

# РЕЦИДИВЫ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

И.А. Задеренко<sup>1</sup>, С.Б. Алиева<sup>2</sup>, А.Ю. Дробышев<sup>1</sup>, Р.И. Азизян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАН, Москва

**Контакты:** Игорь Александрович Задеренко igorakis@list.ru

Злокачественные новообразования органов полости рта составляют 6 % в общей структуре онкологических заболеваний. Частота рецидивирования опухолей колеблется от 25 до 50 %. Около 80 % больных с неудачами лечения подлежат лучевой, химио-лучевой или лекарственной терапии. Более чем у половины больных после повторного лечения возникают тяжелые осложнения вплоть до гибели (2 %). Определенный прогресс в лечении рецидивных опухолей достигнут благодаря использованию современных возможностей хирургического метода лечения. Даже в случае развития рецидива опухоли после ранее проведенной спасительной операции у ряда больных удается повторно выполнить хирургическое вмешательство и получить удовлетворительные результаты лечения.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, рак ротоглотки, рецидив, спасительные операции, факторы прогноза

## RECURRENT ORAL AND OROPHARYNGEAL CANCER: CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND TREATMENT

I.A. Zaderenko<sup>1</sup>, S.B. Aliyeva<sup>2</sup>, A.Yu. Drobyshev<sup>1</sup>, R.I. Azizyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oral Surgery and Surgical Dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Malignant oral tumors account for 6 % in the total cancer incidence. The rate of recurrent tumors ranges from 25 to 50 %. About 80 % of patients with failed treatment are to undergo radiation, chemoradiation, or drug therapy. After retreatment, severe complications occur in more than half of the patients even to death (2 %). Some progress has been made in the treatment of recurrent tumors due to the current possibilities of surgical treatment. Surgical reintervention can be made and satisfactory treatment results obtained in a number of patients even if they develop recurrent tumor after a previous saving operation.

**Key words:** squamous cell carcinoma of the mouth, oropharyngeal cancer, recurrence, saving operations, prognostic factors

### Введение

Злокачественные новообразования органов полости рта составляют 6 % в общей структуре онкологических заболеваний. Эти опухоли имеют вариабельную морфологическую структуру, причем 90–98 % из них принадлежат к эпителиальным новообразованиям плоскоклеточного типа [1]. Несмотря на «визуальную» локализацию данных новообразований, около 50–70 % больных поступают на лечение с местно-распространенными опухолями в стадиях T3, T4 (рис. 1) [2, 3].

Отличительными особенностями рака слизистой оболочки полости рта и глотки являются быстрый рост, раннее гематогенное метастазирование, резистентность к специфическим методам лечения и довольно высокая летальность, достигающая 60–70 % [1].

Лечение больных раком полости рта и ротоглотки до настоящего времени остается сложной и нерешенной проблемой. С этой целью применяются лучевой, хирургический, комбинированный и комплексный методы лечения.

Одним из наиболее доступных и часто применяемых методов лечения рака органов полости рта является лучевая терапия, позволяющая получить довольно высокие результаты излечения у 40–85 % больных с I и II стадиями заболевания [4, 5]. Стремление достичь лучших результатов при лечении больных раком органов полости рта III и IV стадий привело к идее комбинированного использования лучевого и хирургического методов лечения. За сравнительно короткий срок комбинированное лечение рака полости рта III и IV стадий получило широкое признание [6]. Большинство сторонников комби-



Рис. 1. Плоскоклеточный рак подвижной части языка справа (наблюдение РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

нированных методов рекомендуют проводить лучевую терапию на первом этапе лечения, так как при дозе 40–45 Гр происходит девитализация подавляющего большинства опухолевых клеток, снижается потенция опухолевого роста вследствие повреждения и гибели наиболее радиочувствительных опухолевых клеток, обладающих более высокой митотической активностью. Одновременно уменьшаются размеры новообразования, периферическое воспаление. Последующее хирургическое вмешательство осуществляется через 3–4 нед и проводится в наиболее благоприятных с онкологической точки зрения условиях. Значительное влияние на улучшение результатов лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки глотки и органов полости рта оказало комбинированное и комплексное применение лекарственных препаратов в сочетании с возможностями современных методов лечения [7].

#### Диагностика неудач

Раннее выявление рецидивов при раке головы и шеи является залогом успешного лечения и prolongации жизни больным. У пациентов с ранним установлением диагноза рецидива заболевания спасительные операции позволяют получить 2-летнюю безрецидивную выживаемость в 70 % случаев, в то время как у пациентов с распространенными рецидивными опухолями — только в 22 % случаев [8, 9].

Наличие фиброза, отека тканей после проведенной лучевой терапии затрудняет раннюю диагностику. В связи с этим отбор больных для проведения спасительной операции с максимальным эффектом помимо клинических параметров должен основываться и на использовании ряда диагностических процедур, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ПЭТ с таллием 201 [10, 11].

Использование диагностических возможностей ПЭТ с 18-флюородезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ) позволяет точно определить наличие жизнеспособных опухолевых клеток на основе повышенного накопле-

ния ими глюкозы по сравнению с некротическими тканями [12]. В исследовании R. Abgral et al. больным плоскоклеточным раком головы и шеи ( $n = 91$ ), ранее подвергнутым различным вариантам комбинированного или комплексного лечения и находящимся в состоянии клинической ремиссии в течение 13 мес, проведена  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ с целью ранней диагностики рецидива заболевания [9]. Чувствительность и специфичность исследования составили 100 % и 85 % соответственно. В целом точность исследования оказалась равна 90 %, что подтверждает высокую эффективность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ по сравнению с обычно применяемыми способами диагностики. В проспективном исследовании S.H. Ng et al. были сравнены диагностические возможности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) при первичной оценке у 134 больных раком полости рта с пальпаторно отрицательными лимфатическими узлами шеи [13]. Определено, что чувствительность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ в выявлении метастазов в лимфатические узлы шеи в 2 раза выше по сравнению с компьютерной томографией (КТ) и МРТ (41,2 % против 21,6 % соответственно,  $p = 0,021$ ), что подтверждает несомненное превосходство ПЭТ в выявлении бессимптомных рецидивов заболевания.

Также весьма перспективным методом определения остаточных и/или рецидивных опухолей является использование ПЭТ с таллием 201. J.K. Lee et al. провели 32 больным с клиническим подозрением на рецидив плоскоклеточной карциномы ротовой полости после окончания специфичного лечения контрольное обследование 2 методами: однофотонной эмиссионной КТ с таллием 201 (ОФЭКТ) и КТ/МРТ [10]. При обоих вариантах наличие опухоли было выявлено у 17 из 18 пациентов, однако при КТ/МРТ зафиксировано 8 ложноположительных результатов, в то время как при ОФЭКТ все исследования оказались положительными (окончательный диагноз был подтвержден гистологически). Таким образом, чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность и точность ОФЭКТ составили 94, 100, 100, 93 и 97 % соответственно. Эти же параметры при использовании КТ/МРТ оказались равными 94, 43, 68, 86 и 72 % соответственно.

#### Методики лечения неудач

У ряда больных с локальными и локорегионарными рецидивами ведущим методом лечения является хирургический, однако его возможности существенно ограничены. Это связано со сложностью выполнения операции на облученных тканях и большим количеством серьезных осложнений, нередко приводящих к летальному исходу, что делает спорным целесообразность хирургического вмешательства. Кроме того, показания к выполнению оперативных вмешательств широко варьируют. Однако отсутствие других, более эффективных методов лечения вынуждает изучать

и совершенствовать варианты спасительных операций у данной категории больных.

#### *Лучевая терапия*

Эффективность повторного курса лучевой терапии у пациентов с рецидивными опухолями после полного курса лучевой или химиолучевой терапии, как правило, низкая из-за наличия постлучевого фиброза.

R.D. Lindberg et al. сообщают о достижении локального контроля в 28 % случаев у 55 больных, получавших повторную дистанционную лучевую терапию, и в 50 % случаев у 18 пациентов, получавших повторную сочетанную лучевую терапию (наружное облучение + внутритканевая гамма-терапия) [14]. Актуальная (расчетная) выживаемость в обеих группах исследования составила 20 %. Осложнения, связанные с повторным курсом лучевой терапии, наблюдались у 28 % пациентов.

Точно так же K.R. Stevens et al. сообщают о достижении локального контроля у 27 % и 5-летней выживаемости у 17 % из 85 больных, получавших высокую суммарную очаговую дозу (СОД) при повторном облучении по поводу рецидива опухолей головы и шеи [15].

Повторное применение консервативных методов лечения у подобных больных закономерно сопровождается довольно высокой токсичностью [16–18]. В перспективном исследовании J.V. Vermorken et al. предпринята попытка определения показаний к повторной лучевой терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания [18]. Изучены результаты лечения 103 больных, подвергнутых повторной лучевой терапии в течение 1998–2008 гг. по программе 1-го этапа лучевой терапии. Многофакторный анализ этого материала показал, что сопутствующие заболевания, величина СОД, дисфункция органов, стадия рецидивной опухоли, ее размеры, интервал между первичным и повторным облучением являются независимыми прогностическими факторами. Медиана общей выживаемости больных с дисфункцией органов и сопутствующими заболеваниями составила 5,5 мес, а пациентов без дисфункции органов и сопутствующих заболеваний – 59,6 мес.

#### *Химиолучевая терапия*

С целью оказания эффективной помощи больным с неудачами после ранее проведенных специфических методов лечения предпринимался ряд попыток использования лучевой терапии в комбинации с лекарственными препаратами.

В исследовании K.S. Choe et al. на 166 больных с рецидивами и/или вторыми опухолями, получавших при первичном лечении лучевую терапию, изучены возможности одновременной химиолучевой терапии [19]. На первом этапе 81 из 166 пациентов были подвергнуты хирургическому лечению с последующей одновременной химиолучевой терапией. Химиотера-

пию проводили следующими препаратами: 5-фторурацил, гидроксимочевина и соединения платины; медиана СОД при повторном облучении составила 66 Гр. Показатели 2-летней общей и безрецидивной выживаемости, локорегионарного контроля, отсутствия отдаленных метастазов составили 24,8; 19,9; 50,7 и 61,4 % соответственно. Показатели 2-летней выживаемости в подгруппе больных, получавших только одновременную химиолучевую терапию, оказались почти в 3 раза ниже (10,8 % против 28,4 %) по сравнению с таковыми в подгруппах с хирургическим лечением. Авторы приходят к выводу, что из-за высокого риска тяжелой токсичности повторная химиолучевая терапия должна проводиться только у строго отобранной группы больных.

#### *Химиотерапия*

При использовании только химиотерапии у пациентов с рецидивными и остаточными опухолями достижение положительного эффекта наблюдается редко, частичный эффект имеет место примерно у трети ранее лечившихся пациентов и, как правило, на очень короткое время, с медианой выживаемости от 4 до 6 мес [20, 21]. Опыт недавних исследований с добавлением к комбинированной химиотерапии таксотера, цетуксимаба показал некоторое улучшение эффекта от лечения, но явного повышения выживаемости получено не было [19].

#### *Хирургическое лечение*

Спасительные операции являются эффективным методом лечения локальных и локорегионарных рецидивов при раке слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки [22, 23]. К сожалению, у многих из таких больных из-за выраженных посттерапевтических изменений, осложнений, близости жизненно важных органов и тканевых структур невозможно эффективное использование необходимого объема спасительных оперативных вмешательств. H. Gilbert et al. [24] и J.V. Vermorken et al. [18] показали, что лишь у 18,3 % пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки возможно проведение спасительных операций. Одной из причин отказа от хирургического лечения была невозможность реконструкции и реабилитации больных после обширных хирургических вмешательств.

W.J.Jr. Goodwin опубликовал результаты 32 исследований, проведенных в течение 1980–1998 гг. и включающих 1633 пациента, в том числе больных раком полости рта, гортани и глотки [8]. Из них 1624 (99 %) пациента на первом этапе лечения получили полный курс лучевой терапии. Медиана смертности после спасительных операций составила 5,2 (0–18) %. Частота послеоперационных осложнений колебалась от 10 до 88 % с медианой 39 %.

В исследовании I.M. Agra et al. [25] послеоперационная смертность составила 2 % при выраженности послеоперационных осложнений 37 %. Следует отме-

тить, что послеоперационные осложнения и смертность после спасительных операций фактически не отличаются от таковых после первичного лечения больных местно-распространенными опухолями [26, 27].

По опубликованным в литературе данным, показатели 5-летней выживаемости после спасительных операций независимо от клинической стадии заболевания варьируют от 9 до 59,7 % [8, 28].

У 60 % пациентов после спасительных операций развиваются повторные локальные и/или локорегионарные рецидивы. Такие больные, как правило, получают поддерживающую терапию. В исследовании I.M. Agra et al. [29] проанализированы результаты повторных спасительных операций у 41 больного с рецидивами рака слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки. В 34 случаях выполнена расширенная резекция опухоли, в 9 случаях — диссекция шейных лимфатических узлов и в 7 случаях — локальная диссекция шейных лимфатических узлов. Общая 3-летняя выживаемость для всей изучаемой группы составила 20 %. Все пациенты, у которых рецидивы наблюдались в течение первых 3 мес после повторной операции, умерли в течение 3 лет, а среди пациентов с повторным рецидивом, возникшим через 6 мес, 3 года и более прожили 32,3 % больных ( $p = 0,007$ ).

Спасительные хирургические вмешательства после комбинированного лечения, лучевой и/или химиолучевой терапии являются важной частью мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи (рис. 2, 3).

При планировании тактики лечения следует обязательно иметь в виду, что спасительные операции при неудачах лечения выполнимы и дополнительно могут улучшить показатели выживаемости у подобных больных. Для успешного проведения спасительных оперативных вмешательств необходимы объективная оценка характера предшествующего лечения, тщательное наблюдение за больными для раннего выявления рецидива заболевания, хирургическое знание и мастерство как в оперативной технике, так и в реконструктивных вмешательствах, тщательный послеоперационный уход и реабилитация больных [2, 7, 10, 30].

#### Факторы прогноза

Эффективность лечения неудач после ранее проведенных комбинированных и/или комплексных методов лечения определяется рядом клинически важных прогностических факторов.

#### Фактор времени

Значению сроков возникновения рецидива заболевания у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки после успешно проведенных специфических методов лечения посвящен ряд работ. Согласно данным исследования S.A. Liu et al. [31], включавшего 1687 пациентов, страдающих раком слизистой оболочки полости рта, меньшая эффективность лечения



Рис. 2. Внешний вид больного после расширенно-комбинированной операции с пластикой дефекта большой грудной мышцы по поводу рецидива плоскоклеточного рака слизистой левой щеки (наблюдение РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

и менее высокая вероятность выживания отмечались у больных, у которых рецидивы заболевания возникли менее чем через 18 мес после окончания первичного лечения, по сравнению с пациентами, рецидивы опухоли у которых возникли в сроки  $> 18$  мес (относительный риск — 1,743, доверительный интервал 95 %, 1,298–2,358).

В другом исследовании, выполненном Т. Мücke, были проанализированы результаты лечения 773 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболоч-



Рис. 3. Кожно-мышечный лоскут (наблюдение РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

ки органов полости рта [32]. У больных, у которых рецидивы опухоли возникли более чем через 18 мес после завершения первичного лечения, отмечалось достоверное улучшение показателей выживаемости по сравнению с пациентами, у которых рецидивы опухоли возникли в течение первых 18 мес от начала специфического лечения, – 20,5 % против 42,3 %. Общий показатель выживаемости для всей группы больных составил 31,9 % соответственно. Таким образом, интервал времени от начала первичного лечения до возникновения рецидива опухоли является независимым прогностическим фактором для больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки органов полости рта. Его следует учитывать при выработке тактики лечения рецидивных опухолей с учетом их ранней или поздней реализации.

#### *Снижение массы тела больного*

Согласно данным T.V. Nguyen и B. Yueh, система TNM, созданная для классификации первичных опухолей, не дает оптимальной информации для выбора правильной тактики лечения [33]. При анатомической системе стадирования традиционно игнорируется такой симптом, как снижение массы тела больного, несмотря на его известное прогностическое значение. Авторами на 97 больных с рецидивами рака органов полости рта проведен ретроспективный анализ с учетом 1-летних показателей выживаемости в условиях снижения массы тела на фоне предшествующей лучевой терапии. Эффективность 1-летней выживаемости при 3-уровневом стадировании составила 62, 44 и 10 % соответственно. При анализе выживаемости в зависимости от TNM эти показатели составили 60 % у больных с I стадией, 67 % у пациентов со II стадией и 32 % у пациентов с III стадией заболевания. Авторы считают, что необходимо создание более подробной схемы стадирования для объективной оценки прогноза заболевания [33].

#### *Рестадирирование*

Клиническая стадия первичной опухоли по системе TNM и клиническая стадия рецидивной опухоли (rTNM) являются важными параметрами эффективности спасительных оперативных вмешательств [25, 34].

В исследовании I.M. Agra et al. рестадирирование было проведено 246 больным с рецидивными опухолями полости рта, 79,3 % из которых имели III и IV стадии rTNM [25]. Показатель 5-летней общей выживаемости больных при местно-распространенных стадиях рецидива, равный 29,1 %, говорит о необходимости строгого отбора пациентов с хорошим статусом и потенциально операбельными рецидивными опухолями для хирургического лечения.

Анализ приведенных данных показывает, что больные с рецидивными опухолями в начальной стадии (rCS I и rCS II), возникшими через 1 год после первичного лечения, имеют более благоприятный прогноз.

Тем не менее, даже у отдельных пациентов с ранними рецидивами распространенной стадии (rCS III и rCS IV) можно достигнуть успешных результатов выполнением спасительных операций.

Анализ прогностических показателей выживаемости больных с локальными или локорегионарными рецидивами выявил 5 основных клинически важных параметров, играющих решающую роль в реализации терапевтического эффекта при рецидивных опухолях: клиническое состояние больного, длительность времени после первичного лечения, исходная локализация первичной опухоли, снижение массы тела пациента, низкая степень дифференцировки опухоли [35].

#### **Послеоперационные осложнения**

В исследованиях D.A. Girod et al. [36] и W.J.Jr. Goodwin [8] была отмечена ассоциация частоты послеоперационных воспалительных осложнений на фоне адекватно проводимой антибиотикотерапии с увеличением объема операции и размерами рецидивной опухоли: 0–11 % при размере опухоли до 2 см, 12 % при размере от 2 до 4 см, 28 % при размере более 4 см и 65 % при вовлечении в опухолевый процесс окружающих структур (основания черепа, внутренней сонной артерии, глубоких мышц дна полости рта) [8, 36].

D.A. Girod et al. проанализировали результаты лечения 159 пациентов, среди которых 134 подверглись хирургическому удалению рецидивной опухоли органов верхних дыхательных и пищеварительных путей [36]. У 62,9 % больных было отмечено возникновение послеоперационных осложнений с инфицированием раны и формированием свищей (рис. 4). Послеоперационная смертность составила 1,2 %. Также авторы отметили, что лучевая терапия была значимым фактором повышения риска послеоперационных осложнений.

A.M. Sassler et al. [37] опубликовали данные о 96 больных, включенных в протокол органосохраняюще-



**Рис. 4.** Некроз кожи, мягких тканей, пластического материала, формирование оростомы (наблюдение РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН)

го лечения и получивших индукционную химиотерапию с последующей лучевой терапией. В связи с диагностированным рецидивом прооперировано 18 из этих больных. Послеоперационные осложнения возникли у 11 (61 %) пациентов, 2 из которых погибли в послеоперационном периоде. Авторы также отметили, что, если хирургическое вмешательство проводилось в течение первого года после окончания химиолучевой терапии, осложнения встречались в 77 % случаев против 20 %, если хирургическое вмешательство выполняли через 1 год и более.

### Заключение

Для лечения опухолей полости рта в основном применяются хирургический, комбинированный и комплексный методы лечения. После специфического лечения 40–90 % больных живут 5 лет и более в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Частота рецидивирования опухолей колеблется от 25 до 50 %. Выбор рациональной тактики лечения подобных больных имеет определенные трудности, связанные с развитием фибротических изменений в тканях в результате лучевой терапии и/или предшествующего хирургического лечения. Более чем у половины больных после повторного лечения возникают тяжелые

осложнения вплоть до гибели, трудности в речевой реабилитации, глотании. Все это, естественно, сказывается на прогнозе заболевания и соответственно на эффективности лечения. В улучшении результатов лечения больных с рецидивными опухолями важную роль играет ранняя диагностика. Наиболее эффективно для этих целей использование возможностей КТ, МРТ, ПЭТ, ПЭТ с таллием 201.

Определенный прогресс в лечении рецидивных опухолей достигнут благодаря использованию современных возможностей хирургического метода лечения. Даже в случае развития рецидива опухоли после ранее проведенной спасительной операции у ряда больных удается повторно выполнить спасительную операцию и получить довольно удовлетворительные результаты лечения.

Больные, которым противопоказано хирургическое лечение, обычно подвергаются лучевой, химиолучевой или лекарственной терапии. Однако возможности консервативных методов лечения рецидивных опухолей значительно ограничены. Повторное специфическое лечение вызывает дополнительное усиление нежелательных побочных реакций и осложнений вплоть до гибели больных и соответственно ухудшение результатов лечения. Для увеличения эффективности спасительных операций необходим тщательный отбор пациентов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000.
2. Матякин Е.Г., Уваров А.А., Матякин Г.Г., Парамонов В.А. Особенности хирургических вмешательств у больных раком полости рта и ротоглотки после радикального курса лучевой терапии. Мед радиол 1991;36(4):33–6.
3. Кропотов М.А., Соболевский В.А., Азизян Р.И. и др. Органосохраняющие и реконструктивные операции на нижней челюсти в комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта: Учебное пособие. М., 2007. С. 4–15.
4. Adelstein D.J., Lavertu P., Saxton J.P. et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy along in respectable stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2000;88(4):876–83.
5. Fu K.K., Pojak 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;48(1):7–16.
6. Kagawa K., Yamaguchi H., Kizaki H. et al. Clinical significance of salvage surgery for recurrent pharyngeal or oral cancer after definitive radiation therapy. J Clin Oncol 2010;28(15 Suppl):e16018.
7. Adelstein D.J. Squamous cell head and neck cancer. Humana Press Int., 2005.
8. Goodwin W.J.Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? Laryngoscope 2000; 110(3 Pt 2 Suppl 93):1–18.
9. Abgral R., Querellou S., Potard G. et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? J Nucl Med 2009;50(1):24–9.
10. Lee J.K., Tyan Y.S., Huang W.S. Comparison of thallium-201 SPET and CT/MRI in the detection of residual/recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31(4):528–31.
11. Agra I.M., Carvalho A.L., Pinto C.A. et al. Biological markers and prognosis in recurrent cancer after salvage surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134(7):743–9.
12. Vermorken J.B. Medical treatment in head and neck cancer. Ann Oncol 2005;16(Suppl 2):ii258–ii264.
13. Ng S.H., Yen T.C., Chang J.T. et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. J Clin Oncol 2006;24(27):4371–6.
14. Lindberg R.D., Fletcher G.H. The role of irradiation in the management of head and neck cancer: analysis of results and causes of failure. Tumori 1978;64(3):313–25.
15. Stevens K.R.Jr, Britsch A., Moss W.T. High-dose reirradiation of head neck cancer with curative intent. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29(4):687–98.
16. Wang C.C. To reirradiate or not to reirradiate? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29(4):913.
17. Tanvetyanon T., Padhya T., McCaffrey J. et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. J Clin Oncol 2009;27(12):1983–91.
18. Vermorken J.B., Speccenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. Ann Oncol 2010;21(Suppl 7):vii252–vii261.

19. Choe K.S, Haraf D.J., Solanki A. et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 2011;117(20):4671–8.
20. Arrand J.P., Cvitkovic E., Recondo G. et al. Salvage chemotherapy in recurrent head neck cancer: the Institute Gustav Roués' experience. *Am J Otolaryngology* 1993;14(5):301–6.
21. Forastiere A., Koch W., Trotti A., Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345(26):1890–900.
22. Lee S.C., Shores C.G., Weissler M.C. Salvage surgery after failed primary concomitant chemoradiation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16(2):135–40.
23. Koo B.S, Lim Y.C., Lee J.S., Choi E.C. Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2006;42(8):789–94.
24. Gilbert H., Kagan A.R. Recurrence patterns in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx. *J Surg Oncol* 1974;6(5):357–80.
25. Agra I.M., Carvalho A.L., Ulbrich F.S. et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006;28(2):107–13.
26. Kostrzewa J.P., Lancaster W.P., Iseli T.A. et al. Outcomes of salvage surgery with free flap reconstruction for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2010;120(2):267–72.
27. Magrin J., Kowalski L.P., Sabóia M., Sabóia R.P. Major glossectomy: end results of 106 cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32B(6):407–12.
28. Yuen A.P., Wei W.I., Wong S.H., Ng R.W. Local recurrence of carcinoma of the tongue after glossectomy: patient prognosis. *Ear Nose Throat J* 1998;77(3):181–4.
29. Agra I.M., Filho J.G., Martins E.P., Kowalski L.P. Second salvage surgery for recurrent oral cavity and oropharynx carcinoma. *Head Neck* 2010;32(8):997–1002.
30. Федотенко С.П., Жарков О.А. Послеоперационные осложнения и выживаемость у больных раком полости рта и ротоглотки, оперированных по поводу остаточной опухоли или рецидива после лучевой терапии. *Опухоли головы и шеи* 2011;(1):31–7.
31. Liu S.A., Wong Y.K., Lin J.C. et al. Impact of recurrence interval on survival of oral cavity squamous cell carcinoma patients after local relapse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(1):112–8.
32. Mücke T., Wagenpfeil S., Kesting M.R. et al. Recurrence interval affects survival after local relapse of oral cancer. *Oral Oncol* 2009;45(8):687–91.
33. Nguyen T.V., Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 2002;95(3):553–62.
34. Davidson J., Keane T., Brown D. et al. Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(4):420–4.
35. Patel R.S., Clark J.R., Dirven R. et al. Prognostic factors in the surgical treatment of patients with oral carcinoma. *ANZ J Surg* 2009;79(1–2):19–22.
36. Girod D.A., McCulloch T.M., Tsue T.T., Weymuller E.A. Jr. Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck* 1995;17(1):7–13.
37. Sessler A.M., Esclamado R.M., Wolf G.T. Surgery after organ-preservation: analysis of wound complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121(2):162–5.