

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Ю.Д. Удалов¹, А.В. Незвецкий¹, Л.А. Данилова¹, В.А. Киселев¹, Л.О. Коваленко¹, И.В. Козлова^{1,2}, С.Е. Гриценко¹

¹ Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии ФМБА России; Россия, 433507, Димитровград, ул. Курчатова, д. 5в

² Ульяновский государственный университет; Россия, 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

Контакты: Незвецкий Алексей Владимирович, nezvetskijav@fvcmrmba.ru

Реферат

Цель: Оценить степень выраженности ранних лучевых реакций и первые результаты лечения методом протонной терапии пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи.

Материал и методы: С января 2019 г. по март 2022 г. протонную терапию на протонно-циклотронном комплексе ProteusPlus235 получили более 1400 пациентов. Поиск пациентов осуществлялся в базе данных пациентов, получивших протонную терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России. В исследование включены 62 пациента с подтвержденным плоскоклеточным раком. Критерий показаний к включению: проведение протонной терапии в режиме пятидневного фракционирования с РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на зоны локорегионарного лимфатического коллектора и СОД 60–70 Гр на область первичного опухолевого очага и зон высокого риска, возрастная группа от 18 до 78 лет. В соответствии с классификацией МКБ10 — 35 пациентов имели диагноз C00–C14 «Злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки» (56,4 %), 27 пациентов C30–C32 «Злокачественные новообразования верхних органов дыхания» (43,5 %).

Результаты: Оценка отдаленных результатов лечения и степени выраженности лучевых осложнений нуждается в системном и единообразном подходе и является предметом дальнейших исследований, наряду с разработкой оптимальных моделей пациентов для лечения методом протонной терапии тонким сканирующим пучком.

Заключение: Протонная самостоятельная лучевая и химиолучевая терапия продемонстрировали тенденции к снижению или сопоставимую частоту и выраженность лучевых реакций по сравнению с конвенциональной фотонной терапией. В связи с этим решение о выборе метода лечения должно быть основано на оценке клинической эффективности, безрецидивной и бессобытийной выживаемости, что является предметом дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: протонная терапия, плоскоклеточный рак, голова и шея, химиолучевая терапия

Для цитирования: Удалов Ю.Д., Незвецкий А.В., Л.А. Данилова, Киселев В.А., Коваленко Л.О., Козлова И.В., Гриценко С.Е. Анализ результатов протонной лучевой терапии пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(3):9-17.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-9-17

Введение

Проблема эффективности и переносимости лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи является одной из актуальных проблем онкологии и лучевой терапии. Злокачественные опухоли головы и шеи в общей структуре онкологических заболеваний составляют 18–20 %. Плоскоклеточный рак составляет до 80 % всех злокачественных новообразований головы и шеи в структуре данной патологии.

Отмечается тенденция к омоложению потока пациентов и значительная местная распространенность опухолевого процесса, которая на момент начала специального лечения регистрируется у более 60 % больных. Из числа выявленных новообразований в Российской Федерации в 2009–2019 гг. не подлежали радикальному хирургическому лечению пациенты III–IV стадии, среди которых заболевания глотки составили 49,7 %, ротовой полости — 34,4 % [1]. Своевременное выявление и начало терапии пациентов ос-

ложнилось пандемией новой коронавирусной инфекции, что укрепило в тактике тренд на снижение токсичности проводимого противоопухолевого лечения при сохранении наибольшего лечебного потенциала [2].

Снижение частоты и выраженности лучевых реакций достигается за счет точного определения объема мишени, выбора оптимального режима фракционирования, разовой (РОД) и суммарной дозы (СОД), что в дальнейшем приводит к уменьшению дозы ионизирующего излучения на органы риска и обеспечивает сохранение функциональных резервов для успешного проведения лекарственной терапии как во время лучевой терапии, так и после [3].

Материал и методы

С января 2019 г. по март 2022 г. протонную лучевую терапию на протонно-циклотронном комплексе ProteusPlus235 получили более 1400 пациентов. Их поиск осуществлялся в базе данных пациентов, получивших протонную лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России [4]. В исследование были включены 62 пациента с подтвержденным плоскоклеточным раком головы и шеи, объединяющей моделью стало: проведение протонной терапии в режиме пятидневного фракционирования с РОД 2 Гр, СОД 50 Гр на зоны локорегионарного лимфатического коллектора и СОД 60–70 Гр на область первичного опухолевого очага и зон высокого риска. Возрастная группа от 18 до 78 лет, средний возраст составляет 58,4 года (от 19 до 85 лет, медиана составила 59,5 лет). Пациентов женского пола — 16 чел., мужского — 46 чел. В соответствии с классификацией МКБ10 — 35 пациентов имели диагноз C00–C14 «Злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки» (56,4 %), 27 пациентов C30–C32 «Злокачественные новообразования верхних органов дыхания» (43,5 %).

Распределение по стадиям процесса составило: I — 2 чел. (3,22 %), II — 8 чел. (12,9 %), III — 19 чел. (30,6 %), IV — 33 чел. (53,2 %). Шесть пациентов имели подтвержденный HPV+, четыре — отрицательный HPV, остальные пациенты не имели данных о HPV.

Курение продолжали 10 чел. (16 %), все пациенты мужского пола. Вирусный гепатит C обнаружен у 2 чел. (3,2 %).

Индукционная лекарственная терапия по схеме DCF (доцетаксел-цисплатин-фторурацил цикл 21 день) проведена 21 пациенту, а в режиме паклитаксел + карбоплатин — проведена 3 пациентам.

Одновременную химиолучевую терапию получали 35 пациентов (56,5 % от общего числа пациентов). В качестве химиотерапевтических агентов были использованы: у 18 пациентов — еженедельное введение цисплатина по 100 мг/м² в 1, 22 и 43-й дни ЛТ (51,4 %); еженедельное введение карбоплатина с AUC 1,5 получили 17 пациентов (48,5 %). Самостоятельную протонную терапию получили 27 пациентов (43,5 % от общего числа пациентов) (табл. 1).

Дозиметрическое планирование протонной терапии проводилось с использованием системы планирования XIO для лечения на аппарате ProteusPlus235 по методике Pencil Beam Scanning (PBS).

Точечное сканирование узким пучком протонов (PBS) подразумевает подведение необходимой дозы ионизирующего излучения в заданную координату, отключение пучка, перемещение в следующее положение, включение пучка, а затем облучение этого места. Фактическая доставленная доза контролируется системой управления, которая проверяет доставляемую дозу с помощью резервных датчиков, доставленный заряд и время, которое пучок проводит в каждой области поля, чтобы измерить и проконтролировать положение, заряд и скорость сканирования.

Одним из преимуществ конструкции PBS среди прочих является тот факт, что рассеянное излучение от первичного пучка и образование вторичных нейтронов в нозле (насадке коллиматора) сводятся к минимуму, поскольку на пути пучка лежит минимальное количество материала. Со сканирующими пучками могут использоваться модификаторы пробега, чтобы уменьшить пробег протонов для обработки очень поверхностных слоев (например, для систем, минимальная подводимая энергия которых составляет 100 МэВ, сдвиг пробега необходим для доступа к глубинам, меньшим, чем ~7,5 см). Методы доставки PBS также предоставляют

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы пациентов

Characteristics of the studied group of patients

Характеристика (Characteristic)	Количество (Quantity)	Процент (Percent)
Пол (Gender)		
Мужской (Male)	46	74,2
Женский (Female)	16	25,8
Возраст (Age)		
18–40	4	6,45
41–60	31	50,0
61–70	22	35,5
71+	5	8,05
Сопутствующая патология (Concomitant pathology)		
Ишемическая болезнь сердца, Гипертоническая болезнь	4	6,45
Сахарный диабет 1 типа	2	3,22
Сахарный диабет 2 типа	7	11,29
История курения (History of smoking)		
Нет (No)	52	83,9
Да (Yes)	10	16,1
TNM стадия (TNM stage)		
I стадия (Stage 1)	2	3,2
II стадия (Stage 2)	8	12,9
III стадия (Stage 3)	19	30,6
IV стадия (Stage 4)	33	53,2
Статус ВПЧ (HPV status)		
Положительный (Positive)	6	9,7
Отрицательный или неизвестный (Negative or unknown)	56	90,3
Схема лечения (Treatment regimen)		
Только ЛТ (RT only)	27	43,5
Химиолучевая терапия (Chemoradiotherapy)	35	56,5
Индукционная химиотерапия (Induction chemotherapy)	24	38,7
Тип сопутствующей химиотерапии (Type of concomitant chemotherapy)		
Цисплатин еженедельно (Cisplatin weekly)	18	51,4
Карбоплатин еженедельно (Carboplatin weekly)	17	48,6

Примечание: ВПЧ — вирус папилломы человека, ЛТ — лучевая терапия

Note: HPV — a human papilloma virus, RT — radiation therapy.

возможность варьировать протонную дозу в любой области. Для случая лечебных полей, созданных с использованием многополюсных методов оптимизации, дозовое поле может быть крайне неоднородным по всему целевому объему [5].

В табл. 2 представлены сравнительные характеристики лучевой нагрузки на органы риска по плану протонной терапии методи-

кой PBS и по плану традиционной фотонной IMRT для пациента 3. 56 лет с диагнозом C11, рак правой половины носоглотки T₂N₃M₀ стадии IVB.

На рис. 1 визуально проиллюстрировано изодозное распределение для пациента 3. 56 лет с диагнозом C11, рак правой половины носоглотки T₂N₃M₀ стадии IVB лечебных планов протонной и фотонной терапии.



Рис. 1. Сравнительное изодозное распределение протонной лучевой терапии (слева) и фотонной лучевой терапии (справа) пациента З.

Fig. 1. Comparative isodose distribution of proton radiation therapy (left) and photon radiation therapy (right) of patient Z.

Таблица 2

Расчетные данные лучевой нагрузки на органы риска пациента З. по планам PBS и IMRT

Radiation load data on the risk organs of patient Z. with PBS and IMRT

Органы риска пациента (Patient's risk organs)	PBS, Gy	IMRT, Gy
Щитовидная железа (Thyroid gland)		
D _{max}	48,1	50,6
D _{min}	4,18	12,8
D _{mean}	27,7	31,6
Подчелюстная слюнная железа L (Submandibular salivary gland L)		
D _{max}	49,7	56,1
D _{min}	48,15	46,9
D _{mean}	49,46	53,9
Подчелюстная слюнная железа R (Submandibular salivary gland R)		
D _{max}	59,01	61,1
D _{min}	52,57	53,5
D _{mean}	57,4	60,3
Спинной мозг (Spinal cord)		
D _{max}	8,42	45,3
D _{min}	0	0,16
D _{mean}	0,33	23,29
Пищевод (Esophagus)		
D _{max}	44,9	49,6
D _{min}	0	0,21
D _{mean}	9,8	23,29

Примечание: PBS — сканирующий карандашный пучок протонов, IMRT — лучевая терапия с модуляцией интенсивности

Note: PBS — scanning pencil beam of protons, IMRT — photon therapy with intensity modulation

Результаты

Оценка результатов лечения проводилась по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ через 6 мес после завершения лечения в соответствии с критериями PERCIST всем включенным в исследование пациентам.

Для сравнения использовались данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненной на этапе предлучевой подготовки. Полным ответом на проведенное лечение (полный метаболический ответ) обозначалось полное отсутствие поглощения ^{18}F -ФДГ в пределах измеримого целевого поражения и отсутствие новых подозрительных участков накопления ^{18}F -ФДГ. Частичным метаболическим ответом обозначалось снижение SUV ^{18}F -ФДГ опухоли как минимум на 30 %, а также отсутствие новых участков поражения [6].

У 17 отслеженных пациентов срок наблюдения составил 19 мес. В группе конкурентной химиолучевой терапии из 10 пациентов полный ответ на проведенное лечение выявлен у 7 пациентов (70 %), получающих в процессе лучевого лечения платиносодержащую терапию, частичный ответ достигнут у 3 пациентов (30 %). В группе самостоятельной протонной терапии из 7 пациентов полный ответ на лечение наблюдался у 5 пациентов (71 %), частичный ответ — у 2 пациентов (29 %).

Для группы индукционной химиотерапии отмечено достоверное различие показателей частоты полного клинического ответа в сравнении с пациентами, не получавшими ни одного введения противоопухолевых препаратов до начала терапии: 8 пациентов (47,1 %) в группе индукционной терапии и 4 пациента (23,5 %) без предшествующего ле-

Таблица 3

Количественная оценка влияния индукционной противоопухолевой лекарственной терапии**Quantitative assessment of the effect of induction antitumor drug therapy**

Индукционная ХТ (Induction ChT)	Стабилизация, абс. (%) (Stabilization)	Полный ответ, абс. (%) (Full response)	Общий итог, абс. (%) (Overall result)
1DCF	— (0,0)	1 (5,9)	1 (5,9)
2DCF	— (0,0)	5 (29,4)	5 (29,4)
3DCF	1 (5,9)	— (0,0)	1 (5,9)
4DCF	— (0,0)	2 (11,8)	2 (11,8)
Без индукции (Without induction)	4 (23,5)	4 (23,5)	8 (47,1)
Общий итог (Overall result)	5 (29,4)	12 (70,6)	17 (100,0)

чения. Частичного ответа достигли 1 пациент (5,8 %) в группе индукционной терапии и 4 пациента (23,5 %) в группе без индукции (табл. 3).

В группе отслеженных пациентов ни один из пациентов не прерывал плановое лечение, протонная терапия завершена в установленный срок.

Ранние лучевые реакции были оценены у 62 пациентов согласно шкале Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Основными проявлениями токсичности были: лучевые эпителииты — 58,1 %, орофаренгиальные мукозиты — 17,7 %, эзофагиты — 6,5 %. Лучевые реакции 1-ой степени отмечены у 56 % пациентов в группе комбинированной химиолучевой терапии и 45 % в группе самостоятельной лучевой терапии.

Нежелательные явления 2-ой степени развивались у 28 % пациентов в группе комбинированной химиолучевой терапии и 27 % в группе самостоятельной лучевой терапии, лучевых реакций 3-ей и 4-ой степени отмечено не было. Один пациент скончался вследствие сопутствующей патологии (табл. 4).

При оценке степени лучевых эпителиитов отмечено, что в группе индукционной химиотерапии количество диагностированных лучевых реакций кожи первой и второй степени выше по сравнению с аналогичным количеством в группе пациентов, не получивших индукционную терапию (83,3 % и 70,3 % соответственно). Отсутствие зарегистрированных лучевых реакций кожи в группе индукционной химиотерапии со-

Таблица 4

Частота лучевых реакций в исследуемых группах**Frequency of radiation reactions in the study groups**

Вид лучевой реакции (Type of radiation reaction)	ХЛТ 35 человек (%) (CRT 35 people)	ЛТ 27 человек (%) (RT 35 people)
Эпителиит 1-ой степени (Epitheliitis of the 1 st degree)	14 (40)	8 (29,6)
Эпителиит 2-ой степени (Epitheliitis of the 2 nd degree)	8 (22)	6 (22,2)
Эзофагит 1-ой степени (Esophagitis of the 1 st degree)	4 (11)	—
Мукозит 1-ой степени (Mucositis of the 1 st degree)	4 (11)	4 (14,8)
Мукозит 2-ой степени (Mucositis of the 2 nd degree)	—	3 (11,1)
Относительная токсичность, %		
Без токсичности (No toxicity)	15	27
I степень (1 st degree)	56	45
II степень (2 nd degree)	28	27

Примечание: ХЛТ — химиолучевая терапия, ЛТ — самостоятельная лучевая терапия.

Note: CRT — chemoradiotherapy, RT — radiation therapy.

Таблица 5

**Частота зарегистрированных лучевых эпителиитов по группам проведенной
индукционной противоопухолевой терапии**

The frequency of registered radiation epitheliitis by groups of induction antitumor therapy

Схема индукционной ПХТ	Эпителиит 1 ст., абс. (%) (Epitheliitis of the 1 st degree)	Эпителиит 2 ст., абс. (%) (Epitheliitis of the 2 nd degree)	Без проявлений, абс. (%) (Without manifestations)	Общий итог, абс. (%) (Overall result)
1DCF	— (0,0)	2 (3,3)	— (0,00)	2 (3,3)
2 паклитаксел + карбоплатин (2 paclitaxel + carboplatin)	2 (3,3)	1 (1,6)	— (0,00)	3 (4,9)
2DCF	5 (8,2)	2 (3,3)	2 (3,3)	9 (14,8)
3DCF	3 (4,9)	4 (6,6)	1 (1,64)	8 (13,1)
4DCF	1 (1,6)	(0,0)	1 (1,6)	2 (3,3)
Не проводилась (Not carried out)	17 (27,9)	9 (14,8)	11 (18,0)	37 (60,7)
Общий итог (The overall result)	28 (45,9)	18 (29,5)	15 (24,6)	61 (100,0)

ставило 16,7 %, тогда как в группе без проведенной индукционной противоопухолевой лекарственной терапии этот показатель был выше — 29,7 % (табл. 5).

На основании полученных результатов можно утверждать, что частота и степень проявления острых лучевых повреждений кожи выше у пациентов, получающих индукционную противоопухолевую терапию,

на что указывают и имеющиеся литературные данные [7].

В исследуемой нами группе отмечена большая частота и выраженность орофаренгиальных мукозитов у пациентов, получивших химиолучевую терапию (21,0 %), в сравнении с группой пациентов, получивших самостоятельную лучевую терапию (12,9 %) (табл. 6).

Таблица 6

**Частота зарегистрированных орофаренгиальных мукозитов и эзофагитов по группам
проведенной индукционной противоопухолевой терапии и нозологической группе**

**The frequency of registered oropharyngeal mucositis and esophagitis by groups of induction
antitumor therapy and nosological group**

	Мукозит 1 ст., абс. (%) (Mucositis of the 1 st degree)	Мукозит 2 ст., абс. (%) (Mucositis of the 2 nd degree)	Без проявлений, абс. (%) (Without manifestations)	Эзофагит 1 ст., абс. (%) (Esophagitis 1 st degree)	Общий итог, абс. (%) (Overall result)
C00-C14	6 (9,7)	5 (8,1)	22 (35,5)	2 (3,2)	35 (56,5)
Карбоплатин (carboplatin)	3 (4,8)	1 (1,6)	5 (8,1)	1 (1,6)	10 (16,1)
Цисплатин (cisplatin)	2 (3,2)	2 (3,2)	8 (12,9)	1 (1,6)	13 (21,0)
Без ХТ (Without chemotherapy)	1 (1,6)	2 (3,2)	9 (14,5)	(0,00)	12 (19,6)
C30-C32	5 (8,1)	5 (8,1)	16 (25,8)	1 (1,6)	27 (43,6)
Карбоплатин (carboplatin)	1 (1,6)	2 (3,2)	4 (6,45)	0,00	7 (11,3)
Цисплатин (cisplatin)	2 (3,2)	0,00	2 (3,2)	1 (1,6)	5 (8,1)
Без ХТ (Without chemotherapy)	2 (3,2)	3 (4,8)	10 (16,1)	0,00	15 (24,2)
Общий итог (Overall result)	11 (17,7)	10 (16,1)	38 (61,3)	3 (4,8)	62 (100,0)

При исследовании когорты из 40 пациентов с диагностированным назофарингеальным раком, получивших протонную терапию по методике PBS на зоны первичного опухолевого очага и зон регионарных лимфоузлов, отметили развитие кожной токсичности в той или иной степени у всех исследуемых пациентов. Частота развития мукозита соответствовала: 2,3 % степени Grade 0, 25,6 % степени Grade 1; 65,1 % степени Grade 2; 7 % пациентов степени токсичности Grade 3 [8].

Обсуждение

Уменьшение зон облучения высокими дозами по сравнению с таковыми при модальностях облучения, отличных от PBS, обуславливает облегчение тяжелого дерматита и мукозита. Так, протонная терапия по методике пассивного протонного рассеяния, представленного Takagi et al, на выборке из 80 пациентов показали, что острый дерматит 2-й и 3-й степени встречался у 30 (38 %) и 2 (2,5 %) пациентов соответственно, а при анализе орофарингеального мукозита у 21 пациента (26 %) развились осложнения 3-ей степени и выше [9]. В группе наблюдаемых нами пациентов развития мукозита 3-ей степени не отмечено.

Заключение

Проведенное исследование определило четкую тенденцию к снижению количества лучевых реакций при использовании протонной терапии в группах как комбинированной, так и самостоятельной протонной терапии. Оценено влияние проведенной индукционной лекарственной терапии как на частоту благоприятных исходов, так и на частоту и степень выраженности ранних лучевых реакций.

Оценка отдалённых результатов лечения и степени выраженности лучевых осложнений нуждаются в системном и единообразном подходе на более однородной, большей и сопоставимой когорте пациентов. Это является предметом дальнейших исследований, наряду с разработкой оптимальных критериев отбора пациентов для лечения методом протонной терапии сканирующим

узким пучком и определением влияния диагностической модальности на результаты и токсичность лечения.

Протонная химиолучевая терапия с применением сканирующего узкого пучка продемонстрировала отличия по частоте и выраженности местных лучевых реакций, а также по влиянию на частоту достижения полных метаболических ответов по сравнению с самостоятельной протонной терапией у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. В связи с этим, решение о выборе метода лечения должно быть основано на оценке клинической эффективности, безрецидивной выживаемости и прогнозируемой токсичности, что является предметом дальнейших научных исследований.

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М, 2020. 239 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020. 239 p. (In Russian)].
2. Удалов ЮД, Данилова ЛА, Незвецкий АВ и др. Организация работы отделения протонной лучевой терапии в условиях COVID-19. Под ред. Беловой ЛА. Nexus Medicus: Актуальные проблемы современной медицины: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 06-07 октября 2021 г., Ульяновск. 2021. С. 385-7. [Udalov YuD, Danilova LA, Nezvetkiy AV, et al. Organization of the work of the proton radiation therapy department in the conditions of COVID-19. In: LA Belova Editor. Nexus Medicus: Actual problems of modern medicine: materials of the All-Russian Scientific and Practical conference with International Participation. 2021. Oct 6-7. Ulyanovsk. 2021. P. 385-7. (In Russian)].
3. Li X, Lee A, Cohen MA, et al. Past, present and future of proton therapy for head and neck cancer. Oral Oncol. 2020 Nov;110:104879. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104879. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32650256.
4. Удалов ЮД, Крючко ДС, Слобина ЕЛ и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620627 РФ. База данных пациентов, получавших протонную терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России: № 2021620501: заявл. 26.03.2021: опубли. 02.04.2021 [Udalov YuD, Kryuchko DS, Slobina EL, et al. Certificate of state registration of the database No. 2021620627 Russian Federation. Database of patients who received proton therapy

- for oncological diseases in the FMBA system of Russia: No. 2021620501: application 26.03.2021: publ. 02.04.2021. (In Russian)].
5. Shulepova LI, Maslyukova YeA, Bondarenko AV, et al. Proton therapy in Federal High-Technology Center for Medical Radiology, Dimitrovgrad, Russia.
 6. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2013;33(5):1323-41. DOI: 10.1148/rg.335125214.
 7. Gunn GB, et al. High symptom burden prior to radiation therapy for head and neck cancer: a patient-reported outcomes study. *Head Neck.* 2013
 8. Kubeš J, Vondráček V, Andrlík M, et al. Proton pencil-beam scanning radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer: dosimetric parameters and 2-year results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278:763-9. DOI: 10.1007/s00405-020-06175-5.
 9. Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, et al. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol.* 2014 Dec;113(3):364-70. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.11.031. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25467004.
 10. Xingzhe Li, Sarin Kitpanit, Anna Lee. Toxicity Profiles and Survival Outcomes Among Patients With Nonmetastatic Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity-Modulated Proton Therapy vs Intensity-Modulated Radiation Therapy. *JAMA Netw Open.* 2021 Jun; 4(6): e2113205. Published online 2021 Jun 18.

Вклад авторов

Ю.Д. Удалов: научное руководство исследованием, коррекция содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

А.В. Незвецкий: сбор, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста.

Л.А. Данилова: разработка концепции и дизайна исследования, коррекция содержания статьи.

В.А. Киселев, Л.О. Коваленко, И.В. Козлова: сбор, анализ и интерпретация результатов работы.

С.Е. Гриценко: формулировка научных гипотез, коррекция содержания статьи.

Authors' contributions

Yu.D. Udalov: scientific management of the research, correction of the content of the article, approval of the final version of the article for publication.

A.V. Nedzvetsky: collection, analysis and interpretation of the results of the work, writing the text.

L.A. Danilova: development of the concept and design of the study, correction of the content of the article.

V.A. Kiselev, L.O. Kovalenko, I.V. Kozlova: collection, analysis and interpretation of the results of the work.

S.E. Gritsenko: formulation of scientific hypotheses, correction of the content of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России № 388-00141-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121052600196-3).

Financing. The work was carried out within the framework of the state task of the FMBA of Russia No. 388-00141-21-00 for conducting applied scientific research (the state registration number of НИР 121052600196-3).

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Алексей Владимирович Незвецкий — и.о. заведующего отделением-врач-радиотерапевт отделения радиотерапии №1 стационара, SPIN-код: 3819-9481, AuthorID: 1095573; nezvetskijav@fvcmrmba.ru.

Сведения об остальных авторах статьи

Удалов Юрий Дмитриевич — генеральный директор, д.м.н., доцент, udalovjuradoctor@gmail.com, SPIN-код: 7016-7538, AuthorID: 912296.

Данилова Людмила Алексеевна — заместитель главного врача по онкологии, врач-онколог, к.м.н., SPIN-код: 2823-7004, AuthorID: 1091003; danilovalav@fvcmrmba.ru.

Киселев Василий Алексеевич — заведующий службой медико-физического сопровождения радиотерапии, SPIN-код: 7103-7620, AuthorID: 1090333; kiselevva@fvcmrmba.ru.

Коваленко Леонид Олегович — заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, SPIN-код: 7984-8194, AuthorID: 1140104; kovalenkolo@fvcmrmba.ru.

Козлова Ирина Валерьевна — ординатор и аспирант кафедры лучевой диагностики УлГУ, медицинская сестра, SPIN-код: 2966-3114, AuthorID: 1138572; kozlovaiv@fvcmrmba.ru.

Гриценко Сергей Ефимович — руководитель протонного и фотонного центра, врач-радиотерапевт, кандидат медицинских наук, SPIN-код: 4465-1387, AuthorID: 891748; gritsenkose@fvcmrmba.ru.

Analysis of the Results of Proton Radiation Therapy of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

Yu.D. Udalov¹, A.V. Nezvetsky¹, L.A. Danilova¹, V.A. Kiselev¹, L.O. Kovalenko¹,
I.V. Kozlova^{1,2}, S.E. Gritsenko¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Medical Radiology and Oncology;
5v, Kurchatov str., Dimitrovgrad, Russia 433507

² Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy str., Ulyanovsk, Russia 432017

Abstract

Purpose: To evaluate the severity of early radiation reactions and the first results of proton therapy treatment of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.

Material and methods: From January 2019 to March 2022, more than 1 400 patients received proton therapy on the proton-cyclotron complex ProteusPlus235. The search for patients was carried out in the database of patients who received proton radiation therapy for oncological diseases in the FMBA system of Russia. The study included 62 patients with confirmed squamous cell carcinoma and the unifying model was: proton therapy in the mode of five-day fractionation of SFD 2 Gr, TFD 50 Gy for locoregional lymphatic collector zones and TFD 60–70 Gy for the area of the primary tumor focus and high-risk zones. The age group is from 18 to 78 years. According to the classification of ICD10 — 35 patients were diagnosed with C00–C14 “Malignant neoplasms of the lip, oral cavity and pharynx” (56,4 %), 27 patients with C30–C32 “Malignant neoplasms of the upper respiratory organs” (43,5 %).

Results: The assessment of long-term treatment results and the severity of radiation complications requires a systematic and uniform approach and is the subject of further research, along with the development of optimal patient models for treatment by proton pencil-beam scanning therapy.

Conclusions: Proton beam and proton chemoradiotherapy have demonstrated decreasing trends or comparable frequency and severity of radiation reactions compared to photon therapy. In this regard, the decision to choose a treatment method should be based on an assessment of clinical efficacy, relapse-free and event-free survival, which is the subject of further scientific research.

Key words: *proton therapy, squamous cell carcinoma, head and neck, chemoradiotherapy*

For citation: Udalov YuD, Nezvetsky AV, Danilova LA, Kiselev VA, Kovalenko LO, Kozlova IV, Gritsenko SE. Analysis of the Results of Proton Radiation Therapy of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(3):9-17. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-9-17

Information about the authors:

Nezvetsky A.V., <https://orcid.org/0000-0003-1711-6950>

Udalov Yu.D., <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>

Danilova L.A., <https://orcid.org/0000-0002-0060-4061>

Kiselev V.A., <https://orcid.org/0000-0003-1709-7681>

Kovalenko L.O., <https://orcid.org/0000-0002-5712-486X>

Kozlova I.V., <https://orcid.org/0000-0003-0668-1815>

Gritsenko S.E., <https://orcid.org/0000-0003-2500-158x>