

Обзоры

© Коллектив авторов, 2021

УДК 617.51+617.53]:616.006

Современный подход к диагностике и лечению местно-распространенных злокачественных новообразований головы и шеи

С.Д. Раджабов¹✉, А.А. Иванов¹, В.Г. Воронов¹, З.А. Раджабова², А.С. Митрофанов²

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава России – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ **Раджабов Сайдахмед Джабраилович**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., нейрохирург; orcid.org/0000-0002-9596-6507, e-mail: rad-said@yandex.ru

Иванов Аркадий Александрович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., нейрохирург; orcid.org/0000-0002-0065-0391

Воронов Виктор Григорьевич, д-р мед. наук., гл. науч. сотр., нейрохирург; orcid.org/0000-0002-6755-7618

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, канд. мед. наук., доцент, заведующая хирургическим отделением опухолей головы и шеи, науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-6895-0497

Митрофанов Александр Сергеевич, аспирант; orcid.org/0000-0001-7490-4019

Резюме

В связи со стремительным развитием новых диагностических и лечебных технологий лечение местно-распространенных форм злокачественных новообразований головы и шеи (ЗНОГШ) III–IV стадий остается одной из актуальных и нерешенных проблем клинической онкологии. В статье представлен обзор доступной литературы в библиографических базах данных, который свидетельствует о сохраняющейся тенденции роста заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи. Результаты исследования показали, что сведений, посвященных изучению роли химиоэмболизации злокачественных опухолей головы и шеи, в настоящее время немного. Но практически все авторы считают, что суперселективная эндоваскулярная химиоэмболизация опухоли у пациентов со ЗНОГШ может привести к существенному улучшению качества лечения и жизни пациентов. Также изучение проблемы осуществлялось по спискам литературы найденных статей.

Ключевые слова: злокачественная опухоль, суперселективная ангиография, суперселективная химиоэмболизация

Для цитирования: Раджабов С.Д., Иванов А.А., Воронов В.Г., Раджабова З.А., Митрофанов А.С. Современный подход к диагностике и лечению местно-распространенных злокачественных новообразований головы и шеи. Эндоваскулярная хирургия. 2021; 8 (4): 332–8. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-4-332-338

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.11.2021

Принята к печати 28.11.2021

Modern approach to diagnostics and treatment of locally advanced malignant head and neck

S.D. Radzhabov¹✉, A.A. Ivanov¹, V.G. Voronov¹, Z.A. Radzhabova², A.S. Mitrofanov²

¹Polenov Neurosurgical Research Institute – branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

²National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg, Russian Federation

✉ **Saydakhmed D. Radzhabov**, Cand. Med. Sci., Leading Researcher, Neurosurgeon; orcid.org/0000-0002-9596-6507, e-mail: rad-said@yandex.ru

Arkadiy A. Ivanov, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Neurosurgeon; orcid.org/0000-0002-0065-0391

Viktor G. Voronov, Dr. Med. Sci., Chief Researcher, Neurosurgeon; orcid.org/0000-0002-6755-7618

Zamira A. Radzhabova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Head of Surgical Department of Head and Neck Tumors, Researcher; orcid.org/0000-0002-6895-0497
Aleksandr S. Mitrofanov, Postgraduate; orcid.org/0000-0001-7490-4019

Abstract

In connection with the rapid development of new diagnostic and therapeutic technologies, locally advanced forms of malignant neoplasms of the head and neck stages III–IV are still one of the urgent and unsolved problems of clinical oncology. The article provides an overview of the available literature in bibliographic databases, which testifies to the continuing trend of an increase in the incidence of malignant tumors of the head and neck. As it turned out, there are currently few data devoted to the study of the role of chemoembolization of malignant tumors of the head and neck. However, almost all of these authors believe that superselective endovascular chemoembolization of a tumor in patients with malignant neoplasms of the head and neck can lead to a significant improvement in their quality of treatment and life. An additional study of the problem was carried out according to the lists of references of the found articles.

Keywords: malignant tumor, superselective angiography, superselective chemoembolization

For citation: Radzhabov S.D., Ivanov A.A., Voronov V.G., Radzhabova Z.A., Mitrofanov A.S. Modern approach to diagnostics and treatment of locally advanced malignant head and neck. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2021; 8 (4): 332–8 (in Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-4-332-338

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received November 9, 2021
Accepted November 28, 2021

Введение

Лечение местно-распространенных (МР) форм злокачественных новообразований головы и шеи (ЗНОГШ) III–IV стадии остается одной из актуальных и нерешенных проблем клинической онкологии. Каждый год в мире регистрируется свыше 700 тыс. новых случаев ЗНОГШ, что составляет около 5% всех впервые выявленных злокачественных новообразований в мире, и более 270 тыс. пациентов ежегодно погибают от этого заболевания [1]. В структуре онкологической заболеваемости России ЗНОГШ составили в 2012 г. 4,4%, а для мужского населения – 7,9% [2].

В Российской Федерации ежегодно регистрируются более 80 тыс. больных с данной патологией. Более 90% всех ЗНОГШ относятся к плоскоклеточному раку. Наиболее частыми локализациями являются полость рта, горло, ротоглотка, гортаноглотка и носоглотка [1, 2]. Несмотря на то что практически все случаи плоскоклеточного рака головы и шеи представлены локальными опухолями или имеющими распространение только в региональные лимфатические узлы, эта патология характеризуется высоким уровнем рецидивирования и смертности [3]. Подавляющее большинство опухолей головы достаточно хорошо визуализируется. И несмотря на это, процент выявления ЗНО на III и IV стадиях в последние 20 лет практически не снижается. По европейским данным, относительная 1-летняя выживаемость при плоскоклеточном раке головы и шеи составляет 72%, относительная 5-летняя выживаемость – 42%.

Пятилетняя выживаемость у женщин выше (51%), чем у мужчин (39%).

Лечение местно-распространенных злокачественных новообразований головы и шеи

Хирургический метод лечения, столь эффективный при ограниченных процессах, в случаях МР-поражения ЗНОГШ имеет существенные недостатки, так как радикальность лечения на прямую связана с расширением объема оперативного вмешательства. Объемные и трудоемкие операции влекут за собой грубые функциональные нарушения и косметические дефекты, требующие проведения реконструктивных и пластических операций, что существенно снижает качество [4–6].

Вместе с тем вероятность локорегионарного рецидивирования и/или отдаленного метастазирования у больных с запущенным раком ротоглотки и полости рта сопоставима с таковой после консервативной терапии [7, 8].

Несмотря на доступность для визуального осмотра, показатели запущенности при диагностике ЗНО крайне высокие [9, 10]. Так, в 2008 г. у 69,7% больных заболевание было выявлено уже в поздней, III–IV стадии. Показатели летальности на первом году после установления диагноза достигали 40% и более. Независимо от доступности компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной и спиральной КТ, у более чем 80% пациентов выявлялись запущенные случаи ЗНОГШ [7, 11, 12].

Как показали морфологические исследования А.И. Пачес [13], в 95% случаев рака головы

и шеи встречался плоскоклеточный рак ротоглотки, аденокистозный рак, мукоэпидермоидный рак, аденокарцинома, лимфома и некоторые другие формы.

При выявлении ЗНОГШ более чем у половины больных регионарные лимфатические узлы, как правило, уже были поражены. Так, при раке корня языка и нёбных миндалин этот показатель составляет 60–80%, при раке боковой и задней стенки глотки – 50–60%, мягкого нёба – 40–50% [7, 14–16]. Двусторонние метастазы встречаются более чем у 20% больных, а при поражении корня языка – значительно чаще, в 40% случаев [17, 18]. В диагностике метастатического поражения регионарных лимфоузлов высокинформативны неинвазивные лучевые методы, в частности КТ и магнитно-резонансная томография. Однако их чувствительность уступает позитронно-эмиссионной томографии.

Рентгенэндоваскулярные вмешательства при местно-распространенных злокачественных новообразованиях головы и шеи

Рентгенэндоваскулярные вмешательства до сих пор редко используются в консервативной терапии МР-опухолей головы и шеи. Технические проблемы катетеризации, риск неврологических осложнений (апоплексия, парез и паралич лицевого нерва, головная боль), токсичность химиотерапии (ХТ) ограничивали использование метода [19]. Однако с появлением новых ангиографических методик, позволяющих безопасно, селективно и неоднократно устанавливать микрокатетеры, отношение к эндоваскулярному лечению опухолей головы и шеи стало пересматриваться в пользу его более широкого применения.

Кровообращение ротоглотки осуществляется из бассейна наружной сонной артерии. При обширном поражении орофарингеальной области близость язычной артерии может стать причиной острого или эпизодического хронического опухолевого кровотечения, которое существенно ограничивает спектр возможных лечебных мероприятий.

Отдалённые метастазы при злокачественных опухолях указанных локализаций, по сводным литературным данным, диагностируются в 7–20% случаев, большую часть которых (до 60%) обнаруживают в легких, средостении, печени и костях скелета [7, 20, 21]. Регионарные

химиоинфузии с или без эмболизации сосудов, пытающих опухоль, проводили одновременно [21–29]. Вначале, как правило, использовали темпоральный [22, 23, 30] или трансфеморальный артериальный доступ [31–34]. Инфузии через поверхностную височную артерию нередко приводили к техническим осложнениям, связанным с катетеризацией (11% случаев), дислокацией и окклюзией катетера (8%), местным воспалительным процессам (15%), неврологическим осложнениям (4–6%), а в 20% случаев инфузию приходится прекращать [35–39]. Трансфеморальная катетеризация сопровождается меньшим риском осложнений, однако имеет такой недостаток, как высокая вероятность появления неврологических симптомов.

Согласно данным литературы, часть авторов были сконцентрированы на решении вопроса безопасности вмешательства и частоте ответа опухоли на консервативное лечение. Для регионарной ХТ в основном применяли производные платины и таксаны. Редукция желудочно-кишечной и почечной токсичности цисплатина обеспечивается проведением ХТ так называемыми двумя путями (*two-route*), с использованием одновременно системной нейтрализации тиосульфатом натрия в дозе 9 мг/м² [23, 31, 32, 40]. Воздействие карбоплатина менее разрушительно для артериального эндотелия при длительной инфузии, так как он имеет нейтральное значение pH (7,0) по сравнению с цисплатином (2,0–3,0) [40]. Максимально переносимая внутриартериальная доза цисплатина составляет 150 мг/м², вводится еженедельно в течение 4 нед до суммарной дозы 600 мг [22], карбоплатина – 360–400 мг/м² до суммарной дозы 1300 мг [35].

Одновременное проведение ЛТ и регионарной химиоинфузии приводило к выраженному токсическому воздействию на различные органы и ткани, сопряженные со злокачественной опухолью. Так, по данным К.Т. Robbins (2000, 2005 гг.), при высоком уровне полных ответов опухоли (80% случаев), высоких показателях общей и безрецидивной 5-летней выживаемости (38,8 и 53,6% соответственно) доля токсичности 4–5 степени достигала 44–61% [22, 23]. При проведении ЛТ на фоне длительных темпоральных инфузий карбоплатина в язычные и лицевые артерии показатели 2-, 3- и 5-летней общей выживаемости были достаточно высокими (73, 63 и 59% соответственно), средняя продолжительность жизни больных достигала 36,2 мес, а время до рецидива составило 25,2 мес.

Однако дислокация и окклюзия катетера имели место в 7 и 2 случаях соответственно из 41 эндоваскулярного вмешательства. Кроме того, лечение лимитировала гематологическая токсичность. Курсовые дозы карбоплатина составили 360–500 мг/м², корреляции между дозой химио-препарата и локорегионарным контролем авторы не выявили [35]. Аналогичные данные представили D. Tsurumaru et al. [37]: уровень ответа опухоли составил 81,5%, половина из этих ответов были полными. Лечение осложнялось дислокациями (21% случаев), окклюзиями (2%) катетера и местными воспалительными процессами (8%).

Однако, по литературным данным, химиоэмболизация крайне редко применялась в комбинированном лечении МР-опухолей головы и шеи [27]. В опубликованных работах группы больных были небольшие, а дозы химиопрепараторов низкие. Кроме того, информации о побочных эффектах в литературных источниках недостаточно, результаты лечения в основном представлены частично, и судить об эффективности метода весьма сложно. Ряд авторов [31–34, 41] продемонстрировали усиление терапевтической эффективности при сочетании регионарного цитостатического воздействия и эмболизации сосудов, питающих опухоль. Для химиоэмболизации авторы использовали кристаллическую суспензию цисплатина в концентрации 5 мг в 1 мл 0,9% NaCl и одновременную системную нейтрализацию тиосульфатом натрия (9 мг/м²). Методом микродиализа было получено фармакокинетическое обоснование преимущества химиоэмболизации по сравнению с химиоинфузией. Определение концентраций цисплатина и тиосульфата натрия в опухоли и плазме показало, что при химиоэмболизации концентрация цисплатина в опухоли была в 5 раз выше, чем при инфузии ($180,3 \pm 62,3$ и $37,6 \pm 8,9$ мкм соответственно), а в плазме крови – в 5 раз ниже ($0,9 \pm 0,2$ и $4,7 \pm 0,6$ мкм соответственно). Уровень тиосульфата натрия при внутривенном введении был в 3 раза выше в плазме, чем в опухоли (5051 ± 381 мкм против 1685 ± 151 мкм).

Как отмечают I. Tegeder et al. [42], объективный ответ опухоли на химиоинфузию составлял 43%, а на химиоэмболизацию – 74%. Эти данные были подтверждены S. Rohde et al. (2006 г.): из 289 больных у 103 была выполнена химиоэмболизация кристаллической суспензией цисплатина (150 мг/м²), а у 186 – химиоинфузия. При этом уровень ответа первичной опухоли

составил 73% против 47% соответственно, из них в 20 и 13% случаев наблюдалась полная гистологическая ремиссия. G. Bertino et al. [43] использовали карбоплатин (300–350 мг/м²) для регионарной химиоинфузии, частота ответа опухоли составила 88%. ЛТ проводили пациентам с полным или частичным ответом опухоли, а при отсутствии ответа операбельных больных оперировали, неоперабельных – облучали. В дальнейшем из 36 пациентов, которым была проведена ЛТ, у 26 достигнут полный ответ. Общая 5-летняя выживаемость составила 49,8% при среднем времени наблюдения 51,3 мес.

По сведениям A.F. Covacs et al. [31], у 213 больных раком полости рта и ротовоглотки только в 3 случаях осложнения были связаны с катетером, у 3 больных наблюдали парезы лицевого нерва, у 4 – лицевые кожные некрозы. При медиане наблюдения 36 мес 3-летняя общая выживаемость составила 65%. Повторные курсы регионарной ХТ не увеличивали частоту первичного ответа опухоли. В целом, по литературным данным, регионарная химиоинфузия и/или эмболизация препаратами платины обеспечивали 35–68% полных ответов, 23–53% – частичных. Без учета стадии и локализации опухолевого процесса 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составляет 38–50 и 50–53% соответственно [22, 34, 43, 44].

Учитывая склонность орофарингеального рака не только к регионарному, но и отдаленному метастазированию, регионарную ХТ дополняют системной ХТ. По данным N. Fuwa et al. [35, 38–39], у больных МР-раком ротовоглотки и полости рта системная ХТ (цисплатин + 5-фторурацил) была дополнена регионарной инфузией карбоплатина с последующей ЛТ. K. Furutani et al. [45] у больных с пораженными лимфатическими узлами также проводили регионарную и системную ХТ с последующей ЛТ. Частота объективного ответа опухоли на эту комбинацию составила 94,9%, а показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости – 58,9 и 53,2% соответственно, что было сопоставимо с результатами оперативного лечения.

Как отмечено нами выше, в последнее десятилетие зарубежные и отечественные авторы для улучшения результатов лечения злокачественных новообразований головы и шеи сначала стали применять внутриартериальное введение химиопрепарата, а затем и химиоэмболизацию опухолевых сосудов [11, 12, 35, 46, 47] и др.

Имеются лишь единичные опубликованные исследования, посвященные изучению влияния селективности катетеризации на результаты химиолучевой терапии. Так, по данным T. Nakasato et al. [30], селективная катетеризация была технически неосуществимой у 15 из 49 больных раком полости рта и ротовоглотки. Частота локальных рецидивов при селективной катетеризации была меньше, чем при полуселективной (6% против 13%), но статистически значимой разницы в 5-летней выживаемости больных авторы не обнаружили. I. Ikushima et al. [48] сообщили о 100% морфологической регрессии метастазов в регионарные лимфатические узлы при суперселективной инфузии цисплатина в дозе 50 мг/м² в комбинации с конформной ЛТ больных раком полости рта против 50% регрессии при инфузии в наружную сонную артерию с последующей аналогичной ЛТ. Последовательное применение регионарной химиоинфузии и ЛТ также обеспечивает высокий уровень ответа опухоли, но с меньшей токсичностью по сравнению с одновременным использованием этих методов воздействия.

На наш взгляд, важным моментом является определение уровня суперселективного эндоваскулярного вмешательства при ЗНОГШ. Работ, посвященных изучению роли суперселективности внутриартериальных вмешательств, в настоящее время немного [5, 7, 9, 15, 49]. Но практически все авторы считают, что суперселективная эндоваскулярная химиотерапия при ЗНОГШ – это то направление, развитие которого может привести к существенному улучшению качества лечения пациентов с данной группой онкологических заболеваний. Методика суперселективной эндоваскулярной химиотерапии при ЗНОГШ заключается в селективной катетеризации артериального сосуда, непосредственно питающего опухоль (для злокачественных новообразований головы и шеи такими сосудами являются ветви наружной сонной артерии: верхнечелюстная артерия, лицевая артерия, верхняя щитовидная артерия, нижнечелюстная артерия, восходящая и нисходящая глоточные артерии, затылочная артерия, нёбная артерия и более периферийные их ветви), с последующим введением по этому же микрокатетеру эмболов, предварительно насыщенных противоопухолевым препаратом. Другие авторы [6, 14, 43], так же как и вышеупомянутые, отмечают, что при эндоваскулярной инфузии снижение общего токсического действия хи-

миопрепарата сопровождается одновременным расширением спектра его противоопухолевого действия.

Заключение

Многообразие злокачественных новообразований головы и шеи определяет необходимость более широкого внедрения в лечебную практику суперселективной химиоэмболизации артериального бассейна местно-распространенных форм ЗНОГШ.

Литература/References

1. Dobrowsky W., Naude J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancer. *Radiother. Oncol.* 2000; 57: 119–24. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00321-6
2. Чуксина Т.Ю. Показатели клеточного, гуморального и мукозального компартментов иммунной системы у больных раком полости рта. *Сибирский онкологический журнал*. 2008; 1: 34–8.
3. Чуксина Т.Ю. Parameters of cell, humoral and mucosal compartments of immune system in patients with oral cavity cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2008; 1: 34–8 (in Russ.).
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.; 2015.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moscow; 2015 (in Russ.).
4. Вихлянов И.В., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н., Тамаркина Е.И. Комплексное лечение опухолей орофарингеальной зоны. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2006; 17 (4): 24–8.
4. Vikhlyanov I.V., Lazarev A.F., Shoikhet Ya.N., Tamarkina E.I. Multimodality treatment of oropharyngeal tumors. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2006; 17 (4): 24–8 (in Russ.).
5. Танеева А.Ш., Матякин Е.Г., Азизян Р.И. Комбинированные реконструктивные операции при распространенных опухолях орофарингеальной зоны. *Современная онкология*. 2002; 4 (3): 124–6.
5. Taneeva A.Sh., Matyakin E.G., Azizyan R.I. Combined reconstructive surgery for advanced tumors of the oropharyngeal zone. *Modern Oncology*. 2002; 4 (3): 124–6 (in Russ.).
6. Domenge C., Hill C., Lefebvre J.L., Raucourt D.De., Rhein B., Wibault P. et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs des Tete e du cou (GETTEC). *Br. J. Cancer*. 2000; 83 (12): 1594–8. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1512
7. Матякин Е.Г., Паршикова С.М. Прогностическое значение некоторых клинических и морфологических признаков регионарных метастазов рака языка. *Вестник Всесоюзного онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР*. 1990; 1 (2): 33–5.
7. Matyakin E.G., Parshikova S.M. Prognostic value of some clinical and morphological signs of regional metastases of tongue cancer. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Researcher Center*. 1990; 1 (2): 33–5 (in Russ.).
8. DeNittis A.S., Machtay M., Rosenthal D.I., Sanfilippo N.J., Lee J.H., Goldfeder S. et al. Advanced resectable oropharyngeal carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy: oncologic outcome and functional assessment. *Am. J. Otolaryngol.* 2001; 22: 329–35. DOI: 10.1053/ajot.2001.26492
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). М.; 2008.
9. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2006 (morbidity and mortality). Moscow; 2008 (in Russ.).

10. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J. Clin.* 2007; 57: 43–66. DOI: 10.3322/canjclin.57.1.43
11. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения в России и странах СНГ в 2005 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.* 2007; 18 (2S1): 52–89.
- Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2005. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Researcher Center.* 2007; 18 (2S1): 52–89 (in Russ.).
12. Ang K.K., Harris J., Garden A.S., Trott A., Jones C.U., Carrascosa L. et al. Concomitant boost radiation plus concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: Radiation Therapy Oncology Group Phase II Trial 99-14. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (13): 3008–15. DOI: 10.1200/JCO.2005.12.060
13. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: руководство. 5-е изд. доп. и перераб. М.: Практическая медицина; 2013.
- Paches A.I. Tumors of the head and neck: Guide. 5th ed. Moscow; 2013 (in Russ.).
14. Bernier J., Coens C., Remenar E., Van Herpen C., Germa Lluch J., Stewart S. et al. Impact on quality of life (QoL) of the addition of docetaxel (T) to neoadjuvant cisplatin plus 5-fluorouracil treatment in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): EORTC study 24971. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 285s. DOI: 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.5522
15. Петрова Г.В., Старинский В.В., Харченко В.В., Гречо-ва Н.В. Состояние диагностики злокачественных новообразований в России в 2008 году. В кн.: Материалы VII съезда онкологов России. М.; 2009: 32.
- Petrova G.V., Starinskiy V.V., Kharchenko V.V., Gretsova N.V. The state of diagnostics of malignant neoplasms in Russia in 2008. In: Materials of the VII Congress of Oncologists of Russia. Moscow; 2009: 32 (in Russ.).
16. Pivot X., Poissonnet G., Dassonville O., Dassonville O., Bensadoun R.J., Guardiola E. et al. Analysis of overall survival clinical prognostic factors for patients with locally recurrents or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology.* 2001; 61: 197–204. DOI: 10.1159/000055375
17. Lefebvre J.L., Lantigau E., Kara A. Oral cavity, pharynx and larynx cancer. In: Gospodarowicz M.K. (Ed.). Prognostic factors in cancer. 2nd ed. New York: John Wiley and sons; 2001: 151–66.
18. Nieder C., Gregoire V., Ang K.K. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 727–33. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01462-6
19. Morton R.P., Rugman F., Dorman E.B., Stoney P.J., Wilson J.A., McCormick M. et al. Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized factorial phase III controlled trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1985; 15: 283–9. DOI: 10.1007/BF00263902
20. Licitra L., Vermorken J.B. Is there still a role for neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer? *Ann. Oncol.* 2004; 15: 7–11. DOI: 10.1093/annonc/mdh001
21. Trott A. Toxicity in head cancers: a review of trends and issues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 1–12. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00558-1
22. Robbins K.T., Kumar P., Wong F.S.H., Hartsell W.F., Flick P., Palmer R. et al. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. *Head Neck.* 2000; 22 (7): 687–93. DOI: 10.1002/1097-0347(200010)22:7<687::aid-hed>3.0.co;2-w
23. Robbins K.T., Kumar P., Harris J., McCulloch T., Cmelak A., Sofferan R. et al. Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of radiation therapy. Oncology Group trial 9615. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (7): 1447–54. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.168
24. Trott A., Byhardt R., Stetz J., Gwede C., Corn B., Fu K. et al. Common toxicity criteria, version 2.0: an improved reference for the grading of acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 3–47. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00559-3
25. Trott A., Bellm L.A., Epstein J.B., Frame D., Fuchs H.J., Gwede C.K. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother. Oncol.* 2003; 66: 2–262. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00404-8
26. Trott A., Colevas A.D., Setser A., Rusch V., Jaques D., Budach V. et al. CTCAE v 3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin. Radat. Oncol.* 2003; 13: 176–81. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6
27. Trott A., Bentzen S.M. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (1): 19–22. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.911
28. Trott A. Long-term outcomes of RTOG 90-03: a comparison of hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63 (1).
29. Trott A., Pajak T., Gwede C. The TAME Adverse Event Summary and Risk Classification System: analysis of the RTOG head and neck database. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (16 suppl.): 6026.
30. Nakasato T., Katoh K., Sone M., Ehara S., Tamakawa Y., Hoshi H. et al. Superselective continuous arterial infusion chemotherapy through the superficial temporal artery for oral cavity tumors. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 1917–22.
31. Covacs A.F., Grüterich G., Wagner M. Long-term complete remission of oral cancer after anti-neoplastic chemotherapy as single treatment modality: role of local chemotherapy. *J. Chemotherapy.* 2002; 14: 95–101. DOI: 10.1179/joc.2002.14.1.95
32. Covacs A.F. Intra-arterial chemotherapy and chemoembolization in head and neck cancer: establishment as a neoadjuvant routine method. *Cancer Ther.* 2003; 1: 1–9.
33. Covacs A.F. Intra-arterial induction high-dose chemotherapy with cisplatin for oral and oropharyngeal cancer: long-term result. *Br. J. Cancer.* 2004; 90: 1323–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601674
34. Covacs A.F. Chemoembolization using cisplatin crystal as neoadjuvant treatment of oral cancer. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2005; 20 (3): 267–79. DOI: 10.1089/cbr.2005.20.267
35. Fuwa N., Ito Y., Matsumoto A., Kodaira T., Furutani K., Sasaoka M. et al. A combination therapy of continuous superselective intra-arterial carboplatin infusion and radiation therapy for locally advanced head and neck carcinoma. *Cancer.* 2000; 89 (10): 2099–3105.
36. Molinary R., Chiesa F., Cantu G. et al. Prognostic factors in cancer of the oral cavity and anterior oropharynx treated with preliminary neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by surgery. In: Eckardt A. (Ed). Intra-arterial chemotherapy in head and neck cancer – current result and future perspectives. Reinbek: Einhorn-Presse Verlag; 1999: 148–61.
37. Tsurumaru D., Kuroiwa T., Yabuuchi H., Hirata H., Higaki Y., Tomita K. Efficacy of intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancer using coaxial catheter technique: initial experience. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2007; 30: 207–11. DOI: 10.1007/s00270-005-0272-0
38. Fuwa N., Kodaira T., Furutani K., Tachibana H., Nakamura T., Daimon T. Chemoradiation therapy using radiotherapy, systemic chemotherapy with 5-fluorouracil and nedaplatin and intraarterial infusion carboplatin for locally advanced head and neck cancer – phase II study. *Oral. Oncol.* 2007; 43: 1014–20. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.11.019
39. Fuwa N., Kodaira T., Furutani K., Tachibana H., Nakamura T., Nakahara R. et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for, locally advanced oral cavity cancer: analysis of therapeutic results in 134 cases. *Br. J. Cancer.* 2008; 98: 1039–45. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604272
40. Eisbruch A., Schwartz M., Rasch C., Vineberg K., Damen E., Van As C.J. et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head and neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int. J. Radiat.*

- Biol. Phys.* 2004; 60: 1425–39. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.050
41. Okamoto Y., Konno A., Togawa K. Microcapsule chemoembolization for head and neck cancer. *Eur. Arch. OtoRhinoLaryngol.* 1985; 242: 105–11.
 42. Tegeder I., Brautigam L., Seegel M., Al-Dam A., Turowski B., Geisslinger G. et al. Cisplatin tumor concentrations after intraarterial cisplatin infusion or embolization in patients with oral cancer. *Clinical Pharmacol. Ther.* 2003; 73 (5): 417–26. DOI: 10.1016/s0009-9236(03)00008-0
 43. Bertino G., Benazzo M., Gatti P., Bernardo G., Corbella F., Tinelli C. et al. Curative and organ-preserving treatment with intra-arterial carboplatin induction followed by surgery and/or radiotherapy for advanced head and neck cancer: single-centre five-years results. *BCM Cancer.* 2007; 7: 62–70. DOI: 10.1186/1471-2407-7-62
 44. Wong S.J., Agha Z., Milligan S. Concurrent chemotherapy practice patterns for head and neck cancer: what is standard of care? *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18S).
 45. Furutani K., Fuwa N., Kodaira T., Matsumoto A., Kamata M., Tachibana H. et al. Continuous selective intraarterial chemotherapy in combination with irradiation for locally advanced cancer of the tongue and tongue base. *Oral. Oncol.* 2002; 38: 145–52. DOI: 10.1016/s1368-8375(01)00035-5
 46. Carvalho A.L., Magrin J., Kowalski L.P. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach. *Oral. Dis.* 2003; 9: 109–11. DOI: 10.1034/j.1601-0825.2003.01750.x
 47. Colevas A.D., Norris C.M., Tishler R.B., Fried M.P., Gomolin H.I., Amrein P. et al. Phase I/II trial of outpatient docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin (opTPFL) as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Am. J. Clin. Oncol.* 2002; 25: 153–9. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.11.3503
 48. Ikushima I., Kogori Y., Ishii A., Hirai T., Yamura M., Nishimura R. et al. Superselective arterial infusion for squamous cell carcinomas of oral cavity: histopathologic effects on metastasis neck lymph nodes. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2007; 3: 269–75. DOI: 10.1007/s00405-006-0183-y
 49. Cox J.D., Padak T.F., Marcial V.A. Dose-response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: preliminary report of Radiation Therapy Group Protocol 8313. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 18 (3): 515–21.