

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОРТАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.А. Рожнов, В.Г. Андреев, К.Б. Гордон, И.А. Гулидов, Э.Д. Акки

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
249036, ул. Королева, 4, Калужская область, г. Обнинск, e-mail: vit@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

В обзоре литературы представлены данные о современных методах лечения неоперабельного рецидивного плоскоклеточного рака гортани. Рассматриваются вопросы применения лучевой и лекарственной терапии.

Ключевые слова: неоперабельный рак гортани, рецидив, паллиативное лечение, лучевая терапия, химиотерапия.

Рак органов головы и шеи составляет 5 % от всей опухолевой патологии в мире [42]. Более чем в 95 % наблюдений при раке головы и шеи выявляется плоскоклеточная форма рака гортани (РГ). В России среди злокачественных опухолей верхних дыхательных путей новообразования гортани встречаются наиболее часто, примерно в 60 % случаев, и в последние годы отмечается тенденция к неуклонному росту числа таких больных [6, 8].

Показатель летальности на первом году от момента установления диагноза при РГ составляет 32,7 %. Достижения современной онкологии позволили добиться значительных успехов в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи [1, 9, 15, 52]. Однако основной причиной неудач после комбинированного и самостоятельного лечения и, как следствие, смерти больных плоскоклеточным раком головы и шеи является развитие локорегионарных рецидивов [22, 30, 52, 55, 81], которые регистрируются на протяжении первых двух лет наблюдений после завершения полного комплекса радикального лечения [11, 64].

После радикального лечения только 6,5–10 % рецидивных опухолей гортани могут быть классифицированы как I–II стадии, в остальных случаях выявляются III–IV стадии заболевания [80]. В связи с этим лечение рецидивного рака головы и шеи представляет большую проблему, что, прежде всего, связано с выбором методик предшествующего лечения. В большинстве случаев лечение первичного рака гортани начинается с лучевой, химиолучевой терапии или операции, поэтому при возникновении рецидива чувствительность опухоли к проводимому лечению значительно снижается за счет послеоперационного или постлучевого

фиброза мягких тканей шеи, которые приводят к ухудшению кровообращения и перитуморальной ишемии, что, соответственно, понижает чувствительность клеток опухоли к проводимому лечению [4, 25, 71, 72]. Многие исследователи считают, что даже радикальные хирургические вмешательства по поводу рецидива, когда в краях резекции нет опухолевых клеток, не в состоянии гарантировать предупреждение повторного рецидивирования [54, 60].

При рецидиве РГ выбор методов лечения достаточно ограничен. Хирургическое лечение местного рецидива или регионарного метастаза, дающее шанс на длительную выживаемость, после предшествующего радикального лечения может быть осуществлено не более чем у 30 % пациентов. У больных с неоперабельными рецидивными опухолями прогноз крайне неблагоприятный, средняя продолжительность жизни обычно не превышает 3–6 мес [14]. Пожалуй, единственным поводом для оптимизма у этой категории больных является редкость отдаленного метастазирования – 2–20 %. Поэтому вплоть до момента появления отдаленных метастазов целесообразно применение любых средств, направленных на сохранение локорегионарного контроля, срыв механизмов которого считается главной причиной смерти больных с новообразованиями головы и шеи.

В литературе подавляющее большинство исследователей объединяют рецидивный неоперабельный рак гортани с рецидивными опухолями всех отделов верхних дыхательно-пищепроводных путей на основе морфологической структуры опухоли – плоскоклеточный рак. Паллиативное лечение рецидивного плоскоклеточного рака головы и

шеи можно разделить на несколько направлений: симптоматическое лечение, паллиативная химиотерапия (ХТ), паллиативная лучевая терапия (ЛТ), комбинации различных методов лечения.

Под симптоматическим лечением, как правило, понимается адекватное обезболивание, коррекция всех нарушенных систем и функций организма, при необходимости наложение гастростомы и/или трахеостомы, психологическая помощь. При разработке методов симптоматического лечения у больных с опухолями головы и шеи Н.Х. Шацкая и др. [14] добились улучшения общего состояния пациентов с 30–60 до 50–80 баллов по шкале Карновского, только в 12,5 % случаев эффекта не достигнуто. Средняя продолжительность жизни при позитивной реакции на лечение составила 3,4 мес, при негативной – 1,2 мес. В ретроспективном анализе X. Leon et al. [50] у 150 пациентов, которые получали различные виды симптоматического лечения, средняя медиана жизни также равнялась 3,4 мес.

Самостоятельная химиотерапия традиционно считается стандартным лечением рецидива ранее облученного плоскоклеточного рака головы и шеи. В рандомизированном исследовании С. Jacobs et al. [43] у 249 пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи проводили паллиативную химиотерапию по трем схемам. Первая группа больных получала цисплатин в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед, вторая группа – 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м² в течение 4 дней каждые 3 нед, в третьей группе пациентов эти препараты вводились одновременно в аналогичных дозировках. Регрессия опухоли чаще наблюдалась при комбинации препаратов – у 32 % больных. При монотерапии цисплатином регрессия опухоли наблюдалась в 17 %, 5-фторурацилом – в 13 %. Среднее время до прогрессирования – 2,5 мес. Однако статистически значимых различий между группами не отмечалось, средняя продолжительность жизни для каждой группы составила 5,7 мес. Авторы делают выводы, что, несмотря на то, что ответ опухоли был выше при комбинации цисплатина и 5-фторурацила, полихимиотерапия не увеличивает выживаемость больных.

В последнее десятилетие появился ряд новых противоопухолевых препаратов, относящихся к группе таксанов – паклитаксел, доцетаксел, таксотер. Ряд исследований показал более высокую эффективность их использования, особенно в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом [29, 30, 34, 37, 40, 53, 57, 59, 62, 69, 70]. В рандомизированном исследовании, сравнивающем комбинацию цисплатина с фторурацилом и цисплатина с паклитакселом, выявлено, что уровень объективных ответов при использовании таксанов достигает 40 %, однако медиана выживаемости остается на уровне 6–9 мес и значимых отличий по сравнению с контролем не наблюдалось [36].

В последние годы появилось новое направление в лечении плоскоклеточного рака – таргетная терапия, когда действие препаратов направлено против рецепторов эпидермального фактора роста опухоли [3, 27, 35, 72]. Проведено несколько крупных международных рандомизированных исследований по оценке эффективности таргетной терапии цетуксимабом при больных с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи [17, 21, 23, 39, 73, 79]. Основные достижения при добавлении цетуксимаба к полихимиотерапии с использованием цисплатина и 5-фторурацила в качестве первой линии были продемонстрированы в недавно завершеном Европейском исследовании III фазы (EXTREME): цетуксимаб (Erbix). Лечение получили 442 пациента с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Медиана выживаемости была значительно больше у больных, получавших цетуксимаб в сочетании с полихимиотерапией, по сравнению группой, где использовалась только полихимиотерапия, – 10,1 мес против 7,4 мес. Добавление цетуксимаба к стандартной схеме полихимиотерапии обеспечило увеличение выживаемости больных без прогрессирования болезни почти в 2 раза – 5,6 мес против 3,3 мес. Анализ безопасности показал, что добавление цетуксимаба не увеличивало количества побочных эффектов, свойственных стандартной полихимиотерапии [23, 28, 76].

Наиболее эффективные схемы полихимиотерапии рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи включают цисплатин. Токсичность этого препарата ограничивает возможность его применения. В этой связи в литературе встречаются исследования, посвященные изучению эффективности низкодозной полихимиотерапии. В исследование Н. Nishino et al. [59] включены пациенты старшей возрастной группы, которые получали низкие дозы химиопрепаратов по поводу рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи по схеме 5 мг цисплатина с 1-го по 5-й день с тегафуром и урацилом по 600 мг с 1-го по 7-й день. Проводилось 5 циклов химиотерапии, ежемесячно. Размер опухоли при этом не уменьшался, но и прогрессирования не наблюдалось. Стабилизация опухоли наблюдалась в течение 30 нед. В 2000 г. А. Kawecki et al. [45] были пролечены 53 пациента с рецидивами или метастазами рака гортани с использованием химиотерапии на базе метотрексата. Протокол химиотерапии состоял из метотрексата, винбластина, 5-фторурацила, блеомицина, циклофосфамида и стероидов, использовавшихся каждые 2 нед. Провести данное лечение можно было у всех больных. Частичная регрессия опухоли наблюдалась в 30 % случаев. Улучшение качества жизни – у 66 % больных. Авторы делают вывод, что данная схема низкодозной химиотерапии является эффективной альтернативой стандартному паллиативному лечению пациентов с рецидивами и метастазами рака гортани.

При исследовании эффективности паллиативной химиотерапии выявлена меньшая чувствительность рецидивной опухоли по сравнению с первичной. Регрессия рецидивной опухоли при ХТ наблюдается в 10–40 % случаев и практически не влияет на продолжительность жизни, средняя выживаемость составляет 5–9 мес [29, 34].

Низкая эффективность системной ХТ по поводу местнорегионарных рецидивов рака головы и шеи общепризнана. Считается, что предшествующее лечение за счет развития послеоперационного и постлучевого фиброза мягких тканей шеи уменьшает вероятность контакта цитостатика с зонами опухолевого роста, а сопутствующая перитуморальной ишемии интрамуральная гипоксия (срыв кислородного режима на тканевом уровне) понижает чувствительность клеток опухоли к цитостатикам [33]. Следует отметить, что в создании принципиально новых, высокоактивных антибластических препаратов существенных успехов пока не достигнуто. Многие исследователи связывают улучшение результатов ХТ с совершенствованием методов введения цитостатиков [16]. В частности, с целью максимального снижения токсичности и увеличения противоопухолевого действия было предложено внутрисосудистое введение химиопрепаратов [74]. Предпосылкой для высокой адсорбции химиопрепаратов регионарными тканями является медленный ток крови в капиллярной системе в условиях высокой концентрации вводимого цитостатика. Введение химиопрепаратов в регионарную артерию позволяет в 3–4 раза повысить их концентрацию в зоне опухоли. Целесообразность использования внутриартериальной химиотерапии в лечении опухолей органов головы и шеи при различной локализации первичного очага подтверждена работами ряда авторов [4, 10, 18].

В 2002 г. B.L. Wenig et al. [82] провели исследование, основанное на результатах лечения 178 пациентов с распространенным первичным и рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи. У 119 больных проводилась внутриопухолевая химиотерапия путем интрамурального введения геля с цисплатином, потенцированным эпинефрином, 59 пациентам вводилось плацебо. В результате у 35 (29 %) пациентов достигнуты объективные ответы опухоли на лечение, в том числе в 23 (19 %) случаях полная регрессия опухоли, против 1 (2 %) наблюдения в группе контроля.

Имеются данные об эффективности локальной гипертермии в лечении рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи в сочетании с различными методами противоопухолевого воздействия [13]. Так, А.Г. Кисличко и др. [7] применяли локальную гипертермию с длительной внутриартериальной химиотерапией (метотрексат, блеомицетин и платидиам) при лечении рецидивного и нерезектабельного рака орофарингеальной зоны. Локальную гипертермию осуществляли на аппарате «Яхта 3»

с температурой в зоне нагревания 43°C в течение 60 мин. При внутриартериальном введении цитостатиков, по сравнению с внутривенным, отмечено существенное улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения: полная регрессия опухоли наблюдалась у 32,3 % больных, однолетняя выживаемость составила 48,4 и 13 % соответственно.

В исследовании Г.В. Голдобенко и др. [3] проведено сравнение лечения рецидивных неоперабельных регионарных метастазов с использованием повторного курса лучевой и термолучевой терапии. Полная регрессия опухоли была выявлена у 12 % и 57 % больных соответственно. При термолучевой терапии 3-летняя выживаемость составила 40 %, при ЛТ – 7 %. Однако у пациентов с метастазами в зоне полей ранее проведенного облучения суммарная очаговая доза была ограничена 44,5 Гр, что было связано с опасностью возникновения постлучевых повреждений. Результаты лечения у этих больных оказались неудовлетворительными, все пациенты умерли в течение 2 лет после облучения от прогрессирования заболевания.

Большое количество публикаций о применении лучевой терапии при рецидивном плоскоклеточном раке органов головы и шеи посвящено использованию ЛТ при циторедуктивных операциях у пациентов с пограничными операбельными опухолями [56]. Электронную интраоперационную терапию (ИОЛТ) для пограничного операбельного рецидива опухолей головы и шеи, образовавшегося на уже облученном участке, впервые применил W. Rate et al. в 1991 г. [66]. В исследование включено 47 больных. Интраоперационное облучение проводили при наличии микро- и макроскопических участков опухоли, оставшихся после удаления основной массы рецидивной опухоли. Применялось однократное облучение электронами 4–7 МэВ, в дозе 15–25 Гр, полем диаметром 5–9 см. Двухлетняя выживаемость составила 61,8 %.

В ретроспективном обзоре S. Nag et al. [58] рассмотрели результаты применения хирургического лечения с ИОЛТ у 38 пациентов с пограничным операбельным рецидивом опухоли головы и шеи на ранее облученных участках. Интраоперационное облучение проводили электронами 6–12 МэВ в дозе 10–25 Гр. Средний период наблюдения составил 30 мес. Одно- и двухлетняя стабилизации опухолевого процесса составила 11 и 4 %, одно- и двухлетняя выживаемость – 19 и 13 % соответственно. Тяжелые осложнения (расхождение краев послеоперационной раны, глоточный свищ, кровотечение из сонной артерии) наблюдались в 16 % случаев. Значительная разница в длительности стабилизации и выживаемости у больных с одинаковым методом лечения и видами хирургических вмешательств наблюдается и у других исследователей. Это может быть связано с различным общим состоянием больных, состоянием тканей в области

операционной раны и дозой предшествующей лучевой терапии.

В отечественной литературе также встречаются исследования, посвященные оценке эффективности ИОЛТ при лечении рецидивного рака верхних дыхательно-пищепроводных путей [5]. В 2008 г. А.В. Черниченко и др. [12] установили, что использование ИОЛТ позволяет расширить показания к противоопухолевому лечению этой тяжелой категории больных, не подлежащих радикальному лечению с использованием традиционных методик, и добиться значительных результатов. Исследования зарубежных авторов также подтверждают данный вывод [65].

Другим методом лучевого лечения у пациентов с пограничными операбельными рецидивными опухолями головы и шеи является внутритканевая брахитерапия. Количество исследований с использованием внутритканевых микроисточников достаточно велико. Однако оценка эффективности брахитерапии существенно различается у разных авторов, двухлетняя выживаемость колеблется от 25 до 60 % [20, 38, 48, 51].

В 1996 г. P.G. Cornes et al. [31] сообщали об обнадеживающих результатах у 39 больных рецидивными опухолями головы и шеи, которым проводилась циторедуктивная операция с облучением ^{192}Ir . При этом из-за выраженного лучевого фиброза иссекался участок ранее облученной кожи и проводилась пластика дефекта кожным лоскутом. Через 5 дней после операции устанавливались катетеры с ^{192}Ir . Средняя доза повторного облучения составляла 49,5 Гр. В итоге суммарная доза составила 103 Гр (85–127 Гр). Однолетняя выживаемость равнялась 63 %, 2-летняя – 38 %. Следует отметить, что у 46 % больных развились тяжелые постлучевые изменения.

М.А. Bollet et al. [20] оценили эффективность внутритканевой брахитерапии как в самостоятельном варианте (n=72), так и в комбинации с дистанционной лучевой терапией (n=12) при неоперабельных регионарных рецидивных метастазах, из которых 90 % находились в ранее облученных областях шеи. Преобладающее большинство больных имели поражение лимфоузлов, соответствующее N₂₋₃, со средним размером 4,5–3,8 см. Для внутритканевого облучения использовали ^{192}Ir с низкой мощностью дозы. При брахитерапии облучение проводили до достижения средней дозы в мишени 56,5 Гр (диапазон 30–112 Гр). При комбинированном лечении облучение ^{192}Ir проводили до 38 Гр (диапазон 23,6–50 Гр). Одногодичные локальный контроль на шее и общая выживаемость составили 49 и 33 %, трехлетние – 31 и 13 %, пятилетние – 0 и 1 % соответственно. Значительные постлучевые изменения выявлены у 35 % больных, которые в 7 % случаев носили фатальный характер.

Из-за высокого риска развития поздних лучевых повреждений многие исследователи ограничили

применение повторного облучения использованием интерстициальной или внутритканевой брахитерапии. Хотя брахитерапия является эффективным методом лечения, основная часть рецидивов имеют достаточно большие размеры, неправильную форму и расположены в зонах, которые не всегда чувствительны к подобному воздействию из-за предшествующего лечения. Более того, процедура брахитерапии сопровождается проведением наркоза. Поэтому при клинических исследованиях, проводимых в одном центре и многоцентровых исследованиях, ученые в последнее время сконцентрировали внимание на применении повторного дистанционного облучения (в комбинации или без химиотерапии) [44, 68, 83].

Одной из первых работ, посвященных использованию самостоятельного повторного дистанционного облучения рецидивного рака гортани, является статья S.J. Wong et al. [83]. В исследовании было включено 20 больных рецидивным РГ I и II стадии, которым проводилось повторное облучение в непрерывном режиме до СОД 60–70 Гр. Безрецидивная и общая 5-летняя выживаемость составили 60 и 93 % соответственно. Большинство больных имели нормально функционирующую гортань. В 2001 г. L.A. Dawson et al. [32] оценили эффективность повторного дистанционного облучения у 40 пациентов с неоперабельным рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи. Облучение проводилось с использованием конформной ЛТ, позволяющей существенно снизить лучевую нагрузку на нормальные ткани. Средняя доза повторного облучения составила 60 Гр, средняя кумулятивная доза – 121 Гр. Средняя продолжительность жизни составила 12,5 мес, 1- и 2-летняя выживаемость – 51,1 и 32,6 % соответственно. Без признаков рецидива в период всего исследования (в среднем – 49,9 мес) живы 7 (18 %) пациентов. В 7 (18 %) случаях наблюдались осложнения, связанные с лучевой терапией.

Самостоятельное повторное облучение методом дистанционной лучевой терапии применяли во многих учреждениях. При этом частота локального контроля варьировала от 25 до 60 %, общая выживаемость – от 15 до 93 % [46, 64, 68]. Многие факторы могли повлиять на различие в опубликованных результатах, например, подбор больных, морфологический тип рецидивной опухоли, локализация опухоли. Кроме того, различные радиотерапевтические методики, использованные для повторного облучения, также могут влиять на результаты.

В последние годы нарастает интерес к сочетанию химиотерапии с повторным облучением больных как с операбельным, так и с неоперабельным рецидивом опухоли головы и шеи. Группа радиологов-онкологов (RTOG) провела 2-ю фазу рандомизированного клинического исследования, в котором для лечения неоперабельного рецидива

плоскоклеточного рака головы и шеи использовали прерывистый курс повторного облучения, СОД 60 Гр и сочетанную химиотерапию (5-фторурацил и гидроксимочевина) [22]. Была достигнута двухлетняя выживаемость, равная 16,9 %, при среднем периоде наблюдения 22,7 мес. Другие исследователи также использовали прерывистый курс повторного облучения и химиотерапию таксолом и цисплатином. По их данным, средний период наблюдения составил 23,6 мес, однолетняя безрецидивная выживаемость – 35 %, показатели 1- и 2-летней общей выживаемости – 50,2 и 25,9 % соответственно [41]. Результаты этих исследований подтвердили важность такого дополнительного местного воздействия, как повторное облучение, для повышения показателей выживаемости.

R.K. Chin et al. [24] оценили эффективность повторного химиолучевого лечения у больных с рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи различной локализации: носоглотки, полости носа, ротоглотки, полости рта, основания черепа. В среднем доза первичного облучения равнялась 62,4 Гр. Химиотерапия проводилась с использованием различных препаратов: цисплатина, гефитиниба, таксола, цетуксимаба. Средняя суммарная доза повторной ЛТ составила 54 Гр (30–66 Гр). Двухлетний локальный контроль и общая выживаемость составили 35 и 51 % соответственно. Острые лучевые реакции III–IV степени отмечены в 22 % случаев. Отдаленные постлучевые изменения III и IV степени, включая остеорадионекроз, аспирационную пневмонию и сепсис, наблюдались у 4 больных.

В исследовании K.S. Choe et al. [26] 166 пациентов первично получали ЛТ, впоследствии у них развился рецидив или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи. Больным проводилось повторное химиолучевое лечение, использовались фторурацил, гидроксимочевина, гемцитабин, паклитаксел, бевацизумаб. Доза первичного облучения равнялась 75 Гр, повторного облучения – 60–66 Гр, общая доза лучевой терапии составила 131 Гр. Применялось фракционирование дозы по 2 Гр и 1,5 Гр 5 раз в неделю. Средний период наблюдения составил 52 мес. Средняя продолжительность жизни и время до прогрессирования равнялись 10,3 и 6,5 мес соответственно, трехлетняя выживаемость – 19 %. Химиотерапия с повторным облучением сопровождалась токсичностью, включая 18 летальных случаев в процессе лечения.

Любое повторное облучение дозами, достаточными для уничтожения рецидивных опухолей после предшествующей лечебной дозы лучевой терапии, связано с повышенным риском возникновения острых и поздних лучевых реакций. Однако, по многим сообщениям, после самостоятельного повторного облучения частота осложнений, угрожающих жизни, невысока. Это может быть связано как с чрезвычайно осторожным подходом при про-

ведении повторного облучения рецидива опухоли, так и с достаточно низкой выживаемостью в этой когорте больных [47, 63, 77].

В большинстве исследований оценивался объем повторно облучаемой опухоли [68]. Все авторы приходят к общему мнению, что объем облучения должен включать участки высокого риска обнаружения микроскопических остатков опухоли, то есть объем мишени должен охватывать площадь на 1–2 см больше, чем граница клинически определяемой опухоли. Контралатеральное повторное облучение в профилактических целях никогда не должно проводиться при изолированном одностороннем поражении. По данным Y. Ohizumi et al. [61], использование больших полей при повторном облучении шеи приводит к более высокому риску развития осложнений по сравнению с повторным облучением только первичного очага – 20 % против 3 %. Стеноз и тромбоз сонной артерии, проявляющиеся как преходящие ишемические приступы, или разрыв сонной артерии являются поздними потенциальными осложнениями ЛТ, их риск возрастает при повторном облучении. Частота тяжелых поздних местных лучевых повреждений (остеорадионекроз, некроз мягких тканей, отек гортани, язвы, стриктуры, стеноз пищевода и дисфункция глотки) варьирует от 8 до 40 %. Кумулятивные дозы выше 120 Гр, большие объемы повторного облучения, а также применение сочетанного лечения (химиотерапия и повторное облучение) приводят к более высокой частоте возникновения осложнений.

В настоящее время определяются три основных направления повышения эффективности ЛТ: пространственно-временная оптимизация лучевой терапии, развитие технических средств, управление радиочувствительностью с помощью радиомодифицирующих агентов. В результате развития первых двух направлений появились исследования, посвященные эффективности повторного лучевого лечения с модуляцией интенсивности пучка неоперабельного рецидивного рака гортани [19, 75], а также стереотаксической радиохирургии [67].

Большим преимуществом лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка перед конвенциональными методами при повторном облучении являются возможность облучения всей мишени и защита здоровых тканей, окружающих опухоль, таких как позвоночник и спинной мозг. N. Lee et al. [49] представили ретроспективный анализ результатов повторного облучения 105 больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли локализовались на шее, в носоглотке, ротоглотке, околоносовых пазухах, полости рта, гортани, гортаноглотке и околоушной слюнной железе. Средняя доза после первого курса облучения – 62 Гр. Наряду с повторным облучением 75 больных получали химиотерапию. Средняя доза повторного облучения составила 59,4 Гр. Для по-

вторного облучения 74 (70 %) больным проводили лучевую терапию с модулируемой интенсивностью пучка. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 37 %, общая – 42 %. Безрецидивная выживаемость была выше у больных, которых облучали методом модуляции интенсивности пучка по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную ЛТ, – 52 и 20 % соответственно ($p \leq 0,001$). При этом наблюдались тяжелые побочные эффекты III–IV степени, в том числе острые – в 23 %, отдаленные – в 15 % случаев.

В заключение следует отметить, что более высокие результаты лечения рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи получены при использовании локальных методов

воздействия, таких как внутриопухолевое введение препарата, локальная гипертермия, повторная лучевая терапия, брахитерапия. Также в последних исследованиях показана роль вируса папилломы человека в улучшении прогноза выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [55, 78]. В связи с этим наиболее перспективными направлениями исследований по данной проблеме являются разработка методов повторного лучевого воздействия с использованием конформных методов; совершенствование и поиск новых методов радиомодификации; разработка новых схем химиотерапии и методик введения цитостатиков, изучение роли вируса папилломы человека и его влияние на прогноз лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М., 1998. 116 с.
2. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 2. С. 46–55.
3. Голдобенко Г.В., Ткачев С.И., Матякин Е.Г., Романов И.Г., Макаров С.П., Орлик О.П., Климаков Б.Д. Термолучевая терапия рецидивных метастазов рака верхних дыхательных и пищеводных путей в лимфатических узлах // Российский онкологический журнал. 1997. № 6. С. 9–11.
4. Дарий В.А. Профилактика регионарных метастазов при раке гортани // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Часть II. С. 10.
5. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Коломиец Л.А., Тузилов С.А., Афанасьев С.Г., Дубский С.В., Анисеня И.И., Тюкалов Ю.И., Миллер С.В., Добродеев А.Ю., Чивчиш Л.Н., Нечитайло М.Н., Жеравин А.А. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3. С. 75–84.
6. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с.
7. Кисличко А.Г. Длительная внутриартериальная инфузионная химиотерапия в сочетании с локальной гипертермией при лечении нерезектабельного рака орофарингеальной зоны // Паллиативная медицина и реабилитация. 1999. № 2. С. 21.
8. Мухамедов М.Р., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Балацкая Л.Н., Васильев Н.В., Гюнтер В.Э. Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани // Российская оториноларингология. 2012. № 3. С. 78–84.
9. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000. 480 с.
10. Сдвижков А.М., Борисов В.И., Солдатов И.В., Умеренков А.Г. Использование внутриартериальной регионарной химиотерапии в комплексном и паллиативном лечении больных с опухолями головы и шеи // Паллиативная медицина и реабилитация. 2001. № 2–3. С. 38.
11. Ткачев С.И., Любаев В.Л., Матякин Е.Г., Кондратьева А.П., Алиева С.Б., Зимина Н.А. Химиолучевая терапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Материалы VII Российской онкологической конференции. М., 2003. С. 25–27.
12. Черныченко А.В., Решетов И.В., Едемская О.В. Результаты исследования по использованию метода интраоперационной лучевой терапии у больных злокачественными первичными и рецидивными местнораспространенными опухолями головы и шеи // Онкохирургия. 2008. № 2. С. 102.
13. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Спивакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 5–12.
14. Шацкая Н.Х., Сдвижков А.М., Бяхов М.Ю. Возможности симптоматического лечения больных IV клинической группы с опухолями головы и шеи // Паллиативная медицина и реабилитация. 1999. № 2. С. 10.
15. Argiris A., Karamouzis M.V., Gooding W.E., Branstetter B.F., Zhong S., Raez L.E., Savvides P., Romkes M. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29 (9). P.1140–1145. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3591.
16. Armand J.P., Couteau C., Ramires Cintra F.J. ESMO meeting. Lisbon, 1994. P. 119–129.
17. Baselga J., Trigo J.M., Bourhis J., Tortochaux J., Cortés-Funes H., Hitt R., Gascón P., Amellán N., Harstrick A., Eckardt A. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (24). P. 5568–5577.
18. Benazzo M., Merlano M., Corvo R., Sanguineti G. Alternating concomitant chemo-radiotherapy with gemcitabine and cisplatin in advanced squamous cell carcinoma of head and neck; a feasibility study // Eighth Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris. France, 1998. P. 92.
19. Biagioli M.C., Harvey M., Roman E., Raez L.E., Wolfson A.H., Mutyala S., Han H.S., Markoe A. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 69 (4). P. 1067–1073.
20. Bollet M.A., Lapeyre M., Marchal C., Hoffstetter S., Peiffert D., Cornes P.G., Luporsi E., Bey P. Cervical lymph node relapses of head and neck squamous cell carcinoma: is brachytherapy a therapeutic option? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 51 (5). P. 1305–1312.
21. Bourhis J., Rivera F., Mesia R., Awada A., Geoffrois L., Borel C., Humblet Y., Lopez-Pousa A., Hitt R., Vega Villegas M.E., Duck L., Rosine D., Amellán N., Schueler A., Harstrick A. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (18). P. 2866–2872.
22. Brockstein B., Haraf D.J., Rademaker A.W., Kies M.S., Stenson K.M., Rosen F., Mittal B.B., Pelzer H., Fung B.B., Witt M.E., Wenig B., Portugal L., Weichselbaum R.W., Vokes E.E. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: A 9-year, 337-patient, multi-institutional experience // Ann. Oncol. 2004. Vol. 15 (8). P. 1179–1186.
23. Burtress B., Goldwasser M.A., Mattar B., Forastiere A.A. Phase III Randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (34). P. 8346–8654.
24. Chin R.K., Daly M.E., Maxim P.G. Salvage Re-irradiation using Intensity-modulated Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol. 72 (1). P. 420.
25. Choe K.S., Haraf D.J., Solanki A., Cohen E.E., Seiwert T.Y., Stenson K.M., Blair E.A., Portugal L., Villaflor V.M., Witt M.E., Vokes E.E., Salama J.K. 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. doi: 10.1002/cncr.26084.
26. Choe K.S., Solanki A., Haraf D.J. Previous Chemoradiotherapy Predicts for Worse Survival in Patients Undergoing Chemo-reirradiation for Recurrent and Second Head and Neck Cancer // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol. 72 (1). P. 378.
27. Cohen E.E. Novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck // Semin. Oncol. 2004. Vol. 31 (6). P. 775–768.

28. *Cohen E.E.* Role of epidermal growth factor receptor pathway – targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2659–2665.
29. *Cohen E.E., Lingen M.W., Vokes E.E.* The expanding role of chemotherapy in head and neck cancers // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (9). P. 1743–1752.
30. *Colevas A.D.* Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2644–2652.
31. *Cornes P.G., Cox H.J., Rhys-Evans P.R., Breach N.M., Henk J.M.* Salvage treatment for inoperable neck nodes in head and neck cancer using combined iridium-192 brachytherapy and surgical reconstruction // *Br. J. Surg.* 1996. Vol. 83 (11). P. 1620–1622.
32. *Dawson L.A., Myers L.L., Bradford C.R., Chepeha D.B., Hogikyan N.D., Teknos T.N., Terrell J.E., Wolf G.T., Eisbruch A.* Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 50 (2). P. 377–385.
33. *Domenge C., Pignon J.P., Sancho-Gamier H.* Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: results of a meta-analysis using individual patient data of randomized trials // VIII Internal Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France, 1998. P. 92.
34. *Forastiere A.A., Shank D., Neuberg D., Taylor S.G. 4th, DeConti R.C., Adams G.* Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: An Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390) // *Cancer.* 1998. Vol. 82 (11). P. 2270–2274.
35. *Fury M.G., Sherman E., Lisa D., Algazy K., Brockstein B., Langer C., Lim D., Mehra R., Rajan S.K., Korte S., Lipson B., Yunus F., Tanvetyanon T., Smith-Marrone S., Ng K., Xiao H., Haque S., Pfister D.G.* A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m² for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012. Vol. 10 (11). P. 1391–1398.
36. *Gibson M.K., Li Y., Murphy B., Hussain M.H., DeConti R.C., Ensley J., Forastiere A.A.* Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (15). P. 3562–3567.
37. *Grau J.J., Caballero M., Verger E., Monzó M., Blanch J.L.* Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients // *Acta Otolaryngol.* 2009. Vol. 129 (11). P. 1294–1299. doi: 10.3109/00016480802590451.
38. *Grimard L., Esche B., Lamothe A., Cygler J., Spaans J.* Interstitial low-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent head and neck malignancies // *Head Neck.* 2006. Vol. 28 (1). P. 888–895.
39. *Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M., Dicke K., Vokes E.E., Azarnia N., Hong W.K., Kies M.S.* Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (24). P. 5578–5587.
40. *Hitt R., Amador M.L., Quintela-Fandino M., Jimeno A., del Val O., Hernando S., Cortes-Funes H.* Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer.* 2006. Vol. 106 (1). P. 106–111.
41. *Horowitz E.M., Harris J., Langer C.J.* Concurrent split course hyperfractionated radiotherapy, cisplatin, and paclitaxel in patients with recurrent, previously irradiated squamous cell carcinoma of the head and neck: Update of RTOG 9911 // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 519.
42. *Hunter K.D., Parkinson E.K., Harrison P.R.* Profiling early head and neck cancer // *Nat Rev Cancer.* 2005. Vol. 5 (2). P. 127–135.
43. *Jacobs C., Lyman G., Velez-García E., Sridhar K.S., Knight W., Hochster H., Goodnough L.T., Mortimer J.E., Einhorn L.H., Schacter L.A.* phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10 (2). P. 257–263.
44. *Kasperts N., Slotman B., Leemans C.R., Langendijk J.A.* A review on re-irradiation for recurrent and second primary head and neck cancer // *Oral Oncol.* 2005. Vol. 41 (3). P. 225–243.
45. *Kawecki A., Jagielska B., Falkowski S.* Chemotherapy for metastatic or recurrent laryngeal cancer: tolerance and early results // *Otolaryngol. Pol.* 2000. Vol. 54. Suppl. 31. P. 21–23.
46. *Kramer N.M., Horwitz E.M., Cheng J., Ridge J.A., Feigenberg S.J., Cohen R.B., Nicolau N., Sherman E.J., Babb J.S., Damsker J.A., Langer C.J.* Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies // *Head Neck.* 2005. Vol. 27 (5). P. 406–414.
47. *Langendijk J.A., Bourhis J.* Reirradiation in squamous cell head and neck cancer: recent developments and future directions // *Curr. Opin. Oncol.* 2007. Vol. 19 (3). P. 202–209.
48. *Latham M.M., Smart G.P., Hedland-Thomas B., Harper C.S.* Endoluminal brachytherapy for recurrent laryngeal carcinoma // *Australas Radiol.* 1997. Vol. 41 (4). P. 357–360.
49. *Lee N., Chan K., Bekelman J.E., Zhong J., Zhong J., Mechalakos J., Narayana A., Wolden S., Venkatraman E.S., Pfister D., Kraus D., Shah J., Zelefsky M.J.* Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (3). P. 731–740.
50. *Leon X., Hitt R., Constenla M., Rocca A., Stupp R., Kovács A.F., Amellal N., Bessa E.H., Bourhis J.* A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to platinum-based chemotherapy // *Clin. Oncol.* 2005. Vol. 17 (6). P. 418–424.
51. *Levendaag P.C., Meeuwis C.A., Visser G.A.* Reirradiation of recurrent head and neck cancers: external and/or interstitial radiation therapy // *Radiother. Oncol.* 1992. Vol. 23. P. 6–15.
52. *Licitra L., Felip E.* ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (Suppl. 4). P. 121–122.
53. *Martinez-Trufero J., Isla D., Adansa J.C.* Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with squamous head and neck cancer with locoregional and/or metastatic relapse after previous platinum-based treatment: final results of Spanish Head and Neck Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (15 Suppl). P. 312. (Abstr. 6047).
54. *McLaughlin M.P., Parsons J.T., Fein D.A., Stringer S.P., Cassisi N.J., Mendenhall W.M., Million R.R.* Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx // *Head Neck.* 1996. Vol. 18 (3). P. 229–235.
55. *Misiukiewicz K., Bonomi M., Demicco E., Posner M.* Controversies and role of HPV16 in recurrent/metastatic squamous cell cancers of the head and neck // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (8). P. 1667–1668. doi: 10.1093/annonc/mdl194.
56. *Murar S., Forastiere A.A.* Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment // *Mayo Clin Proc.* 2008. Vol. 83 (4). P. 489–501. doi: 10.4065/83.4.489.
57. *Murphy B.A.* Topoisomerases in the treatment of metastatic or recurrent squamous carcinoma of the head and neck // *Expert Opin. Pharmacother.* 2005. Vol. 6 (1). P. 85–92.
58. *Nag S., Schuller D.E., Martinez-Monge R., Rodriguez-Villalba S., Grecula J., Bauer C.* Intraoperative electron beam radiotherapy for previously irradiated advanced head and neck malignancies // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (5). P. 1085–1089.
59. *Nishino H., Tanaka H., Ishikawa K., Kanazawa T., Miyata M., Kitamura K.* Combined chemotherapy with low-dose cisplatin, tegafur and uracil in a case with neck recurrence of laryngeal cancer // *Gan To Kagaku Ryoho.* 1998. Vol. 25 (12). P. 1973–1975.
60. *Norris C.M., Peale A.R.* Partial laryngectomy for irradiation failure // *Arch. Otolaryngol.* 1996. Vol. 84. P. 558–562.
61. *Ohizumi Y., Tamai Y., Imamiya S., Akiba T.* Complications following reirradiation for head and neck cancer // *Am. J. Otol. Otol.* 2002. Vol. 23 (4). P. 215–221.
62. *Park S., Lee S., Park J.* Phase II study of oral S-1 in pretreated patients with recurrent or metastatic head and neck cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (15 Suppl). P. 692 (Abstr. 17007).
63. *Patel P.R., Salama J.K.* Reirradiation for recurrent head and neck cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012. Vol. 12 (9). P. 1177–1189. doi: 10.1586/era.12.97.
64. *Pazdur R., Coia R., Hoskins W.* Cancer management: A multidisciplinary approach. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media. 2005. P. 43–90.
65. *Perry D.J., Chan K., Wolden S., Zelefsky M.J., Chiu J., Cohen G., Zaider M., Kraus D., Shah J., Lee N.* High-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76 (4). P. 1140–1146. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.025.
66. *Rate W., Garrett P., Hamaker R., Singer M., Pugh N., Ross D., Haerr R., Charles G.* Intraoperative radiation therapy for recurrent head and neck cancer // *Cancer.* 1991. Vol. 67 (11). P. 2738–2740.
67. *Rwigyema J.C., Heron D.E., Ferris R.L., Gibson M., Quinn A., Yang Y., Ozhasoglu C., Burton S.* Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience // *Am. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 33 (3). P. 286–293. doi: 10.1097/COC.0b013e3181aacba5.
68. *Salama J.K., Vokes E.E., Chmura S.J., Milano M.T., Kao J., Stenson K.M., Witt M.E., Haraf D.J.* Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 64 (2). P. 382–391.
69. *Samlowski W.E., Moon J., Kuebler J.P., Nichols C.R., Gandara D.R., Ozer H., Williamson S.K., Atkins J.N., Schuller D.E., Ensley J.F.*

Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group phase II study // *Cancer Invest.* 2007. Vol. 25 (3). P. 182–188.

70. Schrijvers D., Vermorken J.B. Taxanes in the treatment of head and neck cancer // *Curr Opin Oncol.* 2005. Vol. 17. P.218–224.

71. Seiwert T.Y., Salama J.K., Vokes E.E. The concurrent chemoradiation paradigm—general principles // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007. Vol. 4 (2). P. 86–100.

72. Specenier P., Vermorken J.B. Targeted therapies in head and neck cancer // *Target Oncol.* 2007. Vol. 2. P. 73–78.

73. Spencer S.A., Harris J., Wheeler R.H., Machtay M., Schultz C., Spanos W., Rotman M., Meredith R. RTOG 96-10: Reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5 FU in patients with squamous cell cancer of head and neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51 (5). P. 1299–1304.

74. Stewart J.S., Cohen E.E., Licita L., Van Herpen C.M., Khorprasert C., Soulieres D., Vodvarka P., Rischin D., Garin A.M., Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Ghiorghiu S., Hargreaves L., Armour A., Speake G., Swaisland A., Vokes E.E. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected] // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (6). P. 1864–1871. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0530.

75. Sulman E.P., Schwartz D.L., Le T.T., Ang K.K., Morrison W.H., Rosenthal D.I., Ahmad A., Kies M., Glisson B., Weber R., Garden A.S. IMRT reirradiation of head and neck cancer—disease control and morbidity outcomes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73 (2). P. 399–409. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.021.

76. Trigo J., Hitt R., Korawalewski P. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): result of a phase II study // *Proc. ASCO.* 2004. Vol. 23. P. 5502–5514.

77. Vargo J.A., Wegner R.E., Heron D.E., Ferris R.L., Rwigema J.C., Quinn A., Gigliotti P., Ohr J., Kubicek G.J., Burton S. Stereotactic body radiation therapy for locally recurrent, previously irradiated nonsquamous cell cancers of the head and neck // *Head Neck.* 2012. Vol. 34 (8). P. 1153–1161. doi: 10.1002/hed.21889.

78. Vermorken J.B., Psyrri A., Mesia R., Peyrade F., Beier F., de Blas B., Celik I., Licita L. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (4). P. 801–807. doi: 10.1093/annonc/mdt574.

79. Vermorken J.B., Trigo J., Hitt R., Korawalewski P., Diaz-Rubio E., Rolland F., Knecht R., Amellal N., Schueler A., Baselga J. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (16). P. 2171–2177.

80. Viani L., Stell P.M., Dalby J.E. Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma // *Cancer.* 1991. Vol. 67 (3). P. 577–584.

81. Watson J.C., Ridge J.A. Surgical management of local and regional recurrent head and neck squamous cell carcinoma // *Curr. Opin. Oncol.* 1998. Vol. 10 (3). P. 207–212.

82. Wenig B.L., Werner J.A., Castro D.J., Sridhar K.S., Garewal H.S., Kehrl W., Pluzanska A., Arndt O., Costantino P.D., Mills G.M., Dunphy F.R. 2nd, Orenberg E.K., Leavitt R.D. The Role of Intratumoral Therapy With Cisplatin/Epinephrine Injectable Gel in the Management of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002. Vol. 128 (8). P. 880–885.

83. Wong S.J., Machtay M., Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: Concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2653–2658.

Поступила 16.09.15.

Принята в печать 11.01.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рожнов Виталий Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: vit@mrgc.obninsk.ru. SPIN-код: 2122-4410.

Андреев Вячеслав Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: andreev@mrgc.obninsk.ru. SPIN-код: 9163-8490.

Гордон Константин Борисович, научный сотрудник, врач-радиолог отделения дистанционной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: gordon@mrgc.obninsk.ru. SPIN-код: 2045-4565.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дистанционной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: i.a.gulidov@mrgc.obninsk.ru. SPIN-код: 2492-5581.

Акки Эрнест Дилаверович, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: erni_81@mail.ru. SPIN-код: 3225-2078.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

MODERN METHODS OF TREATMENT OF RECURRENT UNRESECTABLE SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LARYNX (LITERATURE REVIEW)

V.A. Rozhnov, V.G. Andreev, K.B. Gordon, I.A. Gulidov, E.D. Akki

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre 4, Koroleva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia. E-mail: vit@mrrc.obninsk.ru.

Abstract

The literature review presents the modern methods of treatment of inoperable recurrent squamous cell cancer of the larynx. The application of radiation and chemotherapy.

Key words: inoperable cancer of the larynx, relapse, palliative care, radiotherapy, chemotherapy.

REFERENCES

1. Andreev V.G., Mardynskij Ju.S. Radiotherapy and combined treatment of laryngeal cancer. M., 1998. 116 p. [in Russian]
2. Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynitseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 2. P. 46–55. [in Russian]
3. Goldobenko G.V., Tkachev S.I., Matjakin E.G., Romanov I.G., Makarov S.P., Orlik O.P., Klimakov B.D. Thermoradiotherapy treatment of recurrent metastatic cancer of the upper respiratory tract and pischeprovodnyh in lymph nodes // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1997. № 6. P. 9–11. [in Russian]
4. Darij V.A. Prophylactics of locoregional metastases of laryngeal cancer // Materialy III s'ezda onkologov i radiologov SNG. Minsk, 2004. Part. II. P. 10. [in Russian]
5. Zav'jalov A.A., Musabaeva L.I., Lysin V.A., Chojnzonov E.L., Novikov V.A., Kolomic L.A., Tuzikov S.A., Afanas'ev S.G., Dubskij S.V., Anisenja I.I., Tjukalov Ju.I., Miller S.V., Dobrodeev A.Ju., Chivchish L.N., Nechitajlo M.N., Zheravin A.A. A 15-year experience in using intraoperative radiation therapy // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2004. № 2–3. P. 75–84. [in Russian]
6. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality) / Eds. V.I. Chissoy, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2013. 289 p. [in Russian]
7. Kislichko A.G. Continuous infusion intra-arterial chemotherapy combined with local hyperthermia in the treatment of unresectable cancer oropharyngeal // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 1999. № 2. P. 21. [in Russian]
8. Muhamedov M.R., Cheremisina O.V., Chojnzonov E.L., Kulbakin D.E., Balatskaya L.N., Vasiliev N.V., Gunther V.E. The modern view on complex approach when diagnosing, treating and aftercaring in larynx cancer patients // Rossijskaja otorinolaringologija. 2012. № 3. P. 78–84. [in Russian]
9. Paches A.I. Tumors of head and neck. M., 2000. 480 p. [in Russian]
10. Sdvizhkov A.M., Borisov V.I., Soldatov I.V., Umerenkov A.G. Using of intraarterial regional chemotherapy in complex and palliative treatment of patients with head and neck cancer // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 2001. № 2–3. P. 38. [in Russian]
11. Tkachev S.I., Ljubaev V.L., Matjakin E.G., Kondrat'eva A.P., Alieva S.B., Zimina N.A. Chemoradiotherapy of squamous cell head and neck cancer // Materialy VII Rossijskoj onkologicheskij konferencii. M., 2003. P. 25–27. [in Russian]
12. Chernichenko A.V., Reshetov I.V., Edemskaja O.V. The results of research about using of intraoperative radiotherapy in patients with local-advanced primary and recurrent head and neck tumors // Onkhirurgija. 2008. № 2. P. 102. [in Russian]
13. Chojnzonov E.L., Startseva Zh.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Cheremisina O.V., Gribova O.V., Kul'bakin D.E. Local hyperthermia in the combined treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 5. P. 5–12. [in Russian]
14. Shackaja N.H., Sdvizhkov A.M., Bjahov M.Ju. Features the symptomatic treatment of patients IV clinical group with head and neck tumors // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 1999. № 2. P. 10. [in Russian]
15. Argiris A., Karamouzis M.V., Gooding W.E., Branstetter B.F., Zhong S., Raez L.E., Savvides P., Romkes M. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29 (9). P.1140–1145. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3591.
16. Armand J.P., Couteau C., Ramires Cintra F.J. ESMO meeting. Lisbon, 1994. P. 119–129.
17. Baselga J., Trigo J.M., Bourhis J., Tortochaux J., Cortés-Funes H., Hitt R., Gascón P., Amellal N., Harstrick A., Eckardt A. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (24). P. 5568–5577.
18. Benazzo M., Merlano M., Corvo R., Sanguineti G. Alternating concomitant chemo-radiotherapy with gemcitabine and cisplatin in advanced squamous cell carcinoma of head and neck; a feasibility study // Eighth Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris. France, 1998. P. 92.
19. Biagioli M.C., Harvey M., Roman E., Raez L.E., Wolfson A.H., Mutyala S., Han H.S., Markoe A. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 69 (4). P. 1067–1073.
20. Bollet M.A., Lapeyre M., Marchal C., Hoffstetter S., Peiffert D., Cornes P.G., Luporsi E., Bey P. Cervical lymph node relapses of head and neck squamous cell carcinoma: is brachytherapy a therapeutic option? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 51 (5). P. 1305–1312.
21. Bourhis J., Rivera F., Mesia R., Awada A., Geoffrois L., Borel C., Humblet Y., Lopez-Pousa A., Hitt R., Vega Villegas M.E., Duck L., Rosine D., Amellal N., Schueler A., Harstrick A. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (18). P. 2866–2872.
22. Brockstein B., Haraf D.J., Rademaker A.W., Kies M.S., Stenson K.M., Rosen F., Mittal B.B., Pelzer H., Fung B.B., Witt M.E., Wenig B., Portugal L., Weichselbaum R.W., Vokes E.E. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: A 9-year, 337-patient, multi-institutional experience // Ann. Oncol. 2004. Vol. 15 (8). P. 1179–1186.
23. Burtness B., Goldwasser M.A., Mattar B., Forastiere A.A. Phase III Randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (34). P. 8346–8654.
24. Chin R.K., Daly M.E., Maxim P.G. Salvage Re-irradiation using Intensity-modulated Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol. 72 (1). P. 420.
25. Choe K.S., Haraf D.J., Solanki A., Cohen E.E., Seiwert T.Y., Stenson K.M., Blair E.A., Portugal L., Villafior V.M., Witt M.E., Vokes E.E., Salama J.K. 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. doi: 10.1002/cncr.26084.
26. Choe K.S., Solanki F., Haraf D.J. Previous Chemoradiotherapy Predicts for Worse Survival in Patients Undergoing Chemo-reirradiation for Recurrent and Second Head and Neck Cancer // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol. 72 (1). P. 378.
27. Cohen E.E. Novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck // Semin. Oncol. 2004. Vol. 31 (6). P. 775–768.
28. Cohen E.E. Role of epidermal growth factor receptor pathway – targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous

- cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2659–2665.
29. *Cohen E.E., Lingen M.W., Vokes E.E.* The expanding role of chemotherapy in head and neck cancers // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (9). P.1743–1752.
30. *Colevas A.D.* Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (17). P. 2644–2652.
31. *Cornes P.G., Cox H.J., Rhys-Evans P.R., Breach N.M., Henk J.M.* Salvage treatment for inoperable neck nodes in head and neck cancer using combined iridium-192 brachytherapy and surgical reconstruction // *Br. J. Surg.* 1996. Vol. 83 (11). P. 1620–1622.
32. *Dawson L.A., Myers L.L., Bradford C.R., Chepeha D.B., Hogikyan N.D., Teknos T.N., Terrell J.E., Wolf G.T., Eisbruch A.* Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 50 (2). P. 377–385.
33. *Domenge C., Pignon J.P., Sancho-Gamier H.* Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: results of a meta-analysis using individual patient data of randomized trials // VIII Internal Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France, 1998. P. 92.
34. *Forastiere A.A., Shank D., Neuberg D., Taylor S.G. 4th, DeConti R.C., Adams G.* Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: An Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390) // *Cancer.* 1998. Vol. 82 (11). P. 2270–2274.
35. *Fury M.G., Sherman E., Lisa D., Algazy K., Brockstein B., Langer C., Lim D., Mehra R., Rajan S.K., Korte S., Lipson B., Yunus F., Tanvetyanon T., Smith-Marrone S., Ng K., Xiao H., Haque S., Pfister D.G.* A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m² for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012. Vol. 10 (11). P. 1391–1398.
36. *Gibson M.K., Li Y., Murphy B., Hussain M.H., DeConti R.C., Ensley J., Forastiere A.A.* Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (15). P. 3562–3567.
37. *Grau J.J., Caballero M., Verger E., Monzó M., Blanch J.L.* Weekly paclitaxel for platinum-resistant stage IV head and neck cancer patients // *Acta Otolaryngol.* 2009. Vol. 129 (11). P. 1294–1299. doi: 10.3109/00016480802590451.
38. *Grimard L., Esche B., Lamothe A., Cygler J., Spaans J.* Interstitial low-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent head and neck malignancies // *Head Neck.* 2006. Vol. 28 (1). P. 888–895.
39. *Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M., Dicke K., Vokes E.E., Azarnia N., Hong W.K., Kies M.S.* Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (24). P. 5578–5587.
40. *Hitt R., Amador M.L., Quintela-Fandino M., Jimeno A., del Val O., Hernando S., Cortes-Funes H.* Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer.* 2006. Vol. 106 (1). P. 106–111.
41. *Horowitz E.M., Harris J., Langer C.J.* Concurrent split course hyperfractionated radiotherapy, cisplatin, and paclitaxel in patients with recurrent, previously irradiated squamous cell carcinoma of the head and neck: Update of RTOG 9911 // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 519.
42. *Hunter K.D., Parkinson E.K., Harrison P.R.* Profiling early head and neck cancer // *Nat Rev Cancer.* 2005. Vol. 5 (2). P. 127–135.
43. *Jacobs C., Lyman G., Vélez-García E., Sridhar K.S., Knight W., Hochster H., Goodnough L.T., Mortimer J.E., Einhorn L.H., Schacter L.A.* phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10 (2). P. 257–263.
44. *Kasperts N., Slotman B., Leemans C.R., Langendijk J.A.* A review on re-irradiation for recurrent and second primary head and neck cancer // *Oral Oncol.* 2005. Vol. 41 (3). P.225–243.
45. *Kawecki A., Jagielska B., Falkowski S.* Chemotherapy for metastatic or recurrent laryngeal cancer: tolerance and early results // *Otolaryngol. Pol.* 2000. Vol. 54. Suppl. 31. P. 21–23.
46. *Kramer N.M., Horwitz E.M., Cheng J., Ridge J.A., Feigenberg S.J., Cohen R.B., Nicolaou N., Sherman E.J., Babb J.S., Damsker J.A., Langer C.J.* Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies // *Head Neck.* 2005. Vol. 27 (5). P. 406–414.
47. *Langendijk J.A., Bourhis J.* Reirradiation in squamous cell head and neck cancer: recent developments and future directions // *Curr. Opin. Oncol.* 2007. Vol. 19 (3). P. 202–209.
48. *Latham M.M., Smart G.P., Hedland-Thomas B., Harper C.S.* Endoluminal brachytherapy for recurrent laryngeal carcinoma // *Australas Radiol.* 1997. Vol. 41 (4). P. 357–360.
49. *Lee N., Chan K., Bekelman J.E., Zhung J., Zhung J., Mechalakos J., Narayana A., Wolden S., Venkatraman E.S., Pfister D., Kraus D., Shah J., Zelefsky M.J.* Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (3). P. 731–740.
50. *Leon X., Hitt R., Constenla M., Rocca A., Stupp R., Kovács A.F., Amellal N., Bessa E.H., Bourhis J.A.* Retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to platinum-based chemotherapy // *Clin. Oncol.* 2005. Vol. 17 (6). P. 418–424.
51. *Levendaag P.C., Meeuwis C.A., Visser G.A.* Reirradiation of recurrent head and neck cancers: external and/or interstitial radiation therapy // *Radiother. Oncol.* 1992. Vol. 23. P. 6–15.
52. *Licitra L., Felip E.* ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (Suppl. 4). P. 121–122.
53. *Martinez-Trufero J., Isla D., Adansa J.C.* Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with squamous head and neck cancer with locoregional and/or metastatic relapse after previous platinum-based treatment: final results of Spanish Head and Neck Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (15 Suppl). P. 312. (Abstr. 6047).
54. *McLaughlin M.P., Parsons J.T., Fein D.A., Stringer S.P., Cassisi N.J., Mendenhall W.M., Million R.R.* Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx // *Head Neck.* 1996. Vol. 18 (3). P. 229–235.
55. *Misiukiewicz K., Bonomi M., Demicco E., Posner M.* Controversies and role of HPV16 in recurrent/metastatic squamous cell cancers of the head and neck // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (8). P. 1667–1668. doi: 10.1093/annonc/mdu194.
56. *Murawski S., Forastiere A.A.* Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment // *Mayo Clin Proc.* 2008. Vol. 83 (4). P. 489–501. doi: 10.4065/83.4.489.
57. *Murphy B.A.* Topoisomerases in the treatment of metastatic or recurrent squamous carcinoma of the head and neck // *Expert Opin. Pharmacother.* 2005. Vol. 6 (1). P. 85–92.
58. *Nag S., Schuller D.E., Martinez-Monge R., Rodriguez-Villalba S., Grecula J., Bauer C.* Intraoperative electron beam radiotherapy for previously irradiated advanced head and neck malignancies // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (5). P. 1085–1089.
59. *Nishino H., Tanaka H., Ishikawa K., Kanazawa T., Miyata M., Kitamura K.* Combined chemotherapy with low-dose cisplatin, tegafur and uracil in a case with neck recurrence of laryngeal cancer // *Gan To Kagaku Ryoho.* 1998. Vol. 25 (12). P. 1973–1975.
60. *Norris C.M., Peale A.R.* Partial laryngectomy for irradiation failure // *Arch. Otolaryngol.* 1996. Vol. 84. P. 558–562.
61. *Ohizumi Y., Tamai Y., Imamiya S., Akiba T.* Complications following reirradiation for head and neck cancer // *Am. J. Otol.* 2002. Vol. 23 (4). P. 215–221.
62. *Park S., Lee S., Park J.* Phase II study of oral S-1 in pretreated patients with recurrent or metastatic head and neck cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (15 Suppl). P. 692 (Abstr. 17007).
63. *Patel P.R., Salama J.K.* Reirradiation for recurrent head and neck cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012. Vol. 12 (9). P. 1177–1189. doi: 10.1586/era.12.97.
64. *Pazdur R., Coia R., Hoskins W.* Cancer management: A multidisciplinary approach. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media. 2005. P. 43–90.
65. *Perry D.J., Chan K., Wolden S., Zelefsky M.J., Chiu J., Cohen G., Zaider M., Kraus D., Shah J., Lee N.* High-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76 (4). P. 1140–1146. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.025.
66. *Rate W., Garrett P., Hamaker R., Singer M., Pugh N., Ross D., Haerr R., Charles G.* Intraoperative radiation therapy for recurrent head and neck cancer // *Cancer.* 1991. Vol. 67 (11). P.2738–2740.
67. *Rwigyema J.C., Heron D.E., Ferris R.L., Gibson M., Quinn A., Yang Y., Ozhasoglu C., Burton S.* Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience // *Am. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 33 (3). P. 286–293. doi: 10.1097/COC.0b013e3181a6ba5.
68. *Salama J.K., Vokes E.E., Chmura S.J., Milano M.T., Kao J., Stenson K.M., Witt M.E., Haraf D.J.* Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 64 (2). P. 382–391.
69. *Samlowski W.E., Moon J., Kuebler J.P., Nichols C.R., Gandara D.R., Ozer H., Williamson S.K., Atkins J.N., Schuller D.E., Ensley J.F.* Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group phase II study // *Cancer Invest.* 2007. Vol. 25 (3). P. 182–188.

70. Schrijvers D., Vermorken J.B. Taxanes in the treatment of head and neck cancer // *Curr Opin Oncol*. 2005. Vol. 17. P.218–224.

71. Seiwert T.Y., Salama J.K., Vokes E.E. The concurrent chemoradiation paradigm-general principles // *Nat. Clin. Pract. Oncol*. 2007. Vol. 4 (2). P. 86–100.

72. Specenier P., Vermorken J.B. Targeted therapies in head and neck cancer // *Target Oncol*. 2007. Vol. 2. P. 73–78.

73. Spencer S.A., Harris J., Wheeler R.H., Machtay M., Schultz C., Spanos W., Rotman M., Meredith R. RTOG 96-10: Reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5 FU in patients with squamous cell cancer of head and neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51 (5). P. 1299–1304.

74. Stewart J.S., Cohen E.E., Licitra L., Van Herpen C.M., Khorprasert C., Soulieres D., Vodvarka P., Rischin D., Garin A.M., Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Ghiorghiu S., Hargreaves L., Armour A., Speake G., Swaisland A., Vokes E.E. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected] // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27 (6). P. 1864–1871. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0530.

75. Sulman E.P., Schwartz D.L., Le T.T., Ang K.K., Morrison W.H., Rosenthal D.I., Ahamad A., Kies M., Glisson B., Weber R., Garden A.S. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73 (2). P. 399–409. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.021.

76. Trigo J., Hitt R., Korawalewski P. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): result of a phase II study // *Proc. ASCO*. 2004. Vol. 23. P. 5502–5514.

77. Vargo J.A., Wegner R.E., Heron D.E., Ferris R.L., Rwigema J.C., Quinn A., Gigliotti P., Ohr J., Kubicek G.J., Burton S. Stereotactic body radiation therapy for locally recurrent, previously irradiated nonsquamous

cell cancers of the head and neck // *Head Neck*. 2012. Vol. 34 (8). P. 1153–1161. doi: 10.1002/hed.21889.

78. Vermorken J.B., Psyrri A., Mesia R., Peyrade F., Beier F., de Blas B., Celik I., Licitra L. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial // *Ann. Oncol*. 2014. Vol. 25 (4). P. 801–807. doi: 10.1093/annonc/mdt574.

79. Vermorken J.B., Trigo J., Hitt R., Koralewski P., Diaz-Rubio E., Rolland F., Knecht R., Amellal N., Schueler A., Baselga J. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25 (16). P. 2171–2177.

80. Viani L., Stell P.M., Dalby J.E. Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma // *Cancer*. 1991. Vol. 67 (3). P. 577–584.

81. Watson J.C., Ridge J.A. Surgical management of local and regional recurrent head and neck squamous cell carcinoma // *Curr. Opin. Oncol*. 1998. Vol. 10 (3). P. 207–212.

82. Wenig B.L., Werner J.A., Castro D.J., Sridhar K.S., Garewal H.S., Kehrl W., Pluzanska A., Arndt O., Costantino P.D., Mills G.M., Dunphy F.R. 2nd, Orenberg E.K., Leavitt R.D. The Role of Intratumoral Therapy With Cisplatin/Epinephrine Injectable Gel in the Management of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2002. Vol. 128 (8). P. 880–885.

83. Wong S.J., Machtay M., Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: Concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? // *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 24 (17). P. 2653–2658.

Received 16.09.15.
Accepted 11.01.16.

ABOUT THE AUTHORS

Rozhnov Vitaliy A., MD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiotherapy and Surgery for Diseases of the Upper Respiratory Tract, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: vit@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2122-4410.

Andreev Vyacheslav G., MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Head of the Department of Radiotherapy and Surgery for Diseases of the Upper Respiratory Tract, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: andreev@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 9163-8490.

Gordon Konstantin B., Researcher, Radiologist, Department of Distant Beam Radiation Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2045-4565.

Gulidov Igor A., MD, Professor, Head of the Department of Distant Beam Radiation Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2492-5581.

Akki Ernest D., Researcher, Department of Radiotherapy and Surgery for Diseases of the Upper Respiratory Tract, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: erni_81@mail.ru. SPIN-code: 3225-2078.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests