

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

УДК 616.5-006.04-031:611.91/.93-08

**ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА
ГОЛОВЫ И ШЕИ**¹*В. П. Сокурено, ²А. В. Михайлов, ^{2,3,4}Н. А. Воробьев, ²Г. И. Андреев*¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия²Международный институт биологических систем им. Сергея Березина, Санкт-Петербург, Россия³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия**POSSIBILITIES OF RE-IRRADIATION IN PATIENTS WITH
RECURRENT SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND
NECK**¹*V. P. Sokurenko, ²A. V. Mikhailov, ^{2,3,4}N. A. Vorobyov, ²G. I. Andreev*¹Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia²Dr. Berezin's Diagnostic and Treatment Center International Institute of Biological Systems,
St. Petersburg, Russia³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia⁴North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Локарегионарный рецидив является наиболее частой причиной гибели больных ПРГШ. Четкие рекомендации относительно объемов облучения, суммарных доз и сроков повторного лучевого лечения этих пациентов на сегодняшний день отсутствуют. Повторное облучение проведено 20 пациентам с рецидивом ПРГШ. Медиана времени между курсами ЛТ составила 37 мес. Объемы облучения и предписание суммарных очаговых доз (СОД) формировались следующим образом: первичный очаг (GTV+0,5–1,0 см CTV+0,3 см PTV) — СОД экв. 70 Гр; лимфатические узлы шеи высокого риска (CTV+0,5 см PTV) — СОД экв. 60 Гр; лимфоузлы шеи низкого риска (CTV+0,5 см PTV) — СОД экв. 51 Гр. Разовые дозы составили 2,12–2,23 Гр, 2,0 Гр и 1,7–1,8 Гр соответственно. Оконтуривание GTV первичной опухоли проводилось по данным КТ, МРТ и ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ, выполненных в лечебном положении пациента. При дозиметрическом планировании использовалась IMRT и VMAT в режиме одновременно интегрированного буста (SIB). Ежедневная погрешность укладки составила 3 мм в области регионарных лимфоузлов, 1 мм в области критических структур ЦНС (зрительные нервы и их перекрест, ствол мозга, спинной мозг). Без перерыва курс облучения удалось провести 19 больным. Местные лучевые реакции проявлялись в виде мукозита и дерматита II степени. Одному пациенту потребовался перерыв на 7 дней в связи мукозитом III степени. Продолжительность ранних лучевых реакций не отличалась от таковых при первичном облучении. Медиана наблюдения за больными составила 11 мес. Общая однолетняя выживаемость с момента повторного облучения — 48%. Использование методики IMRT и VMAT с одновременно интегрированным бустом позволяет подвести радикальные СОД при удовлетворительной переносимости лечения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, голова и шея, лучевая терапия, рецидив, повторное облучение.

Locoregional recurrence is the most frequent cause of death of patients with SCCHN. At present day clear guidance on the irradiation volume, total dose and timing of radiation re-treatment of these patients are missing. 20 patients with histologically confirmed locoregional recurrence of HNSCC, received reirradiation. Median time after primary radiotherapy course was 37 months. The treatment volumes and total doses were formed as follows: GTV (primary lesion and involved lymph nodes, delineated on CT, MRI and ¹⁸F-FDG PET-CT)+CTV (0,5–1,0 cm) + PTV (0,3–0,5 cm) was treated to the total dose equivalent to 66–70 Gy of conventional fractionation, the upper neck (if indicated, levels I–III+PTV 0,5 cm) to 60 Gy, the lower neck (if indicated, levels IV–V+PTV 0,5 cm) — equivalent to 50 Gy. Single doses to these volumes were 2,14–2,21 Gy, 2,0 Gy and 1,8 Gy, respectively. Treatment was planned using IMRT and

VMAT techniques with SIB (Simultaneously Integrated Boost). Daily positioning inaccuracy was less than 3 mm at lymph nodes PTV and less than 1 mm in OARs of CNS and optic pathways. 19 of 20 patients received full course of radiation therapy without a break. Radiation toxicity manifested with grade 2 oral and pharyngeal mucositis and grade 2 radiation epidermitis. Relief time of radiation mucositis and dermatitis was the same to primary radiotherapy course. Oneyear OS was 48%. Using technique of SIB with IMRT and VMAT during curative reirradiation of recurrent HNSCC is available with maintaining satisfactory tolerability.

Key words: recurrent squamous cell carcinoma, radiotherapy, reirradiation, head and neck.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2017-1-82-87>

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 мес до 5 лет, в зависимости от проведенного первичного лечения составляет 50–70% [1]. Как правило, у пациентов с рецидивом в анамнезе интенсивное радикальное лечение опухоли, включающее оперативное вмешательство, радиотерапию с химиотерапией или без нее.

У пациентов с резектабельными рецидивами и удовлетворительным соматическим состоянием хирургическое лечение наиболее эффективно. При этом его эффективность коррелирует со стадией рецидивного процесса. Хирургическое лечение рецидива может обеспечивать 36% двухлетнюю безрецидивную и 36% пятилетнюю общую выживаемость [2]. По данным мета-анализа (2011), включающего 32 исследования (1080 больных), показатели общей пятилетней выживаемости достигают 39% [1]. По результатам проспективного многоцентрового исследования III фазы (2008) двухлетний локальный контроль после хирургического вмешательства по поводу рецидива составил 20%, а добавление адъювантной химиолучевой терапии — 55% [3]. Лекарственное лечение (химиотерапия, таргетная терапия) обеспечивает медиану безрецидивной и общей выживаемости всего в 5,6 и 10,1 мес соответственно (цисплатин, 5-фторурацил и цетуксимаб) [4].

Повторное облучение с использованием модуляции по интенсивности (IMRT) представляется более эффективным способом лечения пациентов с рецидивом ПРГШ в сравнении с конвенциональными методиками лучевой терапии (ЛТ), однако вопрос вероятности развития лучевых повреждений остается до конца не решенным [5]. В большинстве исследований, посвященных повторному облучению, профиль острой лучевой токсичности соответствовал таковому при первичном облучении либо характеризовался меньшей выраженностью ранних лучевых реакций из-за меньших объемов облучения при повторном курсе ЛТ. Гематологическая токсичность преимущественно зависела от системного компонента повторного лечения, предшествующее первичное лечение не влияло на ее выраженность [6].

Толерантность нормальных тканей к повторному облучению по критерию возникновения поздних

лучевых повреждений к настоящему времени недостаточно изучена. К данным осложнениям можно отнести повреждение спинного мозга, профузное кровотечение из сонной артерии, дисфагию, фиброз и некроз мягких тканей в области облучения [7]. Необходимость в максимальном снижении дозы на нормальные ткани очевидна. Так, в когорте из 103 больных с рецидивами ПРГШ, пролеченных в 1998–2008 гг., поздние лучевые повреждения 3–4 степени наблюдались почти у половины пациентов (47,5%) [8]. В исследовании J. Kharofa (2012) показана большая частота поздних лучевых повреждений в группе 3D-конформной ЛТ в сравнении с IMRT — 44% и 7% соответственно ($p < 0,05$) [9].

Основной сложностью в планировании повторной ЛТ является оптимальный выбор клинического объема облучения (CTV), а также оценка необходимости облучения непораженных лимфоузлов. В исследованиях 2002–2012 гг. было показано, что CTV должен включать GTV или ложе опухоли без отступа или с минимальным отступом в пределах 5 мм в окружающие нормальные ткани, при этом важное значение имеет качественное определение границы опухоль/нормальная ткань с применением современных методов визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ) [10]. В исследовании Wang и соавт. (2013) представлены результаты стереотаксического облучения без использования отступов от CTV [11]. При планировании облучения без использования ПЭТ-КТ краевые рецидивы возникли в 57% случаев, а при его использовании — в 35%. После ретроспективного добавления 5 мм отступа к GTV среднее покрытие рецидивной опухоли возросло с 11,7% (GTV+0 мм) до 48,2% (GTV + 5 мм) при планировании без ПЭТ-КТ. При использовании ПЭТ-КТ эти показатели были равны 45% до 93,6% соответственно. Авторы пришли к заключению, что использование ПЭТ-КТ при определении GTV и добавление отступа на CTV в пределах 5 мм позволяет снизить риск развития рецидива, но может привести к повышению токсичности.

Не менее важной задачей является определение вторичного поражения регионарных лимфоузлов. Вероятность получения ложноотрицательного результата КТ с контрастным усилением при стадировании рецидивного процесса у больных с ранее облученными лимфатическими узлами в дозе более 40 Гр составляет более 94% [12]. Кроме того, по данным лимфосцинтиграфии, проводимой

с целью выявления сторожевого лимфоузла при ранних раках полости рта, у 67% ранее облученных пациентов выявлялся нетипичный лимфоотток [13].

Для уточнения целевого объема мишени при планировании повторного облучения высокоинформативно использование ПЭТ-КТ с целью обеспечения повышения дозы к наиболее метаболически активным зонам [14]. Кроме того, ПЭТ-КТ также может быть использована для мониторинга ответа опухоли на облучение. В настоящее время активно разрабатываются (*in vitro*, доклинические и клинические исследования) и шире используются трейсеры гипоксии, разработанные для поиска гипоксических (резистентных) к лучевой терапии зон, которые могут быть ориентированы к дополнительному бусту (^{64}Cu -ATSM, ^{18}F -фтормизонидазол и др.) [15–17]. Независимо от используемого РФП, определение области его гиперфиксации имеет важное значение для планирования ЛТ. Появление мультимодальных комбинированных ПЭТ-КТ сканеров стало конструктивным прорывом в использовании изображений ПЭТ-КТ в области планирования лучевой терапии [18, 19].

Известно, что возобновление роста опухоли при рецидиве происходит вследствие репопуляции радиорезистентных клоногенных клеток, переживших первый курс радиотерапии, в связи с чем ожидается более низкий эффект повторного облучения. В связи с этим оправдано подведение высоких суммарных доз, однако повторный курс облучения должен базироваться на компромиссе между эффективностью и тяжестью побочных эффектов. На принятие решения о суммарной дозе, подводимой при повторном облучении, оказывают влияние такие факторы, как объем облучаемых тканей (GTV с отступами, соседние зоны лимфооттока), уровень точности подведения дозы и выбранная методика облучения, а также период времени, прошедший с момента первого курса лучевой терапии. По данным литературы, минимальная суммарная доза, обеспечивающая эффективность повторной ЛТ составляет 60 Гр [6].

Опыт, накопленный при первичной ЛТ больных ПРГШ, предполагает эффективность режимов гиперфракционирования в отношении профилактики поздних лучевых повреждений нормальных тканей, граничащих с облучаемым объемом. При лечении рецидивов у больных ПРГШ, ранее получавших ЛТ, довольно высокая разовая доза (1,5 Гр дважды в день) в режиме «неделя через неделю» была апробирована RTOG, а также другими исследовательскими группами [20, 21]. При этом преимуществ данного режима в плане эффективности и переносимости в сравнении с ежедневным гиперфракционированием или облучением в режиме обычного фракционирования дозы (1,8–2,0 Гр за фракцию) выявлено не было [6].

При принятии решения о повторном облучении решающее значение имеет правильный отбор пациентов во избежание неоправданных осложнений у пациентов с короткой ожидаемой продолжительностью

жизни. Так, в 2011 г. К. S. Choe и соавт. [22] сообщили о результатах лечения 166 пациентов с рецидивным или вторым ПРГШ, получавших повторное облучение. 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 мес (HR 0,64; $p=0,259$). Общая выживаемость значительно различалась между группами риска ($p<0,0001$), достигая 30% к 5 годам (оценка по методу Каплана–Мейера) в группе с минимальным риском. Пациенты с неблагоприятным прогнозом погибали значительно раньше.

Детальный анализ прогностических факторов, определяющих выживаемость, включая коморбидность и предсуществовавшую недостаточность органов и систем, был проведен и Т. Tanvetyanop и соавт. (2009) в группе из 103 пациентов с ПРГШ, получивших повторное облучение в период с 1998 по 2008 г. [8]. Коморбидность оценивалась по индексу Charlson и шкале ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation-27), где дисфункция органов определялась как зависимость от гастростомы или назогастрального зонда, трахеостомы либо как дефект мягких тканей. Помимо факторов, специфичных для заболевания (промежуток времени между курсами облучения, гТ-стадия, остаток опухоли после операции) и факторов, связанных с лечением (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 пациентов с длительной выживаемостью не наблюдалось (медиана выживаемости 5,5 мес против 59,6 мес у пациентов без наличия обоих предиктивных факторов). На основе предиктивных факторов была построена номограмма, позволяющая оценить риск смерти у пациентов в течение 24 мес с момента повторного облучения. Предсказанные по данной номограмме и наблюдаемые исходы хорошо согласовывались между собой, показывая низкую вероятность выживания в течение 2 лет после повторного облучения у большинства пациентов с органной дисфункцией, коморбидным состоянием и местнораспространенным рецидивом. Данная номограмма была успешно протестирована в группе из 28 пациентов, наблюдаемых N. Shikama и соавт. [23]. На основании данных исследований можно заключить, что только больные с клинически незначимыми коморбидными состояниями и проявлениями токсичности после первичного лечения могут рассматриваться в качестве кандидатов для повторного лучевого лечения. Необходимо учитывать наличие изолированного рецидива в шейных лимфоузлах,

размер опухоли и период времени после первого облучения [8]. Для пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами и не подходящих для повторного хирургического вмешательства или лучевой/химиолучевой терапии остаются паллиативная химиотерапия и симптоматическое лечение.

Следует отметить, что накопленные знания по повторному облучению основаны в основном на ретроспективных исследованиях, в которых проанализированы достаточно гетерогенные по объемам облучения и методам планирования группы пациентов. Подавляющее большинство ретроспективных исследований охватывают эпоху двухмерного планирования и реализации облучения на архаичных радиотерапевтических установках, в связи с чем вопрос возможностей повторной ЛТ с использованием современных методов планирования и подведения дозы является недостаточно изученным. Кроме того, встречается крайне мало данных об ускоренных курсах облучения за счет применения метода интегрированного буста (Simultaneously Integrated Boost — SIB) при повторной ЛТ больных с рецидивами ПРГШ. Использование данного метода может повысить эффективность лечения за счет уменьшения влияния феномена репопуляции опухоли.

В период с 2013 по 2015 г. в ЛДЦ МИБС и ФГБУ РНЦРХТ повторное облучение проведено 20 пациентам в возрасте от 27 до 79 лет (медиана 67 лет) с верифицированным локорегионарным рецидивом ПРГШ.

Цель: изучить возможности повторного конформного облучения в высоких дозах с применением методик IMRT и VMAT в режиме интегрированного буста и с использованием ПЭТ для определения объемов облучения в лечении больных с рецидивами ПРГШ.

Первичное лечение всех пациентов до возникновения рецидива включало химиолучевое лечение с применением конвенциональной (17 больных) и конформной ЛТ (3 пациентов) в дозах от 54 до 66 Гр. Медиана времени до рецидива составила 47 мес, медиана времени между курсами облучения — 52 мес (от 25 до 225 мес).

Сведения о локализации рецидивной опухоли представлены в таблице.

Двум пациентам с рецидивами рака гортани повторная ЛТ была проведена после оперативного вмешательства (ларингэктомия) в суммарной дозе 60 Гр на ложе удаленной гортани и на шейные лимфатические узлы высокого риска метастатического поражения; 50 Гр на лимфатические узлы низкого риска. В зависимости от коморбидного фона и ранее проведенного лечения, часть пациентов (4 человека) получили радикальное химиолучевое лечение (монокимиотерапия цисплатином в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели).

Объемы облучения и предписание суммарных очаговых доз (СОД) формировались следующим образом: первичный очаг (GTV+0,5–1,0 см CTV+PTV 0,3 см) — СОД экв. 70 Гр; лимфоузлы

шеи высокого риска (CTV+PTV 0,5 см) — СОД 60 Гр; лимфоузлы шеи низкого риска (CTV+PTV 0,5 см) — СОД экв. 51 Гр. Разовые дозы составили 2,12–2,23 Гр; 2,0 Гр и 1,7–1,8 Гр соответственно. Оконтуривание GTV первичной опухоли проводилось по данным КТ, МРТ и ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ, выполненных в лечебном положении пациента.

Облучение проводилось на установках Varian CLINAC 2100 и VarianTrueBeam Stx один раз в сутки, пять дней в неделю. Продолжительность курса составляла 6 недель (30 фракций). При дозиметрическом планировании использовалась модулированная по интенсивности ЛТ (IMRT) и объемно-модулированная ротационная терапия (VMAT) в режиме одновременно интегрированного буста (SIB) (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 лимфатических узлов и не более 1 мм в области критических структур ЦНС (зрительные нервы и их перекрест, ствол мозга, спинной мозг).

Таблица

Локализация рецидивной опухоли

Локализация рецидива	Число больных, абс.
Околоносовые пазухи	5
Ротоглотка	7
Нижний отдел глотки	4
Гортань (локальный рецидив)	3
Гортань (регионарный рецидив)	1
Всего	20

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением методик непараметрической статистики, оценка выживаемости выполнялась по методу Каплана–Мейера.

Результаты и их обсуждение. Без перерыва курс облучения удалось провести у 19 из 20 больных. Лучевые реакции не препятствовали проведению лечения и проявлялись в виде мукозита полости рта и глотки и лучевого дерматита II степени. У одного пациента потребовался перерыв в лечении на 7 дней после 25 фракций облучения из-за развития мукозита полости рта и глотки III степени. Разрешение ранних лучевых реакций по срокам не отличалось от таковых при первичном облучении.

У 1 больного впоследствии развилась ксеростомия I степени (опухоль ротоглотки, располагавшаяся на уровне околоушных слюнных желез), у 2 — хро-

нический атрофический синусит (рецидивы в решетчатом лабиринте и верхнечелюстной пазухе).

У 16 пациентов, получивших повторное облучение в дозе более 60 Гр, при первом контрольном обследовании (КТ, МРТ и ЛОР-осмотр) через 1 месяц после окончания лечения отмечен частичный регресс опухоли, у 4 — стабилизация процесса.

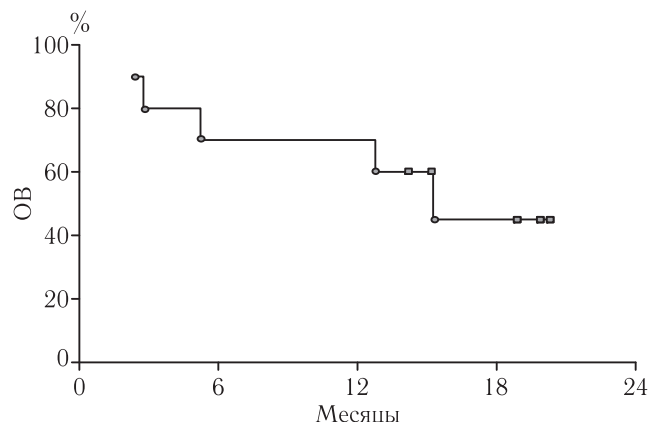


Рис. 1. Общая выживаемость после установления рецидива

Медиана времени наблюдения пациентов составила 11 мес (от 2 до 20). Показатель общей однолетней выживаемости с момента диагностики рецидива составил 70% (рис. 1), с момента повторной ЛТ — 48% (рис. 2).

Причинами смерти двух больных явилось прогрессирование заболевания с отдаленным метастазированием (легкие, кости); два пациента погибли

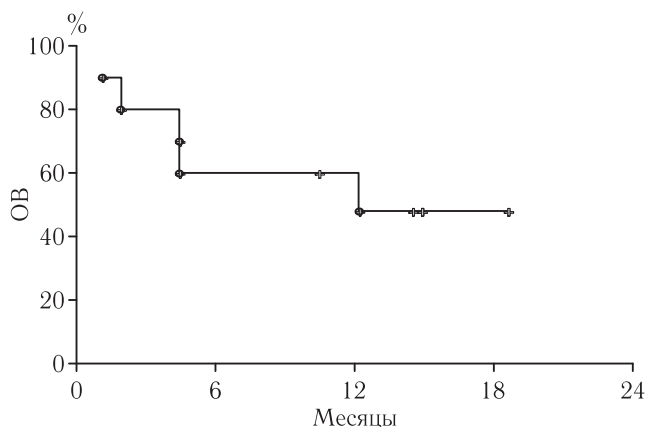


Рис. 2. Общая выживаемость после повторной лучевой терапии

от осложнений, связанных с осложнениями заболевания (пациенты старческого возраста, у которых после завершения лучевого лечения развилась дисфагия 3 степени и последующие гнойно-септические осложнения).

Вывод. Использование методики IMRT и VMAT с одновременно интегрированным бустом позволяет подвести радикальные СОД с сохранением удовлетворительной переносимости лечения. Достигнутые непосредственные результаты повторного облучения в плане локального контроля являются обнадеживающими, однако наблюдавшиеся фатальные осложнения предполагают более тщательный отбор пациентов с учетом факторов риска (общее состояние и коморбидный фон).

ЛИТЕРАТУРА

1. Blanchard P., Baujat B., Holostenco V. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site // *Radiother. Oncol.* — 2011. — Vol. 100. — P. 33–40.
2. Goodwin W. J. Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? // *Laryngoscope.* — 2000. — Vol. 110, Suppl. 93. — P. 1–18.
3. Janot F., de Raucourt D., Benhamou E. et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 5518–5523.
4. Vermorken J. B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1116–1127.
5. Duprez F., Madani I., Bonte K. et al. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory // *Radiother. Oncol.* — 2009. — Vol. 93. — P. 563–569.
6. Stojan P., Corry J., Eisbruch A. et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate // *Head Neck.* — 2015. — Vol. 37 (1). — P. 134–150.
7. Choe K. S., Haraf D. J., Solanki A. et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation // *Cancer.* — 2011. — Vol. 117. — P. 4671–4678.
8. Tanvetyanon T., Padhya T., McCaffrey J. et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1983–1991.
9. Kharofa J., Choong N., Wang D. et al. Continuous-course reirradiation with concurrent carboplatin and paclitaxel for locally recurrent, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head-and-neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol. 83. — P. 690–695.
10. Daisne J. F., Duprez T., Weynand B. et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen // *Radiology.* — 2004. — Vol. 233. — P. 93–100.
11. Wang K., Heron D. E., Clump D. A. et al. 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 // *Radiother. Oncol.* — 2013. — Vol. 106. — P. 90–95.
12. Hamoir M., Ferlito A., Schmitz S. et al. The role of neck dissection in the setting of chemoradiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma with advanced neck disease // *Oral. Oncol.* — 2012. — Vol. 48. — P. 203–210.
13. Flach G. B., Broglie M. A., van Schie A. et al. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in the previously treated neck // *Oral Oncol.* — 2012. — Vol. 48. — P. 85–89.
14. Li J., Xiao Y. Application of FDG-PET/CT in radiation oncology // *Frontiers in Oncology.* — 2013. — Vol. 3. — P. 1–6.

15. Clausen M. M. Dose escalation to high-risk sub-volumes based on non-invasive imaging of hypoxia and glycolytic activity in canine solid tumors: a feasibility study // *Radiation Oncology*.— 2013.— Vol. 8, article 262.— 9 p.
16. Allen B. J., Bezak E., Marcu L. G. Quo Vadis radiotherapy? Technological advances and the rising problems in cancer management // *BioMed Research International*.— 2013.— Vol. 2013.— Article ID 749203.— 9 p.
17. Chandrasekaran S. ¹⁸F-fluorothymidine-pet imaging of glioblastoma multiforme: effects of radiation therapy on radiotracer uptake and molecular biomarker patterns // *The Scientific World Journal*.— 2013.— Vol. 2013.— Article ID 796029.— 12 p.
18. Beyer T., Townsend D. W., Brun T. et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology // *Journal of Nuclear Medicine*.— 2000.— Vol. 41, № 8.— P. 1369–1379.
19. Thorwarth D., Geets X., Pausco M. Physical radiotherapy treatment planning based on functional PET/CT data // *Radiotherapy and Oncology*.— 2010.— Vol. 96, № 3.— P. 317–324.
20. Spencer S. A., Harris J., Wheeler R. H. et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // *Head Neck*.— 2008.— Vol. 30.— P. 281–288.
21. Watkins J. M., Shirai K. S., Wahlquist A. E. et al. Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers // *Head Neck*.— 2009.— Vol. 31.— P. 493–502.
22. Choe K. S., Haraf D. J., Solanki A. et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation // *Cancer*.— 2011.— Vol. 117.— P. 4671–4678.
23. Shikama N., Kumazaki Y., Tsukamoto N. et al. Validation of nomogram-based prediction of survival probability after salvage reirradiation of head and neck cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.*— 2013.— Vol. 43.— P. 154–160.

REFERENCES

1. Blanchard P., Baujat B., Holostenco V. et al., *Radiother. Oncol.*, 2011, vol. 100, pp. 33–40.
2. Goodwin W. J. Jr., *Laryngoscope*, 2000, vol. 110, Suppl. 93, pp. 1–18.
3. Janot F., de Raucourt D., Benhamou E. et al., *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 26, pp. 5518–5523.
4. Vermorken J. V., Mesia R., Rivera F. et al., *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, pp. 1116–1127.
5. Duprez F., Madani I., Bonte K. et al., *Radiother. Oncol.*, 2009, vol. 93, pp. 563–569.
6. Stojan P., Corry J., Eisbruch A. et al., *Head Neck*, 2015, vol. 37 (1), pp. 134–150.
7. Choe K. S., Haraf D. J., Solanki A. et al., *Cancer*, 2011, vol. 117, pp. 4671–4678.
8. Tanvetyanon T., Padhya T., McCaffrey J. et al., *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 27, pp. 1983–1991.
9. Kharofa J., Choong N., Wang D. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, vol. 83, pp. 690–695.
10. Daisne J. F., Duprez T., Weynand B. et al., *Radiology*, 2004, vol. 233, pp. 93–100.
11. Wang K., Heron D. E., Clump D. A. et al., *Radiother. Oncol.*, 2013, vol. 106, pp. 90–95.
12. Hamoir M., Ferlito A., Schmitz S. et al., *Oral. Oncol.*, 2012, vol. 48, pp. 203–210.
13. Flach G. V., Broglie M. A., van Schie A. et al., *Oral Oncol.*, 2012, vol. 48, pp. 85–89.
14. Li J., Xiao Y., *Frontiers in Oncology*, 2013, vol. 3, pp. 1–6.
15. Clausen M. M., *Radiation Oncology*, 2013, vol. 8, article 262, 9 p.
16. Allen B. J., Bezak E., Marcu L. G., *BioMed. Research International*, 2013, vol. 2013, Article ID 749203, 9 p.
17. Chandrasekaran S., *The Scientific World Journal*, 2013, vol. 2013, Article ID 796029, 12 p.
18. Beyer T., Townsend D. W., Brun T. et al., *Journal of Nuclear Medicine*, 2000, vol. 41, No. 8, pp. 1369–1379.
19. Thorwarth D., Geets X., Pausco M., *Radiotherapy and Oncology*, 2010, vol. 96, No. 3, pp. 317–324.
20. Spencer S. A., Harris J., Wheeler R. H. et al., *Head Neck*, 2008, vol. 30, pp. 281–288.
21. Watkins J. M., Shirai K. S., Wahlquist A. E. et al., *Head Neck*, 2009, vol. 31, pp. 493–502.
22. Choe K. S., Haraf D. J., Solanki A. et al., *Cancer*, 2011, vol. 117, pp. 4671–4678.
23. Shikama N., Kumazaki Y., Tsukamoto N. et al., *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2013, vol. 43, pp. 154–160.

Поступила в редакцию: 7.09.2016 г.

Контакт: Михайлов Алексей Валерьевич, mkhlv.alexey@gmail.com

Сведения об авторах:

Сокуренок Валентина Петровна — ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, заведующая радиологическим отделением, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, e-mail: valentinassokurenko@yandex.ru;
Михайлов Алексей Валерьевич — врач отделения лучевой терапии, ООО «ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина», Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43, e-mail: mkhlv.alexey@gmail.com;
Воробьев Николай Андреевич — заведующий отделением лучевой терапии, ООО «ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина», Санкт-Петербургский государственный университет, ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, доцент кафедры онкологии, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43, e-mail: vorobyovofficial@gmail.com;
Андреев Георгий Ильич — ООО «ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина», начальник отдела медицинской физики, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43, e-mail: andreev@ldc.ru.