

Ю.Д. Удалов<sup>1,2</sup>, А.А. Воробьев<sup>1</sup>, А.В. Незвецкий<sup>1</sup>, В.А. Киселев<sup>1</sup>**КОМБИНИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ РАКА РОТОГЛОТКИ**<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии ФМБА России, Дмитровград<sup>2</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Алексей Алексеевич Воробьев, e-mail: vorobevaa@fnkcrio.ru

**РЕФЕРАТ**

**Цель:** Демонстрация возможности комбинированного подхода в лечении пациента с местнораспространенным плоскоклеточным раком носоглотки, осложненным массивным эрозивным кровотечением с применением эндоваскулярной эмболизации, протонной терапии и таргетной терапии.

**Материал и методы:** В ФНКЦРиО ФМБА России разработана методика комбинированного подхода к лечению пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки, в ходе которой последовательно применяются эндоваскулярная эмболизация и протонная лучевая терапия в сочетании с таргетной терапией.

**Результаты:** Проведенный комплекс последовательных лечебных процедур и введений лекарственных препаратов позволил ликвидировать угрожающее жизни кровотечение, нормализовать общее состояние пациента, провести курс протонной лучевой терапии пациенту с плоскоклеточным местнораспространенным раком носоглотки, осложненным массивным кровотечением, достичь стойкого локального контроля над процессом.

**Заключение:** Использование описанной тактики при лечении опухолей носоглотки и полости рта позволяет в короткий период перейти от urgentной эндоваскулярной окклюзии кровоточащих сосудов к этапам специального противоопухолевого лечения, обеспечивая комбинированный подход к лечению опухолей головы и шеи.

**Ключевые слова:** рак носоглотки, плоскоклеточный рак, протонная терапия, эндоваскулярное лечение, эмболизация, таргетная терапия

**Для цитирования:** Удалов Ю.Д., Воробьев А.А., Незвецкий А.В., Киселев В.А. Комбинированный метод лечения рака ротоглотки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 71–76. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-71-76

Yu.D. Udalov<sup>1,2</sup>, A.A. Vorobyov<sup>1</sup>, A.V. Nezvetzky<sup>1</sup>, V.A. Kiselev<sup>1</sup>**Combined Method for Treating Oropharyngeal Cancer**<sup>1</sup> Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia<sup>2</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Alexey Alekseevich Vorobiev, e-mail: vorobevaa@fnkcrio.ru

**ABSTRACT**

**Purpose:** To demonstrate the possibility of a combined approach in the treatment of a patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasopharynx, complicated by massive erosive bleeding using endovascular embolization, proton therapy and targeted therapy.

**Material and methods:** The Federal Scientific Research Center for Reconstruction and Research has developed a method of a combined approach to the treatment of patients with malignant neoplasms of the nasopharynx, during which endovascular embolization and proton beam therapy in combination with targeted therapy are consistently used.

**Results:** A set of sequential treatment procedures and drug administration allowed us to eliminate life-threatening bleeding, normalize the patient's general condition, conduct a course of proton radiation therapy for a patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the nasopharynx, complicated by massive bleeding, and achieve stable local control over the process.

**Conclusion:** The use of the described tactics in the treatment of tumors of the nasopharynx and oral cavity allows in a short period to move from urgent endovascular occlusion of bleeding vessels to the stages of special antitumor treatment, providing a combined approach to the treatment of head and neck tumors.

**Keywords:** nasopharyngeal cancer, squamous cell carcinoma, proton therapy, endovascular treatment, embolization, targeted therapy

**For citation:** Udalov YuD, Vorobiev AA, Nezvetzky AV, Kiselev VA. Combined Method for Treating Oropharyngeal Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):71–76. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-71-76

**Введение**

В Российской Федерации 2023 г. в было выявлено 674 587 случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2022 г. составил 8 %. Плоскоклеточный рак органов головы и шеи является одной из актуальных медико-социальных проблем современной онкологии [1]. Данные Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) говорят о том, что в

2022 г. в мире было зарегистрировано более 120 тыс. новых случаев рака головы и шеи и более 73 тыс. чел. умерли.

Основной морфологической формой опухолей носоглотки является плоскоклеточная карцинома.

Учитывая высокую степень злокачественности опухолей головы и шеи, тенденцию к быстрому росту и распространению на физиологически и анатомически важ-

ные структуры, проблема радикального лечения этих опухолей остается сложно решаемой.

Вирус папилломы человека и табакокурение согласно статистике являются наиболее распространенными факторами влияния на возникновение плоскоклеточных опухолей головы и шеи [2]. Определение тактики лечения у пациентов с раком носоглотки в настоящее время является сложным вопросом, на который не найдены все ответы. Выбор основывается на установленной при диагностических исследованиях стадии процесса и клинических проявлениях данного заболевания. На сегодняшний день ведущим методом лечения местнораспространенных опухолей носоглотки является химиолучевая терапия. Особую, крайне тяжелую группу составляют пациенты с кровотечением из эрозированных опухолевой тканью сосудов.

Проведение специализированного лечения этих больных является сложной клинической задачей, требующей привлечения мультидисциплинарной команды специалистов различных областей онкологии, серьезного технического и организационного обеспечения [3].

Следует понимать, что близкое расположение критических анатомических структур и, как следствие, риски развития нежелательных явлений и токсичности нередко ограничивают применение лучевых методов лечения. По этой причине в настоящее время актуальным направлением является поиск лечебных опций, которые помогут достичь приемлемого соотношения эффективности и переносимости комбинированной терапии.

Серьезный прогресс в лечении связан с внедрением в практику метода протонной терапии [4, 5]. В работах по сравнительной оценке полученных планов облучения и дозного распределения при использовании протонной и фотонной терапии у пациентов с опухолями головы и шеи отмечено существенное снижение лучевой нагрузки на соседние органы и органы риска в случае применения протонов [6–12].

Современная дистанционная фотонная терапия позволяет достичь приемлемых результатов локального контроля болезни, однако близкое прилегание ствола головного мозга, зрительных нервов может резко ограничить дозу, подведенную на опухолевый очаг, тем самым снижая клиническую эффективность лечения.

Преимуществом протонной терапии является лучшее покрытие мишени предписанной дозой и одновременное снижение лучевой нагрузки на здоровые ткани [13–17]. Это преимущество позволяет применять протонную терапию не только в случаях первичных опухолей носоглотки, но и у пациентов с рецидивом после ранее проведенного лучевого лечения.

В исследовании Lin R. et al был представлен опыт лечения пациентов с рецидивом опухоли носоглотки после ранее проведенного курса фотонной лучевой терапии [18]. Облучение протонами проводилось в дозах 60–70 Гр. Показатели 2-летнего локального контроля и безрецидивной выживаемости определены на уровне 50 %. Из значимых нежелательных явлений были отмечены язва слизистой носоглотки и остеонекроз. Осложнений со стороны органов ЦНС в данной работе не отмечено.

Применение эндоваскулярной методики селективной (суперселективной) эмболизации (химиоэмболизации) мелких ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя в растворе цисплатина позволяет провести полноценный курс химиолучевой терапии у тяжелой когорты больных с неоперабельным плоскоклеточным раком органов головы и шеи, в частности, при состоявшемся эрозивном кровотечении или высоком

риске его развития, т.е. с исходно неблагоприятным прогнозом [19].

## Материал и методы

Современное техническое оснащение рентгенэндоваскулярных операционных, наличие микрокатетеров, доступность контрастных препаратов делает возможным селективное и суперселективное внутриартериальное введение химиопрепаратов. Индивидуальные особенности ангиоархитектоники или извитость сосудов, мелкий диаметр афферентных сосудов, умеренная или низкая степень васкуляризации опухоли и наличие стенозирующего поражения в системах общей сонной и наружной сонной артерий являются существенными факторами, влияющими на «технический успех» эндоваскулярного вмешательства. В то же время, высокий риск возникновения кровотечения из опухоли или уже состоявшееся кровотечение являются противопоказанием к проведению химиолучевой терапии у многих пациентов с местно распространенным процессом.

Об эффективности метода эндоваскулярной эмболизации при лечении пациентов с опухолевым кровотечением широко известно [20]. Однако мало работ, посвященных детальному изучению этого вопроса у больных с локализацией опухолевого процесса в носо- и ротоглотке в литературе. Этот факт определил цель и задачи данной работы.

## Результаты

### Клинический случай

Пациент Г., 40 лет, в январе 2024 г. обратился с жалобами на полное отсутствие носового дыхания, обильное слизисто-геморрагическое отделяемое из носа, глотки, головные боли диффузного характера, выраженную общую слабость, недомогание.

Считает себя больным с лета 2023 г., когда появились вышеуказанные жалобы. Обращался к врачу отоларингологу по месту жительства. При осмотре в поликлинике заподозрено злокачественное новообразование носоглотки и пациент направлен к онкологу. При осмотре: преддверие носа слева obturated плотной бледно-розовой тканью. В правой половине носа – отек, инфильтрация слизистой оболочки, обильное густое слизистое отделяемое, носовое дыхание отсутствует полностью. Отмечается незначительное увеличение верхних яремных лимфатических узлов справа. Узлы безболезненные, спаяны с окружающими тканями.

По данным многосрезовой компьютерной томографии с контрастным усилением (далее МСКТ с КУ) выполненной в июне 2023 г.: в носоглотке справа с частичным распространением в нижний носовой ход, деструкцией ската, прилежащих отделов височной кости и нижней стенки основной пазухи определяется образование размерами до 47×33 мм с признаками контрастного усиления, прилежит к височной ямке, инвазирует крылонебную мышцу справа, распространяется в просвет основной пазухи (рис. 1). Основная пазуха, ячейки решетчатого лабиринта субтотально заполнены неомогенным жидкостным содержимым на фоне неравномерного утолщения слизистой.

В июле 2023 г. в условиях отделения отоларингологии онкологического диспансера выполнена инцизионная видеоассистированная биопсия опухоли носоглотки. Результат гистологического исследования: плоскоклеточная карцинома G3, PD-L1 (SP263) экспрессия антигена в опухолевых клетках и в пара- и интрамуральных иммунных клетках: TPS (опухолевые клетки) 80 %, IC



Рис. 1. МРТ-изображение при первичном обследовании пациента  
Fig. 1. MRI during the initial examination of the patient

(иммунные клетки) 10 %, CPS 90 %. Определение ДНК вируса Эпштейна–Барр методом ПЦР в крови, количественное исследование от 16.08.23:  $8,2 \times 10^3$  копий/мл.

По данным МСКТ носоглотки и органов шеи, выполненном в августе 2023 г., отмечено увеличение размеров образования носоглотки по сравнению с данными от июня 2023 г., увеличение шейных лимфоузлов справа, что дополнительно было подтверждено при ультразвуковом исследовании (УЗИ) лимфоузлов шеи. В заключении отмечено метастатическое поражение подчелюстного лимфоузла справа и надключичных слева. В августе 2023 г. выполнена имплантация венозного порта, после чего проведены 4 цикла полихимиотерапии (ПХТ) по схеме PF (фторурацил + цисплатин).

Результаты контрольной МСКТ носоглотки и органов шеи, выполненном в ноябре 2023 г., выявило образование в носоглотке с признаками увеличения размеров основного очага до  $56 \times 47 \times 57$  мм и увеличения шейного лимфоузла справа. В ноябре 2023 г. выполнен переход на вторую линию химиотерапии по схеме паклитаксел + цисплатин. Однако после проведения первого цикла второй линии химиотерапии ввиду развития анемии тяжелой степени (Hb – 60 г/л) пациент был экстренно госпитализирован для купирования осложнений и проведения гемотрансфузий.

В январе 2024 г. поступил в отделение радиотерапии ФНКЦРиО ФМБА России для проведения курса протонной терапии на область опухоли носоглотки, зону субклинической инвазии, зон регионарного лимфооттока. При поступлении состояние пациента характеризовалось как тяжелое – статус по шкале ECOG 3, сохранялись жалобы на слабость, отсутствие носового дыхания, эпизоды массивного кровотечения из носа, анемию тяжелой степени (гемоглобин 58 г/л). Проведено переливание эритроцитарной взвеси по жизненным показаниям.

В связи с высоким риском кровотечения перед запланированным курсом специализированного лечения (протонная лучевая терапия), 22.01.2024 выполнена эмболизация ветвей наружной сонной артерии слева и справа. Методика эндоваскулярной процедуры была следующей: в ангиографической операционной в асеп-

тических условиях с использованием ангиографа Philips Allura пунктирована правая бедренная артерия. Установлен интродьюсер 5Fr. Диагностический катетер Judkins 5Fr установлен в правую общую сонную артерию, и далее по гидрофильному проводнику с J-образным кончиком RoadRunner заведен в правую наружную сонную артерию (НСА). Визуализирована патологическая сеть сосудов от верхнечелюстной и лицевой артерий. По проводнику заведен поочередно в правую верхнечелюстную артерию и в правую лицевую артерию микрокатетер 2.8Fr. Выполнена селективная эмболизация целевого сосуда микросферами Embosphere 300–500 мкм. При контрольной ангиографии через 5 мин дистальный отдел верхнечелюстной артерии не контрастируется (рис. 2).

Далее катетер Judkins 5Fr установлен в левую общую сонную артерию. И далее по проводнику – в левую НСА. Визуализирована патологическая сеть сосудов от верхнечелюстной артерии. Выполнена селективная эмболизация целевого сосуда Embosphere 300–500 мкм. При контрольной ангиографии через 5 мин дистальный отдел верхнечелюстной артерии не контрастируется.

При дальнейшем наблюдении у пациента на фоне клинического и лабораторного улучшения отмечен повторный эпизод выделения крови из области образования носоглотки. 30.01.2024 выполнена повторная эмболизация правой восходящей глоточной артерии и левой лицевой артерии по описанной выше методике, после которой признаки кровотечения более не определялись (рис. 3).

Проведена антибактериальная инфузионная терапия на фоне нутритивной поддержки. Общее состояние пациента значительно улучшилось (ECOG 2). Гемоглобин: 105 г/л; гематокрит: 33 %; лейкоциты:  $5,71 \times 10^9$ /л; эритроциты:  $3,87 \times 10^{12}$ /л.

В начале 02.02.2024 проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. При исследовании метаболизма глюкозы определяются очаги патологической гиперфиксации РФЛП соответственно массивному патологическому процессу

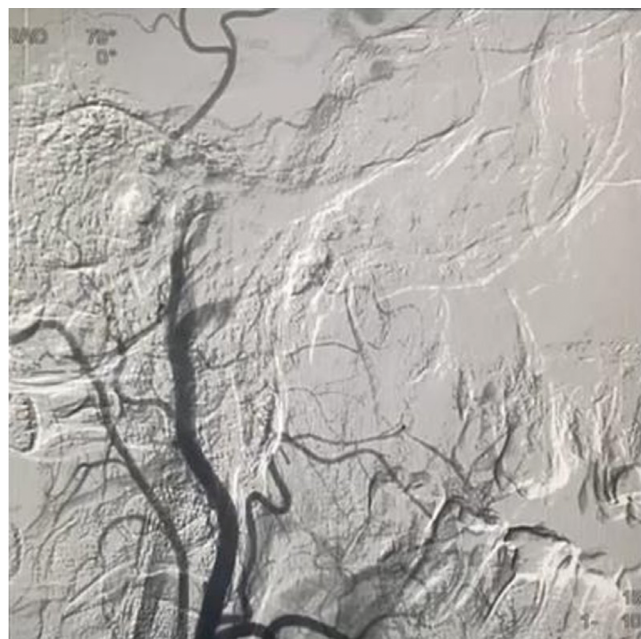


Рис 2. Контрольная ангиограмма после выполнения первого этапа эмболизации артериальной сети опухоли носоглотки  
Fig 2. Control angiogram after the first stage of embolization of the arterial network of a nasopharyngeal tumor





Рис 3. Контрольная ангиограмма после проведения второго этапа эмболизации артериальной сети опухолевого узла носоглотки  
Fig. 3. Control angiogram after the second stage of embolization of the arterial network of the nasopharyngeal tumor node

общим размером 90×84×91 мм в носо/ротоглотке, с распространением на полость носа, разрушением твердого неба, носовой перегородки, медиальных стенок верхнечелюстных пазух, решетчатой кости, тела основной кости, нижней стенки основной пазухи, с распространением мягкотканного процесса в пазуху, деструкцией нижней стенки турецкого седла, частично малых крыльев основной кости. Процесс полностью перекрывает просвет носоглотки. Мягкотканый процесс распространяется интракраниально влево через левую стенку основной пазухи. Структура процесса неоднородна, с участками некрозов. Указанное образование интенсивно накапливает РФЛП,  $SUV_{max}$  до 16,67, в измененных лимфоузлах Па уровня с обеих сторон, диаметром до 12 мм, выявлено накопление РФЛП до  $SUV_{max}$  3,35. Верхнечелюстные пазухи, ячейки решетчатого лабиринта, лобная пазуха и ячейки сосцевидных отростков заполнены жидкостным содержимым.

После проведения предлучевой подготовки с изготовлением термопластической маски проведен курс протонной лучевой терапии на аппарате PROTEUS PLUS 235 с использованием методики PencilBeam в режиме ежедневного фракционирования с ежедневным контролем укладки по ортогональным рентгенограммам. Оконтурирование проводилось в системе Monaso. Расчеты дозы и оптимизация планирования проводились с помощью программы PINNACLE 3.

На область опухоли носоглотки, метастазы в лимфоузлы шеи – II уровня билатерально, доза за фракцию – 2 изоГр, суммарная доза – 70 изоГр, количество фракций – 35 (рис. 4), покрытие мишени –  $D_{98\%} = 98\%$ . На область зоны высокого риска субклинической инвазии опухоли (вся носоглотка, передняя 1/3 ската, основание черепа с обязательным включением for. ovale и rotundum, крыловидная ямка, окологлоточное пространство, вся клиновидная пазуха, задняя 1/4 часть носовой полости/верхнечелюстной пазухи (+крылонебная ямка), нижняя часть мягкого неба, заглоточные лимфоузлы, позадишиловидное пространство, кавернозный синус).

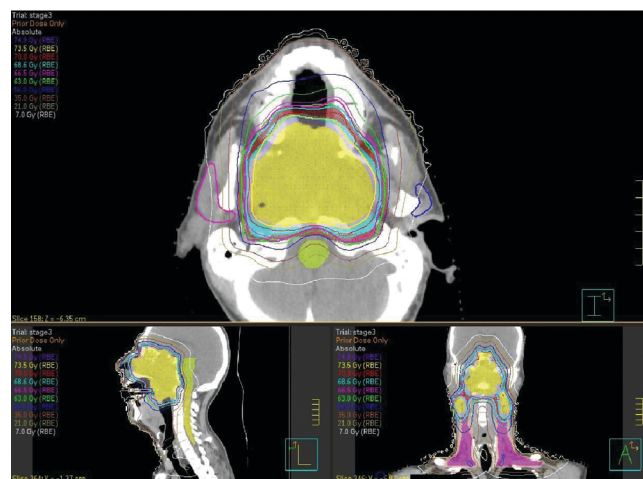


Рис. 4. Визуализация первичного суммарного плана трех этапов для проведения протонной терапии (до 70 изоГр)

Fig. 4. Visualization of the initial summary plan of three stages for proton therapy (up to 70 GyE)

Доза за фракцию – 2 изоГр. Суммарная доза – 60 изоГр EQD2 – 60 изоГр. Количество фракций – 30. Покрытие мишени –  $D_{98\%} = 98\%$ . На область лимфоузлов шеи Ib-V уровни билатерально – доза за фракцию – 2 изоГр, суммарная доза – 54 изоГр, количество фракций – 27, покрытие мишени –  $D_{98\%} = 98\%$ .

Лечение проведено на фоне препарата цетуксимаб в режиме 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за неделю до начала лучевой терапии, далее 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно еженедельно (рис. 5, 6).

Проведено адаптивное перепланирование на 14 фракции по причине уменьшения размеров опухоли и метастазов в очагах шейных лимфоузлов, изменения ее формы и структуры, появления проходимости верхних дыхательных путей (рис. 7).

За время лечения отмечено развитие акнеподобной сыпи на фоне терапии EGFR-ингибиторами, острый радиационный дерматит кожи шеи 2-ой степени, мукозита 2-ой степени, анемии 2-ой степени.

В качестве контроля в апреле 2024 г. пациенту была проведена МСКТ с КУ. Отмечена положительная динамика по сравнению с данными от ноября 2023 г. в виде уменьшения размеров образования в носоглотке справа с частичным распространением в нижний носовой ход, деструкцией ската, прилежащих отделов височной кости и нижней стенки основной пазухи до 46×42×32 мм. Отмечено уменьшение лимфоузла справа 15×8 мм. Слева лимфоузлы не увеличены.

Согласно критериям RECIST 1.1 оценки эффективности лечения опухолей, данная ситуация может быть характеризована как частичный ответ. Важным при контрольном визите было отметить улучшение общего функционального состояния по шкале ECOG с 3 до 1, увеличение массы тела с 44 кг до 65 кг, отсутствие носовых кровотечений. Пациент удовлетворительно себя чувствовал, что позволило вернуться к труду – работе тренером детской футбольной команды.

### Обсуждение

Несмотря на доступность визуального осмотра, показатели запущенности при диагностике новообразований головы и шеи крайне высокие. У более чем 65 % больных заболевание выявляется уже в поздней III–IV стадии. Показатели летальности на первом году после установления диагноза достигают 40 % и более.



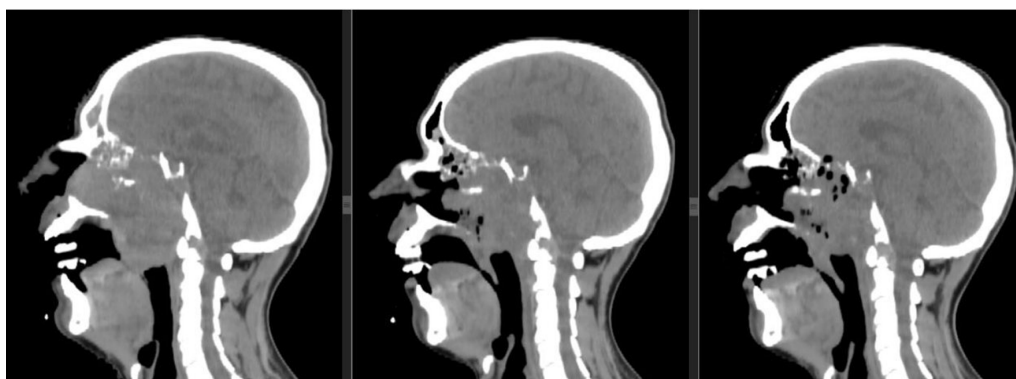


Рис. 5. Представлена динамика изменения размеров основного опухолевого очага по данным КТ от 06.02.2024, 04.03.2024, 12.04.2024

Fig. 5. The dynamics of changes in the size of the main tumor focus according to CT data from 02/06/2024, 03/04/2024, 04/12/2024 are presented

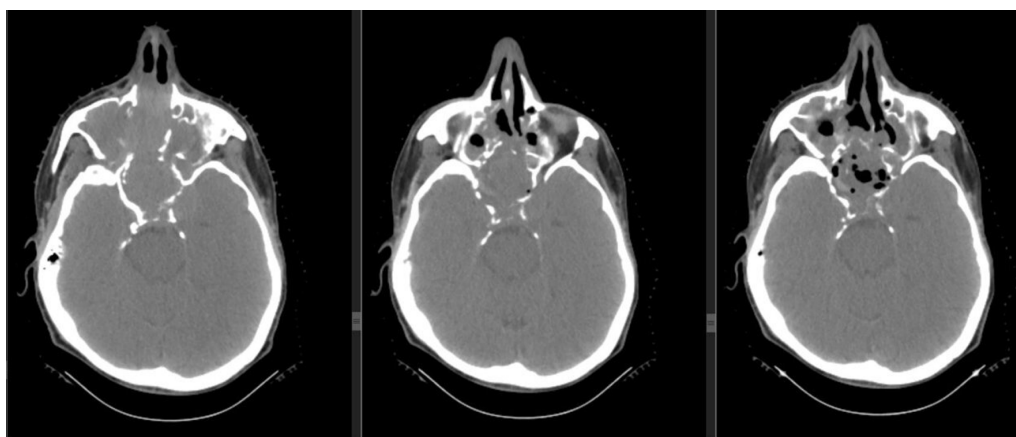


Рис. 6. Представлена динамика изменения размеров основного опухолевого очага по данным КТ от 06.02.2024, 04.03.2024, 12.04.2024

Fig. 6. Presents the dynamics of changes in the size of the main tumor focus according to CT data from 02/06/2024, 03/04/2024, 04/12/2024

Лечение местнораспространенных форм злокачественных новообразований (ЗНО) носо- и ротоглотки III–IV стадии остается одной из актуальных и нерешенных проблем клинической онкологии. Хирургический метод лечения, столь эффективный при ограниченных

процессах, в случаях распространенного поражения имеет существенные недостатки, так как радикальность лечения напрямую связана с невозможностью расширения объема оперативного вмешательства. Объемные и трудоемкие операции влекут за собой грубые функциональные нарушения и косметические дефекты, требующие применения реконструктивных и пластических операций. Вероятность продолженного роста и дальнейшего метастазирования сопоставима с консервативными методами лечения.

Консервативное лечение и, в первую очередь, лучевая терапия часто является основным или единственно возможным лечебным методом, по существу не имеющим противопоказаний. Однако результаты ее самостоятельного применения нельзя признать удовлетворительными: пятилетняя выживаемость колеблется от 9 до 15 %. С целью улучшения результатов лучевого лечения применяют агрессивные режимы фракционирования дозы и различные сочетания лучевой и химиотерапии. Доминирующей является одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ), однако ее реализация ограничивается токсичностью, преимущественно местной, проявления которой прямо пропорциональны интенсивности лечения.

Внедрение в клиническую практику протонной ЛТ, основная задача которой заключается в прецизионном подведении к опухоли оптимальной дозы при минимально возможной лучевой нагрузке на прилежащие

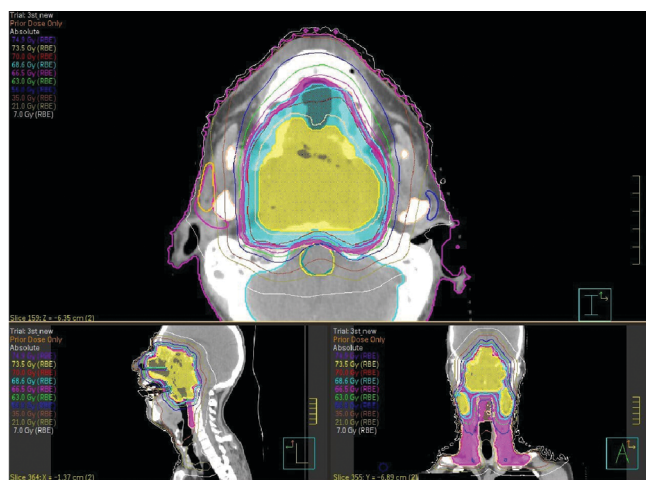


Рис. 7. Визуализация суммарного плана протонной лучевой терапии после корректировочного адаптивного планирования

Fig. 7. Visualization of the summary plan of proton radiation therapy after corrective adaptive planning

здоровые ткани и органы риска, вселило надежды на улучшение результатов лечения больных с опухолями головы и шеи. Использование таргетной терапии в одновременном режиме, при устойчивости к стандартным платиносодержащим режимам, позволяет надеяться на более высокие результаты лечения при приемлемой токсичности, позволяющей не прерывать курс терапии.

Использование регионарной химиоинфузии и/или химиоэмболизации сосудов, питающих опухоль, одновременно или последовательно с ЛТ у больных с обширным поражением носоглотки в настоящее время ограничено. В то же время ангиографические методики,

позволяющие селективно и неоднократно устанавливать микрокатетеры, позволяют избавлять пациентов от столь грозного осложнения, как кровотечение из эрозированных опухолевой тканью сосудов.

### Заключение

Применение протонной терапии с технологией «тонкого карандашного пучка» в сочетании с экспертным уровнем планирования на современных станциях позволяет минимизировать лучевую нагрузку на чувствительные соседние органы и ткани, снижая риск тяжелых побочных реакций и обеспечить высокий уровень локального контроля за болезнью.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2024. 276 с. [*Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (Zabolevayemost' i Smertnost')* = Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Morbidity and Mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow Publ., 2024. 276 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-85502-298-8
2. Charturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M., et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:4224–30.
3. Сокуренок В.П. Обоснование выбора лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком ротоглотки и полости рта III-IV стадий: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2010 [*Sokurenko V.P. Obosnovaniye Vyбора Luchevoy i Khimioluchevoy Terapii Bol'nykh Mestno-Rasprostranennym Raka Rotoglotki i Polosti Rta III-IV Stadiy* = Rationale for the Choice of Radiation and Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Cancer of the Oropharynx and Oral Cavity Stages III-IV. Extended Abstract of Doctor's Thesis (Med.). St. Petersburg Publ., 2010 (In Russ.)].
4. Santoni R., Liebsch N., Finkelstein D.M., et al. Temporal Lobe (TL) Damage Following Surgery and High-Dose Photon and Proton Irradiation in 96 Patients Affected by Chordomas and Chondrosarcomas of the Base of the Skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:59–68.
5. Ares C., Hug E.B., Lomax A.J., et al. Effectiveness and Safety of Spot Scanning Proton Radiation Therapy for Chordomas and Chondrosarcomas of the Skull Base: First Long-Term Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1111–1118.
6. Van de Water T.A., Lomax A.J., Bijl H.P., et al. Potential Benefits of Scanned Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Advanced Photon Therapy with Regard to Sparing of the Salivary Glands in Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1216–1224.
7. Steneker M., Lomax A., Schneider U. Intensity Modulated Photon and Proton Therapy for the Treatment of Head and Neck Tumors. *Radiother Oncol.* 2006;80:263–267.
8. Miralbell R., Crowell C., Suit H.D. Potential Improvement of Three Dimension Treatment Planning and Proton Therapy in the Outcome of Maxillary Sinus Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22:305–310.
9. Miralbell R., Lomax A., Cella L., et al. Potential Reduction of the Incidence of Radiation-Induced Second Cancers by Using Proton Beams in the Treatment of Pediatric Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:824–829.
10. Van de Water T.A., Lomax A.J., Bijl H.P., et al. Using a Reduced Spot Size for Intensity-Modulated Proton Therapy Potentially Improves Salivary Gland-Sparing in Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:e313–e319.
11. Yoon M., Ahn S.H., Kim J., et al. Radiation-Induced Cancers from Modern Radiotherapy Techniques: Intensity-Modulated Radiotherapy Proton Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:1477–1485.
12. Weber D.C., Chan A.W., Lessell S., et al. Visual Outcome of Accelerated Fractionated Radiation for Advanced Sinonasal Malignancies Employing Photons/Protons. *Radiother Oncol.* 2006;81:243–249.
13. Van der Laan H.P., van de Water T.A., van Herpt H.E., et al. The Potential of Intensity-Modulated Proton Radiotherapy to Reduce Swallowing Dysfunction in the Treatment of Head and Neck Cancer: a Planning Comparative Study. *Acta Oncol.* 2013;52:561–569.
14. Van de Water T.A., Lomax A.J., Bijl H.P., et al. Potential Benefits of Scanned Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Advanced Photon Therapy with Regard to Sparing of the Salivary Glands in Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1216–1224.
15. Liu S.W., Li J.-M., Chang J.-Y., et al. A Treatment Planning Comparison Between Proton Beam Therapy And Intensity-Modulated X-Ray Therapy For Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *J Xray Sci Technol.* 2010;18:443–450.
16. Taheri-Kadkhoda Z., Bjork-Eriksson T., Nill S., et al. Intensity Modulated Radiotherapy of Nasopharyngeal Carcinoma: a Comparative Treatment Planning Study of Photons and Protons. *Radiat Oncol.* 2008;3:4.
17. Widesott L., Pierelli A., Fiorino C., et al. Intensity-Modulated Proton Therapy Versus Helical Tomotherapy in Nasopharynx Cancer: Planning Comparison and NTCP Evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:589–596.
18. Lin R., Slater J.D., Yonemoto L.T., et al. Nasopharyngeal Carcinoma: Repeat Treatment with Conformal Proton Therapydose-Volume Histogram Analysis. *Radiology.* 1999;213:489–494.
19. Константинова Ю.С. Эффективность химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018 [*Konstantinova Yu.S. Effektivnost' Khimioembolizatsii Vetvey Naruzhnoy Sonnoy Arterii u Patsiyentov s Mestno-Rasprostranennym Ploskokletochnym Rakom Golovy i Shei* = The Effectiveness of Chemoembolization of the Branches of the External Carotid Artery in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head And Neck. Extended Abstract of Candidate's Thesis (Med.). Moscow Publ., 2018 (In Russ.)].
20. Гранов А.М. и др. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). СПб.: ООО «Изд-во ВВМ», 2013. 560 с. [*Granov A.M., et al. Interventsionnaya Radiologiya v Onkologii (Puti Razvitiya i Tekhnologii)* = Interventional Radiology in Oncology (Paths of Development and Technology). St. Petersburg Publ., 2013. 560 p. (In Russ.)]. ISBN: 9785939292344

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.