рта. / Корытова Л.И., Сокуренок В.П., Масленникова А.В. / под ред. акад. РАМН, д-ра мед. наук, проф. А.М. Гранова. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2011. – 112с.



- 23 Сокуренок В.П. Опыт конформной лучевой терапии больных с опухолями орофарингеальной зоны. / В.П Сокуренок, Л.И. Корицова, Т.Н. Бочкарева // Медицинская физика.- 2009. – Т. 41(1). – С. 39.
- 24 Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 236 с.
- 25 Терапевтическая радиология: Руководство для врачей. / под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. – М.: ООО «МК», 2010.- 552 с.
- 26 Федотенко С.П. Послеоперационные осложнения и выживаемость у больных раком полости рта и ротоглотки, оперированных по поводу остаточной опухоли или рецидива после лучевой терапии. /С.П. Федотенко, О.А. Жарков // Опухоли головы и шеи. – 2011. – Т. 1. – С. 31–37.
- 27 Al-Wassia R. A retrospective study of head and neck re-irradiation for patients with recurrent or second primary head and neck cancer: the McGill University experience Journal of Otolaryngology. / R. Al-Wassia, S. Vakilian, C. Holly, et al. // Head and Neck Surgery. – 2015.- 44:31 DOI 10.1186/s40463-015-0084-4
- 28 Amit M. The role of elective neck dissection in patients undergoing salvage laryngectomy. / M. Amit, O. Hilly, L. Leider-Trejo, et al. //Head Neck. - 2013. – V. 35. – P. 1392–1396.
- 29 Ang K.K. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III–IV head and neck squamous cell carcinoma (HNC). / K.K. Ang, Q.E. Zhang, D.I. Rosenthal, et al. // J. Clin. Oncol. – 2011. –V. 29 (Suppl). – P. 360 (abstract 5500).

- 30 Ang K.K. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury./ K.K. Ang, G.L. Jiang, Y. Feng, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – V. 50. – P. 1013–1020.
- 31 Argiris A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck./ A. Argiris, Y. Li, A. Forastiere // *Cancer.* – 2004. – V. 101. – P. 2222–2229.
- 32 Bachar G.Y. Longterm outcome analysis after surgical salvage for recurrent tonsil carcinoma following radical radiotherapy. / G.Y. Bachar, C. Goh, D.P. Goldstein, et al. // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2010. – V. 267. – P. 295–301.
- 33 Balermipas P. Reirradiation with cetuximab in locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: feasibility and first efficacy results. / P. Balermipas, C. Keller, M. Hambek, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 83. – P. 377–383.
- 34 Benchalal M. [Hyperfractionated reirradiation after salvage surgery in cervico-facial carcinoma. Result of a pilot study in 14 patients]. [Article in French] / M. Benchalal, J.M. Bachaud, P.François, et al. // *Cancer Radiother.* – 1997. – V. 1. – P. 68–73.
- 35 Benchalal M. Hyperfractionation in the reirradiation of head and neck cancers. Result of a pilot study. / Benchalal M, Bachaud JM, François P, Alzieu C, Giraud P, David JM, Daly-Schweitzer // *N.Radiother Oncol.* – 1995. – V. 36. – P. 203-210.
- 36 Berger B. Reirradiation with alternating docetaxel-based chemotherapy for recurrent head and neck squamous cell carcinoma: update of a single-center prospective phase II protocol. / B. Berger, C. Belka, M. Weinmann, et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 2010. – V. 186. – P. 255–261.
- 37 Biagioli M.C. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer./

- M.C. Biagioli, M. Harvey, E. Roman, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2007. – V. 69. – P. 1067–1073.
- 38 Blanchard P. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. / P. Blanchard, B. Baujat, V. Holostenco, et al. // *Radiother. Oncol.* - 2011. – V. 100. - P. 33–40.
- 39 Bonner J.A. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. / J.A. Bonner, P.M. Harari, J. Giralt, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – V. 354. – P. 567–578.
- 40 Bottke D. Phase I trial of radiochemotherapy with bendamustine in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. / D. Bottke, K. Bathe, T. Wiegel, W. Hinkelbein // *Strahlenther. Onkol.* – 2007 – V. 183. – P. 128–132.
- 41 Bourhis J. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. / J. Bourhis, J. Overgaard, H. Audry et al. // *Lancet.* – 2006. – V. 368. – P. - 843–854.
- 42 Briere TM. Sparing of normal tissues with volumetric arc radiation therapy for glioblastoma: single institution clinical experience. / T.M. Briere, M.F. Mc Aleer, L.B. Levy, et al. // *Radiat. Oncol.* – 2017. - May 2. – V. 12. - No 1. – P. 79.
- 43 Burge J.S. Histological changes in cervical lymph nodes following clinical irradiation. / J.S. Burge // *Proc. R. Soc. Med.* – 1975. – V. 68. – P. 77-79.
- 44 Cengiz M. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. / M. Cengiz, G. Ozyigit, G. Yazici, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – V. 81. – P. 104–109.
- 45 Chen A.M. Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second

- primary head-and-neck cancer. / A.M. Chen, D.G. Farwell, Q. Luu, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. - V. 80. – P. 669–676.
- 46 Chen C.C. Dose sparing of brainstem and spinal cord for reirradiating recurrent head and neck cancer with intensity-modulated radiotherapy. / C.C. Chen, C.C. Lee, D. Mah, et al. // *Med. Dosim.* – 2011. – V. 36. – P. 21–27.
- 47 Chen H.Y. Effectiveness and toxicities of intensity-modulated radiotherapy for patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. / H.Y. Chen, X.M. Ma, M. Ye, et al. // *PLoS ONE.* – 2013. – V. 8(9). - e73918.
- 48 Chen M.Y. Clinical findings and imaging features of 67 nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation nasopharyngeal necrosis. / M.Y. Chen, H.Q. Mai, R. Sun, et al. // *Chin. J. Cancer.* - 2013. – V. 32(10). – P. 533–538.
- 49 Chen Y.J. Intensity-modulated radiotherapy for previously irradiated, recurrent head-and-neck cancer. / Y.J. Chen, J.V. Kuo, N.S. Ramsinghani, M.S. Al-Ghazi // *Med. Dosim.* – 2002. – V. 27. – P. 171–176.
- 50 Chin S.C. Necrotic nasopharyngeal mucosa: an ominous MR sign of a carotid artery pseudoaneurysm. / S.C. Chin, Y.M. Jen, C.Y. Chen, P.M. Som. // *Am. J. Neuroradiol.* - 2005. – V. 26(2). - P. 414–416.
- 51 Choe K.S. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. / K.S. Choe, D.J. Haraf, A. Solanki, et al. // *Cancer.* – 2011. – V. 117. – P. 4671–4678.
- 52 Chopra S. Reirradiation in the management of isolated neck recurrences: current status and recommendations. / S. Chopra, T. Gupta, J.P. Agarwal, et al. // *Radiother. Oncol.* – 2006. – V. 81. – P.1–8.
- 53 Chua D. T.T. Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. / D.T.T. Chua, J.S.T. Sham, L.H.T. Leung // *Radiother. Oncol.* - 2005. - V. 77. – P. 290–294.

- 54 Cohen E.E. Phase I trial of tirapazamine, cisplatin, and concurrent accelerated boost reirradiation in patients with recurrent head and neck cancer./ E.E. Cohen, D. Rosine, D.J. Haraf, et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – V. 67. – P. 678–684.
- 55 Comet B. Salvage stereotactic reirradiation with or without cetuximab for locally recurrent head-and-neck cancer: a feasibility study. / B. Comet, A. Kramar, Faivre–Pierret, et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – V. 84. – P. 203–209.
- 56 Cox J. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). / J. Cox, J. Stetz, T. Pajak // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. -1995.- Vol. 31.-P.1341-1346
- 57 Dagan R. Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation. / R. Dagan, C.G. Morris, J.M. Kirwan, et al. //Laryngoscope. – 2010. – V. 120. – P. 945–952.
- 58 Daisne J.F. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. / J.F. Daisne, T. Duprez, B. Weynand, et al. // Radiology. - 2004. – V. 233/ - P. 93–100.
- 59 Dawson L.A. Conformal reirradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. / L.A. Dawson, L.L. Myers, C.R. Bradford et al. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – V. 50. –P. 377–385.
- 60 de Bree R. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. / R. de Bree, E.E. Deurloo, G.B. Snow, C.R. Leemans // Laryngoscope. – 2000. – V. 110. – P. 397–401.

- 61 De Crevoisier R. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. / R. De Crevoisier, C. Domenge, P. Wibault, et al. // *Cancer*. – 2001. – V. 91. – P. 2071–2076.
- 62 De Crevoisier R. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave–Roussy Institute in a series of 169 patients./ R. De Crevoisier, J. Bourhis, C. Domenge et al. // *J. Clin. Oncol.*- 1998. – V. 16. – P. 3556–3562.
- 63 Dunsky K.A. PET-CT and the detection of the asymptomatic recurrence or second primary lesions in the treated head and neck cancer patient./ K.A. Dunsky, D.J. Wehrmann, M.M. Osman, et al. // *Laryngoscope*. - 2013. –V. 123. – P. 2161–2164.
- 64 Duprez F. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. / F. Duprez, I. Madani, K. Bonte, et al. // *Radiother. Oncol.* - 2009. – V. 93. – P. 563–569.
- 65 Eisbruch A. Re-irradiation of head and neck tumors. Benefits and toxicities. / Eisbruch A, Dawson L. // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 1999. – V. 13. P. – 825-836.
- 66 Emami B. Reirradiation of recurrent head and neck cancers. / B. Emami, M. Bignardi, G.J. Spector, et al. // *Laryngoscope*. – 1987. – V. 97. – P. 85–88.
- 67 Falchook A.D. Elective neck dissection for second primary after previous definitive radiotherapy./ A.D. Falchook, R. Dagan, C.G. Morris, W.M. Mendenhall // *Am. J. Otolaryngol.* – 2012. – V. 33. – P. 199–204.
- 68 Farrag T.Y. Neck management in patients undergoing postradiotherapy salvage laryngeal surgery for recurrent/persistent laryngeal cancer. / T.Y. Farrag, F.R. Lin, C.W. Cummings et al. // *Laryngoscope*.- 2006. – V. 116. – P. 1864–1866.

- 69 Flach G.B. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in the previously treated neck. / G.B. Flach, M.A. Broglie, A. van Schie, et al. // *Oral Oncol.* – 2012 – V. 48. – P. 85–89.
- 70 Fondevilla Soler A. Outcome and toxicity of intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in locally advanced non-small cell lung cancer patients.// A. Fondevilla Soler, J.L. López-Guerra, M. Dzugashvili, et al.// *Clin. Transl. Oncol.* – 2017. -Jun 6. [Epub ahead of print].
- 71 Gao S. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis.// S. Gao, S. Li, X. Yang, Q. Tang // *Oral. Oncol.* – 2014. – V. 50. – P. 163–167.
- 72 Gleich L.L. Recurrent advanced (T3 or T4) head and neck squamous cell carcinoma: is salvage possible? / L.L. Gleich, J. Ryzenman, J.L. Gluckman, et al. // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2004 – V. 130(1). – P. 35-38.
- 73 Goldstein D.P. Outcomes following reirradiation of patients with head and neck cancer. /D.P. Goldstein, L.H. Karnell, M. Yao, et al. // *Head Neck.* - 2008. – V. 30. – P. 765–770.
- 74 Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? / W.J. Goodwin Jr. // *Laryngoscope.* – 2000. – V. 110. - Suppl 93. – P. 1–18.
- 75 Grandis J.R. Head and neck cancer: meeting summary and research opportunities. / J.R. Grandis, J.A. Pietenpol, J.S. Greenberger, et al. // *Cancer Res.* – 2004. - Nov 1. – V. 64 (21). – P. 8126-1829.
- 76 Guigay J. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. / J. Guigay, J. Fayette, A.F. Dillies, et al. // *Ann Oncol.* – 2015 - V. 26 (9) . – P. 1941-1947.

- 77 Guo Y. Comparative evaluation of target volumes defined by deformable and rigid registration of diagnostic PET/CT to planning CT in primary esophageal cancer. / Y. Guo, J. Li, P. Zhang, et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Jan. – V. 96. – No 1. – P. 5528.
- 78 Gupta T. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. / T. Gupta, Z. Master, S. Kannan, et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*.- 2011. – V. 38. – P. 2083–2095.
- 79 Haapaniemi A. Boron neutron capture therapy in the treatment of recurrent laryngeal cancer. // A. Haapaniemi, L. Kankaanranta, R. Saat et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. - May 1. – V. 95(1). – P. 404-410.
- 80 Hamoir M. The role of neck dissection in the setting of chemoradiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma with advanced neck disease. / M. Hamoir, A. Ferlito, S. Schmitz, et al. // *Oral. Oncol.* – 2012/ - V. 48. P. 203–210.
- 81 Han F. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. / F.Han, C. Zhao, S.M. Huang // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. – 2012. - V. 24 (8). – P. 569–576.
- 82 Hartsell W.F. Pilot study for the evaluation of simultaneous cisplatin/5-fluorouracil infusion and limited radiation therapy in regionally recurrent head and neck cancer (EST P-C385). / W.F. Hartsell, C.R. Thomas Jr, A.K. Murthy, et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1994. -.V. 17. – P. 338–343.
- 83 Hayashi Y. Re-irradiation using proton beam therapy combined with weekly intra-arterial chemotherapy for recurrent oral cancer./ Y. Hayashi, T. Nakamura, K. Mitsudo.// *Asia Pac. J. Clin. Oncol.*- 2016. - May 25. doi: 10.1111/ajco.12502. [Epub ahead of print]



- 84 Heron D.E. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. // D.E. Heron, J.C. Rwigema, M.K. Gibson, et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2011. – V. 34. – P. 165–172.
- 85 Heron D.E. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. / D.E. Heron, R.L. Ferris, M. Karamouzis, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – V. 75. – P. 1493–1500.
- 86 Hoebbers F. Reirradiation for head-and-neck cancer: delicate balance between effectiveness and toxicity. / F. Hoebbers, W. Heemsbergen, S. Moor, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – V. 81. – P. 111–118.
- 87 Hua Y. J. Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity modulated radiotherapy. / Y.J. Hua, F. Han, L.X. Lu // *Eur. J. Cancer.* – 2012.- V. 48(18). – P. 3422–3428.
- 88 Hua Y.J. Postradiation nasopharyngeal necrosis in the patients with nasopharyngeal carcinoma. / Y.J. Hua, M.Y. Chen, C.N. Qian, et al. // *Head Neck.* – 2009. – V. 31(6). – P. 807–812.
- 89 Huang X.M. Diagnosis and management of skull base osteoradionecrosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. / X.M. Huang, Y.Q. Zheng, X.M. Zhang, et al. // *Laryngoscope.* – 2006. – V. 116(9). – P. 1626–1631.
- 90 Iwata H. Salvage stereotactic reirradiation using the CyberKnife for the local recurrence of nasal or paranasal carcinoma. / H. Iwata, K. Tatewaki, M. Inoue, et al. // *Radiother. Oncol.* – 2012. – V. 104. – P. 355–360.
- 91 Janot F. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. / F. Janot, D. de Raucourt, E. Benhamou, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – V. 26. – P.5518–5523.

- 92 Janssen S. Reirradiation of head and neck cancer - impact of total dose on outcome. / S. Janssen, M. Baumgartner, M. Bremer, et al. // *Anticancer Res.* – 2010. – V. 30. – P. 3781–3786.
- 93 Jayaram S.C. The efficacy, outcomes and complication rates of different surgical and nonsurgical treatment modalities for recurrent/residual oropharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. / S.C. Jayaram, S.J. Muzaffar, I. Ahmed, et al. // *Head Neck* 2016 [in press]
- 94 Jensen A. D. Re-irradiation of adenoid cystic carcinoma: analysis and evaluation of outcome in 52 consecutive patients treated with raster-scanned carbon ion therapy. / A.D. Jensen, M. Poulakis, A.V. Nikoghosyan // *Radiother. Oncol.* – 2015. - V. 114(2). – P. 182–188.
- 95 Jeong S. Re-irradiation of unresectable recurrent head and neck cancer: using Helical Tomotherapy as image-guided intensity-modulated adiotherapy. / S. Jeong, E.J. Yoo, J.Y.Kim, et al. // *Radiat. Oncol. J.* – 2013. – V. 31(4). – P. 206-215.
- 96 Jonsson K. Lymphangiographic changes after radiation therapy. / K. Jonsson, H.I. Libshitz, B.M. Osborne. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1978. – V. 131. – P. 803–806.
- 97 Kao J. Phase I trial of concurrent erlotinib, celecoxib, and reirradiation for recurrent head and neck cancer. / J. Kao, E.M. Genden, C.T. Chen, et al. // *Cancer.* – 2011. – V. 117. – P. 3173–3181.
- 98 Karam I. Outcomes after reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: North American experience. / I. Karam, S.H. Huang, A. McNiven, et al. // *Head Neck.* - 2016. – Apr. – 38. - Suppl 1. – P. 1102-1109.

- 99 Kasperts N. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma./ N. Kasperts, B.J. Slotman, C.R. Leemans, et al. //Cancer. – 2006. – V. 106. – P. 1536–1547.
- 100 Kharofa J. Continuous-course reirradiation with concurrent carboplatin and paclitaxel for locally recurrent, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head-and-neck. / J. Kharofa, N. Choong, D. Wang, et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – V. 83. – P. 690–695.
- 101 Kim A.J. Salvage surgery with free flap reconstruction: factors affecting outcome after treatment of recurrent head and neck squamous carcinoma. / A.J. Kim, J.D. Suh, J.A. Sercarz, et al. // Laryngoscope. – 2007. – V. 117. – P. 1019–1023.
- 102 Kirkpatrick J.P. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. / J.P. Kirkpatrick, A.J. van der Kogel, T.E. Schultheiss // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – V. 76 (3 Suppl). – P. 42–49.
- 103 Kodani N. Stereotactic body radiation therapy for head and neck tumor: disease control and morbidity outcomes. / N. Kodani, H. Yamazaki, T. Tsubokura, et al. // J. Radiat. Res. – 2011. – V. 52. – P. 24–31.
- 104 Kong L. Salvage Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Locally Recurrent Nasopharyngeal Cancer after Definitive IMRT: A Novel Scenario of the Modern Era Lin Kong<sup>1,2</sup>, Lei Wang<sup>1,3</sup>, Chunying Shen<sup>1</sup>, Chaosu Hu<sup>1</sup>, Lei Wang<sup>1</sup> & Jiade J. Lu<sup>2</sup>
- 105 Kramer N.M. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. / N.M. Kramer, E.M. Horwitz, J. Cheng, et al. // Head Neck. – 2005. – V. 27. –P. 406–414.
- 106 Kubicek G.J. Phase I trial using the proteasome inhibitor bortezomib and concurrent chemoradiotherapy for headand-neck malignancies./ G.J.

- Kubicek, R.S. Axelrod, M. Machtay, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 83. – P. 1192–1197.
- 107 Kuhn E. Postirradiation changes on the lymphatics studied by lymphography./ E. Kuhn, Z. Molnar, K. Beohm // *Rofo.* – 1979. – V. 131. – P. 92–96.
- 108 Lam J.W. Management of pseudoaneurysms of the internal carotid artery in postirradiated nasopharyngeal carcinoma patients. / J.W. Lam, J.Y. Chan, W.M. Lui, et al. // *Laryngoscope.* – 2014.- V.124(10). – P. 2292–2296.
- 109 Langendijk J.A. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck./ J.A. Langendijk, N. Kasperts, C.R. Leemans, et al. // *Radiother. Oncol.* – 2006. – V. 78. – P.306–312.
- 110 Langer C.J. Phase I trial of concurrent hyperfractionated split course radiotherapy (HFx RT), cisplatin (cDDP), and paclitaxel in patients with recurrent, previously irradiated, or treatment-naïve locally advanced upper aerodigestive malignancy. / C.J. Langer, K. Duffy, E.M. Horwitz, et al. // *Cancer Invest.* – 2006. – V. 24. – P. 164–173.
- 111 Langer C.J. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twicedaily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. / C.J. Langer, J. Harris, E.M. Horwitz, et al.// *J. Clin. Oncol.* – 2007. – V. 25. – P. 4800–4805.
- 112 Langlois D. Reirradiation of head and neck cancers. Presentation of 35 cases treated at the Gustave Roussy Institute. / D. Langlois, F. Eschwege, A. Kramar, J.M. Richard // *Radiother. Oncol.* – 1985. – V. 3. – P. 27–33.
- 113 Lee D.J. The role of elective neck dissection during salvage surgery in head and neck squamous cell carcinoma. //D.J. Lee, K.H. Kwon, E.J. Chung, et al. // *Acta Otolaryngol.* – 2013. – V. 133. – P. 886–892.

- 114 Lee J. Predictors of severe long-term toxicity after re-irradiation for head and neck cancer./ J.Y. Lee, K. Suresh, R. Nguyen, et al. // Oral Oncol. – 2016. – Sep. – V. 60 –P. 32-40.
- 115 Lee N. Salvage reirradiation for recurrent head and neck cancer. / N. Lee, K. Chan, J.E. Bekelman, et al. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – V. 68. – P. 731–740.
- 116 Levendag P.C. Reirradiation of recurrent head and neck cancers: external and/or interstitial radiation therapy. / P.C. Levendag, C.A. Meeuwis, A.G. Visser. // Radiother. Oncol. – 1992. – V. 23. – P. 6–15.
- 117 Machtay M. Pilot study of postoperative reirradiation, chemotherapy, and amifostine after surgical salvage for recurrent head-and-neck cancer./ M. Machtay, D.I. Rosenthal, A.A. Chalian, et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – V. 59. – P. 72–77.
- 118 Mc Donald M.W. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. / M.W. McDonald, M.G. Moore, P.A. Johnstone // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – V. 82. – P. - 1083–1089.
- 119 Mehanna H. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. / H. Mehanna, A. Kong, S.K. Ahmed. // The Journal of Laryngology & Otology. – 2016. – V. 130 (Suppl. S2). – P.181–190.
- 120 Mendenhall W.M. Re-irradiation of head and neck carcinoma. / W.M. Mendenhall, C.M. Mendenhall, R.S. Malyapa, et al. //Am. J. Clin. Oncol. – 2008. – V. 31. - P. 393–398.
- 121 Nag S. Intraoperative electron beam radiotherapy for previously irradiated advanced head and neck malignancies. / S. Nag, D.E. Schuller, R. Martinez–Monge, et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – V. 42. – P. 1085–1089.

- 122 Nagar Y.S. Chemo-reirradiation in persistent/recurrent head and neck cancers. / Y.S. Nagar, S. Singh, N.R. Datta // *Jpn. J. Clin. Oncol.* - 2004. – V. 34. – P. 61–68.
- 123 Narayanasamy G. Radiobiological evaluation of intensity modulated radiation therapy treatments of patients with head and neck cancer: A dual-institutional study. // G. Narayanasamy, A.P. Pyakuryal, S. Pandit, et al. // *J. Med. Phys.* – 2015. - Jul-Sep. – V. 40(3). – P. 165-169.
- 124 Nichols A.C. Surgical salvage of the oropharynx after failure of organ-sparing therapy. / A.C. Nichols, P.J. Kneuert, D.G. Deschler, et al. // *Head Neck.* – 2011. – V. 33. – P. 516–524.
- 125 Nieder C. Tissue tolerance to reirradiation. / C. Nieder, L. Milas, K.K. Ang. // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2000. - V. 10(3). – P. 200–209.
- 126 Nieder C. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. // C. Nieder, A.L. Grosu, N.H. Andratschke, M. Molls // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – V. 66. – P. 1446–1449.
- 127 Nutting C.M. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. / C.M. Nutting, J.P. Morden, K.J. Harrington, et al. // *Lancet Oncol.* – 2011.- V. 12. – P. 127–136.
- 128 Ohizumi Y. Prognostic factors of reirradiation for recurrent head and neck cancer./ Y. Ohizumi, Y. Tamai, S. Imamiya, T. Akiba // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2002. – V. 25. – P. 408–413.
- 129 Ozyigit G. A retrospective comparison of robotic stereotactic body radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the reirradiation of local recurrent nasopharyngeal carcinoma. / G. Ozyigit, M. Cengiz, G. Yazici, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2011. – V. 81. – P. 263–268.

- 130 Paleri V. Reirradiation with concurrent chemotherapy in recurrent head and neck cancer: a decision analysis model based on a systematic review. / V. Paleri, C.G. Kelly // Clin. Otolaryngol. – 2008. – V. 33. – P.331–337.
- 131 Paleri V. Strategies to reduce long-term postchemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: an evidence-based review. / V. Paleri, JWG Roe, P. Strojan et al. // Head Neck - 2013. - V. 36 (3). – P.431-443.
- 132 Petersen I.A. Preoperative radiation therapy with simultaneous integrated boost dose escalation for optimal local control of retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma. /I.A. Petersen. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2017. - Jun 1. – V. 98. – No 2. – P. 272-273.
- 133 Pham A. Cesium-131 brachytherapy in high risk and recurrent head and neck cancers: first report of long-term outcomes. / A. Pham, S. Arora, A,G, Wernicke, et al. // J. Contemp. Brachytherapy. – 2015. - Dec; 7 (6) – P. 445-452.
- 134 Pignon J.P. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. / J.P. Pignon, A. le Maitre, et al. // Radiother. Oncol. – 2009. – V. 92. - P. 4–14.
- 135 Platteaux N. Outcome after reirradiation of head and neck cancer patients. / N. Platteaux, P. Dirix, B. Vanstraelen, S. Nuyts // Strahlenther. Onkol. - 2011. – V. 187. – P. 23–31.
- 136 Popovtzer A. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. / A. Popovtzer, I. Gluck, D.B. Chepeha, et al. / Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2009. – V. 74. – P. 1342–1347.
- 137 Qiu S. Intensity-modulated radiation therapy in the salvage of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. / S. Qiu, S. Lin, I.W. Tham // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012-V. 83(2).- P. 676–683.

- 138 Riaza N. A nomogram to predict loco-regional control after re-irradiation for head and neck cancer. / N. Riaza, J.C. Honga, E.J. Sherman et al. // *Radiother. Oncol.* – 2014. – June. – V. 111(3). – P. 382–387.
- 139 Roh K.W. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. / K.W. Roh, J.S. Jang, M.S. Kim, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – V. 74. – P. 1348–1355.
- 140 Romesser P.B. Proton beam reirradiation for recurrent head and neck cancer: multi-institutional report on feasibility and early outcomes. / P.B. Romesser, O. Cahlon, E.D. Scher, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. – May. 1.-V. 95(1) .- P. 386-395.
- 141 Rusthoven K.E. Initial results of a phase I dose-escalation trial of concurrent and maintenance erlotinib and reirradiation for recurrent and new primary head-and-neck cancer. / K.E. Rusthoven, S.J. Feigenberg, D. Raben, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – V. 78. – P. 1020–1025.
- 142 Rwigema J.C. The impact of tumor volume and radiotherapy dose on outcome in previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck treated with stereotactic body radiation therapy. / J.C. Rwigema, D.E. Heron, R.L. Ferris, et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2011. – V. 34. – P. 372-379.
- 143 Salama J.K. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. / J.K. Salama, E.E. Vokes, S.J. Chmura, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – V. 64. – P. 382–391.
- 144 Schaefer U. Recurrent head and neck cancer: retreatment of previously irradiated areas with combined chemotherapy and radiation therapy-results of a prospective study. / U. Schaefer, O. Micke, P. Schueller, N. Willich // *Radiology.* – 2000. – V. 216. – P. 371–376.



- 145 Schindler A. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus./ A. Schindler, N. Denaro, E.G. Russi et al.// *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. – 2015. – V.96. – P. 372–384.
- 146 Seiwert T.Y. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. / T.Y. Seiwert, D.J. Haraf, E.E. Cohen, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – V. 26. – P. 1732–1741.
- 147 Setton J. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. / J. Setton, N. Caria, J. Romanyshyn, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 82. – P. 291–298.
- 148 Sher D.J. Efficacy and toxicity of reirradiation using intensity-modulated radiotherapy for recurrent or second primary head and neck cancer. / D.J. Sher, R.I. Haddad, C.M. Norris Jr, et al. // *Cancer*. – 2010. – V. 116. – P. 4761–4768.
- 149 Shikama N. Validation of nomogrambased prediction of survival probability after salvage reirradiation of head and neck cancer. / N. Shikama, Y. Kumazaki, N. Tsukamoto, et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2013. – V. 43. – P.154–160.
- 150 Siddiqui F. Stereotactic body radiation therapy for primary, recurrent, and metastatic tumors in the head-and-neck region./ F. Siddiqui, M. Patel, M. Khan, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – V. 74. – P. 1047–1053.
- 151 Skołyszewski J. The radiation of recurrences of head and neck cancer. / J. Skołyszewski, S. Korzeniowski, M. Reinfuss // *Br. J. Radiol.* – 1980. – V. 53. – P. 462–465.

- 152 Solares C.A. Oncologic effectiveness of selective neck dissection in the N0 irradiated neck./ C.A. Solares, M.A. Fritz, R.M. Esclamado // *Head Neck*. - 2005. – V. 27. – P. 415–420.
- 153 Spencer S. Phase 1 trial of combined chemotherapy and reirradiation for recurrent unresectable head and neck cancer. / S. Spencer, R. Wheeler, G. Peters, et al. // *Head Neck*. - 2003. – V. 25. – P. 118–122.
- 154 Spencer S.A. Concomitant chemotherapy and reirradiation as management for recurrent cancer of the head and neck. / S.A. Spencer, R.H. Wheeler, G.E. Peters, et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1999. – V. 22. – P. 1–5.
- 155 Spencer S.A. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck./ S.A. Spencer, J. Harris, R.H. Wheeler, et al. // *Head Neck*. – 2008. – V. 30. – P. 281–288.
- 156 Stevens K.R. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. / K.R. Stevens Jr, A. Britsch, W.T. Moss // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – V. 29. – P. 687–698.
- 157 Stewart B.W Defence of IARC monographs. / B.W. Stewart, H. Greim, D. Shuker, T. Kauppinen.// *Lancet*. – 2003. - Apr 12. – V. 361 (9365). –P. 1300.
- 158 Stoiber E.M. Regional cumulative maximum dose to the spinal cord in head-and-neck cancer: consideration for re-treatment. / E.M. Stoiber, M. Schwarz, J. Debus, et al. // *Radiother. Oncol.* – 2013. – V. 106. – P. 96–100.
- 159 Strojjan P. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate. / P. Strojjan, J. Corry, A. Eisbruch, et al. // *Head Neck*. – 2015. – V. 37 (1). – P. 134-150.
- 160 Stromberger C. Comparative treatment planning study on sequential vs. simultaneous integrated boost in head and neck cancer patients: Differences in dose distributions and potential implications for clinical practice. / C.

- Stromberger, P. Ghadjar, S Marnitz, et al. // *Strahlenther. Onkol.* - 2016. – Jan. – V. 192. - No1. – P.17-24.
- 161 Suarez C. Current treatment options for recurrent nasopharyngeal cancer. / C. Suarez, J.P. Rodrigo, A. Rinaldo et al. // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2010. – V. 267(12). – P. 1811–1824.
- 162 Suh J.D. Reirradiation after salvage surgery and microvascular free flap reconstruction for recurrent head and neck carcinoma. / J.D. Suh, B.P. Kim, E. Abemayor, et al. // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – V. 139. – P. 781–786.
- 163 Sulman E.P. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes./ E.P. Sulman, D.L. Schwartz, T.T. Le, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2009. – V.73. – P. 399–409.
- 164 Tanvetyanon T. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. / T. Tanvetyanon, T. Padhya, J. McCaffrey, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – V. 27. – P. 1983–1991.
- 165 Taussky D. Salvage surgery after radical accelerated radiotherapy with concomitant boost technique for head and neck carcinomas. / D. Taussky, P. Dulguerov, A.S. Allal. // *Head Neck.* – 2005. – V. 27. – P.182–186.
- 166 Teckie S. High-dose hypofractionated radiotherapy is effective and safe for tumors in the head-and-neck./ S. Teckie, B.H. Lok, S. Rao, et al. // *Oral Oncol.* – 2016. - Sep;60. – P. 74-80.
- 167 Temam S. Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. / S. Temam, V. Koka, G. Mamelle, et al. // *Head Neck.* – 2005. – V. 27. – P. 653–658.
- 168 Tercilla O.F. Reirradiation of head and neck neoplasms using twice-a-day scheduling. / J.F. Tercilla, R. Schmidt-Ullrich, D.E. Wazer // *Strahlenther. Onkol.* – 1993. – V. 169. – P. 285–290.

- 169 Tian Y.M. Long-term survival and late complications in intensity-modulated radiotherapy of locally recurrent T1-T2 nasopharyngeal carcinoma. / Y.M. Tian, Y. Guan, W.W. Xiao, et al. // *Head Neck*.- 2016.- V. 38(2). – P. 225–231
- 170 Tortochaux J. Randomized phase III trial (GORTEC 98-03) comparing reirradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma, treated with palliative intent. /J. Tortochaux, Y. Tao, E. Tournay, et al. // *Radiother. Oncol.* – 2011. – V. 100. – P. 70–75.
- 171 Trotti A. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. / A. Trotti, S.M. Bentzen // *Journal of Clinical Oncology*.-2004.-Vol. 22.-P.19-22.
- 172 Unger K.R. Fractionated stereotactic radiosurgery for reirradiation of head-and-neck cancer. / K.R. Unger, C.E. Lominska, J.F. Deeken, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – V. 77. – P. 1411–1419.
- 173 Vargo J.A. Prospective evaluation of patientreported quality-of-life outcomes following SBRT6cetuximab for locally-recurrent, previously-irradiated head and neck cancer. / J.A. Vargo, D.E. Heron, R.L. Ferris, et al. // *Radiother. Oncol.* – 2012. – V. 104. – P. 91–95.
- 174 Vermorken J.B. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. / J.B. Vermorken, R. Mesia, F. Rivera, et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2008. – V. 359. – P. 1116–1127.
- 175 Vormittag L. Reirradiation combined with capecitabine in locally recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. A prospective phase II trial. / L. Vormittag, C. Lemaire, D. Radonjic, et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 2012. – V. 188. – P. 235-242.

- 176 Wang C.C. Reirradiation of laryngeal carcinoma—techniques and results. / C.C. Wang, J. Mc Intyre // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. - V. 26. – P. 783–785.
- 177 Wang K. Target delineation in stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer: a retrospective analysis of the impact of margins and automated PET-CT segmentation. / K. Wang, D.E. Heron, D.A. Clump, et al.// *Radiother. Oncol.* - 2013. – V. 106. – P. 90–95.
- 178 Wang Z.H. Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: a randomized study. / Z.N. Wang, S.Z. Zhang, Z.Y. Zhang ZY, et al. // *Laryngoscope.* – 2012. – V. 122. – P. 291–298.
- 179 Watkins J.M. Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers. / J.M. Watkins, K.S. Shirai, A.E. Wahlquist, et al. // *Head Neck.* – 2009. – V. 31. – P. 493–502.
- 180 Wax M.K. Management of the N0 neck during salvage laryngectomy. / M.K. Wax, B.J. Touma // *Laryngoscope.* – 1999. – V. 109. – P. 4–7.
- 181 Wong L.Y. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. / L.Y. Wong, W.I. Wei, L.K. Lam, A.P. Yuen. // *Head Neck.* – 2003. – V. 25. – P. 953–959.
- 182 Wong S.J. Retreatment of recurrent head and neck cancer in a previously irradiated field. / S.J. Wong, J. Bourhis, C.J. Lange. // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2012. – V. 22. – P. 214–219.
- 183 Xiao W. Prognostic significance of tumor volume in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity-modulated radiotherapy. /W. Xiao, S. Liu, Y. Tian. // *PLoS One.* 2015. – V. 10(4). - e0125351.

- 184 Yamazaki H. Comparison of re-irradiation outcomes for charged particle radiotherapy and robotic stereotactic radiotherapy using CyberKnife for recurrent head and neck cancers: a multi-institutional matched-cohort analysis. / H. Yamazaki, Y. Demizu, T. Okimoto, et al. // *Anticancer Res.* – 2016. - Oct;36(10) – P. 5507-5514.
- 185 Yamazaki H. Reirradiation of head and neck cancer focusing on hypofractionated stereotactic body radiation therapy./ H.Yamazaki, N. Kodani, M. Ogita, et al. // *Radiat. Oncol.* – 2011. – V. 6. – P. 98.
- 186 Yao M. Elective neck dissection during salvage laryngectomy. / M. Yao, J.C. Roebuck, F.C. Holsinger, J.N. Myers // *Am. J. Otolaryngol.* – 2005. – V. 26. – P. 388–392.
- 187 Yirmibesoglu E. Incidence of subclinical nodal disease at the time of salvage surgery for locally recurrent head and neck cancer initially treated with definitive radiation therapy./ E. Yirmibesoglu, D. Fried, C. Shores, et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2013. – P. 36. – V. 475–480.
- 188 Yu Y.H. A model to predict the risk of lethal nasopharyngeal necrosis after re-irradiation with intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients. / Y.H. Yu, W.X. Xia, J.L. Shi et al. // *Chin. J. Cancer.* - 2016. – V. 35. –P. 59.
- 189 Zafereo M.E. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx./ M.E. Zafereo, M.M. Hanasono, D.I. Rosenthal,et al. // *Cancer.* – 2009. – V. 115. – P. 5723–5733.
- 190 Zimmermann M. PET-CT guided SIB-IMRT combined with concurrent 5-FU/MMC for the treatment of anal cancer./ M. Zimmermann, J. Beer, S. // *Acta Oncol.* – 2017. - May 30. - [Epub ahead of print].

- 191 Zwicker F. Reirradiation with intensitymodulated radiotherapy in recurrent head and neck cancer. / F. Zwicker, F. Roeder, H. Hauswald et al. //Head Neck. – 2011. – V. 33. – P. 1695–1702.
- 192 Zygogianni A. Reirradiation in head and neck cases using IMRT technique: a retrospective study with toxicity and survival report. / A. Zygogianni, G. Kyrgias, J. Kouvaris, et al. //Head Neck Oncol. – 2012. – V. 4. – P. 78.