

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ПОЛОСТИ РТА У СОМАТИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННЫХ БОЛЬНЫХ

Ю.А. Панасейкин¹, В.Н. Капинус¹, Е.В. Филоненко², В.В. Польшкин¹, Ф.Е. Севрюков¹,
П.А. Исаев¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

²МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

⁴ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Резюме

В настоящей работе продемонстрирован опыт радикального лечения соматически ослабленных пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта методом фотодинамической терапии (ФДТ). Проведено лечение двух соматически ослабленных пациентов (ВИЧ инфекция с ассоциированной легочной гипертензией высокой степени и выраженной кардиальной патологией), которым было не показано выполнение обширных хирургических вмешательств и/или проведение агрессивной химиолучевой терапии в связи с наличием выраженной сопутствующей патологии. У обоих пациентов был диагностирован плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, распространенность опухолевого процесса соответствовала стадии I cT1N0M0. Пациентам была выполнена ФДТ с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в дозе 1,0 мг/кг массы тела. Параметры облучения: выходная мощность – 1,5 Вт, плотность мощности – 0,31 Вт/см², световая доза – 300 Дж/см². После одного курса ФДТ у обоих пациентов диагностирована полная резорбция первичного опухолевого очага (по RECIST 1.1), но в первом клиническом случае был проведен повторный курс ФДТ в связи с сочетанной патологией слизистой оболочки полости рта – множественными очагами лейкоплакии. В результате лечения также была отмечена полная регрессия всех очагов лейкоплакии. Основным нежелательным явлением являлась боль в течение первых 5–7 дней после вмешательства, успешно купируемая ненаркотическими анальгетиками. Период наблюдения (IQR) пациентов составил 12 и 18 мес соответственно, без признаков рецидива и метастазов. Благодаря использованию метода ФДТ у пациентов удалось избежать проведения обширных хирургических вмешательств и отказаться от агрессивной схемы химиолучевой терапии, как альтернативы хирургическому лечению. ФДТ является малоинвазивным методом радикального лечения локализованного плоскоклеточного рака полости рта с минимальным количеством осложнений, поэтому особенно актуально ее применение у пациентов с выраженной сопутствующей патологией.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак полости рта, ВИЧ инфекция, фотодинамическая терапия, лейкоплакия.

Для цитирования: Панасейкин Ю.А., Капинус В.Н., Филоненко Е.В., Польшкин В.В., Севрюков Ф.Е., Исаев П.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия при раке полости рта у соматически ослабленных больных // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 19–24. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-4-19-24.

Контакты: Панасейкин Ю.А., e-mail: deus2@bk.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY TREATMENT OF ORAL CAVITY CANCER IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES

Panaseykin Y.A.¹, Kapinus V.N.¹, Filonenko E.V.², Polkin V.V.¹, Sevrukov F.E.¹, Isaev P.A.¹,
Ivanov S.A.^{1,3}, Kaprin A.D.^{2,3,4}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

⁴National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Abstract

We report the experience of radical treatment by photodynamic therapy of patients with squamous cell carcinoma of oral cavity with serious side diseases. Completed treatment of two patients with serious side diseases (HIV infection with associated pulmonary hypertension of high degree and cardiac pathology) suffered from cancer of oral cavity. Extensive surgical treatment and/or aggressive course of chemoradiation therapy were not indicated to them due to concomitant pathology. Both patients were diagnosed with squamous cell carcinoma of oral cavity, with appropriate stage I st. cT1N0M0. Patients received treatment by photodynamic therapy with choline photosensitizer in dose 1.0 mg/kg. Options of photodynamic were: output power – 1.5W, power density – 0.31 W/cm², light dose – 300 J/cm². After one time session of photodynamic therapy, in both cases full response was diagnosed (according to RECIST 1.1). In one case the second session of

photodynamic therapy was performed due to concomitant disease of oral cavity – multiply lesions of leukoplakia and after was diagnosed full remission of all lesions. Major adverse event was pain during the first 5-7 days after treatment, curable by painkillers. Follow-up (IQR) was 12 and 18 month respectively with no evidence of progression. It is available to avoid extensive surgical treatment and aggressive course of chemoradiation therapy (as an alternative) with the use of photodynamic therapy. Photodynamic therapy is minimally invasive method of radical treatment of localized squamous cell carcinoma of oral cavity with minimal adverse events, and could be especially relevant in patients with serious concomitant diseases.

Key words: oral cavity cancer, HIV infection, photodynamic therapy, leukoplakia.

For citations: Panaseykin Y.A., Kapinus V.N., Filonenko E.V., Polkin V.V., Sevrukov F.E., Isaev P.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Photodynamic therapy treatment of oral cavity cancer in patients with comorbidities, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 19–24. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-4-19-24.

Contacts: Панасейкин Ю.А., e-mail: deus2@bk.ru

Введение

Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям основной методикой лечения рака полости рта является хирургический метод. При отсутствии противопоказаний рекомендуется удаление первичного очага в пределах неизмененных тканей [1]. По результатам планового морфологического исследования и оценки прогностически неблагоприятных факторов, таких как экстранодальное распространение метастазов в лимфатических узлах шеи (ENE+), позитивные (R1), или близкие края (<5мм) резекции, первичная опухоль с распространенностью pT3–4, метастазы в регионарных лимфатических узлах pN2–3, метастазы в IV и V локорегионарных группах, наличие периневральной, периваскулярной, перилимфатической инвазии, вырабатывается методика адьювантного лечения (лучевая или химиолучевая терапия), либо динамическое наблюдение при их отсутствии [2, 3, 4].

Альтернативой хирургической методике является проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ) в самостоятельном варианте, с подведением суммарной очаговой дозы до 72 Гр на область первичного очага и до 63 Гр на области субклинического распространения [5]. Возможно применение брахитерапии в качестве самостоятельной методики радикального лечения рака полости рта с использованием радионуклидов Ir-192, Cf-252 и других [6, 7]. Химиотерапию и таргетную терапию используют в комбинации и/или в самостоятельном варианте в основном в качестве паллиативной методики у пациентов, которым другие методики радикального лечения не показаны. При этом в первой линии рекомендованы высокотоксичные схемы с препаратами платины и иммунотерапия с ингибиторами pd-L1 [8, 9, 10].

Хирургическое лечение является инвазивной методикой лечения с возможным развитием различных осложнений, вплоть до летальных. При этом не всегда возможно провести полноценную социальную и косметическую реабилитацию, что снижает качество жизни пациента. Кроме того, данный вид лечения не рекомендован у пожилых и/или соматически ослабленных пациентов.

ХЛТ, применяемая в качестве альтернативы хирургическому лечению, наиболее эффективна с препаратами платины, приводящими к развитию нежелательных реакций, таких как нефротоксичность, кардиотоксичность, полинейропатия, снижение слуха и другие. При ХЛТ для эрадикации опухоли органов полости рта в самостоятельном варианте требуется подведение суммарных доз, превышающих толерантность окружающих нормальных тканей, что в свою очередь ведет к развитию таких осложнений как мукозиты, остеомиелиты, гипосаливации, длительно незаживающие язвенные процессы в полости рта и в месте подведения лучевых доз. Таким образом, выбор тактики лечения у пожилых и/или соматически ослабленных пациентов является сложной задачей для онколога. Лечение рака полости рта должно быть не только радикальным, с минимальным количеством осложнений, но и сохранить качество жизни пациента на «дооперационном» уровне [11].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) может быть использована в качестве самостоятельного радикального варианта лечения пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО) полости рта, соответствующими T1–T2 стадиями и при глубине инвазии до 7 мм, при отсутствии альтернативных методик радикального лечения, таких как оперативное вмешательство, ДЛТ и ХЛТ. При ретроспективном метаанализе по сравнению результатов лечения ЗНО полости рта (хирургический метод и ФДТ), эффективность была сопоставима, однако после ФДТ отмечалось достоверное улучшение качества жизни по сравнению с хирургическим методом [11].

При анализе 43 исследований эффективности ФДТ суммарно у 2121 пациента с ЗНО головы и шеи (преимущественно полости рта), с распространенностью T1–T2, наилучший ответ был получен при раке языка. Полная регрессия наблюдалась в 94,4% случаев, 5-летняя выживаемость составила 84,2% [12]. ФДТ также может применяться и в качестве паллиативного метода лечения пациентов с местнораспространенными опухолями головы и шеи, при которых другие методы локального лечения (хирургия, лучевая терапия) исчерпаны [13, 14]. При ФДТ может проводиться не только дистанционное облучение лазерным све-

том, но и внутритканевое облучение для уменьшения объема массивных опухолевых очагов [15]. При этом возможно достижение ремиссии и/или симптоматического улучшения в виде снижения боли, кровотечения, распада опухоли. Было проведено мультицентровое исследование по оценке эффективности ФДТ в качестве паллиативного лечения местнораспространенного нерезектабельного рака головы и шеи, по результатам которого у 53% пациентов был достигнут клинический ответ. Размер опухоли уменьшился более чем на 50% у 28% пациентов. Полная регрессия новообразований отмечена в 17% случаев. Средняя выживаемость в исследовании составила 226 дней, что больше аналогичного показателя после применения традиционной химиотерапии. Кроме того, у пациентов не было отмечено значительных побочных эффектов, связанных с ФДТ [16]. Применение ФДТ не исключает возможности одновременного или последовательного применения других видов лечения, таких как хирургия, ХЛТ, химио- и иммунотерапия [12, 16, 17].

Клиническое наблюдение 1

В клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба обратился пациент П. 1978 г.р., с жалобами на язвенный дефект в области слизистой альвеолярного отростка нижней челюсти справа (рис. 1а).

При осмотре в ретромолярной области справа определена опухоль с неровными, нечеткими краями, с изъязвлением, контактно кровоточащая, также отмечены множественные диффузные очаги эрозивно-язвенной лейкоплакии (рис. 1б) с формированием

островковых очагов эпителиита 2ст, умеренно болезненные при контакте. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

При гистологическом исследовании на фоне лейкоплакии диагностирован инвазивный умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак.

По результатам КТ ближе к углу нижней челюсти определяется округлый участок повышенного накопления контрастного вещества, с нечеткими границами, максимальными видимыми размерами 10×8 мм, с глубиной инвазии до 4 мм; деструктивных изменений со стороны рядом расположенного участка тела нижней челюсти не отмечено. По данным УЗИ увеличенных лимфатических узлов на шее, в над- и в подключичных областях не выявлено.

Установлен основной диагноз: рак ретромолярной области справа Iст. cT1N0M0. В ходе дообследования у пациента была диагностирована выраженная сопутствующая патология: ВИЧ инфекция ст. 4А (на фоне антиретровирусной терапии) и ВИЧ-ассоциированная высокая легочная гипертензия. Диагностирована выраженная кардиальная патология: хроническая сердечная недостаточность, нарушение кровообращения 2А, функциональный класс 2 с сохранением фракции выброса равной 56%. Дилатационная кардиомиопатия. В анамнезе у пациента хронический вирусный гепатит С вне репликации. Хроническая obstructивная болезнь легких, бронхитический тип. Из эндокринологической патологии выявлены первичный гипотиреоз в стадии субкомпенсации, метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение 2 ст. Варикозная болезнь нижних конечностей 2 ст.

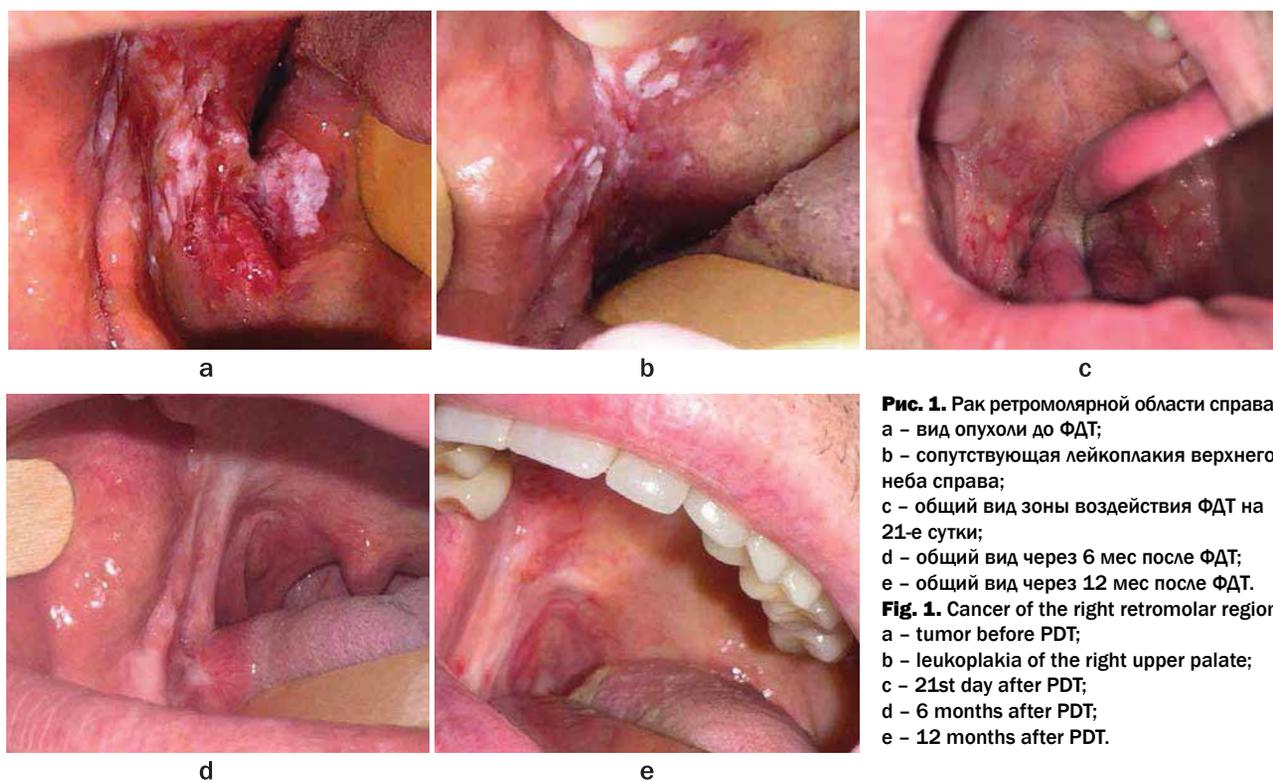


Рис. 1. Рак ретромолярной области справа: а – вид опухоли до ФДТ; б – сопутствующая лейкоплакия верхнего неба справа; с – общий вид зоны воздействия ФДТ на 21-е сутки; д – общий вид через 6 мес после ФДТ; е – общий вид через 12 мес после ФДТ.
Fig. 1. Cancer of the right retromolar region: а – tumor before PDT; б – leukoplakia of the right upper palate; с – 21st day after PDT; д – 6 months after PDT; е – 12 months after PDT.

Таким образом, по шкале P-POSSUM риск летальных осложнений при операционном вмешательстве достигал 40%.

Проведен междисциплинарный онкологический консилиум с участием хирургов, радиотерапевтов, химиотерапевтов и специалистов отделения фотодинамической терапии. С учетом длительно существующей иммуносупрессии, множественных очагов лейкоплакии, наличия воспалительных изменений слизистой полости рта, высокого риска развития осложнений при подведении радикальных доз лучевой терапии на фоне сопутствующей патологии принято решение о проведении курса ФДТ в самостоятельном варианте.

Пациенту была выполнена ФДТ с фотосенсибилизатором фотолон, который вводили внутривенно капельно в дозе 1,0 мг/кг массы тела. Для купирования болевого синдрома использованы препараты: растворы кеторолака 1,0 мл в/м, промедола 2% 1,0 мл в/м, реланиума 0,5% 2,0 мл в/м, дополнительно сделана местная анестезия раствором ропивакаина. Через 3 ч после введения фотосенсибилизатора была проведена ФДТ при следующих параметрах: источник лазерного света аппарат «Латус 2» (662 нм), дистанционное облучение новообразования при плотности мощности 0,31 Вт/см², плотность световой энергии составила 300 Дж/см², количество полей – 1, время процедуры – 16 мин. После ФДТ отмечены начальные признаки геморрагического некроза, отечность. К 10-м суткам сформировался геморрагический струп в виде фибриновой пленки, к 14-м суткам – краевое отторжение некротических тканей, к 21-м суткам – активная эпителизация (рис 1с).

Пациент был выписан из стационара на 3-и сутки после ФДТ.

Эпителизация раневого дефекта происходила в амбулаторных условиях, использовались препараты, обладающие противовоспалительными и репаративными свойствами, полное заживление с хорошим функциональным и косметическим эффектом отмечено через 8 нед.

При контрольном осмотре через 6 мес после лечения диагностированы новые очаги лейкоплакии

небольших размеров до 10 мм (рис. 1d) и выполнен повторный курс ФДТ.

В настоящее время (12 мес от начала лечения) пациент находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессии заболевания (рис. 1е) с сохраненным соматическим статусом (ECOG 0).

Клиническое наблюдение 2

В клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба обратилась пациентка А. 1932 г.р., с жалобами на образование в области слизистой щеки справа.

При клиническом осмотре на слизистой правой щеки в задних отделах определена опухоль эрозивно-язвенного характера роста, с нечеткими, неровными краями, размером до 1,2 см (рис. 2а); регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Заключение гистологического исследования: умеренно дифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак. Для уточнения распространенности процесса, наличия регионарного и отдаленного метастазирования проведено инструментальное обследование. По данным МРТ в области слизистой щеки определен очаг повышенного накопления контрастного вещества, с нечеткими границами, максимальными видимыми размерами 12×8 мм, с глубиной инвазии до 6 мм; деструктивных изменений со стороны рядом расположенного участка тела нижней челюсти не отмечено. При УЗИ на слизистой правой щеки определено гипоехогенное образование с нечетким, неровным контуром, глубиной инвазии 4,7–5 мм. Увеличенных лимфатических узлов на шее, в над- и в подключичных областях не выявлено.

Установлен основной диагноз: рак слизистой щеки IIст. cT2N0M0. У пациентки имелся ряд сопутствующих заболеваний. Из кардиальной патологии пациентка страдала артериальной гипертензией II ст., риск 4, ишемической болезнью сердца с атеросклерозом аорты, клапанов сердца, коронарных артерий, нарушением кровообращения 2А, хронической сердечной недостаточностью, с функциональным классом 2 и сохраненной функцией выброса 67%. В анамнезе хирургическое лечение по поводу аневризмы брюш-

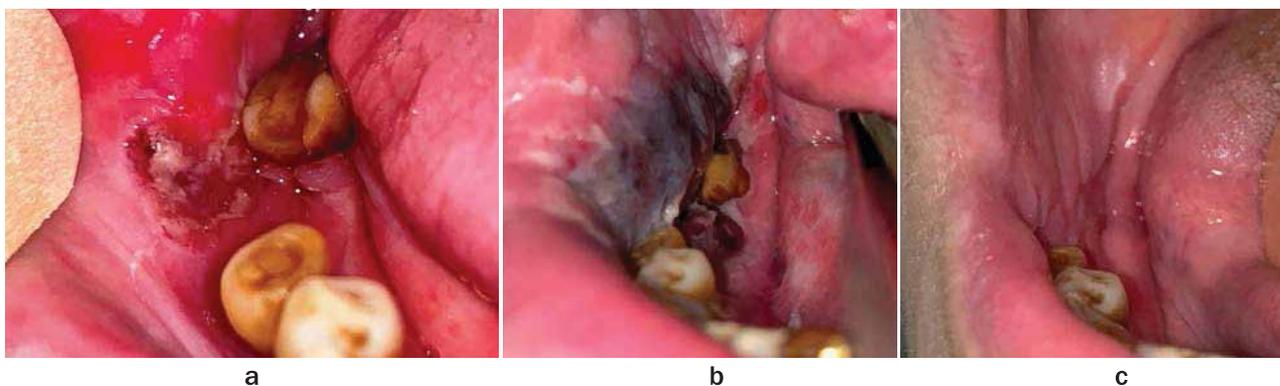


Рис. 2. Рак слизистой правой щеки: а – вид опухоли до ФДТ; б – общий вид зоны воздействия ФДТ на 3-и сутки; с – общий вид через 18 мес после ФДТ.

Fig. 2. Cancer of the mucous membrane of the right cheek: a – tumor before PDT; b – 3st day after PDT; c – 18 months after PDT

ной части аорты. Хроническая болезнь почек, 4 ст. при скорости клубочковой фильтрации 28 мл/мин. Варикозная болезнь нижних конечностей 3 ст.

Пациентка обсуждена на онкологическом консилиуме. Учитывая распространенность опухолевого процесса, выраженную сопутствующую патологию, возраст, объем предполагаемого хирургического вмешательства, в качестве альтернативной методики лечения предложено проведение ФДТ в самостоятельном варианте.

Пациентке была выполнена ФДТ с фотолоном, который вводили внутривенно капельно в дозе 1,0 мг/кг массы тела. Для купирования болевого синдрома использованы растворы препаратов: кеторолака 1,0 мл в/м, промедола 2% 1,0 мл в/м, реланиума 0,5% 2,0 мл в/м. Дополнительно сделана местная анестезия раствором ропивакаина.

ФДТ была проведена через 3 ч после введения фотолона при следующих параметрах: источник лазерного света аппарат «Латус 2» (662 нм), дистанционное облучение новообразования при плотности мощности 0,31 Вт/см², плотность световой энергии составила 300 Дж/см², количество полей – 1, время процедуры – 16 мин.

Пациентка выписана из стационара на 3-и сутки после ФДТ, местно отмечены признаки геморрагического некроза, отечность (рис. 2b).

На сроках наблюдения 18 мес признаков местного рецидива и метастазирования не выявлено (рис. 2с).

Обсуждение

В представленных клинических примерах ФДТ была выполнена пациентам из различных возрастных групп (43 и 89 лет, соответственно), у которых по данным клинико-инструментального обследования подтвержден cN0 статус регионарных лимфатических узлов и глубина инвазии первичного очага составила 4 и 6 мм, соответственно. ФДТ была выбрана как альтернативный вариант лечения, так как проведение хирургического вмешательства или ХЛТ было связано с риском развития тяжелых осложнений, вследствие наличия выраженной сопутствующей патологии.

Выполнение ФДТ не сопровождалось техническими трудностями (рис. 3), в обоих случаях было достаточно одного поля облучения для охвата опухолевого поражения слизистой полости рта и зон потенциального субклинического поражения (по 0,5 см от видимых границ опухоли). Не потребовалось длительного пребывания в стационаре, пациенты были выписаны на 3-е сутки после лечения.

Из нежелательных явлений отмечалась боль (grade 1 СТСАЕ) и отек (grade 1 СТСАЕ), купировавшиеся нестероидными противовоспалительными средствами и противоотечной терапией.

У обоих пациентов диагностирована полная резорбция первичного опухолевого очага (по RECIST 1.1) на фоне проведенного однократного курса ФДТ.



Рис. 3. Сеанс ФДТ
Fig. 3. PDT treatment

В первом клиническом случае был проведен повторный курс ФДТ в связи с сочетанной патологией слизистой оболочки полости рта – множественными очагами лейкоплакии, результатом которого была установлена полная регрессия всех очагов лейкоплакии. Период наблюдения (IQR) пациентов составил 12 и 18 мес, соответственно, без признаков рецидива и метастазов.

Заключение

Представленный клинический опыт демонстрирует возможности ФДТ как малоинвазивного, эффективно метода радикального лечения рака слизистой оболочки полости рта T1–T2. ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда может быть альтернативным вариантом лечения пожилых и соматически ослабленных пациентов, у которых выполнение обширных хирургических вмешательств и/или проведение агрессивной ХЛТ сопряжено с развитием серьезных осложнений. Особенно актуальным этот метод представляется при лечении сочетанной патологии слизистой полости рта, такой как новообразование и лейкоплакия слизистой. Однако для комплексной оценки эффективности лечения, частоты развития нежелательных явлений, выработки показаний и противопоказаний к ФДТ необходим анализ большего количества пациентов.

При ЗНО полости рта на определенных этапах лечения как с радикальной, так и с паллиативной целью возможно применение такой современной технологии как ФДТ, которая обладает выраженным противоопухолевым эффектом и отличается избирательностью поражения опухолевой ткани, отсутствием значимых местных и системных побочных эффектов и возможностью повторения курсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // Cancer of the Oral Cavity. – 2022. – Version 2.
2. Bernier J., Domenge C., Ozsahin M., Matuszewska K., Lefèbvre J.L., Greiner R.H., Giral J. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 350(19). – P. 1945-1952. doi: 10.1056/NEJMoa032641. PMID: 15128894.
3. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Saxman S.B. et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2012. – Vol. 84(5). – P. 1198-1205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008. Epub 2012 Jun 30. PMID: 22749632; PMCID: PMC3465463.
4. Bachaud J.M., Cohen-Jonathan E., Alzieu C., David J.M., Serrano E., Daly-Schweitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1996. – Vol. 36(5). – P. 999-1004. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00430-0. PMID: 8985019.
5. Wu Q., Mohan R., Morris M. et al. Simultaneous integrated boost intensitymodulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2003. – Vol. 56. – P. 573-585.
6. Панасейкин Ю.А., Севрюков Ф.Е., Исаев П.А., Васильков С.В., Дербуггов Д.Н., Семин Д.Ю., Медведев В.С., Полькин В.В., Каприн А.Д., Иванов С.А. Способ лечения начальных стадий рака полости рта // Патент №2713940 11.02.2020 Бюл.5.
7. Mazon J.J., Ardiet J.M., Haie-Meder C. et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas // *Radiother Oncol*. – 2009. – Vol. 91(2). – P. 150-156.
8. Ye W., Schmitt N.C. Pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck cancer: equally promising for Asian patients? // *Annals of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 7(S1). – P. 14.
9. Chow L.Q., Haddad R., Gupta S. et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker- unselected patients with recurrent and or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 3838-3845.
10. Hsu C., Lee S.H., Ejadi S. et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study // *J Clin Oncol*. – 2017. – Vol. 35. – P. 4050-4056.
11. Lebedev M.V., Abdullina Yu.A., Zakharova I.Yu. Specialized medical care for patients with malignant neoplasms of the maxillofacial area in the Penza region of Russia // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Vol. 10(3). – P. 23-31. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-3-23-31>.
12. Ibarra A.M.C., Cecatto R.B., Motta L.J., Dos Santos Franco A.L. et al. Photodynamic therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: narrative review focusing on photosensitizers // *Lasers Med Sci*. – 2022. – Vol. 37(3). – P. 1441-1470. doi: 10.1007/s10103-021-03462-3. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34855034
13. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Vol. 85(1). – P. 211-216. doi: 10.1134/S1070363215010399.
14. Lebedev M.V., Kerimova K.I. Optimization of provision of specialized medical care for patients with maxillofacial neoplasms in the Penza region of Russia // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Vol. 10(1). – P. 32-38. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-32-38.
15. Huang Z. A. Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy // *Technol. Cancer Res. Treat*. – 2005. – Vol. 4(3). – P. 283-293.
16. D'Cruz A., Wenig B., Iqbal A. et al.: Foscan-mediated photodynamic therapy in the palliative treatment of advanced head and neck cancer // Poster presentation Fifth International Congress on Head and Neck Oncology; San Francisco, USA. – 2000.
17. Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V., Isaev P.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Vol. 10(3). – P. 32-38.

REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *Cancer of the Oral Cavity*, 2022, Version 2.
2. Bernier J., Domenge C., Ozsahin M., Matuszewska K., Lefèbvre J.L., Greiner R.H., Giral J. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer, *N Engl J Med*, 2004, vol. 350(19), pp. 1945-1952. doi: 10.1056/NEJMoa032641. PMID: 15128894.
3. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Saxman S.B. et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, vol. 84(5), pp. 1198-1205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008. Epub 2012 Jun 30. PMID: 22749632; PMCID: PMC3465463.
4. Bachaud J.M., Cohen-Jonathan E., Alzieu C., David J.M., Serrano E., Daly-Schweitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, vol. 36(5), pp. 999-1004. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00430-0. PMID: 8985019.
5. Wu Q., Mohan R., Morris M. et al. Simultaneous integrated boost intensitymodulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, vol. 56, pp. 573-585.
6. Panaseykin Yu.A., Sevrukov F.E., Isaev P.A., Vasilkov S.V., Dербуггов D.N., Semin D.Yu., Medvedev V.S., Polkin V.V., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Method of treatment of the initial stages of oral cancer, 2003, *Patent No. 2713940 11.02.2020 Byul.5*.
7. Mazon J.J., Ardiet J.M., Haie-Meder C. et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 91(2). pp. 150-156.
8. Ye W., Schmitt N.C. Pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck cancer: equally promising for Asian patients? *Annals of Translational Medicine*, 2019, vol. 7(S1). – P. 14.
9. Chow L.Q., Haddad R., Gupta S. et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker- unselected patients with recurrent and or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort, *J Clin Oncol*, 2016, vol. 34, pp. 3838-3845.
10. Hsu C., Lee S.H., Ejadi S. et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study, *J Clin Oncol*, 2017, vol. 35, pp. 4050-4056.
11. Lebedev M.V., Abdullina Yu.A., Zakharova I.Yu. Specialized medical care for patients with malignant neoplasms of the maxillofacial area in the Penza region of Russia, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10(3), pp. 23-31. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-3-23-31>.
12. Ibarra A.M.C., Cecatto R.B., Motta L.J., Dos Santos Franco A.L. et al. Photodynamic therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: narrative review focusing on photosensitizers, *Lasers Med Sci*, 2022, vol. 37(3), pp. 1441-1470. doi: 10.1007/s10103-021-03462-3. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34855034.
13. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology, *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85(1), pp. 211-216. doi: 10.1134/S1070363215010399.
14. Lebedev M.V., Kerimova K.I. Optimization of provision of specialized medical care for patients with maxillofacial neoplasms in the Penza region of Russia, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10(1), pp. 32-38. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-32-38.
15. Huang Z. A. Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy, *Technol. Cancer Res. Treat*, 2005, vol. 4(3), pp. 283-293.
16. D'Cruz A., Wenig B., Iqbal A. et al.: Foscan-mediated photodynamic therapy in the palliative treatment of advanced head and neck cancer, *Poster presentation Fifth International Congress on Head and Neck Oncology; San Francisco, USA*, 2000.
17. Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V., Isaev P.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10(3), pp. 32-38.