

# ПРОДОЛЖИТЕЛЬНАЯ ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ ПОСЛЕ СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РЕЦИДИВА МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

<sup>1</sup> Воронежский областной  
клинический  
онкологический диспансер  
(Воронеж, Россия)

<sup>2</sup> Воронежский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. Н.Н. Бурденко  
Минздрава РФ  
(Воронеж, Россия)

И.П. Мошуров<sup>1,2</sup>, А.Н. Редькин<sup>2</sup>, Н.А. Знаткова<sup>1</sup>, М.С. Ольшанский<sup>1</sup>,  
А.Ю. Шкляр<sup>2</sup>, А.В. Цурикова<sup>1</sup>, С.А. Стикина<sup>1</sup>

LONG-LASTING FULL REMISSION AFTER SELECTIVE INTRA-ARTERIAL  
CHEMOTHERAPY FOR RECURRENCE OF LOCALLY ADVANCED ORAL  
MUCOSA CARCINOMA

**И.П. Мошуров<sup>1,2</sup>**  
Доктор медицинских наук,  
главный врач Воронежский областной  
онкологический диспансер;  
заведующий кафедрой Онкологии и  
специализированных хирургических  
дисциплин ВГМУ им. Н.Н. Бурденко  
Минздрава России,  
394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10.  
SPIN-код: 6907-2629.

**А.Н. Редькин<sup>2</sup>**  
Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой онкологии,  
лучевой терапии и лучевой диагностики.  
SPIN-код: 2402-3726.

**Н.А. Знаткова<sup>1</sup>**  
Кандидат медицинских наук,  
заместитель главного врача по радио-  
логической и химиотерапевтической  
помощи, Воронежский областной  
онкологический диспансер,  
394036, Воронеж, ул. Вайцеховского, 4.

**М.С. Ольшанский<sup>1</sup>**  
Доктор медицинских наук,  
заведующий отделением рентгенохи-  
рургических методов диагностики и  
лечения.

**А.Ю. Шкляр<sup>2</sup>**  
Аспирант, кафедра онкологии, лучевой  
терапии и лучевой диагностики.  
e-mail: Shklyarov2014@gmail.com.  
SPIN-код: 4168-9266.

**А.В. Цурикова<sup>1</sup>**  
Заведующая радиологическим  
отделением №1.

**С.А. Стикина<sup>1</sup>**  
Кандидат медицинских наук, врач-  
радиолог, радиологическое отделение №1.  
SPIN-код: 7015-8890.

**I.P. Moshurov<sup>1,2</sup>**  
Doctor of Medicine,  
Head and Chief,  
Voronezh Regional Clinical Oncological  
Dispensary:  
Head of the Oncology and Specialized  
Surgical Disciplines Department,  
N.N. Burdenko Voronezh  
State Medical University,  
394036, Voronezh, ul. Studencheskaya, 10.  
SPIN code: 6907-2629.

**A.N. Redkin<sup>2</sup>**  
Doctor of Medicine,  
Professor,  
Head of the Oncology, Radiation Therapy  
and Diagnostic Department.  
SPIN code: 2402-3726.

**N.A. Znatkova<sup>1</sup>**  
Candidate of Medicine,  
Deputy Chief for Radiological and  
Chemotherapy Care, Voronezh Regional  
Clinical Oncological Dispensary,  
394036, Voronezh, ul. Vaytzebovskogo, 4.

**M.S. Olsbansky<sup>1</sup>**  
Doctor of Medicine, Head of the Roentgen-  
surgery and Angiography Department.

**A.Yu. Shklyarov<sup>2</sup>**  
Post-graduate Student,  
Oncology,  
Radiation Therapy and Diagnostic  
Department.  
e-mail: Shklyarov2014@gmail.com.  
SPIN code: 4168-9266.

**A.V. Tsurikova<sup>1</sup>**  
Head of Radiology Department № 1.

**S.A. Stikina<sup>1</sup>**  
Candidate of Medicine,  
Doctor of Radiology Department № 1.  
SPIN code: 7015-8890.

**Цель:** демонстрация эффективности селективной внутриартериальной химиотерапии (СВАХТ) при лечении рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи после завершеного ранее химиолучевого лечения с возможностью достижения длительной ремиссии и полным отсутствием опухолевого роста.

**Материал и методы:** пациенту 27 лет с верифицированным плоскоклеточным раком слизистой дна полости рта ст. III T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> было проведено химиолучевое лечение (ХЛЛ). После двух курсов обычной системной химиотерапии (СХТ) цисплатином в дозировке 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно и лучевой терапии (ЛТ) фракциями по 2 Гр. x 1 раз в день до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр. был сделан вынужденный перерыв в лечении из-за развития лучевого мукозита. После купирования побочных явлений было завершено ХЛЛ (еще 2 курса цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> и СОД доведена до 70 Гр.). Ввиду данных за продолженный рост и исчерпани возможностей ЛТ, было принято решение о применении СВАХТ и химиоэмболизации (ХЭ) опухолевых сосудов.

**Результаты:** после 1 курса СВАХТ (внутриартериально цисплатин 150 мг и 5-фторуросил 1000 мг) и ХЭ было отмечено уменьшение опухоли в размерах. После 2 курса СВАХТ и ХЭ отмечены только рубцовые изменения в полости рта. После 5 курсов СВАХТ достигнута полная ремиссия, подтвержденная ПЭТ-КТ и сохраняющаяся более 4-х лет.

**Заключение:** оригинальная методика СВАХТ является эффективным методом лечения рецидивов плоскоклеточного рака после завершеного ХЛЛ, позволяющая в ряде случаев добиться длительной полной ремиссии.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак головы и шеи, рецидив рака полости рта, химиолучевое лечение, внутриартериальная химиотерапия, химиоэмболизация.

**Objective:** To present the effectiveness of selective intra-arterial chemotherapy and chemoembolization for management of head and neck squamous cell carcinomas recurrence and long-lasting remission.

**Material and methods:** Patient 27 years old, with histologically verified squamous cell carcinoma of the oral mucosa of III T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> had been treated by chemoradiation. Two courses of intravenous (IV) Cisplatin a dose of 100 mg/m<sup>2</sup> were performed and 3-D conformed radiotherapy by 2 Gy fractions x 1 time a day to a total dose of 40 Gy. Interruption of the treatment was due to the development of radiation mucositis. After 2 additional courses of IV cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> and achievement of total radiation dose 70 Gy was marked the relapse. To eliminate growing residual tumor intra-arterial (IA) chemotherapy and selective chemoembolization were applied.

**Results:** A reduction of the tumor size was marked soon after the first course of IA chemotherapy (Cisplatin 150 mg and 5-fluorouracyl 1000 mg) and embolization of the thyroid arterial branch with PVA particles. Cicatricial changes in the oral cavity were noted after the second course of IA chemotherapy. After the fifth course of IA chemotherapy and consequential chemoembolization of facial artery the tumor was eliminated and full remission was obtained. The relapse was not revealed in follow up observation during 4 years. The objective result was confirmed by PET-CT.

**Conclusion:** The original technique of selective intra-arterial chemotherapy and chemoembolization combination is an effective approach for residual squamous-cell head and neck carcinomas management after completed chemoradiation. This approach could be a last-chance method to obtain long-lasting remission.

**Keywords:** squamous cell carcinoma of the head and neck, relapse of oral cavity cancer, chemoradiation, intra-arterial chemotherapy, chemoembolization.

## Актуальность

Ежегодно в мире регистрируется более 700 000 новых случаев заболевания раком головы и шеи (ГШ), что составляет примерно 4,9% от вновь выявленных злокачественных новообразований [1]. При этом заболеваемость раком полости рта непрерывно растет. К 2016 году показатель впервые выявленного заболевания в РФ составил 6427 случаев [2]. В связи с анатомо-физиологическими особенностями и эстетической значимостью области шеи и лица возможности хирургического лечения весьма ограничены, но даже в случае успешного хирургического лечения могут возникать рецидивы заболевания. Поэтому основным методом лечения является химиолучевая терапия (ХЛТ), которая по показателям выживаемости не уступает хирургическому лечению при местнораспространенных формах заболевания [3]. Химиотерапия (ХТ), добавленная к лучевой терапии (ЛТ), улучшает показатели выживаемости, но повышает частоту побочных неблагоприятных реакций [4].

Считают, что вынужденные перерывы в ХЛТ и редукция доз химиопрепарата снижают эффективность лечения и повышают риск рецидива [5]. Примерно у 52% пациентов с плоскоклеточным раком ГШ 3 и 4 стадий после завершеного ХЛТ развиваются рецидивы заболевания. Наличие остаточной опухоли после завершеного ХЛТ также является неблагоприятным фактором [6]. Использование таргетных препаратов не позволяет полностью решить эти проблемы и незначительно влияет на выживаемость пациентов при лечении рецидива плоскоклеточного рака. В исследовании EXTREME медиана выживаемости при использовании цетуксимаба в добавление к схеме PF составила 10,1 месяцев и достоверно повысилась всего на 2,7 месяцев по сравнению с только схемой PF [7]. В среднем через 18 месяцев разница в выживаемости была уже несущественной и к периоду наблюдения 24 месяца почти все пациенты умерли.

Другим подходом к лечению, который не исключает, впрочем, возможность поиска и разработки новых

таргетных препаратов, а также препаратов, с иными механизмами действия, является совершенствование технологий доставки препарата к опухоли. Англоязычные авторы для таких случаев использовали термин таргетная внутриартериальная химиотерапия (ВАХТ), или таргетное химиолучевое лечение [8]. Речь идет о суперселективной внутриартериальной инфузии химиопрепарата. На недооценку огромных возможностей ВАХТ указывали относительно недавно основоположники локорегионарной терапии [9, 10].

В данном конкретном клиническом наблюдении применение оригинальной технологии селективной внутриартериальной химиоинфузии (СВАХИ) в комбинации с многоэтапной химиоэмболизацией (ХЭ) опухолевых сосудов позволило не только добиться полного ответа на лечение со стороны опухоли, но и со стороны регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Достигнутый эффект достаточно стойкий, поскольку клиническая ремиссия, объективно подтвержденная методом ПЭТ-КТ, сохраняется уже несколько лет.

### Клиническое наблюдение

Пациент Х., 1991 год рождения, обратился к стоматологу по месту жительства по поводу незаживающей язвы на слизистой полости рта, после чего с подозрением на злокачественное новообразование был направлен в областной онкологический диспансер для дополнительного обследования и окончательной постановки диагноза. На приеме у онколога 25.04.2014 пациент предъявлял жалобы на наличие во рту незаживающей около 1,5 месяцев язвы и увеличение шейных ЛУ. При осмотре полости рта в ретромолярной области справа определялась язва, размерами до 1,5 см. Была проведена биопсия опухолевого образования и по результатам патогистологического исследования от 14.05.2014 получена морфологическая картина низкодифференцированного плоскоклеточного рака.

По данным спиральной компьютерной томографии от 07.05.2014, выявлена деформация просвета ротоглотки за счет утолщения боковой стенки до 19 мм, наличие инфильтрата в проекции миндалины на протяжении 27 мм. В подбородочной области определялись ЛУ размерами 5x7 мм. В подчелюстных областях ЛУ были справа размерами 5x6 мм и 11x5 мм, слева – 8 мм и 11x5 мм.

После выполнения стандарта обследования был поставлен диагноз: рак слизистой полости рта ст. III T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. Мультидисциплинарным консилиумом в составе хирурга-онколога, химиотерапевта и радиолога был утвержден план лечения, включающий ХЛТ с последующим возможным хирургическим лечением.

Лечение началось 03.06.2014 с проведения 1 курса системной химиотерапии (СХТ) цисплатином внутривенно в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> (суммарная доза 170 мг) и последующим облучением самой опухоли и зоны регионарных ЛУ фракциями по 2 Гр. x 1 раз в день,

пять дней в неделю. Дистанционная 3-D конформная ЛТ, начатая с 04.06.2014, на 7 день сопровождалась появлением лучевой эритемы. По достижении СОД 40 Гр. 02.07.2014 был проведен 2 курс СХТ цисплатином внутривенно в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>. ХЛЛ, проводимое с 04.06.2014 по 10.07.2014, сопровождалось явлениями эпителиита и лучевого мукозита, в связи с чем был сделан вынужденный перерыв в ХЛТ. При совместном осмотре 30.07.2014 заведующих отделениями патологии головы и шеи и радиологическим отделением было рекомендовано после купирования острых лучевых реакций продолжение ХЛТ с доведением дозы облучения до 70 Гр.

При осмотре пациента 18.08.2014 после купирования острых проявлений лучевого мукозита у него определялось уже распространение опухоли на правый альвеолярный отросток верхней челюсти, а размер опухоли составлял 2x2,5 см. С 19.08.2014 по 22.09.2014 был проведен 2 этап ХЛТ до СОД 76 Гр. (эквивалент 70 Гр.). Одновременно с облучением было проведено еще 2 курса СХТ с внутривенным введением цисплатина в дозе 150 мг.

Ввиду объективных данных за продолженный рост остаточной опухоли после завершеного ХЛТ было принято решение о применении методики СВАХТ в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения. Первый курс СВАХТ был проведен 29.10.2014. Вмешательство проводилось в рентгеноперационной из правого феморального доступа под местной анестезией 1% раствором лидокаина. После катетеризации правой общей бедренной артерии интродьюсером 5F, через интродьюсер по гидрофильному проводнику был введен диагностический ангиографический катетер JR 5F, который вначале ретроградно потоку крови был проведен в брюшную аорту, грудную аорту и дугу аорты. Далее, антеградно кровотоку, была выполнена последовательная селективная катетеризация и ангиография обеих общих сонных артерий (ОСА), наружных сонных артерий (НСА) и всех основных ветвей обеих НСА. С учетом распространения опухоли на альвеолярный отросток верхней челюсти планировалось обязательное введение химиопрепарата в правую лицевую артерию, но в связи с визуализацией «патологического контрастирования» в проекции подчелюстных ЛУ была выбрана для химиоинфузии (ХИ) также правая верхняя щитовидная артерия (ВЩА). С учетом выраженности коллатералей в системе ВЩА с контрлатеральной стороны была запланирована двухсторонняя ХИ и возможная химиоэмболизация (ХЭ). В связи с тем, что ответ первоначальный на цисплатин был получен, а число курсов составило всего четыре – решено было продолжить лечение цисплатином в дозе 150 мг, и дополнительно подключить 5-фторурацил в дозе 1000 мг. После суперселективной катетеризации проксимальной части правой лицевой артерии была оценена скорость объемного кровотока в ней. При

мануальном введении неионного контрастного вещества добивались такого усилия давления на поршень шприца и такой скорости введения контраста, при которой не наблюдался, или был минимально выражен заброс контраста в НСА. Половина расчетной дозы химиопрепаратов была введена в правую лицевую артерию с определенными выше объемно-скоростными параметрами. Остальную дозу химиопрепарата в растворе распределили на три равные части и ввели в режиме объемно-контролируемой инфузии в обе ВЩА и в левую НСА под устье левой лицевой артерии. В правую ВЩА после ХИ ввели частицы поливинилалкоголя размерами 350 мкм для редукции кровотока и уменьшения нецелевой утечки препарата. Пациент был выписан домой без осложнений через сутки.

При контрольном осмотре 12.11.2014 отмечено уменьшение размеров опухоли до 1 см. и улучшение самочувствия пациента. На основании полученного положительного эффекта было принято решение о продолжении указанного лечения.

Второй этап СВАХТ был проведен 01.12.2014, селективная внутриартериальная ХИ в обе НСА и обе ВЩА (цисплатин 150 мг, 5-фторурацил 1000 мг), была дополнена ХЭ правой ВЩА. При очередном контрольном осмотре – увеличенных ЛУ на шее не определяется, а в полости рта осталась инфильтрация слизистой до 1 см. В дальнейшем пациенту было проведено еще 2 этапа СВАХТ (3 этап проведен 23.12.2014, 4 этап проведен 14.01.2015).

При осмотре 26.01.2015 онкологом отделения патологии головы и шеи отмечены рубцовые изменения в полости рта и небольшое увеличение шейных ЛУ. Для объективного контроля 26.01.2015 было проведено УЗ исследование шейных, надключичных ЛУ и мягких тканей шеи. При этом признаков очаговой патологии не выявлено.

При осмотре 02.02.2015 опухоль не определяется, рекомендовано проведение контрольной компьютерной томографии (КТ). По данным КТ от 06.02.2015 мягкие ткани шеи нормальной конфигурации. Мышцы дна полости рта симметричны с обеих сторон. Сосуды шеи не изменены, ЛУ нормальной плотности. Костных деструкций нет. Объемная патология не визуализируется.

Исходя из результатов проведенного лечения, было принято решение о проведении консолидирующего курса СВАХТ, который был осуществлен 11.03.2015. В правую лицевую артерию суперселективно в режиме объемно-контролируемой инфузии была выполнена инфузия цисплатина в дозе 100 мг и 5-фторурацила в дозе 500 мг, и в завершение проведена ХЭ дистальных ветвей правой лицевой артерии концентрированным раствором цисплатина в дозе 50 мг и частицами поливинилалкоголя, размерами 350 мкм.

При контрольном осмотре 30.03.2015 на шее не отмечено увеличенных ЛУ, а во рту справа в ретромолярной области остался рубец. Для окончательного

исключения специфического процесса и определения статуса больного было принято решение направить его на ПЭТ-КТ. По результатам ПЭТ-КТ от 08.04.2015 в области ГШ очаговой гиперфиксации препарата не выявлено. Заключение: признаков наличия специфической метаболически активной ткани не выявлено.

После завершения лечения пациент регулярно наблюдается и обследуется уже на протяжении четырех лет. Жалобы отсутствуют. По результатам КТ и УЗИ шеи, данных за рецидив нет. Последний контрольный осмотр был 18.04.2019.

## Обсуждение

Данный случай является показательным, поскольку отражает основные трудности в лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи. Несмотря на доказанную эффективность, ХЛТ плоскоклеточного рака головы и шеи сопряжена с повышением токсичности и снижением переносимости лечения. Дополнительный вклад ХТ в выраженность нежелательных побочных эффектов и токсичности в плюс к ЛТ достаточно трудно оценить количественно. На это обстоятельство указывают данные Кохрановской библиотеки [11]. Вынужденные перерывы в ЛТ снижают эффективность лечения и даже после получения полного ответа со стороны опухоли возможен продолженный рост [5].

Аналогично СХТ с внутривенным путем введения химиопрепаратов наиболее часто для СВАХТ плоскоклеточного рака головы и шеи использовали препараты на основе платины: цисплатин [12–17], карбоплатин [18, 19], а в более ранних исследованиях применяли метотрексат [20], блеомицин [23]. После фундаментальных работ по исследованию схемы PF [12–15, 22] прошло достаточно много лет, но общепринятой является доза цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup>.

На быстрый непосредственный ответ опухоли на лечение при использовании метода СВАХТ при лечении плоскоклеточного рака органов головы и шеи указывали многие авторы [23–25]. Вместе с тем, в последние годы внимание было приковано в основном к использованию СВАХТ в различных аспектах ХЛТ, где собственно химиотерапии отводилась вспомогательная роль. Значение технологии и пути введения химиопрепарата, по-видимому, до сих пор недооценено.

Известный факт, что внутриартериальное введение химиопрепарата позволяет убрать эффект первого прохождения, не объясняет эффективность использования редуцированных доз цисплатина в данном клиническом наблюдении. Помимо пути введения препарата важной является технология проведения инфузии. Благодаря быстрой связи с местными белками и относительной независимости механизма действия от фазы клеточного цикла цисплатин наиболее подходящий препарат для относительно быстрого локорегионарного введения [26]. Быстрое внутриартериальное введение концентри-

рованного раствора цисплатина, а также очень высокая его доза 150 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю в течение 4-х недель, явились основой для классической технологии RADPLAT (RADiation and PLATinum), предложенной К.Т. Robbins, и называемой также по его имени процедурой Роббинса [22, 27, 28]. Необходимость одновременной системной нейтрализации очень высоких доз цисплатина при помощи тиосульфата натрия, а также летальность до 5%, обусловленная самой химиотерапией, сдерживали широкое применение этой процедуры, несмотря на многообещающие клинические результаты. Быстрое внутриартериальное введение больших доз цисплатина для достижения «декадозового» эффекта отмечали все авторы, использовавшие авторскую методику RADPLAT.

Мы использовали меньшее разведение цисплатина в физиологическом 0,9% растворе натрия хлорида, в концентрации 0,25 мг цисплатина в 1 мл раствора, но вводили его непосредственно в основной артериальный сосуд, питающий регион опухоли, со скоростью, при которой цисплатин успевает диффундировать в межклеточное пространство, а не размывается полностью кровью, поскольку известно, что основным путем проникновения цисплатина в межклеточное вещество и непосредственно в опухолевую клетку считается пассивная диффузия [26]. Исходя из этого, мы предположили, что максимальное накопление цисплатина в опухоли при суперселективном внутриартериальном введении его в артерию, питающую данный регион, возможно, будет лишь при условии

относительно продолжительной инфузии, превышающей период полувыведения препарата в раннюю фазу T<sub>1/2</sub>. Данная методика была нами запатентована [29]. Также добиться локального повышения концентрации цисплатина мы сочли возможным при помощи методики химиоэмболизации (ХЭ).

Все эти обстоятельства и методики были учтены нами и осуществлены при лечении данного конкретного пациента. В настоящее время у нас уже имеется опыт лечения 96 пациентов с использованием подобного подхода. С учетом различий в группах проводить сравнение в настоящее время было бы преждевременно, но полученные результаты, несомненно, будут предметом отдельной публикации. Однако, сроки дожития всех наблюдаемых нами пациентов, пролеченных с использованием оригинальной методики, оказались примерно в два раза выше, чем при использовании стандартной СХТ с паллиативной целью.

## Заключение

Представленный случай демонстрирует несомненную эффективность селективных внутриартериальных технологий лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи после завершенной ХЛТ. Поскольку противопоказаний к применению таких технологий становится меньше – селективные внутриартериальные вмешательства могут применяться как «метод последней надежды», не исключая также возможность смещения в будущем акцентов на этап ХЛТ.

### Список сокращений:

ГШ – голова и шея  
ЛУ – лимфоузлы  
ХЛЛ – химиолучевое лечение  
ХТ – химиотерапия  
СХТ – системная химиотерапия  
СВАХТ – селективная внутриартериальная химиотерапия

ВАХИ – внутриартериальная химиоинфузия  
ХИ – химиоинфузия  
ЛЛ – лучевое лечение  
ОСА – общая сонная артерия  
НСА – наружная сонная артерия  
ВЩА – верхняя щитовидная артерия  
ХЭ – химиоэмболизация  
СОД – суммарная очаговая доза

## Список литературы

1. Официальный сайт Глобальная онкологическая обсерватория GLOBAN. – [Электронный ресурс] – URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Дата обращения: 22.05.2019.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2017. – 236 с.
3. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Романов И.С., Задеренко И.А. Варианты и результаты химиолучевой терапии больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 32–38.
4. 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. – № 20. – P. 4671–4678.
5. González Ferreira J.A., Ignacio Azinovic J.J.O., Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature // Rep. Pract. Oncol. Radiother. – 2015. – Vol. 20. – № 5. – P. 328–339.
6. Schwartz G.J., Mehta R.H., Wenig B.L., Sbaligram C., Portugal L.G. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity // Head Neck. – 2000. – Vol. 22. – № 1. – P. 34–41.
7. Vermorken J.B. et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 1116–1127.

8. Robbins K.T. et al. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients // *Head Neck*. – 2000. – Vol. 22. – № 7. – P. 687–693.
9. Aigner K.R., Stephens F.O. (eds.). *Induction Chemotherapy* // Berlin: Springer press, 2016. – P. 506.
10. Van Cusem E., Vogl T.J., Orsi F., Sobrero A. (eds.). *Locoregional Tumor Therapy* // Berlin: Springer press, 2015. – P. 151.
11. Furness S., Glennly A.M., Worthington H.V. et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 8. – № 9. – CD006386.
12. Robbins K.T., Kumar P., Regine W.F., Wong F.S. et al. Efficacy of targeted supradose cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer: the Memphis experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 38. – P. 263–271.
13. Kerber C.W., Wong W.H., Howell S.B., Hanchett K., Robbins K.T. An organ-preserving selective arterial chemotherapy strategy for head and neck cancer // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1998. – Vol. 19. – № 5. – P. 935–941.
14. Balm A.J., Rasch C.R., Schornagel J.H., Hilgers F.J., Keus R.B., Schultze-Kool L. et al. High-dose superselective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for advanced head and neck cancer // *Head Neck*. – 2004. – Vol. 26. – № 6. – P. 485–493.
15. Homma A., Furuta Y., Suzuki F., Oridate N., Hatakeyama H., Nababashi T. et al. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer // *Head Neck*. – 2005. – Vol. 27. – № 20. – P. 4705–4714.
16. Spring P.M., Valentino J., Arnold S.M., Sloan D., Kenady D., Kudrimoti M. et al. Long-term results of hyperfractionated radiation and high-dose intra-arterial cisplatin for unresectable oropharyngeal carcinoma // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104. – P. 1765–1771.
17. Fuwa N., Kodaira T., Furutani K., Tachibana H., Nakamura T., Nakabara R. et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for locally advanced oral cavity cancer: analysis of therapeutic results in 134 cases // *Br. J. Cancer*. – 2008. – Vol. 98. – № 6. – P. 1039–1045.
18. Imai S., Kajibara Y., Munemori O., Kamei T., Mori T., Handa T. et al. Superselective cisplatin (CDDP)-carboplatin (CBDCA) combined infusion for head and neck cancers // *Eur. J. Radiol.* – 1995. – Vol. 21. – № 2. – P. 94–99.
19. Fuwa N., Ito Y., Matsumoto A., Kamata M., Kodaira T., Furutani K. et al. A combination therapy of continuous superselective intra-arterial carboplatin infusion and radiation therapy for locally advanced head and neck carcinoma. Phase I study // *Cancer*. – 2000. – Vol. 89. – № 10. – P. 2099–2105.
20. Cheung D.K., Regan J., Savin M., Gibberman V., Woessner W. A pilot study of intra-arterial chemotherapy with cisplatin in locally advanced head and neck cancers // *Cancer*. – 1988. – Vol. 61. – № 5. – P. 903–908.
21. Szepesi T., Stadler B., Hobenberg G., Hollmann K., Kübböck J., Mailath G. Prognostic factors in the treatment of inoperable orofacial tumors with simultaneous radiotherapy and intra-arterial chemotherapy // *Strahlentherapie*. – 1985. – Vol. 161. – № 5. – P. 299–307.
22. Robbins K.T., Vicario D., Seagren S. et al. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer // *Am. J. Surg.* – 1994. – Vol. 168. – № 5. – P. 419–422.
23. Kovács A.F. Intra-arterial induction high-dose chemotherapy with cisplatin for oral and oropharyngeal cancer: long-term results // *Br. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 90. – № 7. – P. 1323–1328.
24. Wu C.F., Chen C.M., Shen Y.S., Huang I.Y., Chen C.H., Chen C.Y. et al. Effective eradication of oral verrucous carcinoma with continuous intra-arterial infusion chemotherapy // *Head Neck*. – 2008. – Vol. 30. – № 5. – P. 611–617.
25. Fuwa N., Kodaira T., Furutani K., Tachibana H., Nakamura T., Nakabara R. et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for locally advanced oral cavity cancer: analysis of therapeutic results in 134 cases // *Br. J. Cancer*. – 2008. – Vol. 98. – № 6. – P. 1039–1045.
26. Tegeuder I., Bräutigam L., Seegel M., Al-Dam A., Turowski B., Geisslinger G. et al. Cisplatin tumor concentrations after intra-arterial cisplatin infusion or embolization in patients with oral cancer // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 73. – № 5. – P. 417–426.
27. Robbins K.T., Hoffman R.M. «Decadose» effects of cisplatin on squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. I. Histoculture experiments // *Laryngoscope*. – 1996. – Vol. 106. – № 1. – P. 32–36.
28. Robbins K.T., Storniolo A.M., Hryniuk W.M. et al. «Decadose» effects of cisplatin on squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. II. Clinical studies // *Laryngoscope*. – 1996. – Vol. 106. – № 1. – P. 37–42.
29. Ольшанский М.С., Стикина С.А., Знаткова Н.А., Петров Б.В. Способ индивидуальной внутриаптериальной инфузии химиопрепарата при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Пат. 2612095 РФ / Опубл. 02.03.2017. Бюлл. изобр. № 7.

## References

1. GLOBAN, Official site of the Global Cancer Observatory. 2018. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Accessed at: 22.05.2019.
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2016. Moscow, Branch of Herzen University, 2017. 236. (In Russ)
3. Alieva S.B., Tkachev S.I., Romanov I.S., Zaderenko I.A. Variants and results of chemoradiotherapy of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the pharynx. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2012; 57(3): 32–38. (In Russ)
4. 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; 117(20): 4671–8. doi: 10.1002/cncr.26084.

5. *González Ferreira J.A., Ignacio Azinovic J.J.O., Jeremic B.* Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother* 2015 Sep-Oct; 20(5): 328-339. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.010.
6. *Schwartz G.J., Mehta R.H., Wenig B.L., Shaligram C., Portugal L.G.* Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 2000; 22(1): 34-41.
7. *Vermorken J.B. et al.* Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa0802656.
8. *Robbins K.T. et al.* Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. *Head Neck*. 2000 Oct; 22(7): 687-93.
9. *Aigner K.R., Stephens F.O. (eds.)*. Induction Chemotherapy. Berlin, Springer press, 2016; 506. doi: 10.1007/978-3-319-28773-7.
10. *Van Cutsem E., Vogl T.J., Orsi F., Sobrero A. (eds.)* Locoregional Tumor Therapy. Berlin, Springer press, 2015; 161. doi: 10.1007/978-3-642-36572-0.
11. *Furness S., Glenny A.M., Worthington H.V., Pavitt S., Oliver R., Clarkson J.E., Macluskey M., Chan K.K., Conway D.I.* Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8; (9): CD006386. doi: 10.1002/14651858.
12. *Robbins K.T., Kumar P., Regine W.F., Wong F.S., Weir A.B., Flick P. et al.* Efficacy of targeted supradose cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer: the Memphis experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 38: 263-71. doi:10.1016/S0360-3016(97)00092-8.
13. *Kerber C.W., Wong W.H., Howell S.B., Hanchett K., Robbins K.T.* An organ-preserving selective arterial chemotherapy strategy for head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; 19: 935-41.
14. *Balm A.J., Rasch C.R., Schornagel J.H., Hülgers F.J., Keus R.B., Schultze-Kool L. et al.* High-dose superselective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2004; 26: 485-93. doi: 10.1002/hed.20006.
15. *Homma A., Furuta Y., Suzuki F., Oridate N., Hatakeyama H., Nababashi T. et al.* Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27: 65-71. doi: 10.1002/hed.20116.
16. *Spring P.M., Valentino J., Arnold S.M., Sloan D., Kenady D., Kudrimoti M. et al.* Long-term results of hyperfractionated radiation and high-dose intra-arterial cisplatin for unresectable oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 1765-71. doi: 10.1002/cncr.21368.
17. *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.
18. *Imai S., Kajihara Y., Munemori O., Kamei T., Mori T., Handa T. et al.* Superselective cisplatin (CDDP)-carboplatin (CBDCA) combined infusion for head and neck cancers. *Eur J Radiol* 1995; 21: 94-9. doi: 10.1016/0720-048X(95)00692-J.
19. *Fuwa N., Ito Y., Matsumoto A., Kamata M., Kodaira T., Furutani K. et al.* A combination therapy of continuous superselective intra-arterial carboplatin infusion and radiation therapy for locally advanced head and neck carcinoma. Phase I study. *Cancer* 2000; 89: 2099-105.
20. *Cheung D.K., Regan J., Savin M., Gibberman V., Woessner W.* A pilot study of intra-arterial chemotherapy with cisplatin in locally advanced head and neck cancers. *Cancer* 1988; 61: 903-8.
21. *Szepesi T., Stadler B., Hohenberg G., Hollmann K., Kübböck J., Mailath G.* Prognostic factors in the treatment of inoperable orofacial tumors with simultaneous radiotherapy and intra-arterial chemotherapy. *Strahlentherapie* 1985; 161: 299-307.
22. *Robbins K.T., Vicario D., Seagren S. et al.* A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1994; 168: 419-422. doi: 10.1016/S0002-9610(05)80089-3.
23. *Kovács A.F.* Intra-arterial induction high-dose chemotherapy with cisplatin for oral and oropharyngeal cancer: long-term results. *Br J Cancer* 2004; 90: 1323-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6601674.
24. *Wu C.F., Chen C.M., Shen Y.S., Huang I.Y., Chen C.H., Chen C.Y. et al.* Effective eradication of oral verrucous carcinoma with continuous intra-arterial infusion chemotherapy. *Head Neck* 2008; 30: 611-7. doi: 10.1002/hed.20751.
25. *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.
26. *Tegeeder I., Bräutigam L., Seegel M., Al-Dam A., Turowski B., Geisslinger G. et al.* Cisplatin tumor concentrations after intra-arterial cisplatin infusion or embolization in patients with oral cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 417-26. doi: 10.1016/s0009-9236(03)00008-0.
27. *Robbins K.T., Hoffman R.M.* «Decadose» effects of cisplatin on squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. I. Histoculture experiments. *Laryngoscope* 1996; 106: 32-36. doi: 10.1097/00005537-199601000-00007.
28. *Robbins K.T., Storniolo A.M., Hryniuk W.M. et al.* «Decadose» effects of cisplatin on squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. II. Clinical studies. *Laryngoscope* 1996; 106: 37-42. doi: 10.1097/00005537-199601000-00008.
29. *Ol'shanskij M.S., Stikina S.A., Znatkova N.A., Petrov B.V.* Method for individual intra-arterial infusion of a chemotherapy drug in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Patent of Russian Federation, No. 2612095, 2017. (In Russ)