

**Матякин** Григорий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный врач радиологического корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15, тел.: (495) 530-04-12.

**Иванов** Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ АО «Областной онкологический диспансер», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57, тел.: 8-960-852-11-00, e-mail: ood85@mail.ru.

**Шейкин** Максим Владимирович, врач-онколог, лучевой терапевт радиологического отделения ГБУЗ АО «Областной онкологический диспансер», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57, тел.: (8512) 45-92-25, e-mail: ood85@mail.ru.

УДК 616.31-006.6-08

© В.М. Иванов, О.В. Иванова, М.В. Шейкин, 2013

**В.М. Иванов<sup>1</sup>, О.В. Иванова<sup>1,2</sup>, М.В. Шейкин<sup>1</sup>**

## **СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА**

<sup>1</sup>ГБУЗ АО «Областной онкологический диспансер», г. Астрахань

<sup>2</sup>ГБУЗ АО «Стоматологическая поликлиника № 4», г. Астрахань

Научный обзор посвящен изучению методов лечения местно-распространенного рака слизистой полости рта. Злокачественные опухоли данной локализации характеризуются крайне высоким потенциалом местного рецидивирования и быстрого прогрессирования, что и определяет трудности адекватного лечения. Только проведение комбинированного и комплексного подхода к терапии рака слизистой полости рта позволит улучшить результаты лечения больных с этой патологией.

*Ключевые слова:* местно-распространенный рак, химиолучевая, слизистая полости рта, рецидив.

**V.M. Ivanov, O.V. Ivanova, M.V. Sheykin**

## **MODERN TENDENCIES IN TREATMENT OF MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY CANCER**

The scientific review is devoted to study the methods in treatment of locally distributed cancer of mucous membrane of the oral cavity. The malignant tumours of such localization are characterized by high potentiality of local relapse and quick progressing that mean the difficulties of necessary treatment. Only to render the combine and complex usage of therapy in case with cancer of the mucous membrane of the oral cavity should improve the results of treatment of patients with this pathology.

*Key words:* locally distributed cancer, chemical therapy, mucous membrane of the oral cavity, relapse.

Рак слизистой полости рта занимает шестое место по распространенности среди злокачественных новообразований в мире [5]. В течение последних нескольких лет наряду с получением новых данных об особенностях биологического роста плоскоклеточного рака органов полости рта, возможностей уточнения прогноза заболевания и появления новых методик лечения его терапия в каждом конкретном случае остается достаточно трудной задачей. Во многом это связано с поздним обращением больных, из которых 70 % к моменту начала лечения уже имеют опухоли, соответствующие символам T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>.

По мнению некоторых авторов [2, 13, 15], возможность радикального лечения заболевания при данной распространенности рака ограничена даже при использовании хирургического метода.

Дистанционное облучение в самостоятельном режиме при лечении рака органов полости рта до настоящего времени используется у подавляющего числа пациентов в нашей стране (в самостоятельном режиме – у 48 % пациентов), что находит свое отражение в многочисленных сообщениях [2, 5, 6].

Для повышения эффективности дистанционной гамма-терапии используют расщепленные курсы облучения, различные режимы фракционирования дозы и т.д., но, несмотря на постоянное совершенствование методик лучевого лечения, пятилетняя выживаемость больных при этом методе терапии не превышает 15–50 % [1, 2, 9, 10, 14].

По сообщениям ряда авторов, гиперфракционное облучение, так же как и запланированные расщепленные курсы при распространенном раке головы и шеи, не привели к улучшению результатов лечения [10, 11].

Большинство авторов при злокачественных опухолях слизистой полости рта рекомендуют проводить комбинированное лечение как более эффективное [10, 11, 13], а лучевое лечение в самостоятельном виде рекомендуется только при центральных поражениях корня языка [16].

При лечении рака I–III стадий в целях оптимизации лучевого воздействия, по мнению многих авторов, целесообразно сочетать дистанционную гамма-терапию с внутрисполостным или внутритканевым методами облучения [13, 15, 21].

При этом метод сочетанной лучевой терапии с применением шланговых аппаратов может применяться самостоятельно только лишь на ранних стадиях заболевания, когда инфильтрация подлежащих тканей не превышает 5 мм [13, 15, 21]. По данным J. Bourhis [11], при более распространенных процессах у 45 % больных имелась остаточная опухоль после данного вида терапии, а из 40 пациентов раком слизистой оболочки щеки безрецидивное течение наблюдали только у 5 % больных. Двухлетняя выживаемость при использовании сочетанной лучевой терапии составляет лишь от 26 до 36 % [10, 11, 21]. Поэтому при опухолях III и IV стадии ряд авторов считает необходимым использовать лучевой метод на I этапе комбинированного лечения [13, 21, 23] с последующей комбинированной операцией.

В настоящее время многие авторы склонны считать, что наиболее перспективной среди контактных методов лечения является внутритканевая лучевая терапия [3, 7, 9, 10, 11]. Ее преимуществом является возможность создания высокой локальной дозы непосредственно в тканях опухоли. При этом полной ремиссии удается достичь у 69–100 % пациентов [7, 13, 14] даже при II–III стадиях заболевания.

D.M. Brizel, [11] сообщал, что у 341 больного раком языка II–III стадии двухлетний срок выживаемости составил 61 %, что ниже показателей при комбинированном лечении.

Г.Г. Матякин и соавторы (1989) приводили цифры выживаемости от 71,7 до 95,3 % после использования различных методик радиохирургического лечения у 195 пациентов [7]. Но больных III стадией при этом было только 40 %, а у 67 % пациентов имели место опухоли с экзофитной и смешанной формами роста. Данные о двухлетней выживаемости – 54 %, у больных с опухолями T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> после радиохирургического лечения (137 Cs), которые приводит Б.М. Втюрин с соавторами [3], несколько ниже указанных показателей, но число данных пациентов невелико.

В настоящее время появляется все больше сообщений об использовании ионизирующего излучения в условиях гипертермии [8, 10, 11].

Авторы указывают на то, что локальная гипертермия радиосенсибилизирует опухоль при температуре 40–42° С и повышает эффективность лучевой терапии. При I и II стадиях рака, согласно рандомизированному исследованию [25], эффект радиотерапии по сравнению с обычным лечением был одинаков, но при III и IV стадиях результаты были значительно лучше.

Использование гипертермии в сочетании с дистанционным, внутрисполостным либо внутритканевым облучением позволило ряду авторов получить цифры двухлетней выживаемости, колеблющиеся в пределах от 32 до 75 % при III стадии [7, 8, 11, 13].

По данным ряда авторов, использование термордиотерапии на I этапе комбинированного лечения местно-распространенного рака полости рта и ротоглотки привело к трехлетней их выживаемости приблизительно лишь у 20 % [8, 9, 11]. В последующем у всех больных обязательно выполнялись деструктивные операции.

Значительным этапом в лечении плоскоклеточного рака органов полости рта явилось использование лекарственного лечения, вначале в режимах монокимиотерапии, затем полихимиотерапии. Первоначальное впечатление об эффективности данного лечения было противоречивым. Так, в ряде работ лекарственная терапия предлагалась только с паллиативной целью, когда все другие виды специального лечения исчерпаны.

Внедрение в клиническую практику цисплатина расширило интерес онкологов к данному виду терапии, в том числе и при распространенных опухолях [11, 15, 21]. Но при раке органов полости рта, соответствующего символам T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>, последнее лечение всегда сочеталось с лучевым и оперативным, а средняя продолжительность жизни больных составила 12,5 месяцев. Даже повышение доз цисплатина до 150 мг/м<sup>2</sup> не увеличивало эффективности лечения [14, 15, 21].

После получения данных о синергизме цисплатина и 5-фторурацила многими авторами приводятся результаты более успешного лечения [10, 11, 15]. Исследователи указывают, что полная ре-

зобция опухоли отмечена в 54–98 % наблюдений. При более детальном анализе этих сообщений выясняется, что эту комбинацию препаратов авторы использовали у пациентов с опухолями головы и шеи всех локализаций, число же больных раком органов полости рта составляло от 10 до 17 %. Применение карбоплатина с 5-фторурацилом также не дало существенного эффекта. Только в 33 % наблюдений отмечена полная ремиссия [15, 21]. Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что предлагаются самые различные режимы введения, дозы препаратов, число курсов и т.д., но уже становится очевидным, что в самостоятельном плане данный метод возможен только при отказе больных от других видов лечения, либо, когда последние исчерпаны. Ряд авторов [10, 11, 21] отмечает, что ремиссии после химиотерапии короткие, хотя чувствительность может достигать 75–100 % и данный метод необходимо сочетать с другими способами специального лечения.

Эту точку зрения разделяют многие исследователи, сочетавшие лекарственное лечение с лучевым. Первое при этом проводилось как в системном режиме, так и в режиме непрерывной инфузии препаратов.

Так, R. Cogvo с соавторами [13] использовали у 50 больных цисплатин по 50 мг с 1 по 4 день и 5-фторурацил по 500 мг также с 1 по 4 день, после чего проводили лучевую терапию до 70 Гр. Только у 40 % больных плоскоклеточным раком головы и шеи удалось достичь двухлетнего безрецидивного течения заболевания, при получении после химиотерапии полной и частичной регрессии опухолей у 78 % пациентов. При проведении других режимов химиотерапии [15, 21] с системным введением платины, блеомицитина, виндезина и митомицина С, с последующим подключением лучевой терапии до 65–75 Гр выживаемость в течение года была 66,5 %, после только лучевой терапии – 65,1 %. Исследование было рандомизированным у 100 пациентов. Приходим к обоснованному выводу о том, что вводная химиотерапия не улучшает результатов. В других исследованиях приведены аналогичные данные, но у меньшего числа больных.

Несколько лучшие показатели имеются при использовании цисплатина и 5-фторурацила с непрерывной многочасовой инфузией последнего. При этом цисплатин вводится в первый день в дозе от 80 до 100 мг/м<sup>2</sup>, а затем с 1 по 4 или с 1 по 5 дни – 5-фторурацил в дозе 1000 Мг/м<sup>2</sup> [1, 9, 15]. Проводится по 2–3 курса химиотерапии, а затем лучевая терапия на первичную опухоль в дозах 65–75 Гр. Полной ремиссии удалось достигнуть в течение 21 месяца только у 43–50 % больных. В дальнейших исследованиях эти цифры подтверждаются. Двухлетняя выживаемость после данной лекарственной и лучевой терапии при местно-распространенном раке в области головы и шеи колеблется от 40 до 51 % [10, 14, 21].

При этом курсы лекарственного лечения проводятся до лучевой терапии и в ее процессе. Но встречаются и данные, говорящие об использовании только цисплатина в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> в 1, 21 и 42 дни на фоне облучения [15]. При этом из 38 больных 2 года живы 46 %.

По данным С.Б. Алиева, при сочетании цисплатина с 5-фторурацилом полный клинический эффект был достигнут у 39 % больных, а общий – у 71 % пациентов [1].

Добавление к схеме лечения таксотера позволило получить полный клинический эффект у 30 %, и общий – у 80 % больных, соответственно.

Индукционная химиотерапия почти в 2 раза снижает частоту отдаленного метастазирования [17]. Однако вопрос о статистически достоверном улучшении отдаленных результатов индукционной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией остается дискуссионным.

Одногодичная летальность при использовании индукционной химиотерапии с последующей одновременной химиолучевой терапией колебалась от 73 до 75 %, двухгодичная – от 34 до 71 %, трехгодичная составила 37 % случаев [19].

В ряде последующих исследований с использованием трехкомпонентной химиотерапии (цисплатин, 5-фторурацил, таксол) удалось повысить трех-пятилетнюю выживаемость больных до 50–51 % [12, 14].

Одним из существенных факторов, лимитирующих дальнейшее расширение возможностей химиолучевой терапии, является высокая токсичность метода с повреждением многих жизненно важных органов и тканевых систем. Наиболее серьезные изменения при этом наблюдаются со стороны слизистой оболочки полости рта и глотки. J. Buentzel с соавторами (2004) проанализировали частоту, характер и степень выраженности поздних повреждений у 851 больного с плоскоклеточным раком головы и шеи с медианой наблюдения 21,5 месяцев с исходной локализацией опухолей в ротоглотке, гортаноглотке, полости рта, полости носа и другими локализациями. Из них 459 человек получили химиолучевое лечение в самостоятельном варианте, 392 пациента на первом этапе получили хирургическое лечение, на втором этапе – полный курс химиолучевого лечения. Анализ этого материала

выявил, что ксеростомия с потерей вкуса наблюдалась у 88,5 %, дисфагия – у 77,3 %, стенозы пищевода – у 16,4 %, рубцово-склеротические изменения в зоне интенсивного облучения – у 43,6 % пациентов, соответственно. Таким образом, примерно у 80 % больных наблюдались различной степени выраженности поздние осложнения, что следует принимать во внимание при планировании комбинированного и комплексного лечения больных с местно-распространенными опухолями слизистой полости рта [12].

Учитывая вышеизложенное, можно сказать о том, что консервативные методики лечения все-таки по своей эффективности уступают стандартному комбинированному методу, где ведущую роль играет оперативное вмешательство.

Хирургический метод используется в комбинации с другими различными способами специального лечения как с лекарственным, так и с лучевым. При этом все три метода могут сочетаться между собой.

Работ, посвященных применению полихимиотерапии и оперативного метода сразу после нее, в литературе встретилось немного. Большинство из них посвящено применению химиолучевой терапии с последующей, как правило, комбинированной операцией [11, 13, 21].

В большинстве сообщений данные о схемах и режимах проведения лекарственной терапии различны, а показатели выживаемости практически одинаковы.

Последнее показательно на примерах работ, где содержится относительно большое число наблюдений. Так, A. S. Garden и соавторы [15] провели химиолучевое лечение с комбинированной операцией у 62 больных раком головы и шеи III–IV стадий. Из них после первого этапа 36 пациентов признаны операбельными. Химиотерапия проводилась платинидом и 5-фторурацилом в режиме непрерывной инфузии. Двухлетняя выживаемость после последующей комбинированной операции составила 45 % случаев.

В другом сообщении при той же комбинации лечения платинидом использовался в виде монохимиотерапии. При этом после того же объема операций выживаемость составила 61 % при III и IV стадиях. Исследование выполнено у 56 пациентов.

Каковы же результаты лечения, получаемые различными авторами только при лекарственной терапии и операции? А они практически однозначны при использовании перед последней химиолучевого лечения.

Так, D. J. Adelstein и соавторы [9] сообщают о применении перед комбинированной операцией по 2 курса лечения цисплатином, винкристином и блеомицином у 82 больных раком органов головы и шеи. Двухлетняя летняя выживаемость составила 61 %. При режимах с использованием непрерывной инфузии 5-фторурацила и цисплатина по 100 мг/м<sup>2</sup> в первый день, после 3 курсов и вышеуказанной операции двухлетняя выживаемость составила 56 % при этом II стадия заболевания была у 15 % больных из 41. Аналогичные результаты, но на меньшем числе наблюдений, приводят и другие авторы [11, 15].

Последующие исследования, благодаря видимо разным методическим подходам, так же не внесли ясности в существующую проблему.

Так, J. Pignon и соавторы [21] публикуют результаты лечения 118 пациентов с неoadьювантной химиотерапией и операцией и у 117 пациентов только с операцией. Хирургические вмешательства носили комбинированный характер. Двухлетнее излечение достигнуто у 60 % больных I группы и 56 % II группы. Авторы считают, что предоперационная химиотерапия только увеличивает интервал появления отдаленных метастазов. Эта точка зрения разделяется и в других сообщениях [10, 15]. Авторы отмечают и то, что использование лекарственной терапии до операции выгоднее, чем лучевой, так как сохраняется более четкая ориентировка в тканях. Ряд авторов подчеркивает, что данная проблема требует дальнейшего изучения [11, 15, 24].

Вопросы использования полихимиотерапии после оперативного течения местно-распространенного рака органов полости рта и ротоглотки более широко освещались в литературе [10, 11, 13, 14].

Все авторы говорят о высокой токсичности практически всех схем лекарственного лечения, используемого после операции.

Так, по этим причинам планируемые 3 курса лекарственной терапии цисплатином и 5-фторурацилом после комбинированной операции удалось провести только 50 % из 29 больных [15, 21], 2 года живут 62 %, но всем им после одного, двух или трех курсов лекарственной терапии было проведено наружное облучение в дозах 50–54 Гр.

Учитывая вышесказанное, можно отметить, что у подавляющего числа больных раком органов полости рта особенно опухолям соответствующих символам T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> применяется сочетание хирургиче-

ческого метода с лучевым, причем при T<sub>4</sub>, в нашей стране нередко используется только лучевой метод с паллиативной целью.

Хирургический метод лечения, то есть комбинированная операция является ведущим при лечении рака указанной распространенности. При этом ряд авторов придает ему самостоятельное значение в прямом смысле этого слова. На чем же основана эта точка зрения?

Так, D.J. Adelstein при раке верхних пищеварительных путей выявили клетки опухоли, отступая на 0,5 см от зоны резекции у 60 пациентов. Им была проведена послеоперационная лучевая терапия 45–50 Гр. В другой группе (у 44 больных) в той же ситуации облучение не проводилось. Двухлетняя выживаемость у больных первой группы составила 62 %, у второй – 55 %, то есть существенного различия не получено. Авторы делают вывод о том, что облучение показано только при обнаружении опухоли по краю резекции [9]. Эту же точку зрения разделяют и другие авторы [11, 15]. При использовании только хирургического метода лечения при раке слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>) получили 54 % пятилетней выживаемости. Частота рецидивов составила 7,7 %, что позволило им утверждать, что операция была адекватной. M. Merlano, M. Benasso, R. Corvo с соавторами (1996) [20], J. Pignon, J. Bourhis, C. Domenge с соавторами (2001) [21] также поддерживали эту точку зрения на основании лечения 337 больных. Пятилетняя выживаемость составила при I стадии – 77 %, II – 70 %, III – 42 %, IV – 24 %. Основной причиной гибели больных были не местные рецидивы, а прогрессирование регионарных метастазов.

P.P. Kumar и соавторы [18] из 398 оперированных больных выявили клетки опухоли отступая от линии резекции на 0,5 см у 83 больных и у 29 – непосредственно опухоль в ее зоне. Все больные получили в последующем лучевое лечение. Пятилетняя выживаемость у больных этой группы 52 %, а у больных с отрицательным морфологическим контролем зоны резекции – 60 %. Авторы рекомендуют проводить послеоперационное облучение у больных только с опухолями T<sub>4</sub>, где вышеуказанная морфологическая находка встречается в 55 % наблюдений.

Однако подобный подход сторонников только хирургического метода кажется амбициозным, так как частота рецидивов при отсутствии клеток опухоли по линии резекции без лучевой терапии, по данным тех же авторов, составила 36 %.

Поэтому мы разделяем точку зрения P.P. Kumar и соавторов [18], которые при обнаружении клеток опухоли, отстоящих на 0,5 см от зоны резекции, рекомендуют облучение зоны первичной опухоли во всех случаях.

Мнение о целесообразности сочетания лучевой терапии и операции при раке органов полости рта III и IV стадий разделяют большинство авторов. При этом единством во взглядах можно считать то, что операция должна, как правило, носить комбинированный характер, а расхождением – когда же лучше облучать пациентов, до операции или после нее?

Б.М. Втюрин и соавторы [3] сообщали, что убедительным преимуществом хирургического лечения на I этапе является то, что имеется возможность четко определить распространенность опухоли.

Но в последующем данная точка зрения не поддерживалась, особенно в нашей стране, так как многие считали, что предоперационное облучение вызывает, помимо уменьшения массива опухоли, девитализацию клеток и служит профилактикой микрометастазов. Приводятся данные о том, что при стандартном комбинированном лечении выздоравливают 66 % больных [4]. Подобное мнение было в России настолько преобладающим, что в выпущенных в 2011 г. рекомендациях по лечению рака органов полости рта для онкологических диспансеров лучевая терапия на первом этапе лечения считается в данное время обязательной.

Между тем, данная точка зрения не разделяется многими хирургами так, A.G. Robertson с соавторами опубликовал результаты лечения 259 больных раком органов полости рта, где у первой группы больных на первом этапе производилась комбинированная резекция, на втором этапе лучевая терапия; у второй группы больных на первом этапе выполнялось облучение, на втором – операция. Результаты лечения составили 45 и 10 % пятилетней выживаемости, соответственно [22].

Такое же значение хирургическому методу лечения придают П. В. Светицкий с соавторами [8]. Хотя исследуемая ими группа больных подверглась на I этапе лучевому и химиолучевому лечению, снижение частоты рецидивов авторы связывают именно с расширением границ хирургического вмешательства.

За рубежом идея операций на первом этапе находит свое дальнейшее развитие [11, 13, 21].

Имеются расхождения во взглядах на величину дозы послеоперационного облучения. Ряд авторов считает, что 40–45 Гр является оптимальной послеоперационной дозой [20]. По их мнению, этого

достаточно, чтобы снизить частоту рецидивов рака органов полости рта с 31,5 (после только операции) до 5,5 %. Другие авторы [11, 14, 15] привели аналогичные данные при тех же дозах облучения. После комбинированных резекций выживаемость равна 60 %. В других же сообщениях при дозе облучения после операции в 40–45 Гр пятилетняя выживаемость больных раком дна полости рта колеблется от 32 до 47 %, при раке языка – от 9 (корень) до 34 % (подвижная часть) [14].

Видимо, учитывая эти факторы, ряд исследователей [11, 13, 15] рекомендует доводить дозу облучения до 66 Гр. Так, у 76 пациентов при дозе послеоперационного облучения 40–45 Гр рецидивы реализовались у 30 % больных, а при дозах 60–66 Гр всего 10 %. Подобной точки зрения придерживаются авторы других сообщений [20], в которых указывается, что даже при задержке послеоперационного облучения на 6 недель и более при дозе 60–65 Гр реализуются рецидивы у 12 % больных, тогда как при начале облучения через 3–4 недели и в дозе 40–45 Гр последние имеют место у 22 % пациентов.

Внедрение новых методов – неоадьювантной химиотерапии и терморрадиотерапии позволило улучшить результаты лечения больных раком III и IV стадий даже при самостоятельном их применении. Учитывая их эффективность, правомочно сочетать их с хирургическим методом и, что особенно важно, с выполнением после них органосохраняющих операций. Однако показания к последним после использования лекарственной терапии, терморрадиотерапии, а также применения подобных операций на первом этапе лечения практически не разработаны.

В силу анатомических особенностей при местно-распространенном раке слизистой полости рта отмечается вовлечение в опухолевый процесс костных структур как нижней, так и верхней челюсти, а иногда и с одновременным поражением. Близость различных анатомических областей приводит к поражению тканей ретромолярной области, боковой стенки ротоглотки, угла рта и кожи. Хирургическое лечение в адекватном объеме приводит к формированию функционально и эстетически значимых дефектов. Поэтому применение хирургического этапа ставит перед онкологами сложную задачу восстановления дефектов, образующего в ходе лечения первичного очага.

Таким образом, лечение рака слизистой полости рта является сложным и многоэтапным процессом. Только комплексный подход в лечении данной категории больных может позволить надеяться на хорошие результаты.

### Список литературы

1. Алиев, Б. М. Отдаленные результаты комплексного лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта / Б. М. Алиев, А. И. Пачес, Т. П. Чуприк-Малиновская // Вопросы онкологии. – 1990. – Т. 36, № 11. – С. 1358–1361.
2. Воробьев, Ю. И. Методика химиолучевой терапии местно-распространенного рака орофарингеальной зоны / Ю. И. Воробьев, М. Ю. Бяхов, М. И. Гарбузов и др. // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 2. – С. 39–42.
3. Втюрин, Б. М. Хирургическое лечение рака головы и шеи / Б. М. Втюрин, Г. А. Цыбырнэ, К. И. Клим. – Кишинев : Штиинца, 1981. – 304 с.
4. Галанцева, Г. Ф. Лучевые повреждения полости рта / Г. Ф. Галанцева // Медицинская радиология. – 1982. – № 27 (6). – С. 74–79.
5. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17. – № 3 (прил. 1). – С. 47.
6. Джумаев, М. Г. Результаты комплексного лечения больных местно-распространенным раком органов полости рта / М. Г. Джумаев, А. Я. Бяшимов // Онкохирургия. – 2011. – Vol. 3 – С. 52–54.
7. Матякин, Е. Г. Особенности хирургических вмешательств у больных раком полости рта и ротоглотки после радикального курса лучевой терапии / Е. Г. Матякин, А. А. Уваров, Г. Г. Матякин, В. А. Парамонов // Медицинская радиология. – 1991. – Т. 36, № 4. – С. 33–36.
8. Светицкий, П. В. Хирургическое лечение местно-распространенных форм рака слизистой оболочки полости рта и языка / П. В. Светицкий, Е. Ф. Исламова, М. А. Соловьева и др. // Высокие технологии в онкологии : мат-лы 5-го Всероссийского съезда онкологов (г. Казань 4–7 октября 2000 г.). – Казань, 2000. – С. 310–313.
9. Adelstein, D. J. Squamous cell head and neck cancer / D. J. Adelstein. – Totowa, New Jersey : Humana press, 2005 – 339 p.
10. Bourhis, J. Update of MACHNC (Meta-analysis of chemoradiotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemotherapy / J. Bourhis, C. Amand, J. P. Pignon et al. // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22 (suppl. 14), abstr. 5505. – P. 488.

11. Brizel, D. M. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer / D. M. Brizel, M. E. Albers, S. A. Fisher et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338, № 4. – P. 1798–1804.
12. Buentzel, J. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC) / J. Buentzel, M. Glatzel, D. Frohli et al. // *Radiotherapy and oncology.* – 2004. – Vol. 73 (suppl. 1), abst. 716. – P. 68–72.
13. Corvo, R. Alternating chemoradiotherapy versus partly accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase III randomized trial / R. Corvo, M. Benasso, G. Sanguineti et al. // *Cancer.* – 2001. – Vol. 92, № 11. – P. 2856–2867.
14. Fallai, C. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy – a multicenter randomized trial. / C. Fallai, P. Olmi, S. Crispino et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 55, № 1. – P. 78–92.
15. Garden, A. S. Preliminary results of RTOG 9703 – a phase II randomized trial of concurrent radiation (RT) and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas (SCC) of the head and neck / A. S. Garden, T. F. Pajak, E. Vokes et al. // *Proc. of ASCO.* – 2001. – Vol. 20, abst. 891. – P. 223.
16. Hintz, B. L. Treatment Selection for base of tongue carcinoma / B. L. Hintz, R. Kagan, M. Wollin et al. // *J. Surg. oncol.* – 1989. – Vol. 41. – P. 165–171.
17. Karina, M. Paclitaxel, cisplatin (DDP), leucovorin (LV) and continuous infusion fluorouracil (FU), (PaFleC), followed by concomitant chemoradiotherapy (CCRT) for locally faradvanced nonnasopharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck region (LASCCHN) / M. Karina, K. Tolis, A. Kalogera Fountzila et al. // *29th European Society of Medical Oncology Congress (29 October – 2 November 2004).* – Vienna, Austria, 2004, abst. – P. 269–279.
18. Kumar, P. P. Relationship of dose to local control in advanced stage III and IY Head and neck cancer by surgery and postoperative radiotherapy / P. P. Kumar, R. R. Good, B. E. Epstein // *Amer. J. Clin. Oncol.* – 1987. – Vol. 10, № 3. – P. 240–242.
19. Kutter, J. Fulldose chemotherapy (CT) with cisplatin/5-FU and concomitant boost accelerated radiotherapy (RT) for locally advanced squamouscell carcinoma of the head and neck (SCCHN) / J. Kutter, M. Ozsahin, P. Pasche et al. // *27th European Society of Medical Oncology Congress (18–22 October, 2002).* – Nice, France, 2002, abst. – P. 124–128.
20. Merlano, M. Five'year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck / M. Merlano, M. Benasso, R. Corvo et al. // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1996. – Vol. 88, № 2. – P. 583–589.
21. Pignon, J. Chemotherapy added to locoragional treatment for head and neck squamous cell carcinoma : Three meta-analysis of updated individual data. MACHNC collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer / J. Pignon, J. Bourhis, C. Domenge et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, № 3. – P. 949–955.
22. Robertson, A. G. Post-operative radiotherapy in the management of advanced intra-oral cancers / A. G. Robertson, I. A. McGregor, D. S. Soutar et al. // *Clin. Radiol.* – 1986. – Vol. 37, № 2. – P. 173–178.
23. Schusterman, M. A. Intraoral soft tissue reconstruction after cancer ablation: a comparison of the pectoralis major flap and the free radial forearm flap / M. A. Schusterman, S. S. Kroll, R. S. Weber et al. // *Am. J. Surg.* – 1991. – Vol. 162, № 4. – P. 397–399.
24. Shah, J. P. *Head and Neck Surgery and Oncology* / J. P. Shah. – New York: Mosby, 2004. – 297 p.
25. Siczka, E. Cancer of the buccal mucosa are margins and T-stage accurate predictors of local control? / E. Siczka, R. Datta, A. Singh et al. // *Am. J. Otolaryngol.* – 2001. – Vol. 22, № 6. – P. 395–399.

**Иванов** Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ АО «Областной онкологический диспансер», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57, тел.: 8-960-852-11-00, e-mail: ood85@mail.ru.

**Иванова** Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением терапевтической стоматологии ГБУЗ АО «Стоматологическая поликлиника № 4» г. Астрахани, врач-стоматолог ГБУЗ АО «Областной онкологический диспансер», г. Астрахань, 414015, пл. Заводская, д. 88, тел.: 8-905-360-47-53, e-mail: ood85@mail.ru.

**Шейкин** Максим Владимирович, врач-онколог, лучевой терапевт радиологического отделения ГБУЗ АО «Областной онкологический диспансер», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57, тел.: (8512) 45-92-25, e-mail: ood85@mail.ru.