

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco630217>

# Опухоли головы и шеи: пути улучшения результатов консервативной терапии. Часть 1. Текущее состояние проблемы (обзор)

О.К. Курпешев

Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, Искитим, Россия

## АННОТАЦИЯ

В обзоре анализируются результаты консервативной терапии больных злокачественными опухолями головы и шеи (ЗОГШ). Из анализа следует, что, несмотря на применение современных лучевых и лекарственных технологий, результаты лечения местнораспространённых форм ЗОГШ и рецидивов не удовлетворительны. Наиболее эффективным является одновременное применение модифицированных режимов лучевой и химиотерапии. Однако реализация лечебного плана при этом методе ограничивается развитием выраженных ранних и поздних токсических эффектов на нормальные ткани и органы. Также проанализирован радиосенсибилизирующий эффект таргетной терапии.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак органов головы и шеи; лучевая терапия; химиолучевая терапия; таргетная терапия.

## Для цитирования:

Курпешев О.К. Пути улучшения результатов консервативной терапии злокачественных опухолей органов головы и шеи. Часть I. Современное состояние вопроса (обзор) // Российский онкологический журнал. 2024. Т. 29, № 1. С. 51–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco630217>

Рукопись получена: 10.04.2024

Рукопись одобрена: 17.06.2024

Опубликована online: 09.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco630217>

# Ways to improve the results of conservative therapy of malignant tumors of the head and neck organs. Part I. The current state of the issue (review)

Orazakhmet K. Kurpeshev

Siberian Research Institute of Hyperthermia, Iskitim, Russia

## ABSTRACT

The review analyzes the results of conservative therapy of patients with the head and neck cancer. Despite the use of modern radiation and drug technologies, the results of treatment of locally advanced forms of head and neck cancers and relapses are not satisfactory. The most effective is the simultaneous use of modified radiation and chemotherapy regimens. However, the implementation of the treatment plan with this method is limited to the development of pronounced early and late toxic effects on normal tissues and organs. The radiosensitizing effect of targeted therapy was also analyzed.

**Keywords:** squamous cell carcinoma of the head and neck organs; radiation therapy; chemoradiotherapy; targeted therapy.

## To citeh this article:

Kurpeshev OK. Ways to improve the results of conservative therapy of malignant tumors of the head and neck organs. Part I. The current state of the issue (review). *Russian Journal of Oncology*. 2024;29(1):51–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco630217>

Submitted: 10.04.2024

Accepted: 17.06.2024

Published online: 09.09.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Злокачественные опухоли органов области головы и шеи (ЗОГШ) на сегодняшний день представляют собой одну из важнейших проблем онкологии в большинстве стран мира. ЗОГШ ранжируется как 6-я из наиболее распространённых локализаций рака у мужчин и 8-я — у женщин с тенденцией к увеличению частоты проявлений [1]. Несмотря на использование современных методов диагностики и доступность опухолей визуальному осмотру, у 2/3 первичных больных диагностируются III–IV стадии заболевания [2]. В 2022 году в России, из впервые обратившихся пациентов с раком полости рта, III–IV стадии заболевания диагностированы у 66%, с раком глотки — 82,3%, с раком гортани — 58,7% [2]. По этой причине, в течение года после постановки на учёт, летальность больных с данными локализациями опухолей составила 26,7, 35,0 и 20,2% соответственно. Несмотря на широкое применение современных лучевых и лекарственных технологий, отдалённые результаты лечения остаются не удовлетворительными. По данным Национального института рака США (SEER) в 2014 году 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных ЗОГШ в среднем составила 64,8%: для белых — 66,3%, для цветных — 48,1% [1]. В Европе показатель ОВ в среднем равен 42%: довольно низок у мужчин (39%) и пожилых ( $\geq 75$  лет — 35%) [3]. В целом, из более чем 5000 больных пролеченных в онкологическом центре Оскара Ламбрета (Франция), 5-летняя ОВ при раке полости рта оставалась на уровне 30%, ротоглотки — 14%, гортаноглотки — 12%, гортани — 40%. Медиана выживаемости при I стадии заболевания не превышала 89 мес., при II. — 46 мес., III. — 19 мес., IV — 11 мес. Пятилетняя ОВ больных с категорией первичной опухоли  $T_1$  составляла 48%,  $T_2$  — 31%,  $T_3$  — 19%,  $T_4$  — 13% [4]. По данным Медицинского центра Монтлейк Вашингтонского университета (Сиетл, США), 5-летняя ОВ при I стадии колебалась в диапазоне от 75 до 90%, II — 40–70%, III — 20–50%, IV — 10–30% [5]. По сведениям Белорусского канцер-регистра за 2018 г., в 2017 году 5-летняя кумулятивная скорректированная выживаемость пациентов с III стадией рака полости рта составила 22,9%, рака гортани — 35,4%, с IV стадией — 14,1 и 17,1% соответственно [6].

За исключением рака кожи и щитовидной железы, более 90% опухолей этой локализации относятся к плоско-клеточному раку, в остальном они представлены аденокарциномой, саркомой, лимфомой и др. [7]. При лечении больных с ЗОГШ используется мультимодальный подход. В случаях ограниченного опухолевого процесса возможно применение только хирургического лечения, при более распространённых формах — комбинация оперативного вмешательства с лучевой (ЛТ) и/или химиотерапией в нео- или адъювантном режиме. Результативность терапии зависит от факторов риска: экстранодальное и экстракапсулярное распространение опухоли;

перинеуральной инвазии; положительные края резекции; количество вовлеченных в злокачественный процесс регионарных лимфатических узлов [8–11].

Данные литературы свидетельствуют о том, что небольшому количеству пациентов требуются консервативные (радикальные, паллиативные) методы лечения, причиной которых могут быть:

- нерезектабельность опухоли;
- наличие противопоказаний к операции;
- отказ пациента от операции;
- функциональная неоперабельность.

В исследованиях А.Р. Геворкова и соавт. [12] доля нерезектабельного рака языка составляла 26%. По этой и по другим причинам, консервативное лечение проведено 34% больным.

Несмотря на то, что хирургическое лечение (самостоятельно или в комбинации) является более эффективным, имеется ряд противопоказаний к применению метода. Во-первых, какой бы объём операции не был выполнен, она всегда приводит к снижению качества жизни больных, заключающемуся в выраженном косметическом дефекте лица и потере челюстно-ротовой функции [13–16]. Во вторых, само хирургическое лечение является тяжёлой психологической травмой, и часть больных вынуждена отказываться от такого вида терапии [15–18]. В этой связи, широко обсуждается вопрос о введении понятия «функциональная неоперабельность», то есть, в некоторых случаях необходимо воздержаться от операции и вопрос о лечении решить в пользу консервативной терапии [19].

Другой важной проблемой больных ЗОГШ является лечение возникающих рецидивов. По обзорным данным [20, 21] частота 5-летних локальных рецидивов (ЛР) колеблется в широких пределах — от 15 до 45% и выше. В частности, при раке полости рта он достигает 47%, регионарный рецидив (РР) — 35%, локорегионарный рецидив (ЛРР) — 11% [20]. В этом случае спасительная хирургия может быть применима только у 15–30% пациентов, остальным вынуждены проводить консервативное лечение [21].

При этом результативность метода, кроме общеизвестных факторов риска, зависит от вида предшествующей терапии и интервала времени между ней и настоящим лечением. Проспективное рандомизированное исследование, проведённое S.A. Spenser и соавт. [22] показало, что при гиперфракционированном режиме ЛТ и ХТ (5-ФУ и гидроксимочевина) 2-летняя выживаемость таких больных составляла 15,2%, 5-летняя — 3,8%. Пациенты, включённые в исследование через 1 год и более после начальной ЛТ, имели лучшую ОВ, чем в группе больных, которых облучали менее года назад — медиана выживаемости была равна 9,8 и 5,8 мес. соответственно ( $p=0,036$ ). В другом рандомизированном исследовании, в котором также применяли гиперфракционированный режим ЛТ и ХТ (цисплатин, паклитаксел), 2-летняя ОВ

была несколько выше и достигала 25,9% [23]. Однако в обоих исследованиях наблюдали выраженные острые и поздние лучевые изменения нормальных тканей. Токсические эффекты  $\geq 3$  степени в острой форме проявлялись в 63–78% случаях, в поздней — в 22–37%, которая послужила причиной смерти 8–9% больных.

Приведённые данные свидетельствуют о необходимости совершенствования имеющихся и поиска новых методов лечения больных с местнораспространёнными (МР) ЗОГШ.

**Цель обзора** — анализ результатов применения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), одновременной ХЛТ (ОХЛТ), а также таргетного препарата цетуксимаба в консервативной терапии этой категории пациентов.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Проведён электронный поиск публикаций результатов консервативного и комбинированного лечения больных с ЗОГШ по данным метаанализов, рандомизированных и ретроспективных исследований за период с 1980 по 2023 гг. Поиск источников осуществлялся в системе PubMed, elibrary.ru, Google Scholar, Кокрановской базы данных. В качестве ключевых запросов были использованы: «плоскоклеточный рак органов головы и шеи», «лучевая терапия», «химиолучевая терапия», «таргетная терапия», «squamous cell cancers of the head and neck», «radiation therapy», «chemoradiotherapy», «targeted therapy». Темы, связанные с чисто хирургическим лечением или реконструктивными операциями при раке этой локализации были исключены. Всего было выбрано 132 публикации. Для включения в обзор предпочтение отдавали рандомизированным исследованиям, метаанализам, работам с большой выборкой и более поздним публикациям. При дублировании статей предпочтение отдавалось поздней публикации, но при различии результатов или отсутствии некоторых данных в одной из них, в обзор включались обе работы. Всего в итоговый обзор были включены 88 публикаций.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Лучевая терапия

При конвенциональной ЛТ (КЛТ) больных ЗОГШ III–IV стадии, ОВ не превышает 30%, частота рецидивов колеблется в пределах 20–40% и выше [24–27]. Одним из путей дальнейшего повышения эффективности ЛТ является использование изменённых (модифицированных) режимов фракционирования дозы радиации и/или 3D-конформной ЛТ.

В клинической практике используются различные модифицированные режимы ЛТ (МРЛТ), основные из них: гиперфракционирование (ГФ); ускоренное фракционирование (УФ); ускоренное ГФ (УГФ). ГФ — дробление суточной

дозы на 2–3 фракции с уменьшением дозы за фракцию до 1,0–1,5 Гр с интервалом 4–6 ч. При этом продолжительность курса может не меняться, но суммарная очаговая доза (СОД), как правило, повышается. УФ — облучение 2–3 р/сут обычными фракциями с уменьшением СОД или облучение более 5 раз в неделю без изменения СОД. Динамическая УГФ (ДУГФ) — в течение курса лечения меняется разовая очаговая доза (РОД). В клинической практике в основном используется УГФ (комбинация УФ и ГФ). Облучение проводится в различных модификациях: РОД в дозе 1–1,6 Гр 2–3 р/сут с интервалом 4–6 ч и сокращённым общим временем лечения [28–31].

Большинство рандомизированных исследований и метаанализов этих данных свидетельствуют о преимуществе МРЛТ, по сравнению с КЛТ (табл. 1). Однако, наряду с высокой противоопухолевой эффективностью, в данном методе отмечено значительное усиление токсических воздействий на нормальные ткани.

В исследовании J.C. Horiot и соавт. [27] частота тяжёлых ранних лучевых реакций (сливной пленчатый эпителиит) повышалась при КЛТ от 49 до 66,5% при ГФ ( $p=0,01$ ). При этом стоит отметить, что поздние лучевые повреждения проявлялись одинаково при обоих методах лечения.

В работе K. Skladowski и соавт. [28] кроме высокой эффективности воздействия УФ на опухоли, по сравнению с КЛТ, также была обнаружена её высокая токсичность на нормальные ткани. Сливной пленчатый эпителиит при УФ развился у 94% больных, тогда как при КЛТ он диагностирован у 53% ( $p < 0,00001$ ) с длительностью течения 4,2 и 1,5 нед. соответственно. По этой причине частота антибактериального лечения и другие виды поддерживающей терапии (от дисфагии, болевого синдрома) была выше у больных с УФ. В целом, в этой группе такие виды терапии проведены 48 пациентам (94%), а в группе с КЛТ — 35 (71%),  $p=0,003$ . Интересным представляется тот факт, что у больных без осложнений III–IV степени, 5-летняя ОВ была одинакова для обоих методов лечения. Преимущество УГФ по сравнению с КЛТ показали также в метаанализе B. Zhu и соавт. [29], включающем 2935 пациентов. J. Overgaard и соавт. [30, 31] считают, что, несмотря на увеличение частоты ранних лучевых реакций при применении УФ, онкологические результаты более высокие и не требуют дополнительных ресурсов. Поэтому авторы считают, что разработанный ими метод может быть включен в международные стандарты ЛТ больных ЗОГШ.

J. Bourhis и соавт. [32] в метаанализе 15 рандомизированных исследований, куда были включены данные 6 515 пациентов, сравнили результаты трёх МРЛТ и одного КЛТ. Больные были в основном с раком ротоглотки (44%) и гортани (34%) в III–IV стадии заболевания (74%). Преимущество отмечено в пользу МРЛТ по сравнению с КЛТ, было выявлено по 5-летнему ОВ ( $p=0,02$ ) и loco-регионарный контроль (ЛРК;  $p < 0,0001$ ). При этом польза была значительно выше у молодых пациентов и с возрастом она убывала. В последующем авторы представили

**Таблица 1.** Результаты и оценка эффективности различных режимов фракционирования левой терапии

**Table 1.** Results and efficiency of various radiation therapy fractionation regimens

ДИ (n)	Диагноз	Методика лечения	Результаты	p	Ссылки
РА (n=1673)	ЗОГШ, III–IV ст.	<b>1 группа.</b> ХЛТ (схема ХТ и режимы ЛТ не указаны). <b>2 группа.</b> ЛТ (режим ЛТ не указан).	Полость рта 5 лет (1 / 2 гр): ЛР: 30,1 / 41,2%, ЛРР: 31,1 / 21,7%. Ротоглотка 5 лет (1 / 2 гр): ЛР: 42,3 / 41,2%, ЛРР: 28,8 / 22,6%.	<0,001 <0,001 >0,05 0,003	[26]
РА (n=92)	ЗОГШ, T <sub>1-4</sub> , N <sub>0-3</sub> (79,9% — T <sub>3-4</sub> )	ОХЛТ (КЛТ+ХТ): СОД 70 Гр+ММС/5-ФУ.	5 лет: ОВ: 30,3%, ВББ: 24,2%, ОСВ: 58,5%.	— — —	[48]
РИ (n=186)	ЗОГШ, T <sub>1-4</sub> , N <sub>0-3</sub>	<b>1 группа.</b> ОХЛТ (КЛТ+ХТ, n=65): 2 Гр/фр, 5 фр/нед, 33–35 фр/6,5–7 нед, СОД 66–70 Гр+Ц еженедельно по 30 мг/м <sup>2</sup> в течение курса ЛТ. <b>2 группа.</b> УФ (n=64): 2 Гр/фр, 6 фр/нед до СОД 66–70 Гр в 33–35 фр в течение 5,5–6 нед. <b>3 группа.</b> КЛТ (n=57): 2 Гр/фр, 5 фр/нед, 33–35 фр/6,5–7 нед, СОД 66–70 Гр.	5 лет (1 / 2 гр): ОВ: 56 / 41%, ВББ: 39 / 20%, ЛРК: 49 / 27%. 5 лет (1 / 3 гр): ОВ: 56 / 36%, ВББ: 39 / 25%, ЛРК: 49 / 32%.	0,112 0,03 0,01 <0,05 >0,05 0,049	[36]
РА (n=158)	ЗОГШ, T <sub>2-4</sub> , N <sub>0-3</sub>	ОХЛТ (КЛТ+ХТ): 70,6 Гр (50–74,6 Гр)+ препараты платины. Возрастные группы: ≥65 (n=58), ≥70 (n=33), ≥75 (n=16).	Медиана — 29 мес.: ОВ: 49–51%, Прогрессирование: 33–45%, Отдаленные МТС: 11–22%, Неудачи ЛК: 29–37%.	— — — —	[49]
РИ (n=85)	ЗОГШ, III–IV ст.	<b>1 группа.</b> ОХЛТ (КЛТ+ХТ, n=48): СОД 70 Гр/6,5 нед+карбоплатин/5-ФУ. <b>2 группа.</b> КЛТ+УГФ (n=37). КЛТ (СОД 40 Гр)+УГФ с бустированием: 1,8+1,2 Гр/день (СОД 30 Гр)/6 нед.	5 лет (1 / 2 гр): ОВ: 76,1 / 63,5%, ЛРК% 69,6 / 55,0%, Лучевой эпителиит III–IVст.: 67,6 / 41,7%, III–IVст. гематологическая токсичность: 27,2 / 0%.	0,05 0,18 0,01 <0,05	[50]
РА (n=257)	ЗОГШ, T <sub>1-4</sub> , N <sub>0-3</sub> , рецидивы	<b>1 группа.</b> ОХЛТ (УГФ+ХТ, n=217): 1+1,5 Гр или 1+2 Гр/день, 10 фр/нед, СОД 60 Гр+Ц/5-ФУ. <b>2 группа.</b> ОХЛТ (КЛТ+ХТ, n=40): 2 Гр/сут, 5 фр/нед, СОД 60 Гр+Ц/5-ФУ.	5 лет (1 / 2 гр): ОВ: 61,1 / 27,6%, БРВ: 52,5 / 20,8%, БРВ(T <sub>3-4</sub> ): ~50 / 16,7%.	<0,05 <0,05 <0,05	[51]
Мета-анализ (n=384)	ЗОГШ, III–IV ст.	<b>1 группа.</b> ОХЛТ (УГФ+ХТ, n=217): 1+1,5 Гр или 1+2 Гр/сут, 10 фр/нед, СОД 60 Гр+Ц/5-ФУ. <b>2 группа.</b> ОХЛТ (КЛТ+ХТ, n=40): 2 Гр/сут, 5 фр/нед, СОД 60 Гр+Ц/5-ФУ.	Послеоперационный (1 / 2 гр): 82,5 / 62,5% 5 лет (1 / 2 гр): ОВ: 61,1 / 27,6%, БРВ: 52,5 / 20,8%, БРВ(T <sub>3-4</sub> ): ~50 / 16,7%.	<0,05 <0,05 <0,05 <0,05	[52]
РИ (n=384)	ЗОГШ, III–IV ст.	<b>1 группа.</b> ОХЛТ (КЛТ+УГФ+ХТ): 2 Гр/сут до СОД 30 Гр+1,4×2 фр/день до общей СОД 70,6 Гр+ММС/5-ФУ. <b>2 группа.</b> ЛТ (КЛТ+УГФ): 2 Гр/сут до СОД 16 Гр+1,4×2 фр/сут до общей СОД 77,6 Гр.	10 лет для всей группы (1 / 2 гр): ОСВ: 39,0 / 30%, ОВ: 10 / 9%, ЛРК: 38,0 / 26,0%. ЛРК для больных раком: ротоглотки, полость рта, гортаноглотки.	0,042 0,049 0,002 0,003 0,264	[53]
РИ (n=430)	ЗОГШ, III–IV ст.	<b>1 группа.</b> ОХЛТ (КЛТ+УГФ+ХТ): 2 Гр/сут до СОД 30 Гр+1,4×2 фр/сут до общей СОД 70,6 Гр+ММС/5-ФУ. <b>2 группа.</b> ЛТ (КЛТ+УГФ): 2 Гр/сут до СОД 16 Гр, затем по 1,4 Гр 2 р/сут до общей дозы 77,6 Гр.	10 лет для всей группы (1 / 2 гр): ОСВ: 39,0 / 30%, ОВ: 10 / 9%, ЛРК: 38,0 / 26,0%. ЛРК — 10 лет для больных раком: ротоглотки (н.д. / н.д.), полости рта и гортаноглотки (н.д. / н.д.).	0,042 0,049 0,002 0,003 0,264	[6]

*Примечание.* ДИ — дизайн исследования, РА — ретроспективный анализ, РИ — рандомизированное исследование, фр — фракция, н.д. — нет данных, ЗОГШ — злокачественные опухоли органов области головы и шеи, ОВ — общая выживаемость ЛР — локальный рецидив, РР — регионарный рецидив, ЛРР — локорегионарный рецидив, ВББ — выживаемость без болезни, ХЛТ — химиолучевая терапия, ЛТ — лучевая терапия, ОХЛТ — одновременная химиолучевая терапия, КЛТ — конвенциональная лучевая терапия, ММС — митомин С, СОД — суммарная очаговая доза, УФ — ускоренное фракционирование, МТС — метастазы, УГФ — ускоренное гиперфракционирование, ХТ — химиотерапия.

*Note.* ДИ — study design, РА — retrospective analysis, РИ — randomized trial, фр — fraction, н.д. — no data, ЗОГШ — head and neck cancer, ОВ — overall survival, ЛР — local recurrence, РР — regional recurrence, ЛРР — locoregional recurrence, ВББ — disease-free survival, ХЛТ — chemoradiotherapy, ЛТ — radiation therapy, ОХЛТ — simultaneous chemoradiotherapy, КЛТ — conventional radiation therapy, ММС — mitomycin C, СОД — total focal dose, УФ — accelerated fractionation, МТС — metastases, УГФ — accelerated hyperfractionation, ХТ — chemotherapy.

обновлённый метаанализ [33], который подтвердил эффективность МРЛТ по сравнению с КЛТ, оценённой по ОВ, ЛК и РК.

К.К. Fu и соавт. [34] в рандомизированном исследовании у 1 073 больных с МР ЗОГШ также показали, что ГФ и УФ более эффективны, чем КЛТ. В исследование были включены пациенты с плоскоклеточным раком полости рта, ротоглотки, гортаноглотки и гортани в III и IV стадиях заболевания. По применяемой методике ЛТ больные были разделены на 4 группы: контрольная группа (лечение осуществляли КЛТ); группа с ГФ (ЛТ проводили 5 сут в неделю по 2 фракции в сут в разовой дозе 1,2 Гр до СОД 81,6 Гр за 68 фракций в течение 7 нед.); группа с расщеплённым курсом УФ (ЛТ осуществляли 2 р/сут: по 1,6 Гр до 67,2 Гр за 42 фракции в течение 6 нед., включая 2-недельный перерыв после 38,4 Гр; группа с УФ и бустом (облучение проводили до СОД 72 Гр за 42 фракции в течение 6 нед.). ЛТ начинали с большим полем (с захватом зоны регионарного метастазирования) в РОД 1,8 Гр, по 5 дней в неделю до СОД 54 Гр (30 фракции). В оставшиеся 12 фракций ЛТ осуществляли с бустированием первичного очага при РОД 1,5 Гр. Медиана наблюдения составила 23 мес. для всех поддающихся анализу пациентов и 41,2 мес. для живых пациентов. Больные, подвергшиеся ГФ и УФ с сопутствующим бустом, имели значительно лучший ЛРК, чем пациенты с КЛТ ( $p=0,045$  и  $0,050$  соответственно). Авторы наблюдали также тенденцию к улучшению БРВ ( $p=0,067$  и  $0,054$  соответственно). Стоит отметить, что разница в ОВ не была значимой. В группе с УФ и расщеплением СОД были такие же результаты, как и у пациентов с КЛТ. Все три группы с МРЛТ имели значительно более серьёзные побочные эффекты по сравнению с КЛТ, но значимого повышения частоты поздних лучевых повреждений установлено не было.

В отличие от вышеизложенных результатов, в ряде других работ не было обнаружено преимуществ модифицированных режимов ЛТ перед КЛТ [35–38]. В рандомизированном исследовании CHART (Continuous, Hyperfractionated, Accelerated Radiotherapy), включающем 918 пациентов с МР ЗОГШ из 11 клиник, изучали эффективность УГФ [37]. В основной группе СОД 54 Гр была подведена за 36 фракций (3 фр/сут) в течение 12 дней. В контрольной группе ЛТ проводили в стандартном режиме в СОД 66 Гр. Результаты не показали статистически значимых различий между группами по ЛРК и ОСВ. Польза от применения УГФ была получена только у больных с МР раком гортани ( $p=0,002$ ). Было отмечено снижение поздней токсичности — остеорадионекроз развился у 0,4% пациентов в группе CHART и у 1,4% пациентов после традиционной ЛТ. W. van den Bogaert и соавт. [38] у больных в III–IV стадии ЗОГШ в рандомизированном исследовании сравнили эффективность двух режимов ЛТ: 1) КЛТ с РОД 1,7–2,0 Гр 1 р/сут до СОД 70–75 Гр с длительностью лечения 7–8 нед.; 2) ГФ с РОД 1,6 Гр, 3 фракции в день (минимальный интервал между фракциями

3 ч) до СОД 67,2–72 Гр с расщеплённым курсом и с общей продолжительностью лечения до 7 нед. Большинство больных были с опухолями ротоглотки. В группе с ГФ число поздних лучевых повреждений возрастало с 11 до 20%. При этом частота ЛРК опухоли была одинаковой при обоих методах ЛТ. Двухлетние показатели ЛРК и частота поздних осложнений при КЛТ и ГФ оказались одинаковыми и в рандомизированных исследованиях V.A. Marcial и соавт. [39], однако острые лучевые реакции нормальных тканей протекали тяжелее в исследуемой группе. S.M. Jackson и соавт. [40] в рандомизированном исследовании (Vancouver Cancer Center, Canada) у больных ЗОГШ наблюдали повышение частоты острых и поздних лучевых повреждений при применении УГФ по сравнению с КЛТ. Однако достоверного различия в показателях трёхлетней БРВ не выявили (в исследуемой группе она была равна 59,4%, а в контрольной — 56,8%).

По результатам анализа литературных данных, проведённых С.В. Канаевым [41], наряду с усилением повреждающего действия УГФ на опухоли, значительно повышалась частота развития тяжёлых острых и поздних токсических эффектов на нормальные ткани. При этом часть поздних лучевых повреждений является непосредственным продолжением острых лучевых реакций.

В последние годы при ДЛТ широко используются новые технологии: 3D-конформная ЛТ, IMRT, VMAT, IGRT. При использовании этих методик основная цель заключается в подведении к опухоли радикальной опухолецидной дозы при минимально возможной лучевой нагрузке на органы риска и прилежащие здоровые ткани [21, 24, 25, 42]. Действительно есть данные, позволяющие предположить, что они значительно снижают токсическое воздействие на нормальные ткани, что позволяет повысить дозу действующей радиации на опухоль [9]. Однако указанные методы требуют высокоточного определения границ распространённости опухоли, что не всегда осуществимо, а также адекватного прогнозирования риска поражения клинически неизменённых участков локо-регионарной области. Поэтому при обширном опухолевом процессе вопрос о наличии клинических преимуществ конформной ЛТ, по сравнению со стандартной, остаётся открытым [24]. В этой связи уместно процитировать В.А. Солодкого и соавт. [43]: «На сегодняшний день, несмотря на совершенствование аппаратно-технологического комплекса при реализации ЛТ и накопление клинического опыта по использованию, в частности, визуально контролируемой конформной ДЛТ (например, технологии IMRT) наряду с улучшением показателя профиля токсичности (менее 8% осложнений средней и тяжёлой степени тяжести), в конечном итоге, не продемонстрировано достоверного повышения результативности лечения, особенно МР рака полости рта в период долгосрочного наблюдения».

С другой стороны, ряд исследователей предположили, что новые технологии в ЛТ позволят снизить дозу

радиации и тем самым уменьшить частоту и интенсивность развития лучевых реакций и повреждений нормальных тканей при сохранении эффективности на опухоли. Для выяснения этого предположения D. Nevens и соавт. [44] провели многоцентровое проспективное рандомизированное исследование в 2-х группах больных ЗОГШ при ДЛТ с IMRT. В исследование были включены 200 пациентов. В обеих группах ЛТ проводили в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр) до СОД 70 Гр на первичный очаг. СОД на поражённые лимфоузлы в контрольной группе составила 50 Гр, в исследуемой — 40 Гр. Результаты лечения оценивали через 6, 12, 18 и 24 мес. За период наблюдения не было выявлено существенных различий по ОВ и частоте ЛР и регионарных рецидивов (РР). Двухлетняя ОВ в исследуемой группе составила 73,2%, в контрольной — 72,0%, БРВ — 65,3 и 57,9% соответственно. Вместе с тем, в исследуемой группе установлена тенденция к уменьшению дисфагии на 6 мес. и значимое снижение частоты ксеростомии также на 6-ом ( $p=0,01$ ) и 18 мес. ( $p=0,03$ ) наблюдения.

### Одновременная химиолучевая терапия

В консервативной терапии больных МР ЗОГШ ведущее место занимает ОХЛТ. Результативность метода связана с тем, что большинство химиотерапевтических препаратов (ХТП) оказывают не только цитостатический и цитотоксический эффекты на клетки опухоли, но и обладают радиосенсибилизирующими действиями. В этом случае важно, чтобы ХТ и ЛТ проводились с максимально коротким интервалом, так как радиосенсибилизирующий эффект лекарств со временем снижается. Из ХТП наиболее часто используется цисплатина, хотя, нередко применяются и другие препараты: митомицин С (ММС), 5-фторурацил (5-ФУ), карбоплатина, блеомицин [45–48]. В данном сообщении не ставилась задача оценить вклад различных режимов и схем ХТ на результаты ОХЛТ. Подобный анализ проведён в работах [45, 47] и др.

По различным данным, при ОХЛТ 5-летняя ОВ больных, в зависимости от стадии заболевания, колеблется в пределах от 30 до 40%, БРВ — 20–30%. При этом в большинстве исследований показано преимущество ОХЛТ перед ЛТ (табл. 1). Однако в исследованиях A.L. Carvalho и соавт. [26], при раке ротоглотки частота ЛР при обоих методах значимо не отличалась, что связано, скорее всего, с высокой радиочувствительностью клеток опухоли этой локализации. Наряду с высокой онкологической результативностью при ОХЛТ, в ряде исследований отмечена усиление её токсического действия. В исследовании J.M. von der Grün и соавт. [49] частота лучевого эпителиита III степени была достаточно высока и колебалась в пределах от 44 до 49% для трёх изученных возрастных групп ( $\geq 65$ , 70 и 75 лет). В работе I. Chitrapanah и соавт. [50] в рандомизированном исследовании у больных с III–IV стадиями ЗОГШ, преимущество ОХЛТ перед УГФ выявили только по 5-летней ОВ, тогда как 5-летний ЛК

между группами значимо не отличался. Кроме того, токсический эффект УГФ на нормальные ткани, по сравнению с ОХЛТ, были более выраженными. Частота лучевых эпителиитов III–IV степени в первом случае достигала 67,4%, во втором — 41,7% ( $p=0,01$ ). Однако гематологическая токсичность в первом случае отсутствовала, во втором она составляла 27,2%. Исключением являются данные Д.Ю. Семина и соавт. [51], которые не выявили увеличения частоты развития ранних и поздних токсических эффектов на нормальные ткани при ОХЛТ с УГФ по сравнению с ОХЛТ с КЛТ.

Весьма важными представляются результаты метаанализа рандомизированных исследований, проведённых V. Budach и соавт. [52]. В метаанализ были включены 32 исследования (10 225 пациентов), которым ЛТ (самостоятельно или с одновременной ХТ) проводили в КЛТ, ГФ и УФ. ХТ проводили с использованием 5-ФУ, цисплатины, карбоплатины или ММС. Больные были в основном с МР: III ст. ( $M_0$ ) — 26%, IV ст. ( $M_0$ ) — 69%,  $N_3$  — 14%. Было установлено, что самостоятельное УФ, по сравнению с КЛТ, не приводит к улучшению ОВ, но она повышается на 14,2 мес. при ГФ ( $p < 0,001$ ). Авторы также показали, что результаты ОХЛТ зависят от вида использованного ХТП. ОХЛТ (включая все режимы ЛТ и виды ХТП) увеличивала медиану ОВ в среднем на 12 мес. ( $p < 0,001$ ). В 2015 году авторы представили отдалённые результаты рандомизированных исследований, где сравнивалась эффективность УГФ в самостоятельном виде и в сочетании с ХТ у 384 больных раком полости рта, гортаноглотки и ротоглотки [53]. В целом, при сравнении результатов 2-х групп, было продемонстрировано преимущество ОХЛТ перед УГФ по показателям ОВ, ОСВ и ЛРК. Однако при многомерном регрессионном анализе Кокса в подгруппах больных раком полости рта и гортаноглотки эффективность двух методов значимо не отличалась ( $p=0,264$ ), она имела место только при раке ротоглотки ( $p=0,003$ ).

В рандомизированном исследовании Пархоменко Л.Б. [6] показала, что ОХЛТ с ДУГФ и с сопутствующим бустом имеет явное преимущество перед ОХЛТ с КЛТ (конформная ДЛТ). Сравнительную эффективность двух методов лечения проводили по непосредственной реакции опухоли, ОВ, скорректированной (СВ), бессобытийной (БСВ) выживаемости, ЛР, РР и локо-регионарному рецидиву (ЛРР). В результате, по всем изученным онкологическим показателям были получены значимо лучшие результаты и менее выраженные ранние и поздние лучевые реакции и повреждения нормальных тканей в исследуемой группе.

C. Petit и соавт. [54] на основе метаанализа 115 рандомизированных контролируемых исследований пришли к заключению, что по критерию ОВ наиболее эффективным методом является ОХЛТ с УГФ.

S.G. Laskar [9] считает, что все подходы, которые приводят к улучшению терапевтического эффекта, одновременно должны быть оценены с точки зрения их влияния

на качество жизни пациентов. По мнению P. Donald [13] возможности ОХЛТ необоснованно преувеличены, а больные умирают либо от последствий лекарственной терапии, либо в результате продолженного роста (рецидива) опухоли. Поэтому он считает, что при выборе ЛТ, с надеждой на сохранение поражённого органа, необходимо тщательно взвешивать риск гибели больного от рецидива болезни. Z.S. Morris и соавт. [55], на основании обзора литературы пришли к выводу, что у правильно отобранных пациентов, онкологические результаты ОХЛТ перевешивают риски токсических эффектов. S.V. Porceddu и соавт. [56] для больных с нерезектабельными МР ЗОГШ рекомендуют использовать ОХЛТ с высокими дозами цисплатины (100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.). Однако авторы обращают внимание на то, что это лечение сопровождается выраженной острой и поздней токсичностью, включая миелосупрессию, тошноту, рвоту, необратимую почечную недостаточность, потерю слуха и нейротоксичность. Поэтому для использования данной схемы лечения, авторы рекомендуют тщательно отбирать больных, а остальным должны быть предложены альтернативные методы лечения, такие как цетуксимаб с ЛТ.

Следует отметить, что в ряде работ показано, что самостоятельная ОХЛТ может оказывать такой же эффект, что и комбинированное лечение с адъювантной ЛТ [57]. N.G. Iyer и соавт. [57] провели рандомизированное исследование на 119 больных с III–IVБ стадиями ЗОГШ (рак полости рта, ротоглотки, гортаноглотки, гортани, верхней челюсти), 5-летние результаты которого показали значимое преимущество комбинированного лечения по сравнению с ОХЛТ, установленного по ОСВ и БОМ для рака полости рта и верхнечелюстной пазухи (по ОСВ и ЛРР). Однако 5-летняя локо-регионарная БРВ у больных раком полости рта не выявила преимуществ какого-либо метода. Данные кокрановского обзора V.M. Bulsara и соавт. [58] также свидетельствуют об отсутствии явных преимуществ хирургического лечения перед консервативной ОХЛТ больных раком полости рта и ротоглотки, оценённой по ОВ и БРВ.

A. Chauhan и соавт. [59] в проспективном исследовании на 150 пациентах с МР ЗОГШ показали одинаковую эффективность ОХЛТ и самостоятельной ЛТ в умеренном ускоренном режиме. В одной группе ( $n=75$ ) больные получали только ЛТ в режиме УФ: 66 Гр/33 фр/5,3 нед/6 фр в неделю. Во второй ( $n=75$ ) — ОХЛТ, в которой ЛТ осуществляли в традиционном режиме: 66 Гр/33 фр/6,3 нед/5 фр в неделю. ХТ проводили цисплатиной — еженедельно в дозе 30 мг/м<sup>2</sup>. При медиане наблюдения 24 мес. не было обнаружено значимых различий между группами ни по вызываемому токсическому эффекту на нормальные ткани, ни по 6-, 12- и 24-месячному ЛК опухоли. Авторы пришли к заключению, что ЛТ с умеренной УФ, по сравнению с обычной ОХЛТ, является разумным вариантом при МР ЗОГШ, позволяющим избежать побочных эффектов ХТ.

Из вышеприведённых данных следует, что из имеющихся многообразий схем ОХЛТ во многих случаях приходится выбирать между лечебным и токсическим воздействием на нормальные ткани, что в ряде случаев затрудняет реализацию лечебного плана. В этой связи весьма интересным представляются результаты мета-анализа 72 исследований, включающих 21 868 пациентов с ЗОГШ, проведённый Y. Liu и соавт. [60]. По методике лечения больные были разделены на несколько групп: 1) КЛТ; 2) КЛТ+ХТ; 3) ГФ; 4) ГФ+ХТ; 5) УФ; 6) УФ+ХТ; 7) УГФ; 8) УГФ+ХТ. Для ХТ были использованы цисплатина, карбоплатина, 5-ФУ, ММС. Критерием оценки служили ОВ, ЛРК, выживаемость без болезни (ВББ), острая и поздняя токсичность на нормальные ткани. Анализ показал высокий уровень ОВ при всех модифицированных методах ЛТ, по сравнению с КЛТ. При этом схема УГФ+ХЛТ была значительно эффективнее по сравнению со всеми остальными методами лечения. Площадь поверхности под кумулятивной ранжирующей кривой показала, что УГФ+ХЛТ имеет лучший рейтинг по ОВ и ЛРК, ГФ+ХЛТ — по ВББ, УГФ — по острой и поздней кожной токсичности, КЛТ+ХТ и ГФ+ХТ — по острой и поздней токсичности на слизистой оболочке соответственно. Авторы пришли к выводу, что схема «УГФ+ХТ» является предпочтительным методом лечения ЗОГШ, поскольку имеет лучшие показатели по всем трем индексам эффективности воздействия на опухоли, несмотря на высокий риск проявления острой токсичности на слизистые оболочки. Проспективное рандомизированное исследование Л.Б. Пархоменко [6] на 430 пациентах МР с раком ЗОГШ (III–IVБ стадии) показало, что ОХЛТ в режиме ДУГФ с цисплатиной оказывает значимо более высокий эффект на опухоли, чем ОХЛТ с КЛТ и с цисплатиной. Лучевые реакции и повреждения при этом были менее выраженными. Всем пациентам проводили дистанционную 3D-конформную ЛТ на линейных ускорителях.

Результаты ОХЛТ зависят не только от режима фракционирования ЛТ, но и от вида ХТП. Метаанализ V. Budach и соавт. [52] показал, что ОХЛТ с 5-ФУ, по сравнению с ЛТ (все режимы), повышает ОВ больных с III–IV степенью ЗОГШ на 24 мес., с цисплатиной — на 16,8 мес., с карбоплатиной — на 6,7 мес., с ММС — на 4 мес. ( $p < 0,01$  для каждой сравниваемой группы). По результатам анализа литературных данных, проведённых S.V. Porceddu [56], ОХЛТ с высокой дозой цисплатины, является предпочтительным методом терапии МР ЗОГШ. Однако при такой схеме лечения значительно повышается частота развития тяжёлых токсических эффектов на нормальные ткани. Существующие сопутствующие заболевания, такие как неврологические расстройства, почечная недостаточность и потеря слуха, могут необратимо усугубляться. Поэтому цисплатину не рекомендуют применять пациентам старше 70 лет или с общесоматическим статусом (ECOG)  $\geq 2$ . Авторы считают, что альтернативной является включение

в схему лечения таргетных препаратов или новых методов иммунотерапии, а также возможное использование комбинации других ХТП. В частности, они обращают внимание, на результаты рандомизированных исследований III фазы, где была показана одинаковая эффективность двух схем ОХЛТ: 1) «один цикл 5-ФУ+2 цикла ММС+ЛТ с УГФ»; 2) «6 циклов цисплатины 1 р/нед+один цикл 5-ФУ+ЛТ с УГФ». В этой работе различия между группами не были значимы по 4-годовой ОВ, ВБП и ЛРК [61].

Следует также обратить внимание на результаты исследования D. Rades и соавт. [62], которые показали одинаковую эффективность цисплатины и карбоплатины при ХЛТ больных ЗОГШ. Авторы сравнили результаты ОХЛТ у 131 пациента, получавших два курса цисплатины (20 мг/м<sup>2</sup>/день в 1–5 или 25 мг/м<sup>2</sup> в 1–4 дни), с эффективностью лечения 45 пациентов, которые получали карбоплатину (AUC 1,0/день1–5 или AUC 1,5/д1–4) в связи с наличием противопоказаний к цисплатине. Сравнение результатов осуществляли по ЛРК, ВБМ, ОВ, токсичности и завершённости ХТ. Не было обнаружено существенных различий между двумя схемами лечения. Незначительно больше пациентов, получавших карбоплатину, завершили химиотерапевтическое лечение в соответствии с планом. Авторы считают, что ОХЛТ с карбоплатиной можно использовать для пациентов, которым противопоказана цисплатина.

О. Юсса и соавт. [63] с целью оценки роли различных ХТП и режимов ЛТ на результаты лечения ЗОГШ провели метаанализ рандомизированных исследований, опубликованных с 1 января 2000 по 1 декабря 2017 года. Анализ подвергали результаты 57 исследований, включающих 15 723 пациентов. Из анализа были исключены больные, подвергшиеся на первом этапе хирургическому лечению и группы с выборкой менее 20 человек. Критерием оценки служили ОВ, ВБП, местная и общая токсичность (плеччатый эпителиит 3–4 степени и нейтропения). Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что ОХЛТ с цисплатиной остается «золотым стандартом» лечения МР ЗОГШ. ЛТ с измененным фракционированием уступает ОХЛТ, а также не является значимо более эффективной, чем КЛТ. Поэтому её роль при МР ЗОГШ должна быть пересмотрена. В связи с вышеприведёнными данными, широко обсуждается вопрос о возможности сокращения избыточного оперативного вмешательства с целью сохранения качества жизни больных [64, 65]. Такое обстоятельство диктует необходимость дальнейшей разработки консервативных методов лечения с использованием новейших достижений в генной инженерии, одним из которых является таргетная терапия.

Разработанные новые эффективные методы могли бы быть, с одной стороны, альтернативой хирургическому лечению, с другой — в неoadъювантном режиме позволили бы уменьшить объём оперативных вмешательств

и тем самым расширить показания к применению органосохраняющих операций [66].

## Таргетная терапия

Другим способом повышения эффективности консервативной ЛТ является использование в качестве радиомодификатора таргетных препаратов, которые способны блокировать сигнальные пути и тем самым изменять ответ опухоли на действие облучения. Изучение сигнальных путей, которые активируются в ответ на воздействие радиации, позволило разработать методы подавления механизмов радиорезистентности опухолевых клеток без усиления реакции здоровых тканей. Трансдукции сигнала соответствуют различные биохимические этапы, которые вызывают изменения в экспрессии генов и влияют на рост клеток. Такие сигнальные пути многочисленны и сложны, а также могут взаимодействовать друг с другом. Их роль в ответной реакции опухоли на облучение была продемонстрирована на радиорезистентных клетках с нарушенными сигнальными путями [67].

Одно из современных направлений таргетной терапии злокачественных опухолей — блокада рецепторов эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor — EGFR), которые участвуют в регуляции важнейших свойств опухолевой клетки. Сигналы, передаваемые при активации EGFR, определяют пролиферативную активность клетки, способность к дифференцировке, инвазии и метастазированию, индукции ангиогенеза. Выключение EGFR в экспериментальных моделях приводит к торможению опухолевой пролиферации. Сверхэкспрессия EGFR часто встречается в опухолях человека и в большом числе исследований обнаружена её связь с устойчивостью опухоли к действию ионизирующего излучения [8, 42, 68, 69].

Несколько препаратов этого класса зарегистрировано для клинического применения: моноклональные антитела к экстрацеллюлярному домену EGFR цетуксимаб, панитумумаб и малые молекулы — ингибиторы тирозинкиназы во внутриклеточном домене рецептора: эрлотиниб и gefитиниб [67, 68].

Цетуксимаб является наиболее широко изученным препаратом из группы блокаторов EGFR. Он эффективен при колоректальном раке, опухолях головы и шеи. Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, США) и официально внесён в международные рекомендации для лечения больных ЗОГШ [24, 67]. Он рекомендован при: местно-распространённых ЗОГШ в сочетании с ЛТ; локо-регионарных рецидивах или метастазах в сочетании с препаратами платины и 5-ФУ; рецидивах или метастазах, развившихся после лечения препаратами платины.

Многоцентровое клиническое исследование III фазы [70] показало, что цетуксимаб значительно улучшает

результаты ЛТ у больных с МР ЗОГШ (рак ротоглотки, гортаноглотки и гортани). При медиане наблюдения 54,0 мес., медиана ОВ повысилась от 29,3 до 49,0 мес. ( $p=0,03$ ), медиана средней продолжительности ЛРК — с 14,9 до 24,4 мес. ( $p=0,005$ ). Авторы утверждают, что ЛТ в сочетании с цетуксимабом также значительно продлевает время ВБП ( $p=0,006$ ). Последующее наблюдение [71] подтвердило долгосрочный эффект препарата: 5-летняя ОВ составила 45,6% в группе «цетуксимаб+ЛТ» по сравнению с 36,4% в группе с только ЛТ, медиана ОВ повысилась от 29,3 до 49,0 мес. ( $p=0,018$ ). За исключением угревидной сыпи и инфузионных реакций, частота токсических эффектов  $\geq$ III степени, включая мукозит, существенно не различалась между двумя группами. Хотя в более ранней публикации авторами было отмечено, что у 34% пациентов, получавших цетуксимаб, развились кожные реакции 3–4 степени по сравнению с 18% пациентов, получавших только ЛТ ( $p=0,0003$ ) [72]. В исследовании J.B. Vermorken и соавт. [73] указано, что при добавлении цетуксимаба к ХТ на основе платины и 5-ФУ (PF) больным с рецидивирующим или метастатическим ЗОГШ, удалось несколько улучшить качество жизни и результаты лечения. Пациенты контрольной группы ( $n=220$ ) получали цисплатину в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> (или карбоплатину АUC5) в 1-й день и 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1–4-й дни каждые 3 нед. В исследуемой группе дополнительно применяли цетуксимаб: первая доза — 400 мг/м<sup>2</sup>, затем — по 250 мг/м<sup>2</sup> 1 р/нед. В обеих группах максимально проведено по 6 циклов ХТ. Показано, что добавление цетуксимаба значимо увеличивало медиану ОВ с 7,4 до 10,1 мес. ( $p=0,04$ ) и медиану ВБП с 3,3 до 5,6 мес. ( $p=0,001$ ), а также частоту объективных ответов с 20 до 36% ( $p < 0,001$ ). Однако при дальнейшем наблюдении разница в выживаемости между группами была несущественной: к 24 месяцу почти все пациенты умерли. Не было получено существенных различий по частоте развития нежелательных явлений. Однако при использовании цетуксимаба отмечена значительно большая частота развития сепсиса и гипомагнемии. По результатам ряда исследований цетуксимаб оказался эффективен при платино-резистентных рецидивах ЗОГШ [74, 75]. В противоположность этим данным, некоторые авторы не отметили значимого вклада цетуксимаба в полученные результаты ЛТ. R. Hitt и соавт. [76] в своём рандомизированном исследовании не обнаружили преимущества сочетания «цетуксимаб+ЛТ» по сравнению с «цисплатина+ЛТ». В рандомизированном исследовании III фазы проведённом К.К. Ang и соавт. [77], включавшем 891 больных ЗОГШ (III–IV ст, T<sub>2</sub>N<sub>2-3</sub> M<sub>0</sub> или T<sub>3-4</sub>, любой N и M<sub>0</sub>), получавших ЛТ в сочетании с цисплатиной без (группа А) или с цетуксимабом (группа Б), было показано отсутствие различий в группах по изучению эффективности воздействия на опухоли. При медиане наблюдения 3,8 года, 3-летняя ВБП в группе А равнялась 61,2%, Б — 58,9% ( $p=0,76$ ); 3-летняя ОВ — 72,9

и 75,8% ( $p=0,32$ ), ЛРК — 19,9 и 25,9% ( $p=0,97$ ), частота отдалённых метастазов составила 13,0 и 9,7% ( $p=0,08$ ) соответственно. Различие состояло в проявлении токсических эффектов. В группе А, по сравнению с группой Б, имели место более частые перерывы в лечении (26,9 против 15,1% соответственно), высокая частота эпителиитов 3–4 степени (43,2 против 33,3% соответственно), а также появление сыпи, утомляемости, анорексии и гипокалиемии. В этом исследовании также было установлено, что пациенты, больные раком ротоглотки с p16-положительным статусом по сравнению с p16-отрицательным, имели лучшую 3-летнюю ВБП (72,8 против 49,2%,  $p < 0,001$ ) и ОВ (85,6 против 60,1%,  $p < 0,001$ ). Результаты этих исследований также показали, что экспрессия EGFR не определяет исход лечения. На основании этих данных авторы считают, что цетуксимаб в комбинации с ЛТ и цисплатиной не должен назначаться рутинно. Ряд авторов считают, что, несмотря на некоторые достигнутые успехи таргетной терапии в общей когорте больных, при запущенных стадиях заболевания, её эффективность остается недостаточно высокой [78, 79]. S. Zhang и соавт. [42] рекомендуют использовать цетуксимаб как альтернативу в тех случаях, когда имеются противопоказания для ХТ. По мнению А.Д. Каприна и соавт. [24] группа таргетных препаратов имеет свой особенный спектр побочных эффектов, а их преимущество в качестве радиомодификации перед препаратами платины достоверно не доказано. Более того, на сегодняшний день, очевидно, что их токсичность остаётся достаточно высокой [80]. Стоит отметить, что она стала более очевидной в связи с ростом числа больных с МР раком и применением агрессивных методов противоопухолевой терапии [25, 81].

Кроме выраженных токсических действий химио- и таргетная терапия индуцируют развитие лекарственной устойчивости опухолевых клеток, что является основным препятствием для применения их в онкологии. Если механизмы развития лекарственной устойчивости при ХТ известны [82–85], то для таргетных препаратов они находятся на начальной стадии изучения. Установлено, что в основе развития устойчивости к таргетной терапии лежат некоторые генетические механизмы, включающие вторичные мутации. Такие проявления, как до, так и после активации эффектора, могут приводить к обходу определённых биологических путей в дополнение к эпигенетическим изменениям [86, 87].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренный обзор литературы свидетельствует о том, что, несмотря на использование разнообразных современных методик консервативной терапии ЗОГШ, достигнуты в основном высокие непосредственные и ближайшие результаты лечения, тогда как отдалённые показатели остаются невысокими.

С другой стороны, высокая эффективность новых методов часто сопровождается выраженными побочными действиями на нормальные ткани и органы. Поэтому дальнейшее улучшение консервативных методов лечения больных с МР ЗОГШ должны быть направлены не только на повышение онкологической результативности, но и на снижение ранних и поздних токсических эффектов. Достичь этого можно при использовании новейших достижений генной инженерии, радиобиологии, знаний в биологии развития злокачественного процесса и микроокружения опухоли.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2015 [internet] [updated September 10, 2018]. Доступ по ссылке: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/)
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Москва: МНИОИ им П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023. 239 с.
3. Gregoire V., Lefebvre J.L., Licitra L., et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2010. Vol. 21, Suppl. 5. P. 184–186. doi: 10.1093/annonc/mdq185
4. Lefebvre J.L., Lartigau E., Kara A., Sarini J. Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer. In: *Prognostic Factors in Cancer. Head and Neck Tumors*; New York: A. John Wiley and Sons, Inc. 2001. P. 151–166. doi: 10.1002/0471463736.tnmp11
5. Laramore G.E., Coltrera M.D., Karen J.H. Tumors of Head and Neck. In: *Clinical Oncology*. 8th edition. Rubin Ph., editor. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2001. P. 405–461.
6. Пархоменко Л.Б., Крутилина Н.И. Результаты химиолучевого лечения с нетрадиционным фракционированием местнораспространенного рака гортани // *Онкологический журнал*. 2021. Т. 15, № 1(57). С. 50–56. EDN: VXFUTM
7. Schiff V.A. Обзор опухолей головы и шеи. Справочник MSD. Профессиональная версия. Проверено / пересмотрено дек 2022. Доступ по ссылке: <https://www.msmanuals.com/ru>
8. Oral Cavity Cancer. In: *Clinical Practice Guideline HN-002 – Version 2. Clinical Effective Date [December, 2023]*. Доступ по ссылке: [www.ahs.ca/guru](http://www.ahs.ca/guru)
9. Laskar S.G., Agarwal J.P., Srinivas C., Dinshaw K.A. Radiotherapeutic management of locally advanced head and neck cancer // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006. Vol. 6. P. 405–417. doi: 10.1586/14737140.6.3.405
10. Fan K.H., Chen Y.C., Lin C.Y., et al. Postoperative radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for oral squamous cell carcinoma in patients with three or more minor risk factors: a propensity score matching analysis // *Radiat Oncol*. 2017. Vol. 12, N. 1. P. 184. doi: 10.1186/s13014-017-0910-0
11. Huang S.H., O’ Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013. Vol. 18, N. 2. P. e233–240. doi: 10.4317/medoral.18772
12. Геворков А.Р., Бойко А.В., Завалишина Л.Э., и др. Самостоятельное консервативное и комбинированное лечение рака языка // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 2014. № 4. С. 25–29. EDN: TAIZSJ

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The author declare no conflict of interest.

13. Donald P.J. The difficult case in head and neck cancer surgery. New York: Thieme Medical Publishers, 2009. P. 541. doi: 10.1055/b-002-59197
14. Leemans R. Strategies for non-resectable tumors. 3rd trends in head and neck oncology. Rome, 2011.
15. Hassanein K.A., Musgrove B.T., Bradbury E. Psychological outcome of patients following treatment of oral cancer and its relation with functional status and coping mechanisms // *J Craniomaxillofac Surg*. 2005. Vol. 33, N. 6. P. 404–409. doi: 10.1016/j.jcms.2005.05.005
16. Hasegawa T., Yatagai N., Furukawa T., et al. The prospective evaluation and risk factors of dysphagia after surgery in patients with oral cancer // *J Otolaryngol Head & Neck Surg*. 2021. Vol. 4. doi: 10.1186/s40463-020-00479-6
17. Nagy J., Braunitzer G., Antal M., et al. Quality of life in head and neck cancer patients after tumor therapy and subsequent rehabilitation: an exploratory study // *Qual Life Res*. 2014. Vol. 23, N. 1. P. 135–143. doi: 10.1007/s11136-013-0446-1
18. Кропотов М.А. Органосохраняющие и реконструктивные операции на нижней челюсти в комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта: дис... д-ра. мед. наук. Москва, 2004. EDN: NPXTZJ
19. Кропотов М.А., Епихина А.В., Удинцов Д.К., Илькаев К.Д. Рак ротоглотки: аспекты хирургического лечения // *Вестник оториноларингологии*. 2013. № 6. С. 13–17. EDN: NYACZZ
20. Ребрикова И.В., Поляков А.П. Спасительная хирургия в лечении пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком полости рта // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022. Т. 11, № 1. С. 60–63. doi: 10.17116/onkolog20221101160
21. Li Y., Jiang Y., Qiu B., et al. Current radiotherapy for recurrent head and neck cancer in the modern era: a state of the art review // *J Trans Med*. 2022. Vol. 20. P. 566. doi: 10.1186/s12967-022-03774-0
22. Spencer S.A., Harris J., Wheeler R.H., et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // *Head Neck*. 2008. Vol. 30. P. 281–288. doi: 10.1002/hed.20697
23. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911 // *J Clin Oncol*. 2007. Vol. 25. P. 4800–4805. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9194
24. Каприн А.Д., Бойко А.В., Геворков А.Р., Болотина Л.В. Современное состояние проблемы лучевой терапии больных

- плоскоклеточным раком орофарингеальной области. Взгляд радиотерапевта // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2017. Т. 6, № 4. С. 4–8. doi: 10.17116/onkolog2017644-8
- 25.** Бойко А.В., Геворков А.Р., Семин Д.Ю. Рак орофарингеальной области. Национальное руководство: Терапевтическая радиология / Под ред.: Каприна А.Д., Мардынского Ю.С. Москва. Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 218–271.
- 26.** Carvalho A.L., Magrin J., Kowalski L.P. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach // *Oral Diseases*. 2003. Vol. 9, N. 3. P. 112–118. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.01750.x
- 27.** Horiot J.C., Le Fur R., N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy // *Radiother. Oncol.* 1992. Vol. 25, N. 4. P. 231–241. doi: 10.1016/0167-8140(92)90242-m
- 28.** Skladowski K., Maciejewski B., Golen M., et al. Continuous accelerated 7-days-a-week radiotherapy for head-and-neck cancer: long-term results of phase III clinical trial // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 66, N. 3. P. 706–713. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.05.026
- 29.** Zhu B., Kou C., Bai W., et al. Accelerated Hyperfractionated Radiotherapy versus Conventional Fractionation Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oncol.* 2019. Vol. 2019. P. 7634746. doi: 10.1155/2019/7634746
- 30.** Overgaard J., Hansen H.S., Specht L., et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial // *Lancet.* 2003. Vol. 362, N. 9388. P. 933–940. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14361-9
- 31.** Overgaard J., Mohanti B.K., Begum N., et al. Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): a randomized, multicentre trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11, N. 6. P. 553–560. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70072-3
- 32.** Bourhis J., Overgaard J., Audry H., et al; Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis // *Lancet.* 2006. Vol. 368, N. 9538. P. 843–854. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69121-6
- 33.** Lacas B., Bourhis J., Overgaard J., et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis // *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18, N. 9. P. 1221–1237. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8
- 34.** Fu K.K., Pajak T.F., Trotti A., et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003 // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000. Vol. 48, N. 1. P. 7–16. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00663-5
- 35.** Hliniak A., Gwiazdowska B., Szutkowski Z., et al. A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall time // *Radiother Oncol.* 2002. Vol. 62, N. 1. P. 1–10. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00494-7
- 36.** Ghosh–Laskar S., Kalyani N., Gupta T., et al. Conventional radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy versus accelerated radiotherapy in locoregionally advanced carcinoma of head and neck: Results of a prospective randomized trial // *Head Neck.* 2016. Vol. 38, N. 2. P. 202–207. doi: 10.1002/hed.23865
- 37.** Dische S., Saunders M., Barrett A., et al. A randomized multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer // *Radiother Oncol.* 1997. Vol. 44, N. 2. P. 123–136. doi: 10.1016/S0167-8140(97)00094-7
- 38.** Bogaert Van den W., Schuere van der E., Horiot J.C., et al. Early results of the EORTC randomized clinical trial on multiple fractions per day and misonidazole in advanced head and neck cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986. Vol. 12, N. 4. P. 587–591. doi: 10.1016/0360-3016(86)90067-2
- 39.** Marcial V A., Pajak T.F., Chang C., et al. Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality: (preliminary report) by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987. Vol. 13, N. 1. P. 41–47. doi: 10.1016/0360-3016(87)90258-6
- 40.** Jackson S.M., Weir L.M., Hay J.H., et al. A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancers // *Radiother. Oncol.* 1997. Vol. 43, N. 1. P. 39–46. doi: 10.1016/s0167-8140(97)01944-0
- 41.** Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи // *Практическая онкология.* 2003. Т. 4, № 1. С. 15–24. EDN: QIKTAB
- 42.** Zhang S., Zeng N., Yang J., et al. Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era // *Radiat Oncol.* 2023. Vol. 18, N. 1. P. 166. doi: 10.1186/s13014-023-02342-0
- 43.** Солодкий В.А., Панышин Г.А., Титова В.А., и др. Безрецидивная выживаемость пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта после многокомпонентного лечения // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022. Т. 11, № 4. С. 5–11. doi: 10.17116/onkolog2022110415
- 44.** Nevens D., Duprez F., Daisne JF., et al. Reduction of the dose of radiotherapy to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma; a randomized clinical trial. Effect on late toxicity and tumor control // *Radiother Oncol.* 2017. Vol. 122, N. 2. P. 171–177. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.009
- 45.** Гладиллина И.А., Шабанов М.А. Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки. Москва, 2001. 164 с.
- 46.** Сокуренок В.П. Обоснование выбора лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком ротоглотки и полости рта III–IV стадии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 45 с. EDN: QGVHVDV
- 47.** Стукань А.И., Мурашко Р.А., Бодня В.Н. и др. Актуальные вопросы химиолучевого лечения орофарингеальной плоскоклеточной карциномы: эффективность и токсичность режимов химиотерапии с целью радиомодификации // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2018. Т. 7, № 3. С. 61–67. doi: 10.17116/onkolog20187361
- 48.** Schüttrumpf L., Marschner S., Scheu K., et al. Definitive chemoradiotherapy in patients with squamous cell cancers of the head and neck — results from an unselected cohort of the clinical cooperation group “Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer” // *Radiat Oncol.* 2020. Vol. 15, N. 1. P. 7. doi: 10.1186/s13014-019-1452-4
- 49.** Müller von der Grün J., Martin D., Stöver T., et al. Chemoradiotherapy as Definitive Treatment for Elderly Patients

- with Head and Neck Cancer // *Biomed Res Int*. 2018. Vol. 2018. P. 3508795. doi: 10.1155/2018/3508795
50. Chitapanarux I., Tharavichitkul E., Kamnerdsupaphon P., et al. Randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy vs accelerated hyperfractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer // *J Radiat Res*. 2013. Vol. 54. P. 1110–1117. doi: 10.1093/jrr/rtr054
51. Семин Д.Ю., Мардынский Ю.С., Медведев В.С., и др. Непосредственные и отдаленные результаты одновременной химиолучевой терапии в режимах нетрадиционного фракционирования при лечении больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области // *Вопросы онкологии*. 2013. Т. 59, № 6. С. 725–730. EDN: RTUROH
52. Budach W., Hehr T., Budach V., et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *BMC Cancer*. 2006. Vol. 6. P. 28. doi: 10.1186/1471-2407-6-28
53. Budach V., Stromberger C., Poettgen C., et al. Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy (HART) of 70.6 Gy With Concurrent 5-FU/Mitomycin C is Superior to HART of 77.6 Gy Alone in Locally Advanced Head and Neck Cancer: Long-term Results of the ARO 95–06 Randomized Phase III Trial // *Int J Radiat Oncol*. 2015. Vol. 91, N. 5. P. 916–924. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.034
54. Petit C., Lacas B., Pignon J.P., et al. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis // *Lancet Oncol*. 2021. Vol. 22, N. 5. P. 727–736. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00076-0
55. Morris Z.S., Mohindra P., Kruser T.J. Combined Chemoradiation Therapy in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck—An Evolving Paradigm // *Oncology & Hematology Review (US)*. 2013. Vol. 9, N. 2. P. 115–121. doi: 10.17925/OHR.2013.09.2.115
56. Porceddu S.V., Scott F., Apro M., et al. Treating patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck unsuitable to receive cisplatin-based therapy // *Front Oncol*. 2020, Vol. 9. P. 1522. doi: 10.3389/fonc.2019.01522
57. Iyer N.G., Tan D.S.W., Tan V.K.M., et al. Randomized Trial Comparing Surgery and Adjuvant Radiotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Advanced, Nonmetastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: 10-Year Update and Subset Analysis // *Cancer* 2015. Vol. 121, N. 10. P. 1599–1607. doi: 10.1002/cncr.29251 Erratum in: *Cancer*. 2015. Vol. 121, N. 19. P. 3560. doi: 10.1002/cncr.29500
58. Bessell A., Glenny A.M., Furness S., et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment // *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. N. 9. P. CD006205. doi: 10.1002/14651858.CD006205.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. N. 12. P. CD006205. doi: 10.1002/14651858.CD006205.pub4
59. Chauhan A., Sehgal S.A., Khurana A., et al. Is Accelerated Radiation Therapy an Answer where Concurrent Chemoradiation is not Feasible for the Management of Locally Advanced Head and Neck Cancers? A Contribution to the Controversy // *Clinics in Oncology*. 2019. Vol. 4. P. 1664.
60. Liu Y, Kou C, Bai W., et al. Altered fractionation radiotherapy with or without chemotherapy in the treatment of head and neck cancer: a network meta-analysis // *Onco Targets Ther*. 2018. Vol. 11. P. 5465–5483. doi: 10.2147/OTT.S172018
61. Budach V., Cho C.H., Sedlmaier B., et al. Five years' results of the German ARO 04–01 trial of concurrent 72Gy hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) plus once weekly cisplatin/5-FU versus mitomycin C/5-FU in stage IV head and neck cancer // *J Clin Oncol*. 2012. Vol. 30, Suppl 15. P. 5512. doi: 10.1200/jco.2012.30.15\_suppl.5512
62. Rades D., Zwaan I., Soror T., et al. Chemoradiation with Cisplatin vs. Carboplatin for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) // *Cancers*. 2023. Vol. 15, N. 13. P. 3278. doi: 10.3390/cancers15133278
63. Iocca O., Farcomeni A., Di Rocco A., et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and bayesian network meta-analysis of the currently available treatment options // *Oral Oncology*. 2018. Vol. 80. P. 40–51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.03.001
64. Sanderson R.J., Ironside J.A. Squamous cell carcinomas of the head and neck // *BMJ*. 2002. Vol. 325, N. 7368. P. 822–827. doi: 10.1136/bmj.325.7368.822
65. De Nittis A.S., Machtay M., Rosenthal D.I., et al. Advanced oropharyngeal carcinoma treated with surgery and radiotherapy: oncologic outcome and functional assessment. *Am J Otolaryngol*. 2001. Vol. 22, N. 5. P. 329–335. doi: 10.1053/ajot.2001.26492
66. Подвизников С.О., Бяхов М.Ю. Опыт применения таксола в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи. *Современная онкология*. 2002. Т. 4. № 3. С. 126–130. EDN: XIQVNN
67. Гладиллина И.А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований // *Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. РОНЦ им. Н.Н. Блохина ПАМН*. 2011, № 22. С. 46–53. EDN: SGIALB
68. Артамонова Е.В., Мазнюк Л.В. Кожная токсичность блокаторов EGFR (по данным клинических исследований цетуксимаба) // *Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. РОНЦ им. Н.Н. Блохина ПАМН*. 2012, № 34. С. 30–35. EDN: SJWIVL
69. Lee B. Head and neck cancer: treatment & management. head and neck cancers [Updated 24 July 2024]. Доступ по ссылке: <https://www.cancertherapyadvisor.com/ddi/head-and-neck-cancer-treatment/>
70. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 354. P. 567–578. doi: 10.1056/NEJMoa053422
71. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival // *Lancet Oncol*. 2010. Vol. 11, N. 1. P. 21–28. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0 Erratum in: *Lancet Oncol*. 2010;11(1):14.
72. Bonner J.A., Giralt J., Harari P., et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab // *J Clin Oncol*. 2004. Vol. 22, Suppl. 14. P. 5507.
73. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F., et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 359, N. 11. P. 1116–1127. doi: 10.1056/NEJMoa0802656
74. Vermorken J.B., Trigo J, Hitt R., et al. 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, N. 16. P. 2171–2177. doi: 10.1200/JCO.2006.06.7447

- 75.** Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M., et al. 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, N. 24. P. 5578–5587. doi: 10.1200/JCO.2005.07.120
- 76.** Hitt R., Mesía R., Lozano A., et al. Randomized phase 3 noninferiority trial of radiotherapy and cisplatin vs radiotherapy and cetuximab after docetaxel-cisplatin-fluorouracil induction chemotherapy in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer // *Oral Oncol.* 2022. Vol. 134. P. 106087. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.106087
- 77.** Ang K.K., Zhang Q., Rosenthal D.I., et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522 // *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32, N. 27. P. 2940–2950. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5633
- 78.** Garden A.S., Morrison W.H., Rosenthal D.I., et al. Target coverage for head and neck cancers treated with IMRT: review of clinical experiences // *Semin Radiat Oncol.* 2004. Vol. 14, N. 2. P. 103–109. doi: 10.1053/j.semradonc.2003.12.004
- 79.** Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии // *Практическая онкология.* 2010. Т. 11, № 3. С. 192–202.
- 80.** Healthyni C.S., Subroto T., Megantara S., et al. Potential use of lapatinib in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma (Review) // *World Academy of Sciences Journal.* 2022. Vol. 4, N. 5. P. 35. doi: 10.3892/wasj.2022.170
- 81.** Benasso M., Corvò R., Ponzanelli A., et al. Alternating gemcitabine and cisplatin with gemcitabine and radiation in stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck // *Annals of Oncology.* 2004. Vol. 15. P. 646–652. doi: 10.1093/annonc/mdh138
- 82.** Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей. Часть 1. Множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток // *Российский онкологический журнал.* 2002. № 4. С. 48–51. EDN: TLEYDD
- 83.** Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей. Часть 2. Роль взаимоотношений стромы и паренхимы опухоли в эффективности химиотерапии // *Российский онкологический журнал.* 2003. № 1. С. 50–52. EDN: ОКJFQP
- 84.** Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизм развития и пути преодоления химиорезистентности опухолей. Часть 3. Возможные пути преодоления химиорезистентности опухолей // *Российский Онкологический журнал.* 2003. № 2. С. 50–53. EDN: ОКJFWJ
- 85.** Ставровская А.А., Генс Г.П. Некоторые новые аспекты исследований множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток // *Успехи молекулярной онкологии.* 2014. Т. 1, № 1. С. 5–11. doi: 10.17650/2313-805X.2014.1.1.5-11
- 86.** Emran T.B., Shahriar A., Mahmud A.R., et al. Multidrug Resistance in Cancer: Understanding Molecular Mechanisms, Immunoprevention and Therapeutic Approaches // *Front Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 891652. doi: 10.3389/fonc.2022.891652
- 87.** Zhou L.Y., Zhou L.Y. Research Advance of BCR-ABL Mutation and the Efficacy of Second and Third Generation TKI in Chronic Myeloid Leukemia—Review // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2023. Vol. 31, N. 2. P. 585–588. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2023.02.040

## REFERENCES

- 1.** SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2015 [internet] [updated 10 Sep 2018]. Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/)
- 2.** The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors; Moscow: MNIIO named PA. Herzen — branch of NMRRC; 2023. 239 p. (In Russ).
- 3.** Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v184–186. doi: 10.1093/annonc/mdq185
- 4.** Lefebvre JL, Lartigau E, Kara A, Sarini J. Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer. In: *Prognostic Factors in Cancer. Head and Neck Tumors*; New York: A. John Wiley and Sons, Inc. 2001. P. 151–166. doi: 10.1002/0471463736.tnmp11
- 5.** Laramore GE, Coltrera MD, Karen JH. Tumors of Head and Neck. In: *Clinical Oncology. 8th edition.* Rubin Ph, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2001. P. 405–461.
- 6.** Parkhomenko LB, Krutilina NI. Results of chemoradiotherapy with altered fractionation for locally advanced larynx cancer. *Oncology Journal.* 2021;15(1(57)):50–56. EDN: VXFUTM
- 7.** Schiff BA. Overview of Head and Neck Tumors. MSD Handbook. Professional version. Reviewed / Revised Dec 2022. Available from: <https://www.msdmanuals.com/ru>
- 8.** Oral Cavity Cancer. Clinical Practice Guideline HN-002 – Version 2. Clinical Effective December, 2023]. Available from: [www.ahs.ca/guru](http://www.ahs.ca/guru)
- 9.** Laskar SG, Agarwal JP, Srinivas C, Dinshaw KA. Radiotherapeutic management of locally advanced head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6:405–417. doi: 10.1586/14737140.6.3.405
- 10.** Fan KH, Chen YC, Lin CY, et al. Postoperative radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for oral squamous cell carcinoma in patients with three or more minor risk factors: a propensity score matching analysis. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):184. doi: 10.1186/s13014-017-0910-0
- 11.** Huang SH, O’Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(2):e233–240. doi: 10.4317/medoral.18772
- 12.** Gevorkov AR, Boiko AV, Zavalishina LE, et al. Separate conservative and combined treatment for tongue cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2014;4:25–29. EDN: TAIJSJ
- 13.** Donald PJ. The difficult case in head and neck cancer surgery. New York: Thieme Medical Publishers; 2009. P. 541. doi: 10.1055/b-002-59197
- 14.** Leemans R. Strategies for non-resectable tumors; 3rd trends in head and neck oncology. Rome; 2011.
- 15.** Hassanein KA, Musgrove BT, Bradbury E. Psychological outcome of patients following treatment of oral cancer and its relation with functional status and coping mechanisms. *J Craniomaxillofac Surg.* 2005;33(6):404–409. doi: 10.1016/j.jcms.2005.05.005
- 16.** Hasegawa T, Yatagai N, Furukawa T, et al. The prospective evaluation and risk factors of dysphagia after surgery in patients with oral cancer. *J Otolaryngol Head & Neck Surg.* 2021;4. doi: 10.1186/s40463-020-00479-6

17. Nagy J, Braunitzer G, Antal M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients after tumor therapy and subsequent rehabilitation: an exploratory study. *Qual Life Res.* 2014;23(1):135–143. doi: 10.1007/s11136-013-0446-1
18. Kropotov MA. *Organ-preserving and reconstructive operations on the lower jaw in the combined treatment of cancer of the oral mucosa* [dissertation]. Moscow; 2004. (In Russ). EDN: NPXTZJ
19. Kropotov MA, Epikhina AV, Udintsov DK, Il'kaev KD. Oropharyngeal cancer: the aspects of surgical treatment. *Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2013;6:13–17. EDN: NYACZZ
20. Rebrikova IV, Polyakov AP. Salvage surgery in the treatment of patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2022;11(1):60–63. doi: 10.17116/onkolog20221101160
21. Li Y, Jiang Y, Qiu B, et al. Current radiotherapy for recurrent head and neck cancer in the modern era: a state of the art review. *J Trans Med.* 2022;20:566. doi: 10.1186/s12967-022-03774-0
22. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2008;30:281–288. doi: 10.1002/hed.20697
23. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol.* 2007;25:4800–4805. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9194
24. Kaprin AD, Boiko AV, Gevorkov AR, Bolotina LV. The current state of radiotherapy in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. A radiation therapist's view. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2017;6(4):4–8. doi: 10.17116/onkolog2017644-8
25. Boyko AV, Gevorkov AR, Semin DYu. Oropharyngeal cancer. In: *National guidelines: Therapeutic radiology.* Kaprin AD, Mardinsky YuS, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 218–271.
26. Carvalho AL; Magrin J, Kowalski LP. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach. *Oral Diseases.* 2003;9(3):112–118. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.01750.x
27. Horiot JC, Fur RL, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1992;25(4):231–241. doi: 10.1016/0167-8140(92)90242-m
28. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, et al. Continuous accelerated 7-days-a-week radiotherapy for head-and-neck cancer: long-term results of phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):706–13. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.05.026
29. Zhu B, Kou C, Bai W, et al. Accelerated Hyperfractionated Radiotherapy versus Conventional Fractionation Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oncol.* 2019;2019:7634746. doi: 10.1155/2019/7634746
30. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9388):933–940. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14361-9
31. Overgaard J, Mohanti BK, Begum N, et al. Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): a randomized, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):553–560. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70072-3
32. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, et al; Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and Neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;368(9538):843–854. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69121-6
33. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1221–1237. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8
34. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(1):7–16. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00663-5
35. Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z, et al. A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall time. *Radiother Oncol.* 2002;62(1):1–10. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00494-7
36. Ghosh-Laskar S, Kalyani N, Gupta T, et al. Conventional radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy versus accelerated radiotherapy in locoregionally advanced carcinoma of head and neck: Results of a prospective randomized trial. *Head Neck.* 2016;38(2):202–207. doi: 10.1002/hed.23865
37. Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. A randomized multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 1997;44(2):123–136. doi: 10.1016/S0167-8140(97)00094-7
38. Bogaert Van den W, Schueren van der E, Horiot JC, et al. Early results of the EORTC randomized clinical trial on multiple fractions per day and misonidazole in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(4):587–591. doi: 10.1016/0360-3016(86)90067-2
39. Marcial VA, Pajak TF, Chang C, et al. Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality: (preliminary report) by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(1):41–47. doi: 10.1016/0360-3016(87)90258-6
40. Jackson SM, Weir LM, Hay JH, et al. A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancers. *Radiother Oncol.* 1997;43(1):39–46. doi: 10.1016/s0167-8140(97)01944-0
41. Kanaev SV. Radiation therapy of malignant tumors of the head and neck. *Practical Oncology.* 2003;4(1):15–24. (In Russ). EDN: QIKTAB
42. Zhang S, Zeng N, Yang J, He J, Zhu F, Liao W, Xiong M, Li Y. Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era. *Radiat Oncol.* 2023;18(1):166. doi: 10.1186/s13014-023-02342-0
43. Solodkiy VA, Panshin GA, Titova VA, et al. Relapse-free survival in patients with malignant tumors of the oral mucosa after multicomponent treatment. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2022;11(4):5–11. doi: 10.17116/onkolog2022110415
44. Nevens D, Duprez F, Daisne JF, et al. Reduction of the dose of radiotherapy to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma: a randomized clinical trial. Effect on late toxicity and tumor control. *Radiother Oncol.* 2017;122(2):171–177. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.009

45. Gladilina IA, Shabanov MA. Radiation and chemoradiotherapy treatment of advanced oropharyngeal cancer. Moscow; 2001. 164 p. (In Russ).
46. Sokurenko VP. *Rationale for the choice of radiation and chemoradiotherapy for patients with locally advanced cancer of the oropharynx and oral cavity stage III–IV* [dissertation]. St. Petersburg; 2010. 45 p. (In Russ). EDN: QGVHVD
47. Stukan AI, Murashko RA, Bodnya VN, et al. Topical issues of chemoradiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: the efficiency and toxicity of chemotherapy regimens with the goal of radiomodification. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(3):61–67. doi: 10.17116/onkolog20187361
48. Schüttrumpf L, Marschner S, Scheu K, et al. Definitive chemoradiotherapy in patients with squamous cell cancers of the head and neck — results from an unselected cohort of the clinical cooperation group “Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer”. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):7. doi: 10.1186/s13014-019-1452-4
49. Müller von der Grün J, Martin D, Stöver T, et al. Chemoradiotherapy as Definitive Treatment for Elderly Patients with Head and Neck Cancer. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3508795. doi: 10.1155/2018/3508795
50. Chitapanarux I, Tharavichitkul E, Kamnerdsupaphon P, et al. Randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy vs accelerated hyperfractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Radiat Res*. 2013;54:1110–1117. doi: 10.1093/jrr/rrt054
51. Semin DYu, Mardynsky YuS, Medvedev VS, et al. Immediate and long-term results of simultaneous chemoradiotherapy in non-traditional modes of fractionation in the treatment of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Problems in Oncology*. 2013;59(6):725–730. EDN: RTUROH
52. Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 2006;6:28. doi: 10.1186/1471-2407-6-28
53. Budach V, Stromberger C, Poettgen C, et al. Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy (HART) of 70.6 Gy With Concurrent 5-FU/Mitomycin C is Superior to HART of 77.6 Gy Alone in Locally Advanced Head and Neck Cancer: Long-term Results of the ARO 95–06 Randomized Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2015;91(5):916–924. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.034
54. Petit C, Lacas B, Pignon JP, et al. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):727–736. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00076-0
55. Morris ZS, Mohindra P, Kruser TJ. Combined Chemoradiation Therapy in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck—An Evolving Paradigm. *Oncology & Hematology Review (US)*. 2013;9(2):115–121. doi: 10.17925/OHR.2013.09.2.115
56. Porceddu SV, Scotté F, Aapro M, et al. Treating Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Unsuitable to Receive Cisplatin-Based Therapy. *Front. Oncol*. 2020;9:1522. doi: 10.3389/fonc.2019.01522
57. Iyer NG, Tan DSW, Tan VKM, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer* 2015;121(10):1599–1607. doi: 10.1002/cncr.29251 Erratum in: *Cancer*. 2015;121(19):3560. doi: 10.1002/cncr.29500
58. Bessell A, Glenny AM, Furness S, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD006205. doi: 10.1002/14651858.CD006205.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(12):CD006205. doi: 10.1002/14651858.CD006205.pub4
59. Chauhan A, Sehgal SA, Khurana A, et al. Is Accelerated Radiation Therapy an Answer where Concurrent Chemoradiation is not Feasible for the Management of Locally Advanced Head and Neck Cancers? A Contribution to the Controversy. *Clinics in Oncology*. 2019;4:1664.
60. Liu Y, Kou C, Bai W, et al. Altered fractionation radiotherapy with or without chemotherapy in the treatment of head and neck cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:5465–5483. doi: 10.2147/OTT.S172018
61. Budach V, Cho CH, Sedlmaier B, et al. Five years’ results of the German ARO 04-01 trial of concurrent 72Gy hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) plus once weekly cisplatin/5-FU versus mitomycin C/5-FU in stage IV head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl 15):5512. doi: 10.1200/jco.2012.30.15\_suppl.5512
62. Rades D, Zwaan I, Soror T, et al. Chemoradiation with Cisplatin vs. Carboplatin for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). *Cancers*. 2023;15(13):3278. doi: 10.3390/cancers15133278
63. Iocca O, Farcomeni A, Di Rocco A, et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and bayesian network meta-analysis of the currently available treatment options. *Oral Oncol*. 2018;80:40–51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.03.001
64. Sanderson RJ, Ironside JA. Squamous cell carcinomas of the head and neck *BMJ*. 2002;325(7368):822–827. doi: 10.1136/bmj.325.7368.822
65. Denittis AS, Machtay M, Rosenthal DI, et al. Advanced oropharyngeal carcinoma treated with surgery and radiotherapy: oncologic outcome and functional assessment. *Am J Otolaryngol*. 2001;22(5):329–335. doi: 10.1053/ajot.2001.26492
66. Podvyaznikov SO, Byakhov MJ. Experience of taxol application in chemotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Modern Oncology*. 2002;4(3):126–130. EDN: XIQBNN
67. Gladilina IA. Radiosensitization in radiation therapy of malignant tumors. Effective pharmacotherapy. *Oncology, Hematology and Radiology. N.N. Blokhin Russian Oncology Research Center RAMS*. 2011;(22):46–53. (In Russ). EDN: SGIALB
68. Artamonova EV, Maznyuk LV. Skin toxicity of EGFR blockers (according to clinical studies of cetuximab). *Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology. NN. Blokhin Russian Oncology Research Center RAMS*. 2012;(34):30–35. (In Russ). EDN: SJWIVL
69. Lee B. Head and neck cancer: treatment & management. head and neck cancers [Updated 24 July 2024]. Available from: <https://www.cancertherapyadvisor.com/ddi/head-and-neck-cancer-treatment/>
70. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–578. doi: 10.1056/NEJMoa053422
71. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):21–28. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0 Erratum in: *Lancet Oncol*. 2010;11(1):14.

- 72.** Bonner JA, Giralt J, Harari P, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2004;22(14S):5507.
- 73.** Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116–1127. doi: 10.1056/NEJMoa0802656
- 74.** Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. 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;25(16):2171–2177. doi: 10.1200/JCO.2006.06.7447
- 75.** Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. 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;23(24):5578–5587. doi: 10.1200/JCO.2005.07.120
- 76.** Hitt R, Mesía R, Lozano A, et al. Randomized phase 3 noninferiority trial of radiotherapy and cisplatin vs radiotherapy and cetuximab after docetaxel-cisplatin-fluorouracil induction chemotherapy in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2022;134:106087. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022
- 77.** Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):2940–2950. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5633
- 78.** Garden AS, Morrison WH, Rosenthal DI, et al. Target coverage for head and neck cancers treated with IMRT: review of clinical experiences. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(2):103–9. doi: 10.1053/j.semradonc.2003.12.004
- 79.** Chubenko VA. Complications of targeted therapy. *Prakticheskaja onkologija.* 2010;11(3):192–202. (In Russ).
- 80.** Healthyni CS, Subroto T, Megantara S, et al. Potential use of lapatinib in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma (Review). *World Academy of Sciences Journal.* 2022;4(5):35. doi: 10.3892/wasj.2022.170
- 81.** Benasso M, Corvò R, Ponzanelli A, et al. Alternating gemcitabine and cisplatin with gemcitabine and radiation in stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology.* 2004;15:646–652. doi: 10.1093/annonc/mdh138
- 82.** Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynskiy YuS, Berdov BA. The mechanism of development and ways of overcoming the chemoresistance of tumors. Part 1. Multidrug resistance of tumor cells. *Russian Journal of Oncology.* 2002;4:48–51. (In Russ). EDN: TLEYDD
- 83.** Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynskiy YuS, Berdov BA. Mechanisms of development and ways to overcome chemoresistance of tumors. Part 2. The role of the relationship between the stroma and tumor parenchyma in the effectiveness of chemotherapy. *Russian Journal of Oncology.* 2003;1:50–54. (In Russ). EDN: OKJFQP
- 84.** Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynskiy YuS, Berdov BA. The mechanism of development and ways of overcoming the chemoresistance of tumors. Part 3. Possible ways to overcome tumor chemoresistance. *Russian Journal of Oncology.* 2003;2:50–53. (In Russ). EDN: OKJFWJ
- 85.** Stavrovskaya AA, Gens GP. Some new aspects of studies of multidrug resistance of tumor cells. *Advances in molecular oncology.* 2014;1(1):5–11. doi: 10.17650/2313-805X.2014.1.1.5-11
- 86.** Emran TB, Shahriar A, Mahmud AR, et al. Multidrug Resistance in Cancer: Understanding Molecular Mechanisms, Immunoprevention and Therapeutic Approaches. *Front Oncol.* 2022; 12:891652. doi: 10.3389/fonc.2022.891652
- 87.** Zhou LY, Zhou LY. Research Advance of BCR-ABL Mutation and the Efficacy of Second and Third Generation TKI in Chronic Myeloid Leukemia—Review. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2023;31(2):585–588. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2023.02.040

## ОБ АВТОРЕ

**Оразакмет Керимбаевич Курпешев**, д-р мед. наук;  
адрес: Россия, 197706, г. Санкт-Петербург, ул. Володарского, д. 56–47;  
ORCID: 0000-0003-3219-1596;  
elibrary SPIN: 2467-6046;  
e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

## AUTHOR'S INFO

**Orazakhmet K. Kurpeshev, MD**, Dr. Sci. (Medicine);  
address: 56–47 Volodarsky street, 197706 St. Petersburg, Russia;  
ORCID: 0000-0003-3219-1596;  
elibrary SPIN: 2467-6046;  
e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru