

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н. Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Выжигина Белла Борисовна

**РЕГИОНАРНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА
ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Погребняков Игорь Владимирович

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Лечение местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта	12
1.2. Лечение местно-распространенного рака слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух	22
1.3. Лечение местно-распространенного рака гортани	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Дизайн исследования	36
2.2 Характеристика включенных в исследование пациентов.....	38
2.3 Позитронно-эмиссионная томография в диагностике и контроле лечения пациентов с раком органов головы и шеи	48
2.4 Характеристика больных, которым проведена лучевая терапия	49
2.5 Методы статистической обработки материала	52
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ АНГИОГРАФИЯ ПРИ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОНИФУЗИИ	54
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	62
4.1 Сравнение эффективности неoadьювантной регионарной внутриартериальной химиотерапии и индукционной системной химиотерапии	62
4.2 Сравнение клинического ответа после химиолучевого лечения в группах индукционной химиотерапии	73
4.2.1 Клинические случаи	79
4.3 Отдаленные результаты лечения.....	92
4.4 Осложнения	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	131
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак органов головы и шеи (ОГШ) является актуальной медико-социальной проблемой. Ежегодно в мире регистрируется свыше 800 тысяч впервые выявленных случаев злокачественных образований органов головы и шеи. В то же время было отмечено более 417 тысяч летальных исходов. [1]. В Российской Федерации в 2021 году было выявлено 20 тысяч случаев рака органов головы и шеи при среднегодовом темпе прироста заболеваемости около 2%. Смертность составила 13 тысяч человек. [2].

Рак органов головы и шеи - гетерогенная группа заболеваний, лечение которого напрямую связано со стадией. Несмотря на раннее появление клинической картины, больше, чем у половины пациентов диагностируется местно-распространенная форма заболевания. [3]. За 10 лет наблюдается тенденция к улучшению показателей 5-летней общей выживаемости при местно-распространенных формах заболевания: так, например, при раке миндалин показатель составил в 1996 году 48.6% и 73.0% к 2006 году, напротив, при раке полости рта - 42.9% и 49.8% соответственно. [4].

Преобладающим морфологическим вариантом является плоскоклеточный рак, реже аденокарцинома, мукоэпидермальный рак, аденокистозный рак или лимфома. [5, 6, 7].

Стандартами лечения остаются комбинированное и комплексное лечение с хирургическим вмешательством на первом этапе. Однако лечение должно обладать не только высокой эффективностью, но и учитывать возможность функционального восстановления и социальной адаптации пациента. [6, 8]. Этот подход в последние годы реализуется с помощью консервативного лечения, либо возможностями сложных реконструктивно-пластических операций.

Это привело к разработке химиолучевого лечения, которое позволяет достичь выраженного противоопухолевого эффекта и, в ряде случаев, избежать

оперативного вмешательства. Показатели выживаемости в сравнении с данной методикой лечения сопоставимы с таковыми при комбинированном лечении с использованием хирургического метода при некоторых локализациях. [9, 10, 11, 12].

Высокая частота тяжелой токсичности системной терапии определяет необходимость пересмотра подходов к лекарственному лечению. Проведение индукционной химиотерапии с последующей конкурентной химиолучевой терапией позволяет улучшить показатели 5 летней выживаемости, однако, 6% смертей был связан с непереносимой токсичностью лечения. Такие частые осложнения grade 3-4, как: нейтропения, которая может встречаться до 83% случаев, фебрильная нейтропения – до 12%, анемия – до 10%, дисфагия – до 10% могут существенно ограничивать возможности проведения системной химиотерапии. [13].

В настоящее время ведется поиск новых консервативных методик, которые могли бы улучшить выживаемость и качество жизни, снизить токсичность лечения, обеспечить возможность применения эффективного лечения, в том числе у пациентов с тяжелой соматической патологией.

Применение регионарной внутриартериальной химиотерапии (РВАХТ) при опухолях головы и шеи стало возможным благодаря выявлению четких ангиосомов, кровоснабжающих определенные органы и ткани. [14]. Современные возможности интервенционной радиологии позволяют выполнить суперселективную катетеризацию питающих опухоль сосудов и таким образом добиться высоких концентраций химиопрепарата в опухоли наряду с уменьшением системной токсичности.

Региональная внутриартериальная химиотерапия является перспективным методом лечения местно-распространенного рака органов головы и шеи, позволяющим воздействовать на опухоль с минимизацией системных побочных эффектов и сохранить функцию органа, а, следовательно, улучшить качество жизни пациентов.

Наш опыт, накопленный на базе НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина за 7 лет, позволяет предложить оптимальный индивидуальный подход в лечении различных локализаций местно-распространенного рака слизистой оболочки органов головы и шеи, дать оценку эффективности лечения, представить спектр нежелательных явлений и определить влияние различных прогностических факторов на выбор лечебной тактики.

Цель исследования

Улучшить результаты комплексного лечения больных с местно-распространенным раком органов головы и шеи с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии по показателям частоты объективного ответа.
2. Оценить эффективность химиолучевого лечения с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии по показателям частоты объективного ответа.
3. Определить факторы, оказывающие влияние на эффективность химиолучевого лечения с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии.
4. Оценить влияние характера артериального кровоснабжения анатомической области на эффективность иРВАХТ и на отдаленные показатели общей выживаемости.
5. Изучить отдаленные показатели общей и безрецидивной выживаемости в группе последовательного химиолучевого лечения с применением на индукционном этапе регионарной и системной химиотерапии, а также сравнить

их с результатами комбинированного лечения с хирургическим вмешательством на первом этапе.

6. Провести сравнительный анализ токсичности режимов лечения по показателям системных и местных нежелательных явлений.

Научная новизна

Выполнена оценка эффективности индукционной химиотерапии и комплексного лечения с применением регионарной химиотерапии при местно-распространенном раке органов головы и шеи. В том числе при различных локализациях рака органов головы и шеи. Впервые в исследовании проведен сравнительный анализ применения РВАХТ в рамках комплексного подхода к лечению. Оценены преимущества РВАХТ перед стандартной системной химиотерапией по показателям объективного ответа и уровню токсичности. А также проведен сравнительный анализ общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования в группах комплексного лечения с системной или регионарной химиотерапией и комбинированного подхода в лечении местно-распространенного рака органов головы и шеи.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость заключается в углубленном изучении особенностей противоопухолевого эффекта регионарной внутриартериальной химиотерапии при местно-распространенном раке органов головы и шеи. В работе расширены представления о роли анатомо-ангиографических особенностей кровоснабжения опухоли в формировании терапевтического ответа. Полученные научные результаты позволят повысить эффективность химиотерапевтического лечения в комбинации с лучевой терапией, снизить токсичность при сопоставимых онкологических результатах.

Практическая значимость работы заключается в обосновании эффективности и безопасности применения регионарной внутриартериальной химиотерапии в комплексном лечении больных с местно-распространенным раком органов головы и шеи. Результаты исследования позволяют рекомендовать использование регионарной внутриартериальной химиотерапии в качестве эффективной альтернативы системной химиотерапии с целью повышения частоты объективного ответа и снижения выраженности нежелательных явлений. Разработанные критерии отбора пациентов и алгоритм выбора лечебной тактики могут быть внедрены в клиническую практику специализированных онкологических учреждений.

Методология и методы исследования

Работа проведена как ретро-проспективное открытое контролируемое клиническое исследование в период с 2016 по 2024 гг. Был произведен набор трех групп пациентов с различными локализациями рака органов головы и шеи, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Всего в исследование было включено 229 пациентов, из которых в первую группу индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии (иРВАХТ) вошло 83 пациента, во вторую группу системной индукционной химиотерапии (исХТ) – 64 пациента. Третья группа включала в себя 82 пациента комбинированного лечения с хирургическим вмешательством на первом этапе.

На первом этапе в группе иРВАХТ проводилась индукционная химиотерапия по схеме: цисплатин в дозе 60 мг/м² в 1-й день (параллельно инфузия тиосульфата натрия) + доцетаксел в дозе 60 мг/м² внутриартериально в 1-й день + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно 2-5 день в виде 96-часовой инфузии с интервалом в 21 день. Пациентам в группе исХТ проводилась химиотерапия по той же схеме: цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день + доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день внутривенно + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут

внутривенно 1-4 дни в виде 96-часовой инфузии с интервалом в 21 день. В последующем, в группах консервативного лечения в зависимости от выраженности клинического ответа, проводилась лучевая либо химиолучевая терапия. В третьей группе комбинированного лечения на первом этапе было проведено хирургическое вмешательство и адъювантная лучевая или химиолучевая терапия.

Первичной конечной точкой исследования была частота объективного ответа после индукционной химиотерапии. Вторичными конечными точками исследования были общая и безрецидивная выживаемость, токсичность лечения.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программ IBM SPSS Statistics 27.0.1. и STATA/MP 17.0. Качественные данные сравнивали с использованием теста хи-квадрат, непараметрические с использованием теста Манна-Уитни. Выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier, различия оценивали при помощи теста log rank. Для изучения факторов, влияющих на показатели выживаемости, использовали Cox-регрессию.

Положения, выносимые на защиту

1. иРВАХТ демонстрирует высокую эффективность по количеству полных клинических ответов первичной опухоли в сравнении с исХТ после проведенной индукционной химиотерапии.

2. иРВАХТ демонстрирует высокую эффективность в отношении регионарных метастазов в сравнении с исХТ после проведенной индукционной химиотерапии.

3. иРВАХТ более эффективна в отношении рака слизистой оболочки полости рта в сравнении с исХТ.

4. иРВАХТ демонстрирует наибольшую эффективность при наличии одного изолированного артериального бассейна.

5. иРВАХТ демонстрирует высокую эффективность по количеству полных клинических ответов первичной опухоли в сравнении с исХТ после

проведенного химиолучевого лечения при всех локализациях опухолевого процесса.

6. иРВАХТ обладает значимо меньшим спектром токсичности при сравнении с исХТ.

7. иРВАХТ имеет сопоставимые результаты в сравнении с комбинированным лечением и комплексным с системной химиотерапией на первом этапе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки), направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов подтверждена достаточным количеством пациентов в группах, использованием современных методов сбора и анализа материала, методами многомерного статистического анализа. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и клинические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, результатами исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертации состоялась 21 ноября 2025 года на совместной научной конференции отделения опухолей головы и шеи, отделения абдоминальной онкологии № 4 (эндокринной хирургии), отделения опухолей костей и мягких тканей № 3 (реконструктивной и пластической хирургии), отдела лекарственного лечения, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова

отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, отделения рентгенооперационного блока НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Основные положения диссертации доложены на конференциях:

1. Московский онкологический форум, 15-17 июня 2023, Москва.
2. XXVII Российский онкологический конгресс, 14-16 ноября 2023, Москва.
3. Совместная конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), Онкологического центра №1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» «Опухоли головы и шеи», 25 мая 2024, Нижний Новгород.
4. V Международный форум «Инновационная онкология», 4-7 сентября 2024 года, Москва.
5. Научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы диагностики и лечения ЗНО органов головы и шеи», 1 марта 2025 года, Москва.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 2 печатные работы в изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Текст диссертационной работы представлен на 152 страницах. Структура диссертации состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. В структуру диссертации входят 22 таблицы и

55 рисунков. В списке литературы - 165 источников (9 — отечественных; 156 — зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Лечение местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта

По данным эпидемиологических исследований в мире рак слизистой оболочки полости рта занимает восьмое место среди злокачественных новообразований у мужчин и пятнадцатое место у женщин (соотношение мужчин и женщин 2:1) [1]. Карцинома полости рта имеет высокие показатели заболеваемости и смертности и в России, где среди всех злокачественных новообразований у мужчин занимает 11 место [2]. По данным GCO [15,16] к 2040 году заболеваемость раком полости рта вырастет примерно на 40%, сопровождаясь ростом смертности. Злокачественные образования слизистой оболочки полости рта в мире занимает 7 место по причине смерти мужчин в возрасте от 30 до 70 лет и 14-е среди женщин всех возрастов [1].

Основные факторы, способствующие развитию опухолей органов головы и шеи, включают потребление табака и алкоголя [17, 18]. Также отмечена корреляция между ранним началом курения и риском злокачественных опухолей головы и шеи [19, 20]. Среди других факторов значимы жевание бетеля [21], дефицит микроэлементов [22], хроническая травматизация [23], радиация и вирусы [24, 25, 26, 27, 28].

В фундаментальной статье о ключевых признаках опухолевых клеток Hallmarks of cancer: New Dimensions в 2022 году был выделен еще один признак к уже имевшимся – полиморфный микробиом. [29]. Исследования микробиома слизистой полости рта выявили воздействие плохой гигиены и дисбактериоза [30] на обострение и развитие новообразований [31, 32]. Канцерогенные бактерии и грибы могут провоцировать хроническое воспаление, создавая микроокружение, благоприятное для роста опухоли [33]. Мутации гена p53 и избыточная экспрессия EGFR также связаны с плоскоклеточным раком головы и шеи [34].

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта часто развивается на фоне доброкачественных изменений слизистой, объединенных под названием "потенциально злокачественные заболевания полости рта" (ПЗПР). До трети ПЗПР способны трансформироваться в плоскоклеточный рак [35]. Следовательно, ранняя диагностика является ключом к снижению смертности. Необходимо уделять этому особенное внимание, поскольку ПЗПР могут маскировать злокачественные изменения, что осложняет диагностику [36]. В России более 64% случаев рака слизистой полости рта выявляется на III-IV стадиях [3].

Ключевое значение в стадировании опухолей органов головы и шеи имеют методы лучевой визуализации, прежде всего ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющие оценить распространенность первичного очага и состояние регионарных лимфатических узлов [37, 38]. В последние годы всё более широко применяется позитронно-эмиссионная томография в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ). Морфологическое подтверждение данных, полученных по результатам вышеуказанных исследований, достигает 97–100%, что значительно повышает точность стадирования и планирования лечения. [39].

Местно-распространенный рак слизистой оболочки полости рта относится к опухолям T3/T4, N1-3. По статистике к моменту верификации диагноза и начала специального противоопухолевого лечения от 40 до 80% пациентов, в зависимости от локализации, имеют клинически определяемые метастазы в регионарных лимфатических узлах [40]. Частота скрытых метастазов при раке слизистой оболочки полости рта в регионарных лимфатических узлах составляет 25-50% при раке языка T2 и более 50% при раке языка T3-4 [41, 42, 43].

Стандартом лечения больных с опухолями головы и шеи является комбинированное лечение, включающее в себя хирургический этап с одномоментной реконструкцией, за которым часто следует адъювантная лучевая терапия (ЛТ) с химиотерапией (ХТ) или без нее в зависимости от наличия определенных морфологических факторов риска. Выбор реконструктивной

методики зависит от размеров и распространения опухоли, опыта хирурга и предпочтений пациента [44].

На протяжении длительного времени проводятся исследования, направленные на сравнение эффективности хирургического лечения и химиолучевой терапии с целью минимизации необходимости хирургического вмешательства. Однако проведение химиолучевой терапии на первом этапе остается весьма дискуссионной темой в сравнении с хирургическим лечением [45, 46, 47, 48].

В единственном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), опубликованном Soo et al. [46] и обновленном Iyer et al. [47], сравнивались хирургическое лечение с адъювантной лучевой терапией (ЛТ) и радикальная одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ). В исследование включили 119 пациентов с местно-распространенными (III/IV стадия) резектабельными злокачественными опухолями органов головы и шеи. При рандомизации пациентов учитывались локализация опухоли и статус лимфатических узлов. Из всех участников только 27% (32 пациента) имели опухоли слизистой оболочки полости рта. За средний период наблюдения в 13 лет у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта, которым была проведена операция, отмечено улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости (92% против 50%, $p = 0,05$). При этом не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) между хирургическим лечением с ЛТ и ХЛТ. Важно отметить, что исследование было преждевременно остановлено из-за низкого набора пациентов. Данные исследования указывают на преимущество хирургического лечения с адъювантной ЛТ в улучшении специфичной для заболевания выживаемости и безрецидивной выживаемости у пациентов с раком полости рта. Однако преждевременное завершение исследования ограничивает возможность получения более достоверных выводов, и требуется дальнейшее изучение для подтверждения этих данных.

В многоцентровом исследовании Gore et al. [48] ретроспективно сравнили 2 когорты пациентов, получавших хирургическое лечение + адъювантную ЛТ и одновременную ХЛТ. В группу комбинированного лечения было включено 13 пациентов с распространённостью первичной опухоли T4, а в группу ХЛТ 32 пациента. Показатели 3-летней общей выживаемости (ОВ) составили 86% для первой группы по сравнению с 33% для второй ($p < .001$), а 3-летняя ВБП — 87% и 35% ($P < 0,001$) соответственно. Уровень смертности у пациентов, получавших ХЛТ, был в 16,6 раз выше по сравнению с пациентами, проходившими хирургическое лечение с адъювантной ЛТ ($p < 0,001$). Частота остеорадионекроза в обеих группах оказалась одинаковой (12% и 13%, $P = 0,88$). Однако у пациентов, получавших ХЛТ, потребность в зондовом питании сохранялась дольше: более 30 дней у 30% пациентов по сравнению с 11% в группе хирургического лечения с ЛТ ($p = 0,017$). Исследование демонстрирует преимущество хирургического лечения с адъювантной ЛТ над одновременной ХЛТ в отношении общей и безрецидивной выживаемости при раке слизистой оболочки полости рта. Однако формирование сравнимых когорт на базе разных учреждений потенциально создает неоднородность, обусловленную различиями в диагностических алгоритмах, лечебной тактике и распределении стадий заболевания, что снижает степень обобщаемости полученных результатов.

С другой стороны, Tangthongkum et al. [49] ретроспективно показали, что ХЛТ сравнима с хирургическим вмешательством с адъювантной лучевой терапией/химиолучевой терапией у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта. В исследование были включены 189 пациентов (стадия III/IVa), из которых 128 пациентам была проведена операция с последующей адъювантной ЛТ/ХЛТ, а 61 - ХЛТ. Химиотерапия состояла из 2–3 циклов цисплатина или карбоплатина, назначаемых одновременно с дозой 66–70 Гр. в режиме стандартного фракционирования. Не было получено различий в 5-летней ОВ (33% против 24%, $P = 0,191$) и ВБП (27% против 25%). Частота остеорадионекроза, дисфагии и тяжелой ксеростомии была одинаковой. Несмотря на сопоставимые результаты, у пациентов в группе ХЛТ заболевание имело большую

распространенность (T4a) по сравнению с группой хирургического вмешательства и адъювантной терапии (83,6% против 57%, $P = 0,003$) и, как правило, пациенты в первой группе имели больше сопутствующих заболеваний.

С целью улучшения результатов лечения и повышения шансов на сохранение органа была предложена индукционная химиотерапия. Более того, ИХТ позволяет осуществлять так называемую “химиоселекцию” пациентов, то есть выявлять чувствительность опухоли к консервативным методам терапии и, таким образом, прогнозировать результаты лечения [50, 51].

В литературе представлен ряд работ, посвящённых анализу эффективности индукционной системной химиотерапии по схеме DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) при плоскоклеточном раке головы и шеи (ПРГШ). Данный режим продемонстрировал преимущество по показателям выживаемости по сравнению с альтернативными лекарственными комбинациями [52]. Вместе с тем, по данным большинства авторов, частота объективного ответа (ЧОО) после 2–3 курсов лечения, как правило, не превышала 30% [53, 54, 55, 56].

Например, Sadighi et al. [56] в небольшом пилотном исследовании с участием 24 операбельных пациентов с раком слизистой оболочки полости рта T3 или T4a, рандомизировали пациентов в группу либо хирургического вмешательства и адъювантной ЛТ, либо для ИХТ по схеме DCF с последующей операцией и адъювантной ЛТ. Индукционная химиотерапия была связана с лучшими показателями ВБП ($p = 0,014$) без преимуществ в ОВ. Не было никакой разницы в частоте сохранения органов, которая была первичной конечной точкой. Частота полных клинических ответов составила 16%. Токсичность препарата была приемлемой и не мешала последующему хирургическому лечению.

Также ИХТ ставит своей целью перевести потенциально пограничное или нерезектабельное состояние опухоли в технически резектабельное с микроскопически чистыми («негативными») краями резекции. Большинство исследований данного подхода представлено авторами из Индии.

Rudresha и соавторы [57] провели исследование с участием 119 пациентов с раком слизистой оболочки полости рта стадии T4b. Пациенты получали от двух

до трёх циклов ИХТ по схемам DCF или паклитаксел + карбоплатин, после чего оценивалась резектабельность опухолей. Операбельными признали около 19% пациентов, и большинству из них была выполнена резекция с достижением микроскопически чистых краев во всех случаях. После хирургического вмешательства пациенты прошли адьювантную ХЛТ. Те, у кого опухоль осталась нерезектабельной после ИХТ, получали индивидуальное лечение. Медиана ОВ оказалась значительно выше у пациентов, перенесших резекцию (19,7 месяца против 7,1 месяца, $P = 0,000$). При этом полного ответа (ПО) не достиг ни один пациент. Частичный клинический ответ (ЧО) наблюдался у 17,3% пациентов, а у большинства (58,6%) отмечалась стабилизация. Резектабельность до и после ИХТ проводилась междисциплинарной командой, но объективных критериев оценки не было установлено.

В другом исследовании Rudresha et al. [58] рассматривали 80 пациентов с нерезектабельными опухолями стадии T4a. Схема лечения была аналогичной предыдущему исследованию. Частота полного ответа составила 21,3%, а резектабельность после ИХТ достигала 23,8%. Как и ранее, медиана ОВ была выше у пациентов, перенесших резекцию и адьювантную ЛТ по сравнению с теми, кому резекция не проводилась (16,9 против 8,8 месяцев, $p = 0,000$). Нежелательные явления представлены гематологической токсичностью 3-4 степени в 21,3% случаев.

Данные о токсичности основного режима системной химиотерапии DCF показывают высокий уровень нежелательных явлений. В частности, гематологические осложнения включают нейтропению 3-4 степени, которая может встречаться у 75% пациентов, фебрильную нейтропению - у 5,2-18,8% и вторичную инфекцию - у 6,9%. Анемия 3-4 степени наблюдается у 9,2% пациентов, а тяжелая тромбоцитопения — у 5,2%. Среди негематологических осложнений 3-4 степени отмечены алоpecia у 11,6%, тошнота и рвота у 14%. Диарея 1-2 степени возникает у 34% пациентов, а тяжелая профузная диарея 3-4 степени — у 7%. Из-за токсичности 3-4 степени 24% пациентов временно приостанавливают ХТ, а 6,2% могут завершить запланированный курс. Летальные

исходы во время специфического лечения могут достигать от 2,3 до 6% [58, 59, 60].

Нельзя не упомянуть об осложнениях после проведения ЛТ, которые включают оральный/глочный мукозит, лучевой эпителиит, дисгевзию, ксеростомию, фиброз и невропатию слизистой оболочки полости рта [61]. Серьезным отдаленным осложнением ЛТ при опухолях головы и шеи является остеорадионекроз (ОРН) нижней челюсти, частота которого составляет от 4 до 20% [62, 63, 64]. В тяжелых случаях ОРН требует хирургического вмешательства, включая кюретаж или сегментарную резекцию нижней челюсти. В исследовании Studer G. et al. [64] указано, что при облучении более 60 Гр риск ОРН особенно возрастает после краевой резекции челюсти ($p < 0.0001$), что подтверждают и данные Chen JA et al. [63].

Постоянно ведется поиск новых терапевтических подходов для лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). Одним из таких методов стала индукционная регионарная внутриартериальная химиотерапия (РВАХТ), при которой частота полного ответа может варьироваться от 35,3% до 91% [65, 66, 67]. Эффективность РВАХТ сопоставима или превосходит стандартную системную химиотерапию [68, 69]. Такой результат достигается благодаря высокоинтенсивному введению цитостатиков непосредственно в артерии, кровоснабжающие опухолевую ткань, что увеличивает концентрацию препарата в опухоли и снижает риск повреждения здоровых тканей.

Практика внутриартериального введения препаратов началась еще в 1908 году, когда доказали безопасность гепарина, антибиотиков и спазмолитиков в артериальном русле. В 1950-х годах команда Klopp et al. [70] применила азотистый иприт (первый химиотерапевтический агент) через плечевую артерию для лечения лимфомы и солидных опухолей головы и шеи. В этом исследовании использовались полиэтиленовые трубки для проведения катетера от плечевой артерии к артерии, питающей опухоль. На основе экспериментов с животными было показано, что азотистый иприт эффективен в дозах, недостижимых при

внутривенном введении. Однако имелись серьезные ограничения: отсутствие тропности азотистого иприта к ПРГШ и риск тяжелой экстравазации свели её практическую пользу к минимуму.

Первое сравнительное исследование РВАХТ и лучевой терапии (ЛТ) было проведено в 1965 году в Институте Густава-Русси. Комбинированное лечение показало значительное преимущество: регресс опухоли был достигнут в 40% случаев, по сравнению с 10% при применении только ЛТ. Средняя выживаемость в группе, получавшей только ЛТ, составила 6 месяцев, тогда как в группе комбинированной терапии — 9 месяцев [71].

С февраля 1978 года по январь 1984 года в онкологическом центре Вильжюифа, Франция, провели многоцентровое исследование, в котором сравнили хирургическое лечение и индукционную регионарную химиотерапию. Развитие фармацевтической промышленности к 1978 году позволило использовать более широкий спектр препаратов, таких как метотрексат, 5-фторурацил, блеомицин, митомицин-С и цисплатин. Последний оказался наиболее эффективным для лечения опухолей головы и шеи. В схему включалось внутривенное введение тиосульфата натрия для нейтрализации токсичности цисплатина [72, 73].

В основу РВАХТ лег ранее изученный принцип противоопухолевого лечения: для максимального увеличения шансов на излечение следует проводить лечение в максимально возможной дозе и с максимально возможной частотой, обусловленной развитием токсичности. В 1992 году Robbins K.T. et al. [74] разработали протокол RADPLAT, предполагающий еженедельное введение цисплатина (150 мг/м^2) в течение четырех недель с одновременной ЛТ. В период с 1993 по 1998 год данный протокол применили на 213 пациентах с опухолями III-IV стадий, из которых 10,3% были с опухолями слизистой полости рта. Пятилетняя ОВ составила 38,8%, а 5-л ВВП — 53,6%. У 3% пациентов возникли неврологические осложнения, связанные с движением катетера по сосудистому руслу. Более ранние исследования РВАХТ выявили различные технические проблемы, связанные с размещением инфузионных катетеров в сосудах,

питающих опухоль, включая инфекцию и тромбоз постоянных инфузионных систем. Однако достижения в области визуализации и интервенционных технологий позволили усовершенствовать микрокатетеризацию сосудов, питающих опухоль, для безопасного и точного введения препаратов в нескольких циклах химиотерапии [75].

Методика проведения РВАХТ включает в себя несколько основных этапов. После проведения диагностической ангиографии, цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА) и плоскодетекторная компьютерная томография (ПДКТ) определяются доминантные источники кровоснабжения и индивидуальные особенности сосудистой анатомии. Далее производится введение химиопрепаратов в высоких концентрациях в питающие сосуды. Для доставки химиотерапевтического агента внутриартериально в литературе описано три подхода:

1) Пункция поверхностной височной артерии (ПВА) с последующим ретроградным проведением микрокатетера в область таргетных артериальных бассейнов. Это технически простая и легкая в выполнении манипуляция, тем не менее имеется риск экстравазации [75, 76, 77].

2) Бедренный доступ по Сельдингеру. Катетер под рентгеноскопическим контролем устанавливается в устье наружной сонной артерии, что позволяет точно идентифицировать питающие опухоль сосуды, проводить простую и безопасную катетеризацию с помощью современных катетерных систем, выполнять одновременную катетеризацию нескольких питающих сосудов, и, главное, осуществлять введение противоопухолевого препарата в опухоль. Однако неврологические осложнения, связанные с катетером, возникают у 1–8% пациентов, связанные как с нейротоксичностью, так и с тромбоэмболическими явлениями [75, 78, 89].

3) Комбинированный метод – сочетание первого и второго метода.

С теоретической точки зрения, несколько факторов способствуют к проведению РВАХТ при опухолях верхних отделов пищеварительного тракта:

1) Специфические ангиосомы. В зоне головы и шеи имеются артериальные бассейны, кровоснабжающие определенные области тканей и органы. Было выделено не менее 13 ангиосом. Это позволяет добиваться суперселективной регионарной перфузии химиопрепарата в капиллярной сети и тканях злокачественной опухоли [14, 80, 81, 82, 83].

2) Редкое отдаленное метастазирование: от 8 до 25% при различных локализациях первичного опухолевого очага. [84, 85].

3) Объемное поражение в первичном очаге (≥ 30 см³) [86].

На основе предыдущих исследований были начаты работы по изучению интраартериального введения комбинаций препаратов. В проспективном исследовании T. Furusaka et al. [87], включившем 45 пациентов с раком языка стадий T2–T4b и N0–N3, применение индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии с введением доцетаксела и цисплатина (60 мг/м²) в 1-й день в сочетании с 96-часовой системной инфузией 5-фторурацила (750 мг/м²/сут со 2-го по 5-й дни) обеспечило 100% ЧОО (полный ответ — 95,6%), пятилетнюю общую выживаемость 89,8% и органосохраняющую выживаемость 80,7% при преимущественно местных воспалительных реакциях как основных проявлениях токсичности.

Кровоснабжение опухолевого очага имеет критическое значение для проведения РВАХТ. Основное кровоснабжение органов слизистой оболочки полости рта осуществляется из проксимальных отделов наружной сонной артерии, которая снабжает значительную часть лица и шеи. При этом наблюдается вариабельность в ответвлениях отхождения ветвей от наружной сонной артерии, выявляемая при ангиографии. Для полости рта доминирующими источниками кровоснабжения, которые обнаруживаются на ангиографии, являются язычная и лицевая артерии [81, 82, 88].

В двух исследованиях, проведенных Mitsudo et al. [77] и Mukai Y. et al. [89], 118 пациентов с раком языка и 84 пациента с опухолями слизистой оболочки альвеолярного края нижней и отростка верхней челюстей прошли курс конкурентной лучевой терапии в сочетании с ежедневным внутриартериальным

введением цисплатина (5 мг/м²) и еженедельным введением доцетаксела (10 мг/м²) на протяжении шести недель. В случае распространения опухоли за среднюю линию устанавливали катетер в контралатеральную язычную или лицевую артерию. При поражении слизистой дна полости рта и внешних мышц языка одновременно устанавливали катетеры в обе артерии. Частота полных клинических ответов составила 90–95,8%. Трехлетняя ОВ составила 81,5% в первом исследовании и 78,8% во втором, причем у пациентов с инвазией в кортикальную пластинку кости прогноз был значительно хуже [90]. Показатели трехлетней ВВП составили 80,3% и 77,2% соответственно.

В другом исследовании, проведенном S. Minamiyama et al. [91], приняли участие 42 пациента с клиническим статусом N0. Целью работы было изучение влияния регионарной химиотерапии на развитие скрытых метастазов в шейных лимфатических узлах. Во всех случаях (100%) был достигнут полный ответ опухоли на лечение. В период наблюдения в 11,9% случаев наблюдалось развитие метастазов в лимфатических узлах ипсилатеральной стороны. Авторы предполагают, что внутриартериальный доступ увеличивает концентрацию химиопрепаратов в лимфатических узлах уровней I-IIА и способствует их распространению по лимфатическим путям.

Подводя итоги всего вышесказанного, РВАХТ в плане химиолучевого лечения больных с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта демонстрирует высокую эффективность с точки зрения частоты общих ответов на лечение, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования сопоставимую с результатами комбинированного лечения с операцией на 1-ом этапе.

1.2. Лечение местно-распространенного рака слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух

Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух являются группой редких патологических процессов и составляют менее 3% всех

новообразований головы и шеи в мире с частотой 0,556 на 100 000 человек в год [92, 93]. В России диагностируется около 600 случаев в год [2]. Злокачественные опухоли данной локализации могут иметь различные морфологические формы, однако превалирует плоскоклеточный рак (50-80% случаев), реже выявляются злокачественные опухоли из малых слюнных желез, синоназальная недифференцированная карцинома, а также меланома слизистой оболочки полости носа [94, 95].

В этиологии новообразований полости носа и придаточных пазух курение и воздействие промышленных реагентов существенно повышают риски развития злокачественных опухолей. В патогенезе плоскоклеточного рака синоназального тракта изучают мутации в генах KRAS, EGFR, VEGFR и TP53, ассоциированные с ухудшением прогноза [96, 97, 98]. Например, наличие мутации TP53 и гиперэкспрессии в гене p53 выявляются в 77% случаев и связаны с более низкой 3-летней ОВ (43,8% против 84,1%) [99, 100]. Напротив, выявление ВПЧ-инфекции при плоскоклеточном раке полости носа и пазух является благоприятным фактором, как и при раке ротоглотки. Гиперэкспрессия p16 на опухолевых клетках отмечается у 31% пациентов с плоскоклеточным раком, что связано с улучшением 3-летней выживаемость (74,6% против 56,1% при HPV-негативных опухолях) [101, 102].

Развитие инвертированной синоназальной папилломы (ИСП), доброкачественной опухоли, связано с 5–15% случаев плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух. Udager и соавт. [103] выявили клональную связь между ИСП и этим видом рака, обнаружив идентичные мутации EGFR. Мутации в 20 экзоне гена EGFR отмечены у 88% случаев ИСП и у 77% случаев плоскоклеточного рака.

Важной проблемой является поздняя выявляемость опухолевого процесса - более 70% пациентов обращаются за лечением с местно-распространенной формой заболевания [3]. Ранние симптомы неспецифичны: ринорея, заложенность носа, носовые кровотечения и боль в пазухах. Симптомы местно-распространенного заболевания зависят от локализации опухоли и включают

птоз, экзофтальм, anosмию, головную боль, краниальную нейропатию, а также диплопию и парестезию лица при поражении кавернозного синуса или парестезии и тризм при вовлечении средней черепной ямки [104, 105, 106, 107].

Наиболее распространенными локализациями плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух является верхнечелюстная пазуха (60%), за которой следуют полость носа (25%) и решетчатые пазухи (15%) [108, 109].

Стандартом лечения местно-распространенного рака полости носа и придаточных пазух является комбинированное и комплексное лечение с хирургическим вмешательством на первом этапе. Это обосновано низкой частотой регионарных и отдалённых метастазов при плоскоклеточном раке данной локализации, который преимущественно имеет локальное течение. Регионарные метастазы выявляются у 9,1% пациентов при первичном обследовании, а отдалённые — лишь у 1,9%. Однако при опухолях стадии T4 частота регионарных метастазов возрастает до 21,9% [110, 111, 112].

Хирургическое вмешательство зачастую требует обширной краниофациальной резекции с реконструктивно-пластическим этапом, а также может включать экзентерацию орбиты и резекцию верхней челюсти, что значительно снижает качество жизни [113]. Пятилетняя ОВ составляет 50–60% для всех стадий, и от 17 до 40% для IV стадии по данным разных исследований [114, 115, 116, 117]. Что касается отдаленных результатов химиолучевого лечения при местно – распространенном опухолевом процессе, по данным различных авторов, уровень общей 5 летней выживаемости составляет 41 – 50 % [114, 118].

Большое ретроспективное исследование Jafari et al. [114], включающее 7808 пациентов, подчёркивает важность достижения R0-резекции при хирургическом лечении рака слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух. У 31,1% пациентов, перенёсших операцию, наблюдался R1-результат, что было связано с существенно худшим прогнозом, особенно на поздних стадиях. Медиана общей выживаемости при R0-резекции составила 90,5 месяцев, тогда как при нерадикальном объёме операции — всего 38,4 месяца. Достижение чистых краёв

резекции (R0) оказывает значительное влияние на прогноз, особенно в поздних стадиях. В другом исследовании O. Guntinas-Lichius et al. [115], включавшем 229 пациентов с преобладанием III–IV стадий, 5-летняя общая выживаемость составила 41%, а безрецидивная — 34%. Исследование выявило независимые прогностические факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования вне зависимости от типа лечения: статус M ($p < 0,001$), стадия ($p < 0,001$), классификация T ($p = 0,001$), статус N ($p = 0,002$), инфильтрация крылонёбной ямки ($p = 0,02$), основания черепа ($p = 0,021$) и глазниц ($p = 0,041$).

Данные о неоадьювантной химиолучевой терапии при плоскоклеточном раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух скудны. Robin et al. [119] провели большой ретроспективный многофакторный анализ 11 160 пациентов с синоназальным раком с использованием национальной базы данных по раку (National Cancer Data Base) и обнаружили, что у тех, кто получил неоадьювантное лечение, была более высокая вероятность достижения R0 при хирургическом лечении и, следовательно, улучшение общей выживаемости. Но в эту группу также входили пациенты, которые получили любую форму неоадьювантного лечения (включая химиотерапию или только радиотерапию). Другое ретроспективное исследование Fernstrom et al. [120] показало, что неоадьювантная химиолучевая терапия может применяться с целью сокращения объемов опухоли для последующего хирургического лечения, но не улучшает общую выживаемость. Однако необходимы проспективные клинические исследования, изучающие точную роль и пользу неоадьювантной химиолучевой терапии.

За последнее десятилетие опубликованы многочисленные исследования, посвященные консервативному органосохранному лечению с прицелом на индукционную химиотерапию [117, 121, 122, 123, 124, 125, 126].

В онкологическом центре MD Anderson Cancer Center было проведено ретроспективное исследование с участием 123 пациентов с местно-распространённым раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух [125]. В среднем, все пациенты прошли три курса ИХТ на основе препаратов

платины: 88,6% получали платиносодержащие препараты с таксанами (в 31% случаев по схеме DCF) или без них, остальные — платиновый дуплет без таксанов. Полный ответ отмечен лишь у 5% пациентов. ЧО был достигнут у 56,9% пациентов, стабилизация — у 26,0%, тогда как у 17,0% наблюдалось прогрессирование. Двухлетняя ОВ оказалась выше среди пациентов с объективным ответом на терапию или стабилизацией заболевания по сравнению с прогрессированием (68,2% против 33,3%; $p = 0.028$). Двухлетняя ВБП составила 75,6% у пациентов с ЧОО и стабилизацией, тогда как среди пациентов с прогрессированием — 39,6% ($p = 0.021$). Существенным является также то, что до лечения у 66,7% пациентов была орбитальная инвазия, и лишь 18,3% потребовалась экзентерация. Сходные результаты были получены в исследовании, проведенном в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П. А. Герцена [124], где частота ЧОО составила 71%, с ПО — 14%. Эти данные подтверждают, что объективный ответ на индукционную химиотерапию способствует улучшению общей выживаемости и увеличивает вероятность органосохранного лечения.

Клинический ответ опухоли на проведение ИХТ может служить прогностическим фактором общей и безрецидивной выживаемости, что подтверждено рядом исследований [117, 123, 127]. В исследовании Turri-Zanoni M. [127] у пациентов, продемонстрировавших объективный ответ на неoadьювантную химиотерапию, 5-летняя ОВ составила (93.8% и 17.8%, $p < .0001$) и ВБП (72.1% и 15%, $p < .0001$). Прогрессирование опухоли во время лечения является неблагоприятным прогностическим фактором по сравнению с частичным ответом или стабилизацией. Следовательно, достижение объективного ответа может привести к улучшению выживаемости пациентов. Таким образом, требуется внедрение альтернативных методов, нацеленных на увеличение числа полных ответов на лечение. Примером является регионарное введение химиотерапевтических агентов, которое позволяет достичь 100% объективного ответа. В исследованиях по изучению РВАХТ был достигнут 100% объективный

ответ, по данным Ashida H. et al. [128] и Kaneko T. et al. [129], в основном, за счет полных ответов - 70% и 83,8% соответственно.

В настоящее время с развитием интервенционных технологий широко используются варианты химиолучевого лечения с внутриартериальным введением химиопрепаратов. В ряде исследований сообщалось, что результаты этого органосохранного подхода не уступают результатам комбинированного лечения [89, 130, 131].

РВАХТ начали использовать в Японии в 1960-начале 1980х годов для лечения злокачественных опухолей верхнечелюстной пазухи, на долю которых приходилось около 30% всех случаев рака верхних отделов пищеварительного тракта в то время. Общая выживаемость пациентов с раком слизистой оболочки придаточных пазух в 1960-х годах составляла 30-40%. Поэтому потребовалась новая стратегия для того, что в то время было актуальной проблемой. Более того, рак верхнечелюстной пазухи особенно подходит для внутриартериальной химиотерапии, поскольку кровоснабжение, как правило, происходит из дистальных отделов наружной сонной артерии - такие как верхнечелюстная артерия, крыловидно-нёбная артерия, а также, в ряде случаев, глазная из бассейна внутренней сонной артерии [86].

В 1970 году Sato et al. [132] в Токийском университете разработали тримодальный терапевтический подход, включающий длительную артериальную инфузию 5-ФУ, сопутствующую лучевую терапию и кюретаж антрального отдела полости носа, завершаемый органосохранной операцией. Сразу после инфузии 5-ФУ проводилась лучевая терапия в дозе 70 Гр. Начиная с 1968 года, дозу облучения постепенно снижали из-за радиационно-индуцированных проблем со зрением, отека и некроза мягких тканей после терапии. В период с 1972 по 1974 год доза облучения составляла 20 Гр / 10 фракций, а пятилетняя ОВ достигала 50%. Тем не менее, другие учреждения не смогли воспроизвести результаты Sato и его коллег из-за технических трудностей, связанных с миграцией катетера.

В 2013 году группа авторов во главе с Nishino [133], которые продолжили изучение метода, предложенного Sato et al., провели ретроспективное

исследование с участием 97 пациентов. Лечение включало ЛТ 20 Гр + внутриартериальную инфузию 5-фторурацила с последующим минимально инвазивным хирургическим вмешательством. Результаты 5 и 10 летней ОВ составили 76 и 70% соответственно. При этом, всем пациентам у кого изначально имелась инвазия в орбиту, удалось сохранить орган. Нежелательные явления включали тризм (5%), двоение в глазах (5%), образование свищей (3%) и катаракту (3%). Эти осложнения могут быть связаны как с интервенционным вмешательством, так и быть следствием комбинированного лечения. В ранее освещенном исследовании Turri-Zanoni M. [127] системной неoadьювантной химиотерапии, авторы перечисляют самые частые причины нарушения зрения после проведенного комплексного лечения: энтофтальм, диплопия, развитие катаракты.

В исследовании Ashida H. et al. [128] уделялось внимание прогнозированию вовлечения глазной артерии при раке верхнечелюстной пазухи с использованием КТ и МРТ с внутривенным контрастированием, дополненным диагностической ангиографией. Инвазию подтверждали два интервенционных радиолога на основе ангиограмм внутренней и наружной сонных артерий, а также при наличии дефекта контрастирования на КТ. В исследование вошли 20 пациентов с раком верхнечелюстной пазухи (Т3, Т4а и Т4b), получивших лечение по протоколу RADPLAT. Пациентов разделили на группы по признаку вовлечения орбиты. На основе снимков и ангиограмм авторы пришли к выводу, что распространение опухоли в решетчатую пазуху может указывать на поражение глазной артерии.

Еще одной опцией регионарной химиотерапии является химиоэмболизация сосудов, питающих опухоль. Эта методика позволяет целенаправленно блокировать сосуды, питающие опухоль, одновременно доставляя химиопрепараты непосредственно к поражённой области. Кроме того, реканализация артерий способствует более эффективной обработки опухолевого очага [5, 75, 134, 135, 136].

Подводя итог вышеизложенному, показатели общей и безрецидивной 2-летней выживаемости при комбинированном лечении, включающем системную

индукционную химиотерапию местно-распространённого рака слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, составляют 61% и 70% [125, 127]. У пациентов с нерезектабельными опухолями прогноз заведомо хуже: 2-летняя ОВ 41% при системной химиотерапии [121] и 50% при внутриартериальной химиотерапии [137]. Применение внутриартериальной индукционной химиотерапии на первом этапе консервативного лечения пациентов с данным заболеванием обеспечивает 2-летнюю общую и безрецидивную выживаемость на уровне 75,5% и 63% соответственно [129], а также позволяет поддерживать эти показатели на уровне 5-летней ОВ - 67,9% и ВБП - 65,8% [132].

Проведение регионарной индукционной внутриартериальной химиотерапии у пациентов с местно-распространённым раком полости носа и придаточных пазух позволяет добиться выраженного объективного ответа опухоли на лечение с оптимальными онкологическими результатами и в большинстве случаев сохранить пораженный орган.

1.3. Лечение местно-распространённого рака гортани

По данным глобальной статистики GLOBOCAN за 2022 год при оценке заболеваемости и смертности в 185 странах кумулятивный риск заболеваемости рака гортани в мире среди женщин составил – 0,05 (в РФ – 0,04), среди мужского населения – 0,4 (в РФ – 0,73). Кумулятивный риск смертности от рака гортани в мире среди женщин – 0,03 (в РФ – 0,02), среди мужского населения – 0,23 (в РФ – 0,42). [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения за 2021 год рак гортани занимает 13 место (2,2%), где выше располагаются рак слизистых оболочек пищевода (2,3%) и рак полости рта (2,4%). В сравнении с другими представленными локализациями опухолей головы и шеи, в Российской Федерации рак гортани чаще других выявляется в локализованных стадиях. Тем не менее, местно-распространённые формы заболевания встречаются чаще, чем в половине случаев - 58%: III стадия – 32,9%, IV стадия – 25,1%. [2, 3].

В этиологии плоскоклеточного рака гортани ведется активное изучение различных прогностических маркеров. Широко изучены такие иммуногистохимические мишени как Ki-67, p53, бета-катенин и E-кадгерин. Наличие p53 связано с риском прогрессирования, низкой выживаемостью и метастазами в шейных лимфатических узлах. Низкий уровень E-кадгерина ассоциируется с низкой дифференцировкой опухоли [138, 139, 140, 141]. Новые прогностические мутации, выявленные с помощью секвенирования РНК, включают SLC35C1, HOXB7 и TEDC2. Мутация SLC35C1 связана с плохим прогнозом. HOXB7 может являться онкогеном при раке гортани. Метилирование TEDC2, связанное с употреблением алкоголя, ассоциируется с подавлением пролиферации и миграции в клеточной линии рака. Эти мутации могут стать новыми терапевтическими мишенями и биомаркерами [18, 142, 143, 144, 145].

Плоскоклеточный рак гортани выявляется в 96-98% случаев, в остальном морфологический профиль представлен аденокистозным раком и саркомами гортани [146].

Рак гортани характеризуется более благоприятным течением по сравнению с другими опухолями головы и шеи [45]. В масштабном исследовании, проведенном D. Pulte и соавт. [4], была оценена 5-летняя общая выживаемость в 20 и 21 веках, и выявлено, что значительных изменений у пациентов с раком гортани не наблюдается: 64,9% и 66,8% соответственно. При выборе лечения важно найти баланс между надёжностью результата и качеством жизни. Исторически золотым стандартом для запущенных опухолей гортани являлась ларингэктомия. Впервые на ежегодной конференции ASCO в 1982 году в Сент-Луисе была представлена методика консервативного лечения рака гортани, что привело к появлению ряда крупных рандомизированных исследований, изменивших парадигму лечения местно-распространённого рака гортани [9, 10, 11, 147, 148].

Консервативные методы лечения, такие как лучевая терапия, химиолучевая терапия, индукционная химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия и органосохраняющая хирургия, все чаще используются для сохранения гортани.

ИХТ ставит перед собой несколько целей: первое – улучшить локальный контроль заболевания; второе – повысить чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии, синхронизируя цикл клеточного деления опухолевых клеток; третье – дать пациенту время для принятия осознанного решения о следующем этапе лечения [149, 150].

В крупном РКИ RTOG 91-11 [9] авторы опубликовали долгосрочные результаты консервативного лечения пациентов с местно-распространенным раком гортани. За 10,8 лет авторы оценили результаты лечения трех групп пациентов: ЛТ, ХЛТ и ИХТ+ХЛТ. ИХТ позволила значительно улучшить показатели локального контроля по сравнению с одной лишь ЛТ [HR] 0,75; 95% ДИ от 0,59 до 0,95; $p = 0.02$, следовательно, вдвое больше пациентов были подвергнуты ларингэктомии после ЛТ. Сохранение органа тоже была значимо лучше в группе ИХТ [HR] 0,58; 95% ДИ, 0,37–0,89; $p = 0.005$. Цифры сохранения гортани за 5 и 10 лет составили 44,1% и 28,9%. Что касается отдаленных результатов, 5 и 10 - летняя общая выживаемость в группе индукционной химиотерапии составили 58,1% и 38,8% соответственно. Выживаемость без прогрессирования в этой группе за 5 и 10 лет составили 37,7% и 20,4% соответственно. Говоря о органосохранных методиках, риск ларингэктомии также сопоставим с возможной дисфункцией гортани после проведенного консервативного лечения. Так, у 3-9% наблюдалось нарушение речи, 4-13% отмечали дисфагию I-II степеней. Кумулятивная системная поздняя токсичность 3–5 степени составила 30,6% и была одинаковой во всех группах.

Во французском исследовании Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC) 2000-01 [151] проводилось сравнение ИХТ по схеме DCF с режимом PF (цисплатин и 5-фторурацил), за которым следовала лучевая терапия, у пациентов с местно-распространённым раком гортани или гортаноглотки. Предварительные данные продемонстрировали более высокие показатели сохранения гортани при использовании индукционного режима DCF, а также более выраженный клинический ответ при применении трёхкомпонентной химиотерапии (80% против 59% для PF; $p = .002$). Исходя из этих результатов,

индукционный DCF был признан стандартным методом лечения европейскими исследователями.

Недостатком вышеизложенных исследований является отсутствие контрольной группы со стандартом хирургического лечения. В «Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России в период с 2009 по 2018 год было проведено ретроспективное исследование с участием 148 пациентов [152]. Результаты оказались сопоставимыми между группами, однако, у пациентов, получавших консервативное лечение, наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости. Авторы также оценили предиктивные факторы риска: инвазия в хрящи гортани ($p < 0,0001$ и $p = 0,0001$), щитовидную железу ($p = 0,0244$ и $p = 0,0039$), метастазы в шейные лимфатические узлы N2/3 ($p = 0,0029$ и $p = 0,0432$), а также распространение в гортаноглотку ($p = 0,0545$ и $p = 0,0450$) были связаны с более низкими показателями ОБ и ВБП.

В настоящее время активно продолжается поиск новых и эффективных стратегий лечения местно-распространённого рака гортани. ХЛТ с регионарным введением цисплатина (RADPLAT) продемонстрировал хорошие результаты, особенно для пациентов с местно - распространённым раком гортани [86, 153, 154, 155].

Ранее мы освещали, что инвазия в хрящи гортани, соответственно распространенность T4, является ухудшающим предиктором выживаемости пациентов с раком гортани. Samant и соавт. [154] оспорили, по их мнению, субъективную позицию. В ретроспективное исследование было включено 135 пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи, 45 из которых имели клинически и рентгенологически подтвержденную инвазию в кортикальную пластинку кости либо хрящи гортани, у остальных пациентов инвазии выявлено не было. Все пациенты проходили лечение по протоколу RADPLAT. Частота полных ответов на проведенное лечение у пациентов не отличалась (66,7% против 71,1%; $p = 0.71$). Справедливо было отмечено выраженная тенденция к более высоким показателям ответа в случаях инвазии хрящи гортани (81,2%), чем в

случаях инвазии кортикальной пластинкой кости (58,6%) ($p = 0.15$). Исследователи сделали вывод, что при ХЛТ с внутриартериальной химиотерапией инвазия в хрящи или кости не должна ограничивать выбор тактики лечения.

В исследовании Т. Оно et al [155], опубликованном в 2019 году с включением 49 пациентов, удалось достичь высоких показателей 5-летней выживаемости местно-распространенного рака гортани - 82,6% с применением протокола RADPLAT. Безрецидивная выживаемость составила 88,1%. Локальный контроль за 5 лет в исследовании составил 83,3%, где большинству больным удалось избежать ларингэктомии (79,4%). Авторами была учтена выживаемость без ларинго-эзофагальной дисфункции, которая составила 77,1%. В 2022 году авторы опубликовали статью по изучению модифицированного протокола RADPLAT с более низкими дозами цисплатина, где подтвердили полученные результаты [156]. Такой важный фактор, как частота объективного ответа в этом и следующем исследовании составили 98-100%, в основном за счет полных ответов 71-98% [157].

В исследовании протокола RADPLAT Yokoyama et.al. [157] выделили сложную группу больных с опухолью надскладочного отделом гортани и получили не менее высокие результаты. Так, 3-летняя ОВ пациентов со злокачественными опухолями складочным и надскладочным отделом гортани составили 87,5% и 80% соответственно. Цифры ВВП в двух группах различались 68,8% и 44% $p = 0,019$. Среди 40 пациентов, включённых в исследование, было зарегистрировано два случая хондронекроза гортани (5%), что, по мнению авторов, вероятно обусловлено высокой дозой нагрузкой и локальной концентрацией цисплатина при внутриартериальном введении.

В главе по лечению местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта были изложены осложнения системной ИХТ по схеме DCF, ХТ с внутриартериальной доставкой препаратов обладает меньшим спектром токсичности, но их не лишена. В одном из РКИ выявлено, что нефротоксичность выше grade 2 встречалась чаще при системной ИХТ (9%) по сравнению с

внутриартериальной ИХТ (1%) ($p \leq .0001$) [158]. В предыдущих исследованиях по внутриартериальной химиотерапии случаев нефропатии grade 3-4 не зарегистрировано [72, 77, 86, 87, 155]. Для нейтрализации цисплатина во многих исследованиях РВАХТ применяют антидот — тиосульфат натрия, который вводится интраартериально после цисплатина в дозах от 2 г до 25 г, в зависимости от протокола.

При внутриартериальной химиотерапии тяжёлая токсичность grade >3 отмечается у 10,6–25% пациентов. В ретроспективном обзоре Gemmete [159] с участием 105 пациентов, прошедших 385 циклов RADPLAT, зафиксирован 41 случай токсичности 3–4 степени. В сравнении с системной ИХТ, где гематологическая токсичность проявляется чаще (нейтропения 3–4 степени встречается у 83% пациентов, а фебрильная нейтропения — у 5,2–18,8%), при внутриартериальной терапии нейтропения возникает реже, в 16–25,3% случаев. Кроме того, тяжёлая тошнота и рвота 3–4 степени после системной ИХТ отмечаются у 14% пациентов, тогда как при внутриартериальной их частота составляет лишь 4–4,8% [13, 58, 59, 60, 77, 86, 89, 91, 153, 155, 160, 161]. Основные нежелательные явления при внутриартериальной химиотерапии включают мукозиты (66,7% - 92,9%), а также тромбоэмболические и неврологические осложнения, которые встречаются у 1–8% пациентов [86, 61]. Повторная катетеризация может привести к осложнениям в области паха, и в 2% потребовалась операция бедренно-бедренное шунтирование вследствие окклюзии наружной подвздошной артерии [159]. Эти показатели сопоставимы с показателями, полученными после диагностических ангиографических процедур. [5, 75, 162].

В исследовании, где в качестве первичной конечной точки оценивалось качество жизни после ларингэктомии, было отмечено, что пациенты сталкивались с речевыми нарушениями, а также жаловались на кашель и дисфагию после проведенного лечения [163]. Также 79% из 1511 пациентов отметили ухудшение сексуальной жизни после ларингэктомии [164]. В сравнении РВАХТ и стандартного комбинированного лечения, было выявлено значительное

улучшение качества жизни пациентов в группе РВАХТ по результатам опросника (UWQoL). W. Kobayashi и соавт. отметили, что показатели по внешнему виду ($p < 0,05$), речи ($p < 0,05$) и подвижности плечевого пояса ($p < 0,05$) были значительно лучше в группе РВАХТ по сравнению с группой хирургического лечения [165].

Анализ научных данных свидетельствует о том, что вопрос эффективного лечения местно-распространенных опухолей головы и шеи остаётся нерешённым, что подчёркивает актуальность дальнейших изысканий. Целенаправленная доставка химиопрепаратов непосредственно в опухолевый очаг демонстрирует многообещающие результаты, однако для обеспечения безопасности и повышения эффективности терапии необходимо углублённое изучение данного метода. Проведение данного исследования необходимо для оптимизации тактики лечения местно-распространённого рака головы и шеи, разработка стандартов проведения РВАХТ и формирование оптимального, поэтапного алгоритма лечения пациентов с различными локализациями опухолей головы и шеи являются важными задачами, которые могут расширить спектр доступных терапевтических возможностей и повысить качество онкологической помощи. Таким образом, регионарная внутриартериальная химиотерапия при местно-распространённом раке головы и шеи является перспективным направлением в онкологии, требующим дальнейших исследований и внедрения в клиническую практику. Включение РВАХТ в комплексное лечение может расширить спектр доступных терапевтических опций.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа основывается на ретро- и проспективном открытом контролируемом клиническом исследовании с включением 229 пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи. Все пациенты проходили лечение и наблюдались в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России» с 2016 по 2024 гг.

Пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от тактики лечения. Решение о выборе метода лечения было принято на междисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта, рентгенхирурга и радиотерапевта. В ходе консилиума учитывались распространение опухоли, сопутствующие заболевания, функциональное состояние, риски, связанные с анестезией и предпочтения пациента. В исследование вошло две группы консервативного лечения: иРВАХТ (n=83) и системная индукционная химиотерапия с последующим ХЛТ (n=64). Третья группа включала в себя пациентов, получивших комбинированное лечение с хирургическим вмешательством на первом этапе (n=82).

Проспективные сведения о пациентах были получены из участия в междисциплинарном консилиуме, анализа истории болезни, при выполнении совместно с врачом по рентгенэндоваскулярной диагностики и лечению, интервенционной-радиологической процедуры, консультировании пациентов в период лечения и диспансерном наблюдении. Ретроспективные данные получены из медицинской документации: истории болезни, амбулаторных карт, гистологических заключений.

Критерии включения в исследование

1. Возраст от 18 лет до 85.
2. Пациенты с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, полости носа и придаточных пазух, гортани.

3. Отсутствие отдаленных метастазов по результатам комплексного исследования (M0).
4. Функциональный статус не менее 70% (по Karnofsky) или не менее 3 (по шкале ECOG)
5. Стадией заболевания сT2-T4a, пациенты с T4b были включены в подгруппу пациентов слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, N0-N2 (по TNM AJCC 8).
6. Отсутствие беременности или периода лактации.

Согласно разработанному дизайну исследования (Рисунок 1), пациентам в первой группе индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии (иРВАХТ) проводилось от 1 до 4х курсов ИХТ (в среднем 2,61, медиана 3). Схема химиотерапии: цисплатин в дозе 60 мг/м² в 1-й день (параллельно производилась инфузия тиосульфата натрия) + доцетаксел в дозе 60 мг/м² внутриартериально в 1-й день + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно 2-5 день в виде 96-часовой инфузии с интервалом в 21 день. Далее, в зависимости от выраженности клинического ответа, проводилась лучевая либо химиолучевая терапия с или без внутриартериальной радиомодификацией препаратами платины.

Пациентам в группе индукционной системной химиотерапии (исХТ) было проведено 1-3 курсов химиотерапии (в среднем 2,69, медиана 3). Схема химиотерапии: цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день + доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно 1-4 дни в виде 96-часовой инфузии с интервалом в 21 день. В последующем, в зависимости от выраженности клинического ответа, проводилась лучевая либо химиолучевая терапия.

В третьей группе комбинированного лечения на первом этапе было проведено хирургическое вмешательство. Решение о проведении лучевой терапии либо ХЛТ определялось по результату гистологического заключения операционного материала.



Рисунок 1 – Дизайн исследования и группы пациентов

2.2 Характеристика включенных в исследование пациентов

Медиана времени наблюдения за всеми пациентами составила 27,45 месяцев (95% ДИ 24,47 – 28,53): в группе иРВАХТ 25,53 мес. (95% ДИ 21,03 – 29,17), в группе исХТ 27,45 мес. (95% ДИ 24,47 – 29,53) и в группе комбинированного лечения 37,70 мес. (95% ДИ 31,20 – 43,67). Характеристики возраста, пола, статуса по ECOG и Карновскому представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов в группах по возрасту, полу, статуса по ECOG и Карновскому

Характеристика	иРВАХТ, n (%)	исХТ, n (%)	Хирургия, n (%)
Возраст (лет)	58 [45-63]	62 [56-68]	58 [52-64]
Старше 65 лет	15 (18,1)	24 (37,5)	19 (23,2)

Пол			
Женский	31 (37,3)	17 (26,6)	16 (19,5)
Мужской	52 (62,7)	47 (73,4)	66 (80,5)
ECOG			
ECOG 0	4 (4,8)	-	5 (6,1)
ECOG 1	76 (91,6)	55 (85,9)	70 (85,4)
ECOG 2	3 (3,6)	6 (9,4)	7 (8,5)
ECOG 3	-	3 (4,7)	-
Статус по Карновскому			
1. Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе (80-100)	83 (100)	56 (87,5)	78 (95,1)
2. Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного (50-70)	-	8 (12,5)	4 (4,9)

В группе иРВАХТ 53 пациента (62,7%), включенных в исследование, были мужского пола, 31 (37,3%) - женского. Средний возраст составил 54,39 года, медиана возраста - 58 лет, межквартильный диапазон 18 лет. Из них 15 (18,1%) пациентов старше 65 лет, возраст самого молодого пациента составил 20 лет, а самого старшего — 74 года. Большинство пациентов имели статус ECOG 0-1, индекс Карновского составлял 80-100. У 3 пациентов (3,6%) ранее были

установлены следующие диагнозы ПМЗО: рак молочной железы, рак мочевого пузыря и рак щитовидной железы. У одного (1,2%) — выявлен рак предстательной железы после лечения.

В группе исХТ было 47 (73,4%) пациентов мужского пола и 17 (26,6%) женского. Средний возраст составил 60,36 лет, медиана 62 года, межквартильный диапазон - 13 лет. Из них 24 (37,5%) пациента старше 65 лет, самому молодому было 32 года, самому старшему — 75 лет. Статус ECOG 1 был у 55 (85,9%) пациентов, ECOG 2 у 6 (9,4%), ECOG 3 у трех (4,7%) пациентов; индекс Карновского 50-70 был у 8 (12,5%) больных. У 4-х (6,3%) пациентов в анамнезе отмечены следующие случаи ПММЗО: рак кожи, рак ободочной кишки и два случая рака ротоглотки. У одного (1,6%) выявлен рак верхнегрудного отдела пищевода — в ходе динамического наблюдения после лечения.

В группу хирургического лечения было включено 66 (80,5%) мужчин и 16 (19,5%) женщин. Средний возраст составил 58,13 лет, медиана 58 лет, межквартильный диапазон - 12 лет. Возраст старше 65 лет был у 19 (23,2%) пациентов. Возраст участников варьировался от 33 до 80 лет. Статус ECOG 1 был у 70 (85,4%) пациентов, ECOG 2 у 7 (8,5%). Индекс по Карновскому 1 имели 78 (95,1%) пациентов, и только у 4-х (4,9%) — статус 2.

В сопоставлении групп было выявлено, что наибольший разброс возрастов наблюдался в группе иРВАХТ. При сравнении трех групп выявлены различия по критерию возраста, $p = 0,009$. С поправкой на множественные сравнения, в группе исХТ пациенты были старше, чем в группе иРВАХТ $p = 0,003$, с хирургической группой значения возраста не отличались $p = 0,081$. Значения между группами иРВАХТ и хирургии не различались $p = 0,124$ (Рисунок 2). Было представлено равное количество пациентов в возрасте старше 65 лет в трех группах, $p = 0,712$.

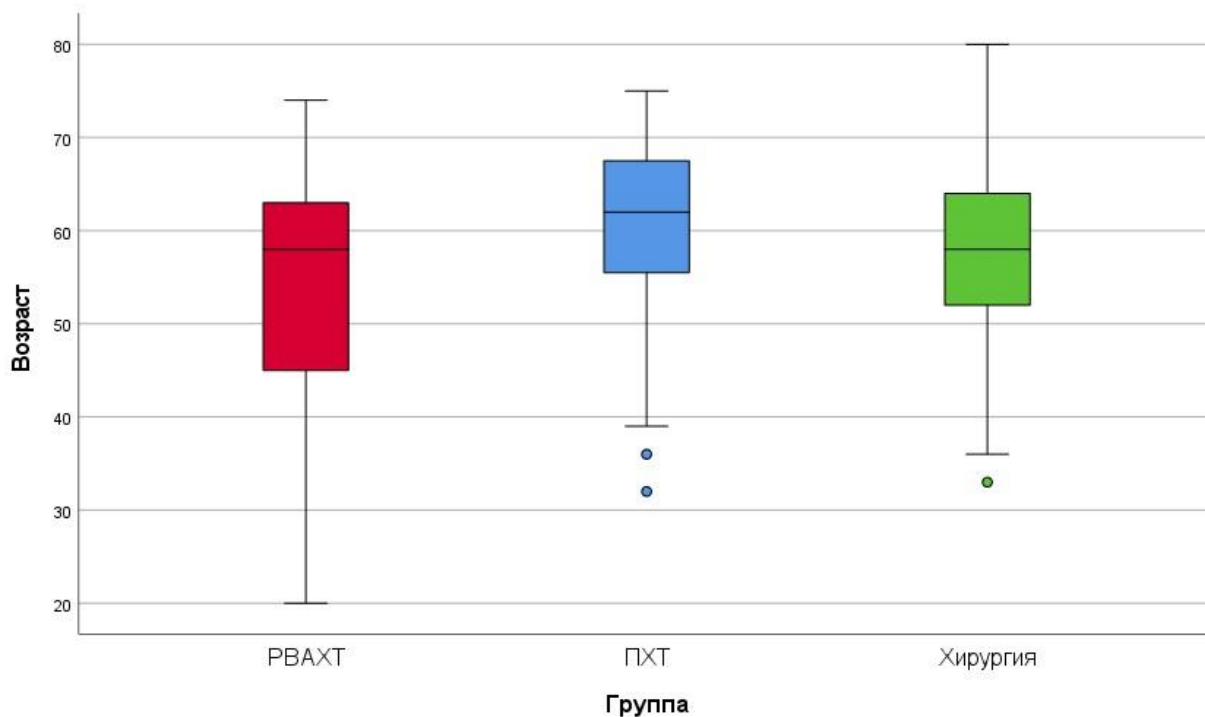


Рисунок 2 – Распределение по возрасту в группах

Характеристики пациентов по полу, статусу ECOG и статусу по Карновскому не различались.

Нами были оценены наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний у всех пациентов в таблице 2. По количеству сопутствующих заболеваний группы не различались. Характер сопутствующей патологии представлен в таблице 3.

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания

		иРВАХТ		исХТ		Хирургия	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сопутствующие заболевания	Нет	58	69,9	39	60,9	44	53,7
	Есть	25	30,1	25	39,1	38	46,3

Превалирующими сопутствующими заболеваниями у участников исследования являлись различные сердечно-сосудистые заболевания, которые были диагностированы у 38,5% пациентов в группе иРВАХТ, у 37,5% в группе

исХТ и у 40,2% в группе комбинированного лечения, с хирургическим вмешательством на первом этапе. В группе иРВАХТ был один пациент (1,2%) с пересаженной почкой. В группе исХТ у пяти (7,8%) пациентов отмечалась хроническая болезнь почек (ХБП) 1-2 стадии, что в одном случае потребовало редукции доз химиопрепаратов. Инфекционные сопутствующие заболевания, включая гепатит В и ВИЧ, были выявлены в группе хирургического лечения.

Таблица 3 – Характер сопутствующих заболеваний

	иРВАХТ		исХТ		Хирургия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Почечная недостаточность	1	1,2	5	7,8	2	2,4
Кардиоваскулярные заболевания	32	38,5	24	37,5	33	40,2
ОНМК	1	1,2	-	-	5	6,1
Язва/Эрозивный гастрит	6	7,2	1	1,6	5	6,1
Гепатит Б	-	-	-	-	2	2,4
ВИЧ	-	-	-	-	1	1,2

В исследование были включены пациенты со следующими локализациями: слизистая оболочка полости носа и придаточных пазух, слизистая оболочка полости рта и гортани (Таблица 4). Группы были сопоставимы по локализации опухолевого процесса, однако в группе иРВАХТ дополнительно было включено 10 пациентов с раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух с распространенностью Т4b.

Таблица 4 – Распределение больных по локализации злокачественных опухолей органов головы и шеи в группах

	иРВАХТ		исХТ		Хирургия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Полость носа и придаточные пазухи	29	34,9	7	10,9	10	12,2
Полость рта	23	27,7	32	50	39	47,6
Гортань	31	37,3	25	39,1	33	40,2

Согласно дизайну исследования, подавляющее количество пациентов имело III-IVa стадию заболевания (Таблица 5). Число пациентов со II стадией заболевания было относительно небольшим: в группу иРВАХТ было включено 11 (13,3%) пациентов, в группу исХТ вошёл только один (1,6%) пациент, а в группу хирургического лечения было включено 3 (3,7%) пациента. В исследуемых группах количество пациентов с III стадией заболевания составило: 32 (38,6%) в иРВАХТ, 28 (43,8%) в исХТ и 34 (41,5%) в хирургической группе. С IVa стадией было включено 30 (36,1%) пациентов в группу иРВАХТ, 35 (54,7%) пациентов в группу исХТ и 45 (54,9%) пациентов в хирургической группе. Стадия IVb представлена только в группе иРВАХТ, где 10 пациентов составляли 12% от группы. Стадии III и VIa обладают более сбалансированным распределением пациентов в каждой группе лечения.

Таблица 5 – Распределение больных в зависимости от стадии заболевания

	иРВАХТ		исХТ		Хирургия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
II	11	13,3	1	1,6	3	3,7
III	32	38,6	28	43,8	34	41,5

VIa	30	36,1	35	54,7	45	54,9
IVb	10	12,0	-	-	-	-

Оценка распространенности первичного очага производилась согласно классификации TNM 8 – го пересмотра. Опухоль соответствовала критерию T2 в группе иРВАХТ у 12 (14.5%) пациентов, в группе исХТ у 4-х (6,3%) больных, а в группе хирургического лечения у 7 (8,5%) пациентов. Распространенность T3 в группах была следующая: иРВАХТ 36 (43,4%) пациентов, исХТ 34 (53,1%) и в группе хирургического лечения 42 (51,2%). При T4a пациенты также распределены примерно поровну между группами иРВАХТ 25 (30,1%), исХТ 26 (40,6%) и хирургического лечения 33 (40,2%). Распространенность T4b представлена только в группе иРВАХТ: 10 (12%) пациентов из 29 и включает исключительно пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение больных в зависимости от распространенности первичной опухоли

	иРВАХТ		исХТ		Хирургия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
T2	12	14,5	4	6,3	7	8,5
T3	36	43,4	34	53,1	42	51,2
T4a	25	30,1	26	40,6	33	40,2
T4b	10	12,0	-	-	-	-

Количество пациентов с клинически выявленными метастазами в регионарных лимфатических узлах (N+) составило 24 (28,9%) пациента в группе иРВАХТ, 25 (39,1%) пациентов в группе исХТ и 41 (50%) в хирургической группе (Таблица 7). В группах иРВАХТ и исХТ преимущественно включались пациенты с N0 в сравнении с группой хирургического лечения. Это обусловлено тем, что

значительное поражение регионарных лимфатических узлов является относительным противопоказанием для применения иРВАХТ. Между группами иРВАХТ и исХТ статистических различий не выявлено. Распространённости N1-N2 были сопоставимы. Преобладающее большинство регионарных метастазов было выявлено у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта: в группе иРВАХТ у 13 (54,2%), исХТ у 13 (52%) и в хирургической группе у 26 (63,4%) пациентов.

Таблица 7 – Распределение больных в зависимости от степени поражения регионарных лимфатических узлов

	иРВАХТ		исХТ		Хирургия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
N0	59	71,1	39	60,9	41	50,0
N1	12	14,5	10	15,6	22	26,8
N2a	2	2,4	3	4,7	-	-
N2b	8	9,6	5	7,8	13	15,9
N2c	2	2,4	7	10,9	6	7,3
Всего пациентов с N+	24	28,9	25	39,1	41	50

У пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта имелись следующие локализации первичной опухоли (Таблица 8). У большинства пациентов злокачественное образование локализовалось в области слизистой оболочки языка: 13 (56,5%) в группе иРВАХТ, 12 (37,5%) в группе исХТ и 21 (53,8%) в группе хирургического лечения. Также были представлены пациенты с опухолями слизистой оболочки дна полости рта: 4 (17,4%) в группе иРВАХТ, 11 (34,4%) в группе исХТ и 10 (25,6%) в группе хирургии. В тоже время, другие локализации опухолей в полости рта были представлены неоднородно в различных группах. В группе иРВАХТ отсутствовали пациенты с опухолями в области альвеолярного края нижней челюсти и щеки, что связано со

сложностями регионарного введения химиопрепаратов в эту область. В то же время не было представлено опухолей губы и твердого неба в группах контроля.

Таблица 8 – Распределение больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта в группах

	иРВАХТ		исХТ		Хирургия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Язык	13	56,5	12	37,5	21	53,8
Щека	-	-	2	6,3	1	2,6
Альвеолярный край нижней челюсти	-	-	7	21,9	7	17,9
Ретромолярная область	2	8,7	-	-	-	-
Дно полости рта	4	17,4	11	34,4	10	25,6
Губа	2	8,7	-	-	-	-
Твердое небо	2	8,7	-	-	-	-

В группе злокачественных образований слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух инвазия опухоли в орбиту встречалась чаще всего в группе хирургического лечения 8 (80%), далее в группе исХТ 4 (57,1%) и в РВАХТ 11 (37,9%). Нарушения зрения, такие как птоз и экзофтальм, были более многочисленные в группе хирургии 9 (90%), далее в группе исХТ 5 (71,4%) и в группе иРВАХТ 12 (41,4%).

У пациентов со злокачественными образованиями гортани критически важным является инвазия в хрящи гортани, что и определяет стадию заболевания. Распространение в хрящи гортани чаще всего встречалось в группе хирургического лечения у 11 (33,3%) пациентов, затем в группе исХТ у 7 (28%) пациентов и у 2х (6,5%) пациентов в группе иРВАХТ.

Для проведения иРВАХТ важным является оценка инвазии опухоли в кортикальную пластинку кости и распространение опухоли за среднюю линию. В

группе иРВАХТ данный показатель был отмечен в 55,8% и 37,3% соответственно (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение больных в группах в зависимости от наличия инвазии опухоли в кортикальную пластинку опухоли и распространения за среднюю линию

	иРВАХТ		исХТ		Хирургия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Инвазия в кортикальную пластинку кости	29	55,8	13	33,3	18	36,0
Распространение опухоли за среднюю линию	52	62,7	34	53,1	35	42,7

В исследование были включены пациенты с различными морфологическими вариантами опухоли. В группе иРВАХТ преобладал плоскоклеточный рак — 71 случай (85,5%), тогда как аденокистозный рак диагностирован у 12 пациентов (14,5%), преимущественно локализован в слизистой оболочке полости носа и придаточных пазух (9 случаев; 10,8%). В группе хирургического лечения аденокистозная форма была верифицирована у 2 пациентов (2,4%) - с поражением слизистой оболочки полости носа, придаточных пазух и полости рта. (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение больных в группах в зависимости от морфологического варианта злокачественных опухолей

	иРВАХТ		исХТ		Хирургия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аденокистозный	12	14,5	-	-	2	2,4
Плоскоклеточный	71	85,5	64	100	80	97,6

2.3 Позитронно-эмиссионная томография в диагностике и контроле лечения пациентов с раком органов головы и шеи

В дополнение к рутинным методам диагностики, таким как компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастным усилением, фиброларингоскопия и ультразвуковое исследование, было принято решение о внедрении метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием двух радиофармпрепаратов. В исследовании применялись: ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) и радиофармпрепарат, селективно накапливающийся в опухолях плоскоклеточной природы, — меченый тирозин. Целью внедрения ПЭТ с двумя контрастными агентами стало повышение точности контроля эффективности лечения и улучшение динамического наблюдения за пациентами. Данный подход приобретает особую значимость при опухолях трудновизуализируемых локализаций, в частности при злокачественных новообразованиях слизистой оболочки полости носа, придаточных пазух и гортани. В раннем послехимиолучевом периоде у таких пациентов нередко наблюдаются выраженные воспалительные изменения, что затрудняет дифференциальную диагностику между остаточными опухолевыми тканями и посттерапевтическими реакциями при использовании только КТ. В таких случаях метод ПЭТ, благодаря способности радиофармпрепаратов избирательно накапливаться в опухолевой ткани, может существенно повысить диагностическую точность и снизить риск как гипердиагностики, так и пропуска рецидива.

ПЭТ-КТ выполнялась на трёх ключевых этапах лечения: до начала терапии, после завершения иРВАХТ и после всего лечения через 20-24 недели. Исследование было проведено 26 из 83 пациентам не менее чем на одном из указанных этапов. Перед исследованием пациенты соблюдали стандартные условия подготовки: голодание в течение не менее 6 часов, контроль уровня глюкозы крови и креатинина. Метаболическая активность оценивалась по значению максимального стандартного коэффициента накопления (SUV_{max}). До начала лечения SUV_{max} в области первичного опухолевого очага варьировал от

6,04 до 50, в регионарных лимфатических узлах — от 1,97 до 20,87. После курса индукционной иРВАХТ наблюдалось снижение SUV_{max} в опухоли до диапазона 2,85–31,6, а в лимфатических узлах — до 1,96–18,02. По завершении всего лечения SUV_{max} первичного очага составил от 2,04 до 19, а в лимфоузлах — от 0 до 8, что свидетельствует о положительной динамике в ответ на проводимую терапию у большинства пациентов. Клинические случаи, иллюстрирующие значимость ПЭТ-КТ диагностики приведены в разделе 4.2.1.

На основании предварительных наблюдений в рамках небольшой клинической выборки была продемонстрирована перспективность и клиническая эффективность использования данной методики. В настоящее время продолжается набор пациентов для расширения выборки и получения статистически достоверных данных, необходимых для верификации полученных результатов и последующей интеграции ПЭТ с двумя радиофармпрепаратами в стандартные диагностические алгоритмы.

2.4 Характеристика больных, которым проведена лучевая терапия

В группе иРВАХТ лучевая терапия была проведена и оценена у 79 (95,2%) пациентов. Из них 34 (41%) пациента получили только лучевую терапию, а 45 (54,2%) пациентов прошли курс с радиомодификацией препаратами платины. В частности, 28 (33,7%) пациентов получали цисплатин внутриаартериально: из них 13 (44,8%) прошли один курс, 9 (31,1%) — два курса, и 7 (24,1%) — три курса. В группе исХТ лучевая терапия была проведена и оценена у 60 (93,8%) пациентов, из которых 35 (54,7%) пациентов получали только ЛТ, а 25 (39,1%) пациентов — с радиомодификацией. В группе хирургического лечения ЛТ была назначена 77 пациентам (93,9%), из которых 48 (58,5%) прошли только ЛТ, а 29 (35,4%) — с радиомодификацией препаратами платины.

Лучевая терапия не проводилась 4 (4,8%) пациентам в группе иРВАХТ, 4 (6,3%) пациентам в группе исХТ и 5 (6,1%) пациентам в группе хирургического лечения. В группе иРВАХТ ЛТ не была проведена из-за отказа самих пациентов.

В группе исХТ ЛТ не проводилась по следующим причинам: один пациент умер от нежелательных эффектов химиотерапии, один — от синхронного рака ободочной кишки, один пациент не завершил курс из-за прогрессирования заболевания, и один — вследствие перенесенного ОНМК после химиотерапии. В группе хирургического лечения основной причиной невыполнения ЛТ стало рестадирирование опухоли после хирургического вмешательства: у четверых пациентов была выполнена ларингэктомия, и один пациент был прооперирован по поводу рака слизистой оболочки дна полости рта.

Средняя суммарная очаговая доза (СОД) на первичный опухолевый очаг составила $68,06 \pm 1,6$ Гр в группе иРВАХТ, $65,7 \pm 4,8$ Гр в группе исХТ и $67,7 \pm 0,5$ Гр в группе хирургического лечения. Максимальная СОД для всех групп достигала 70 Гр. Сравнение СОД между группами показало, что статистически достоверно максимальные дозы ЛТ на первичный очаг чаще назначались при консервативном лечении, как представлено на рисунке 3.

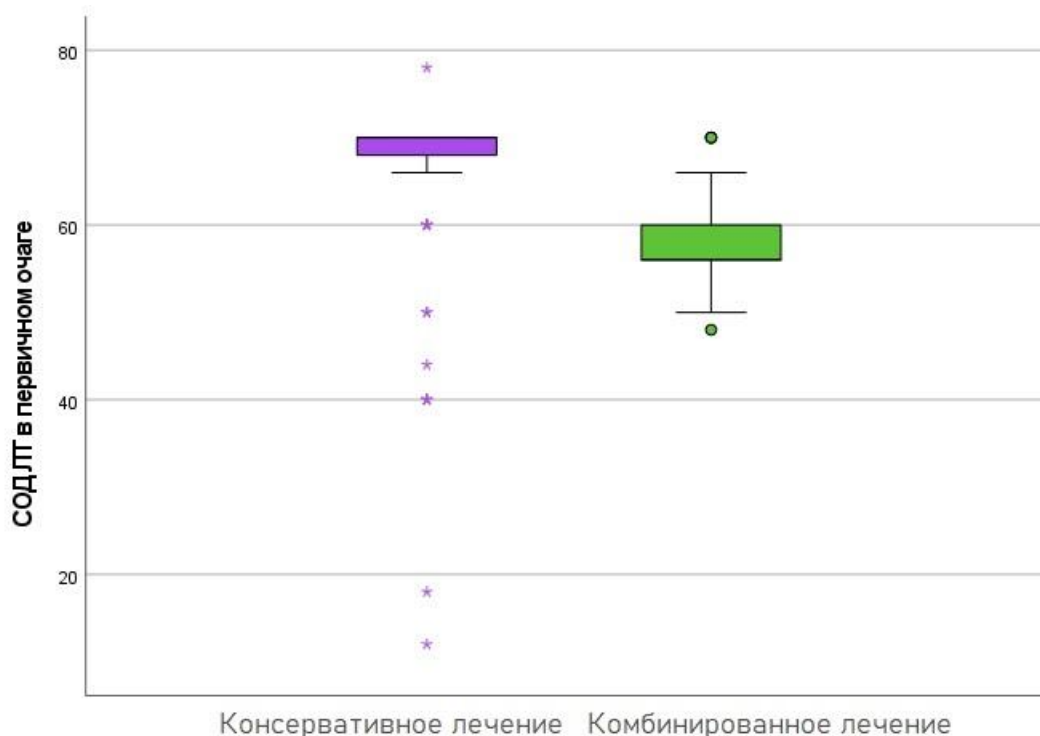


Рисунок 3 – СОД ЛТ на первичный очаг в группах консервативного лечения и комбинированного лечения с хирургическим лечением на первом этапе

Средняя СОД на регионарные лимфатические на ипсилатеральной стороне в группе иРВАХТ составила $56,1 \pm 7,6$, в группе исХТ $51 \pm 9,6$ и в группе хирургического лечения $57,04 \pm 6,3$. При сравнении СОД в группах химиотерапии и хирургического лечения различий не наблюдалось $p = 0,43$ (Рисунок 4). Соответственно, и в группах консервативного лечения различий не выявлено $p = 0,332$.

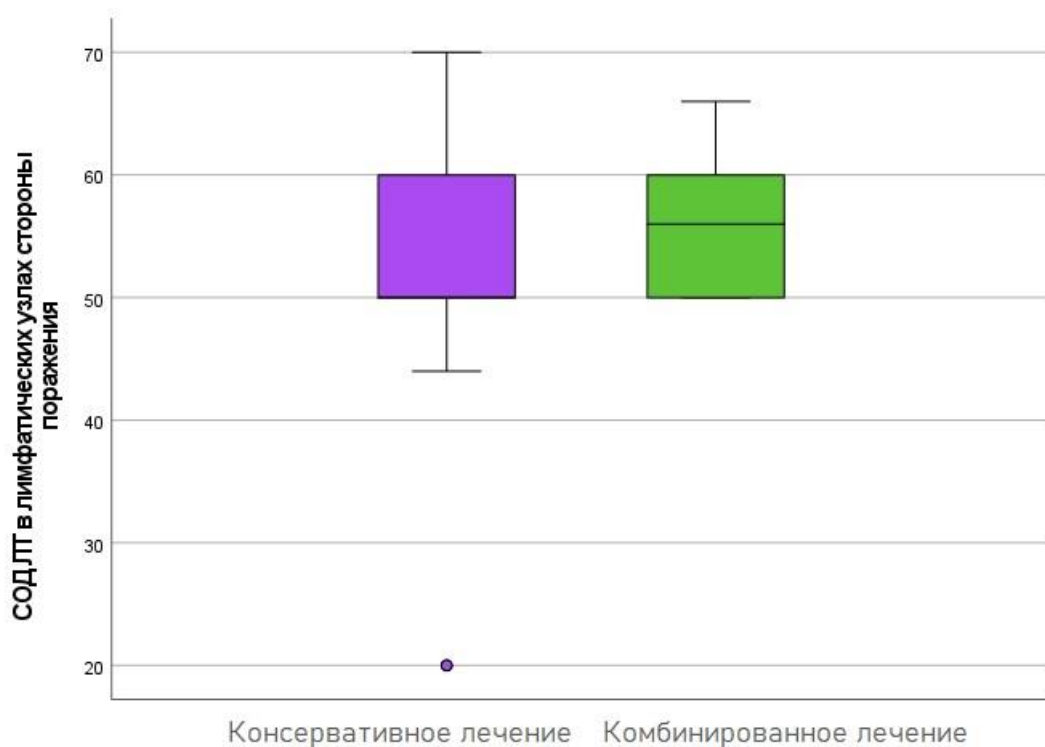


Рисунок 4 – СОД ЛТ на регионарные лимфатические узлы в группах консервативного лечения и комбинированного лечения с хирургическим лечением на первом этапе

СОД на зону контралатеральных лимфатических узлов, составила $51,74 \pm 9,8$ Гр в группе иРВАХТ, $48,33 \pm 15,2$ Гр в группе исХТ и $51,48 \pm 3,7$ Гр в группе комбинированного лечения. Максимальная СОД на лимфатические узлы с обеих сторон в группе иРВАХТ достигала 70 Гр, в то время как в группах исХТ и хирургического лечения максимальная доза составила 66 Гр. При анализе данных установлено, что в группе хирургического лечения суммарные очаговые дозы были выше на контралатеральные лимфатические узлы, что объяснялось

заключением гистологического исследования с верифицированными контралатеральными метастазами шеи, $p = 0,02$. При этом, между группами консервативного лечения (иРВАХТ и исХТ) различий по суммарным очаговым дозам не наблюдалось, $p = 0,432$.

2.5 Методы статистической обработки материала

Статистический анализ данных был выполнен с использованием программ IBM SPSS Statistics 27.0.1. и STATA/MP 17.0.

В анализе использовались описательные статистики: общее число для категориальных переменных и среднего (\pm стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) для количественных переменных.

Для проверки нормальности распределения в количественных данных использовался тест Шапиро-Уилка, статистический тест для количественных ненормально распределённых данных в несвязанных выборок в более чем в 2х группах использовался критерия Крускала Уоллеса. Различия считались статистически значимыми при значении p меньше $p < 0,05$. Качественные и количественные данные оценивались с помощью критерия Пирсона и Манна-Уитни для оценки различий между качественными признаками в группах. Для сравнения качественных переменных применялся точный тест Фишера, различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для проведения корреляционного анализа с целью выявления взаимосвязи признака использовался коэффициент V Крамера. С интерпретацией по шкале Чеддока. При $p < 0,05$ значение считалось статистически значимо. Для множественных сравнений между качественными переменными был использован Z – критерий с поправкой Бонферрони.

Анализ выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера, включая лог-ранговый тест с использованием 95% доверительного интервала (ДИ). Выживаемость оценивалась от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине или до последнего контакта. При расчете безрецидивной выживаемости

«событием» считали местный рецидив, метастазы в лимфатические узлы шеи или отдаленное метастазирование и смерть пациента.

Для исследования ассоциации количественных предикторов со временем до исхода использовались однофакторные модели пропорциональных рисков Кокса, взаимосвязь считали статистически значимой при $p < 0,05$.

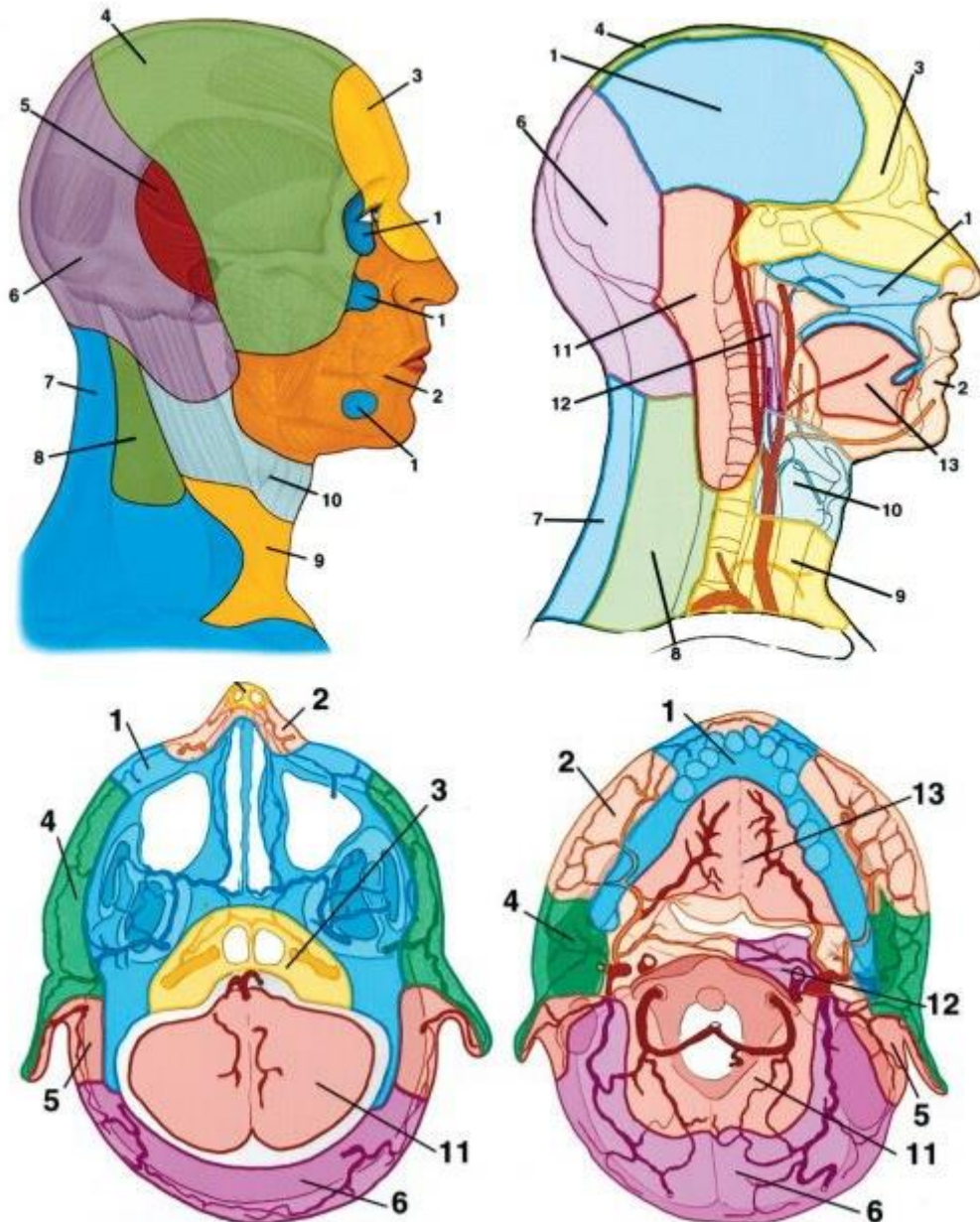
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ АНГИОГРАФИЯ ПРИ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОНИФУЗИИ

Всего за период исследования у 83 больных было проведено 269 интервенционных вмешательств. Все диагностические и лечебные эндоваскулярные вмешательства проводились под местной анестезией (0,5% раствор лидокаина); сосудистый доступ осуществлялся через пункцию бедренной артерии по методике Сельдингера с установкой интродьюсеров 5F. Для диагностической ангиографии применялись катетеры диаметром 5F, преимущественно типа Vert; при вариантах анатомии брахиоцефальных артерий использовались катетеры Mani, IMA и SIM.

Диагностическая ангиография представляет собой высокоинформативный метод визуализации сосудистого русла, основанный на рентгенологическом исследовании с введением контрастного вещества. Она является неотъемлемой частью диагностики сосудистых патологий, включая стенозы, окклюзии, аневризмы и сосудистые мальформации, позволяя не только подтвердить наличие изменений, но и определить их локализацию, протяжённость, степень гемодинамического влияния, а также анатомические особенности поражённых сосудов. Эти данные являются критически важными при планировании последующих лечебных мероприятий, в том числе эндоваскулярных вмешательств.

В рамках процедуры выполнялась каротидная артериография с катетеризацией наружной либо внутренней сонной артерии в зависимости от расположения опухоли, после чего проводилась ангиография соответствующей анатомической зоны. Доминантный артериальный бассейн определяли по интенсивному и чётко ограниченному накоплению контрастного вещества в проекции опухолевого очага; при недостаточной визуализации дополнительно осуществляли исследование с контралатеральной стороны. После идентификации доминантных источников кровоснабжения выполнялась их суперселективная катетеризация с последующим внутриаартериальным введением химиопрепарата.

Выявление в XX веке ангиосомов в бассейнах наружной и внутренней сонных артерий, обеспечивающих кровоснабжение отдельных анатомических зон головы и шеи, стало теоретической основой развития интервенционной радиологии при опухолях данной локализации (Рисунок 5).



1 – верхнечелюстная артерия, 2 – лицевая артерия, 3 – глазная артерия, 4 – поверхностная височная артерия, 5 – задняя ушная артерия, 6 – затылочная артерия, 7 – поперечная артерия шеи, 8 – глубокая шейная артерия, 9 – нижняя щитовидная артерия, 10 – верхняя щитовидная артерия, 11 – позвоночная артерия, 12 – восходящая глоточная артерия, 13 – язычная артерия

Рисунок 5 – Ангиосомы области головы и шеи (Адаптировано из [80, 83])

В нашем исследовании при ангиографическом анализе было идентифицировано более 13 ангиосом; наибольшее значение для проведения внутриартериальной химиотерапии имели бассейны верхнечелюстной, лицевой, глазной, нижней и верхней щитовидных, восходящей глоточной и язычной артерий [80, 83].

В ходе анализа данных диагностической ангиографии была изучена частота задействования артериальных бассейнов и сторона проведения вмешательства при злокачественных новообразований органов головы и шеи. (Таблица 11). В большинстве случаев ангиография выявляла один артериальный бассейн — в 49 наблюдениях, что составило 59,0% от общего числа. У 21 пациента (25,3%) использовались два артериальных бассейна, и лишь в 13 случаях (15,7%) было выявлено три бассейна. Это свидетельствует о преимущественно локализованном характере сосудистого обеспечения опухоли, а также о направленном характере диагностического подхода. Расширенное исследование (двух или трёх бассейнов) проводилось при наличии сложных клинических ситуаций или подозрении на мультифокальные сосудистые источники.

Таблица 11 – Характеристика пациентов с количеством использованных артериальных бассейнов и стороной проведения химиоинфузии

		Абс.	%
Количество использованных артериальных бассейнов (всего)	1	49	59,0
	2	21	25,3
	3	13	15,7
Сторона	Гомолатеральная	69	83,1
	Билатеральная	14	16,9

Анализ стороны вмешательства показал, что у подавляющего большинства пациентов - 69 случаев (83,1%) вмешательство осуществлялось с гомолатеральной

стороны, то есть на стороне установленной патологии. В 14 случаях (16,9%) ангиография проводилась с обеих сторон что, как правило, было обусловлено необходимостью более широкой визуализации сосудистой сети и при билатеральном кровоснабжении опухолевого очага.

При каждом интервенционном вмешательстве осуществлялась повторная диагностическая ангиография с целью оценки динамики изменений сосудистого русла, а также для выявления возможных новых источников кровоснабжения опухоли. Это позволяло своевременно уточнять ангиоархитектонику патологического очага, адаптировать тактику эндоваскулярного лечения и обеспечивать максимально полное перекрытие сосудистых бассейнов, вовлечённых в питание опухоли. Проведение повторной ангиографии на каждом этапе вмешательства являлось необходимым условием для поддержания высокой точности и эффективности терапевтического воздействия.

Всего в исследование было включено 29 пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости носа придаточных пазух. При опухолях данной локализации доминантным источником кровоснабжения, в большинстве случаев, являлись дистальные отделы наружной сонной артерии - такие как верхнечелюстная артерия – 22 (75,9%), крыловидно-нёбная артерия - 11 (37,9%), а также, в ряде случаев, глазная - 9 (31,1%) (Рисунок 6).

У 37,9% (11) пациентов из группы больных раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух было отмечено распространение в область орбиты. При такой распространенности опухоли, в большинстве случаев, недостаточно обработки крыловидно – небной артерии, так как опухоль получает значительную часть питания из системы глазной артерии – передней и задней этмоидальных артерий. Однако, ввиду малого диаметра их селективная катетеризация затруднительна. В таком случае возможна селективная инфузия в глазную артерию (Рисунок 7).



Рисунок 6 – Диагностическая ангиограмма, правая боковая проекция, DSA. Катетеризация крыловидно – небной артерии (красная стрелка)

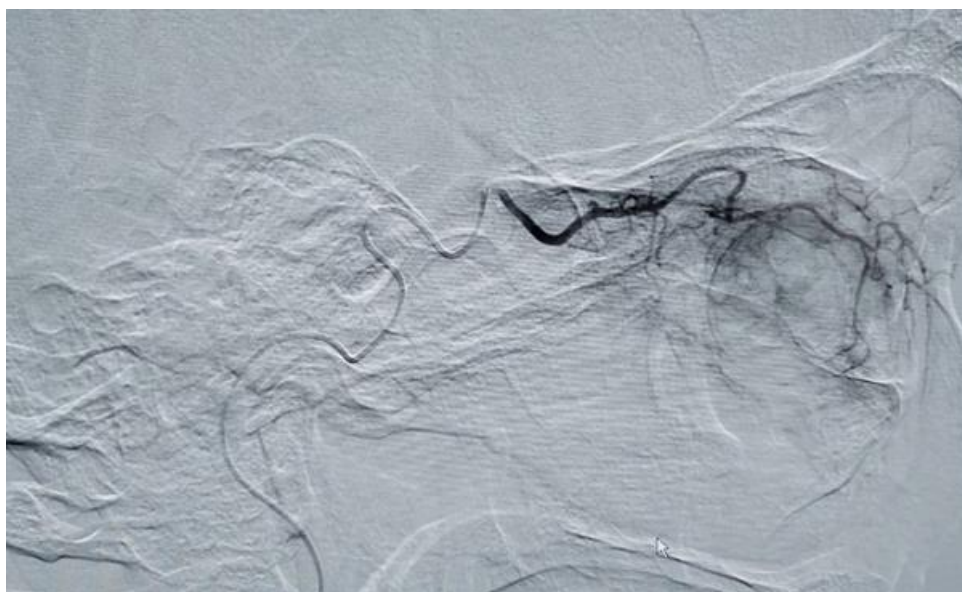


Рисунок 7 – Диагностическая ангиограмма, правая боковая проекция, DSA. Селективная катетеризация правой глазной артерии

В значительной степени кровоснабжение различных органов слизистой оболочки полости рта осуществляется из проксимальных отделов наружной сонной артерии. Кровоснабжение происходит из ветвей язычной и лицевой

артерий, которые составили - 17 (73,9%) и 16 (69,6%) соответственно в нашем исследовании. (Рисунок 8).



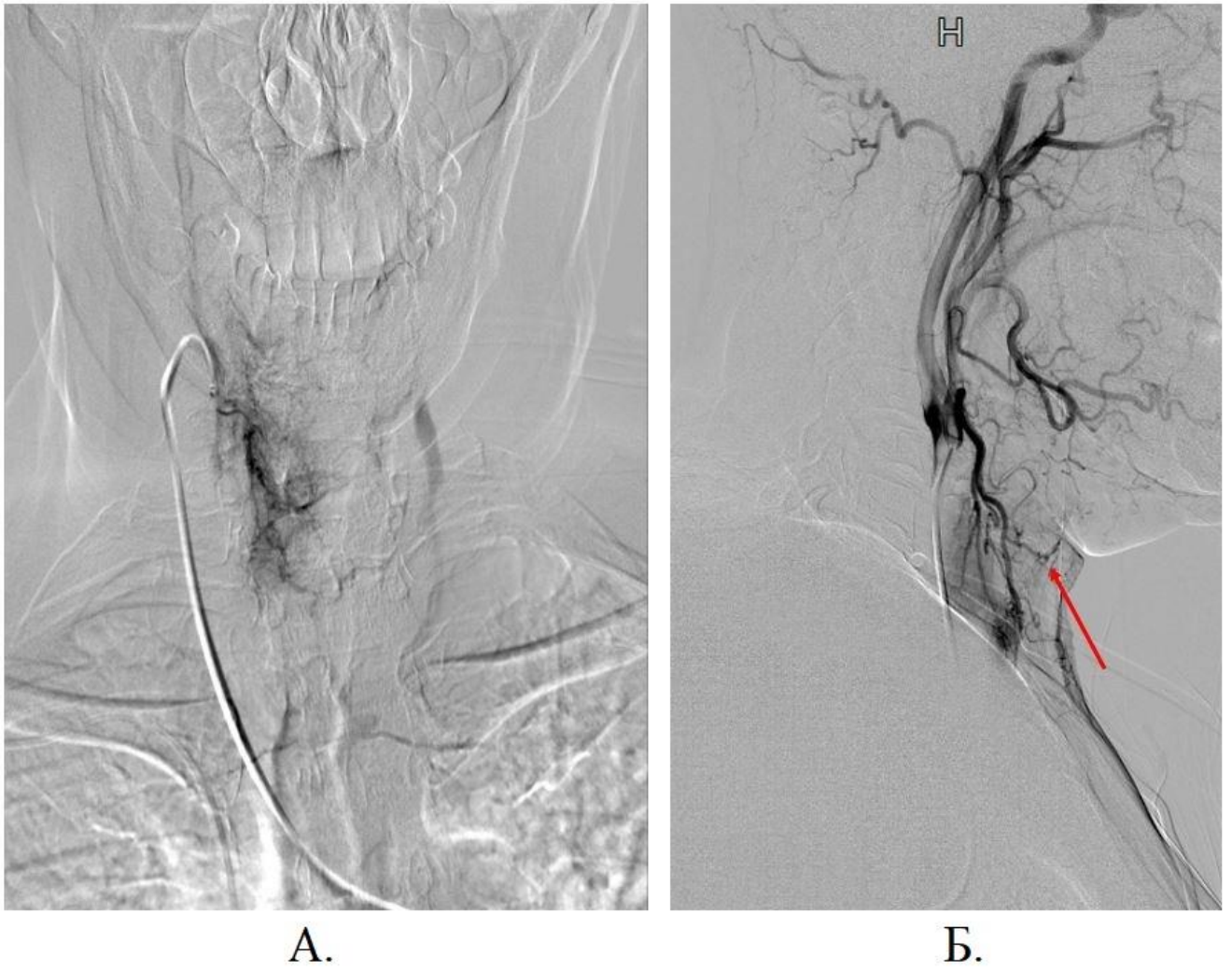
Рисунок 8 – Диагностическая ангиограмма, правая боковая проекция, DSA. Суперселективная катетеризация левой язычной артерии (красная стрелка)

При обширной распространенности опухолевого процесса, дополнительно могут обрабатываться подбородочная артерия - 2 (8,7%), ветви верхнечелюстной артерии - 2 (8,7%) и восходящая глоточная артерия - 2 (8,7%). В случае распространения опухоли слизистой оболочки полости рта за среднюю линию особенно важной является обработка сосудов, кровоснабжающих опухоль на противоположной стороне - 4 (4,8%). (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Диагностическая ангиограмма, правая боковая проекция, DSA. Суперселективная катетеризация левой восходящей глоточной артерии (красная стрелка)

При опухолях гортани основным бассейном для регионарной химиотерапии служила верхняя щитовидная артерия - 25 (80,6%). В случаях нежелательного смыва большей части контрастного вещества в дистальный отдел верхней щитовидной артерии возможно выполнение принудительного перераспределения кровотока за счет ее эмболизации. Так же часто для проведения манипуляции химиотерапевтический агент вводился в бассейн верхней - 20 (64,5%) и нижней гортанной артерий – 3 (9,7%) (Рисунок 10).



А – Прямая проекция диагностической ангиограммы; Б – Боковая проекция диагностической ангиограммы

Рисунок 10 – Диагностическая ангиограмма, DSA. Селективная катетеризация верхней гортанной артерии справа

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Сравнение эффективности неoadъювантной регионарной внутриартериальной химиотерапии и индукционной системной химиотерапии

В рамках исследования была проведена оценка эффективности регионарной внутриартериальной и системной индукционной химиотерапии. В исследование было включено 83 пациента с местно-распространенными формами рака органов головы и шеи в группу иРВАХТ и 64 – исХТ. В группе иРВАХТ всем пациентам было проведено от 1 до 4-х курсов ХТ (в среднем 2,61), в группе исХТ от 1 до 3-х курсов исХТ (в среднем 2,69). В группе иРВАХТ 1 курс был проведен 2-м (2,4%) пациентам, 2 курса 34 (41%), 3 курса – 41 (49,4%), 4 курса 6 (7,2%) пациентам. В группе исХТ 1 курс был проведен 4-м (6,3%) пациентам, 2 курса – 12 (18,8%), 3 курса – 48 (75%). Медиана количества проведенных курсов равнялась 3-м циклам в двух группах.

Анализ влияния размера и распространенности опухоли на выраженность клинического ответа, проводился по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — критерии оценки ответа солидных опухолей.

Частота объективного ответа (ЧОО) опухоли после проведения иРВАХТ составила 91,6% для всех пациентов. При этом у 53% (44) пациентов наблюдался полный ответ (ПО), у 38,6% (32) частичный ответ (ЧО). В 8,4% (7) пациентов была отмечена стабилизация. Прогрессирования на этапе оценки эффекта иРВАХТ выявлено не было. ЧОО опухоли после проведения исХТ составила 90,6%, из них у 18 (28,1%) ПО, у 40 (62,5%) ЧО, у 4-х (6,3%) стабилизация и у двух пациентов (3,1%) прогрессирование. Полные ответы были значимо выше в группе иРВАХТ в сравнении с исХТ и составили 53% против 28,1% соответственно, $p=0,004$ (Рисунок 11).

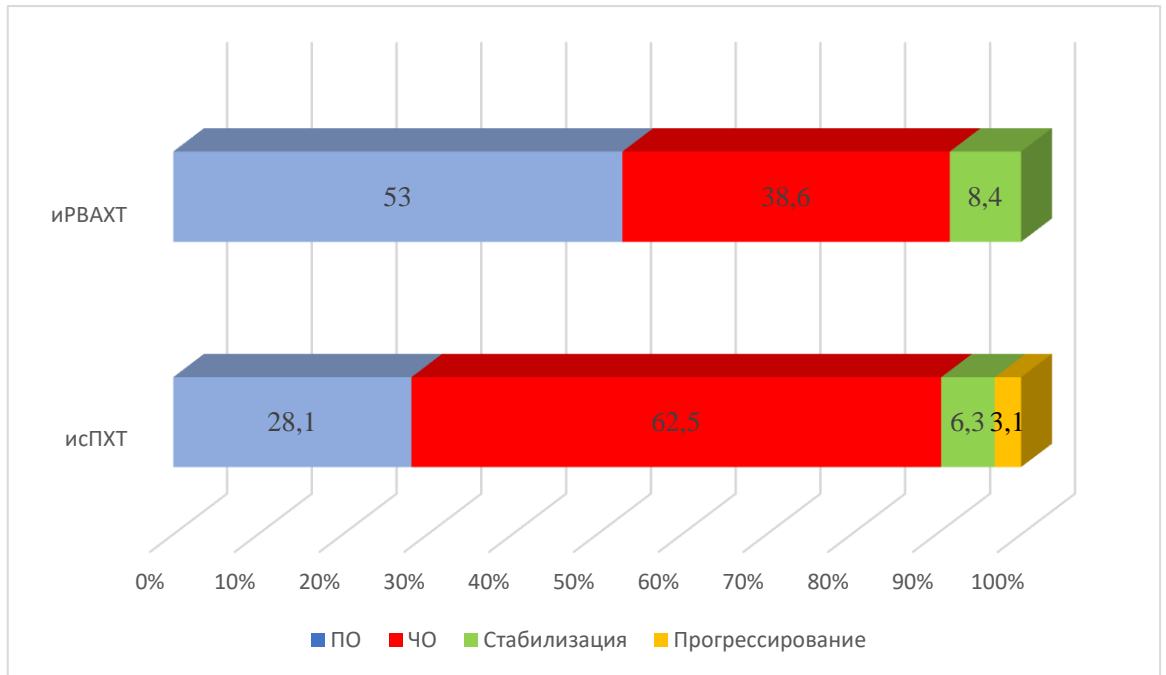


Рисунок 11 – Частота объективного ответа в группах иРВАХТ и исХТ

Корреляционный анализ достижения ПО в группе иРВАХТ выявил следующие факторы, влияющие на эффективность регионарной химиотерапии: стадия ($p=0,001$), распространенность первичной опухоли ($p=0,022$) и клинически определяемые регионарные метастазы ($p=0,009$), локализация опухоли ($p=0,028$) и количество артериальных бассейнов, участвующих в кровоснабжении опухолевого очага. ($p=0,007$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Факторы, влияющие на достижение полной регрессии в первичном опухолевом очаге

		Всего	Полная регрессия		p
Число пациентов			44		
		Абс.	Абс.	%	
Пол	М	52	30	57,7	0,364
	Ж	31	14	45,2	

Продолжение таблицы 12

Возраст	До 65 лет	68	37	54,4	0,776
	Старше 65 лет	15	7	46,7	
Статус по ECOG	0	4	4	100	0,140
	1	76	39	51,3	
	2	3	1	33,3	
Сопутствующая патология	Нет	58	36	62,1	0,016
	Есть	25	8	32	
Стадия	II	11	6	54,5	0,001
	III	32	26	81,3	
	IVa	30	10	33,3	
	IVb	10	2	20	
T	2	12	7	58,3	0,022
	3	36	25	69,4	
	4a	25	10	40	
	4b	10	2	20	
N	0	59	38	64,4	0,009
	+	24	6	25	
Морфологический вариант	Плоскоклеточный рак	71	38	53,5	0,821
	Аденокистозный рак	12	6	50	
Локализация	Полость носа и придаточные пазухи	29	11	37,9	0,028
	Полость рта	23	11	47,8	
	Гортань	31	22	71	
Переход за среднюю линию	Нет	31	14	45,2	0,364
	Есть	52	30	57,7	

Продолжение таблицы 12

Инвазия в кортикальную пластинку кости	Нет	23	12	52,2	0,262
	Есть	29	10	34,5	
Число курсов иРВАХТ	1	2	1	50	0,613
	2	34	21	61,8	
	3	41	19	46,3	
	4	6	3	50	
Количество артериальных бассейнов, обработанных во время РВАХТ	1	49	33	67,3	0,007
	2	21	7	33,3	
	3	13	4	30,8	

Локализация злокачественной опухоли оказывает значимое влияние на тактику проведения иРВАХТ и ее непосредственную эффективность. Чаще всего ПО в группе иРВАХТ развивался у пациентов со злокачественной опухолью гортани – 71% (22). В группе исХТ частота ПО составила 48% (12 пациентов). В двух группах у всех пациентов был достигнут ЧОО. Наблюдалась статистическая тенденция к различиям в подгруппах рака гортани при достижении ПО, $p=0,07$ (Рисунок 12).

Высокая эффективность иРВАХТ при опухолях гортани во многом обусловлена особенностями её сосудистой анатомии — преимущественно изолированным кровоснабжением из бассейнов верхней гортанной, а также верхних и нижних щитовидных артерий. Ограниченное участие коллатеральных сосудов из смежных артериальных бассейнов позволяет в большинстве случаев обеспечить полноценную перфузию химиопрепарата в опухолевой ткани за счёт селективного воздействия на один доминантный источник артериального питания.

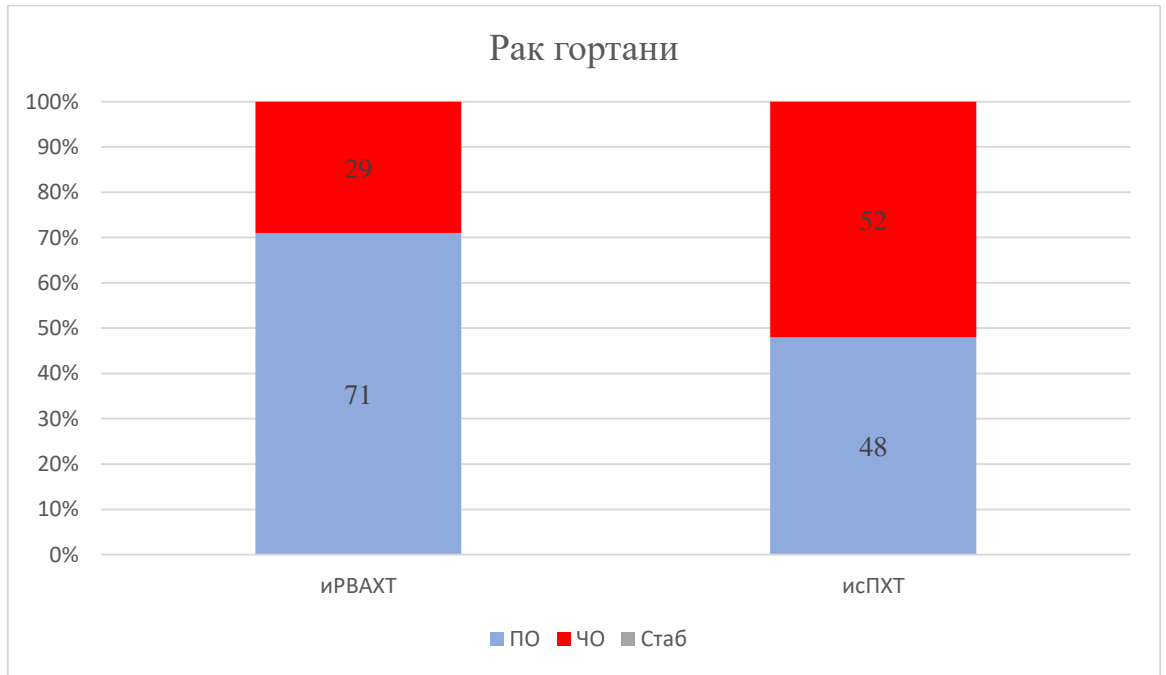


Рисунок 12 – Клинический ответ опухоли после иРВАХТ и исХТ у пациентов раком гортани

У пациентов с опухолями слизистой оболочки полости рта ЧОО в группах иРВАХТ и исХТ составил 91,2% и 84,4%. Частота ПО у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта в группе иРВАХТ составил 47,8% (11 пациентов), а в исХТ – 15,6% (5 пациентов), $p=0,011$. В том числе, в группе исХТ у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта наблюдалось 6,2% (2) случаев прогрессирования заболевания (Рисунок 13).

Выраженный терапевтический эффект иРВАХТ при новообразованиях полости рта во многом обусловлен особенностями сосудистой архитектоники данной анатомической зоны. Среди 23 пациентов этой группы у 13 (56,5%) опухоль была локализована в языке, что обеспечивало возможность селективного воздействия через доминантный источник кровоснабжения — язычную артерию — и позволяло охватить значительную часть опухолевого очага. В указанной подгруппе полный ответ (ПО) достигнут у 4 пациентов, частичный ответ — у 8, тогда как в одном наблюдении зафиксирована стабилизация заболевания.

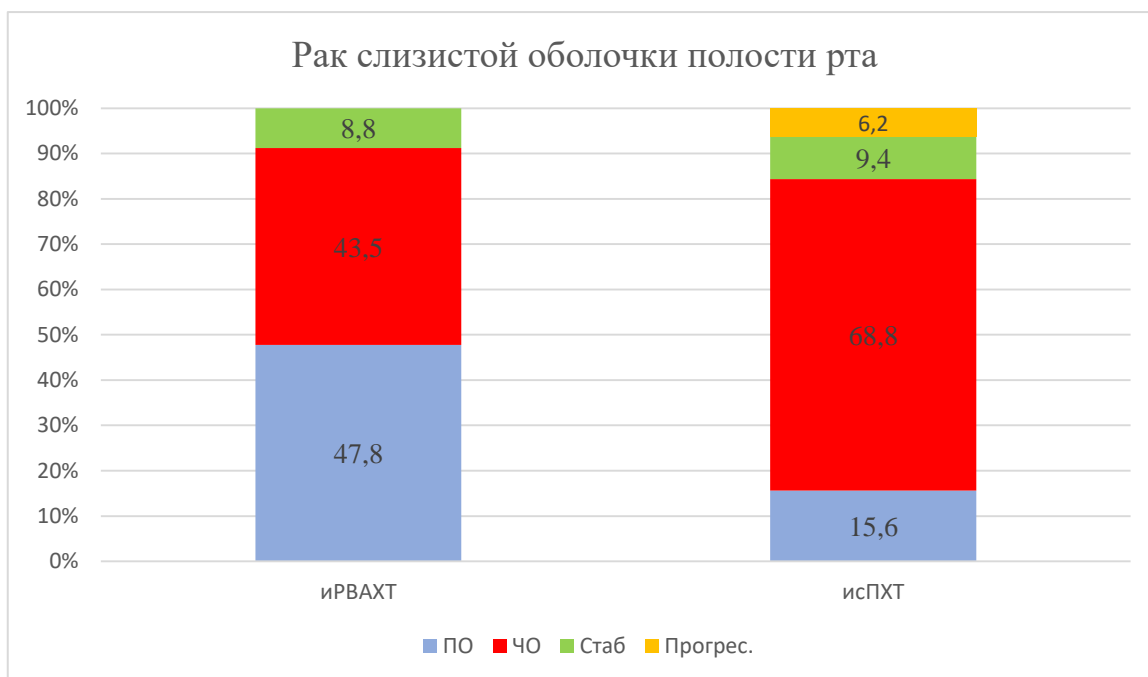


Рисунок 13 – Клинический ответ опухоли после иРВАХТ и исХТ у пациентов раком слизистой оболочки полости рта

Группа пациентов с злокачественными опухолями слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух являлась самой неблагоприятной, где ЧОО в группах иРВАХТ и исХТ составил 82,8% и 85,7 соответственно. Несмотря на то, что объективный ответ был несколько выше в группе исХТ, он достигался в основном за счет частичного ответа. Полный ответ был достигнут у 11 пациентов (37,9%) в группе иРВАХТ, тогда как в группе исХТ лишь у одного пациента (14,3%), тем не менее, различия статистически не достоверны, $p=0,548$ (Рисунок 14).

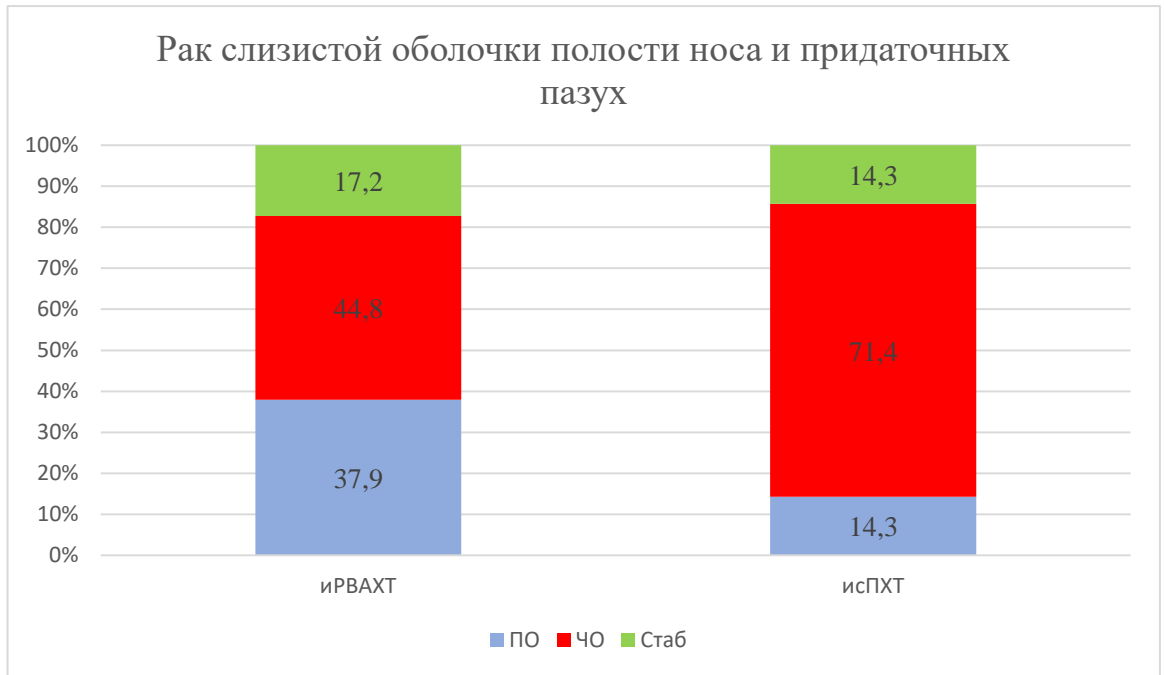


Рисунок 14 – Клинический ответ опухоли после иРВАХТ и исХТ у пациентов раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух

При местно – распространенных опухолях полости носа и придаточных пазух T4a и T4b происходит перераспределение кровотока со значимым участием коллатеральных источников, таких как лицевая или восходящая глоточная артерии, а также ветви 1–го и 2–го отдела верхнечелюстной артерии. В этих условиях требуется обработка большего числа артериальных бассейнов и не всегда удается создать адекватную перфузию химиопрепарата во всем массиве опухолевой ткани, что снижает цитотоксический эффект регионарного воздействия.

По данным оценки эффекта после иРВАХТ при опухолях T2 был достигнут 100% объективный ответ из них 58,3% (7) ПО. Частота ПО при опухолях T3 составила 69,4% (25), T4a – 40% (10), T4b – 20% (2). Чаще всего ПО был достигнут при опухолях T3, различие между достижением полных регрессий в группе T3 по сравнению с другими распространенностями статистически значимо, $p=0,014$. Данное обстоятельство связано с тем, что при увеличении размеров опухолевого очага пропорционально увеличивается количество питающих артериальных сосудов, каждый из которых требует селективной

катетеризации с последующим введением химиопрепарата – для достижения адекватной перфузии цитотоксического агента в опухолевой ткани (Рисунок 15).

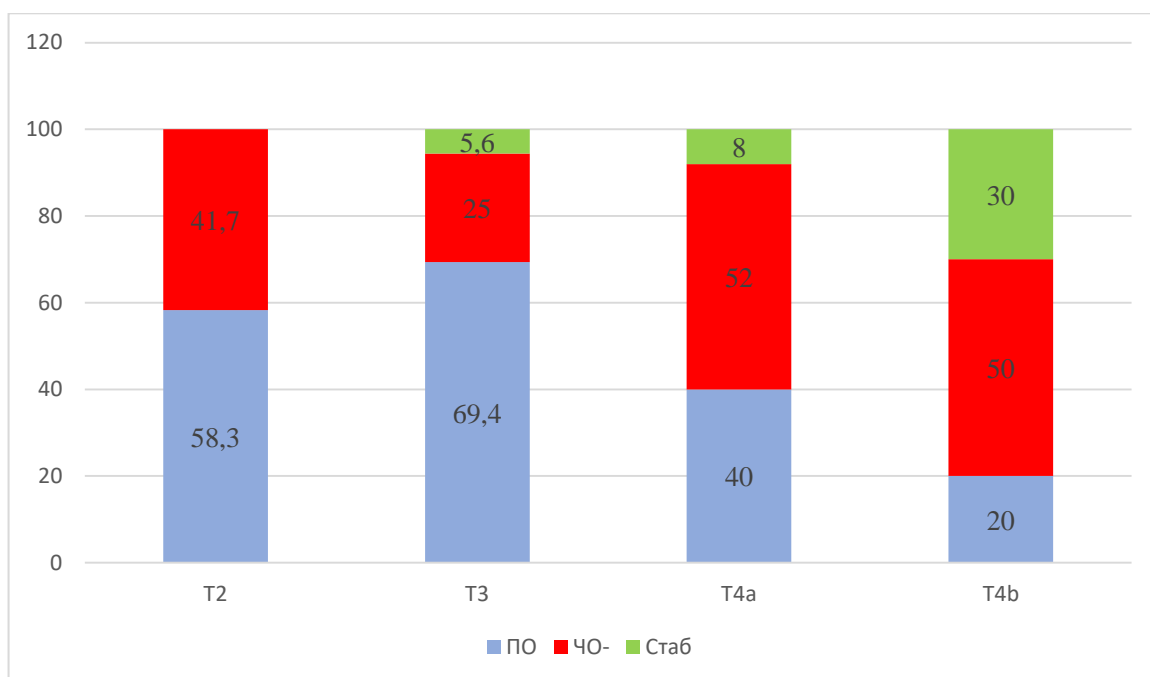


Рисунок 15 – Клинический ответ в группе иРВАХТ в зависимости от распространенности опухолевого процесса по критерию “Т”

При проведении исХТ 100% объективный ответ был выявлен у 4-х пациентов с T2. При опухолях T3 и T4a получены схожие цифры ПО, T3 – 29,4% (10), а при T4a – 26,9% (7). Корреляции между распространённостью опухоли и выраженностью полного клинического ответа в группе исХТ не выявлено (Рисунок 16).

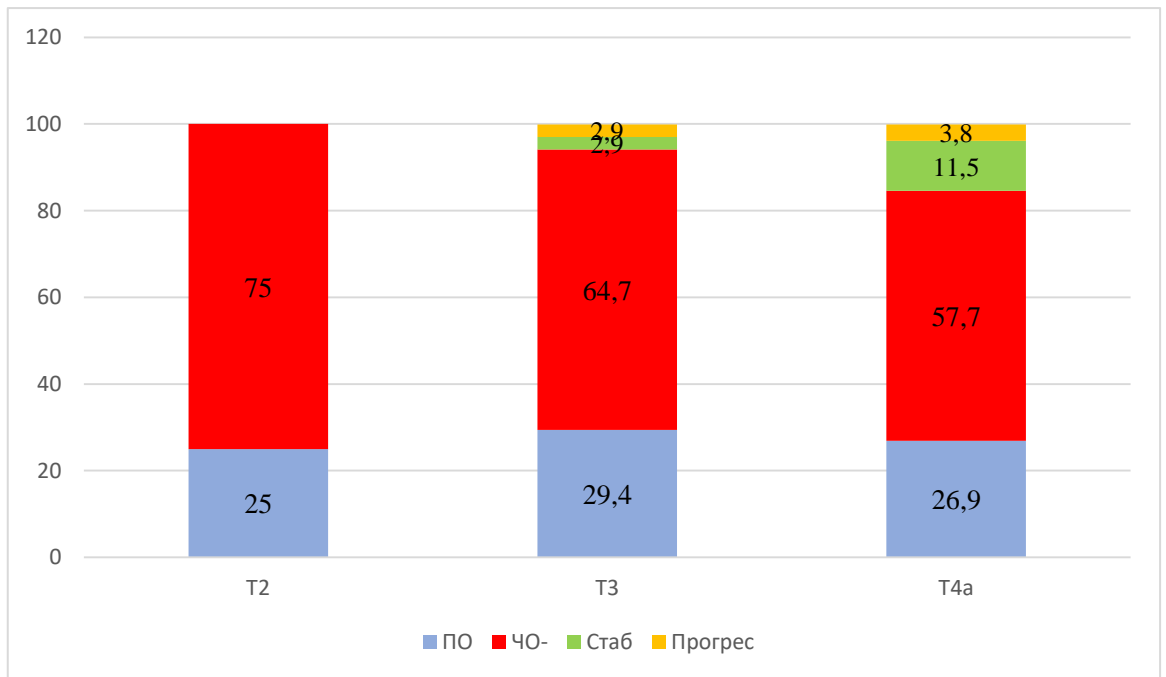


Рисунок 16 – Клинический ответ в группе исХТ в зависимости от распространенности опухолевого процесса по критерию “Т”

В дальнейшем, нами был проведен анализ зависимости эффективности лечения от количества проведенных курсов химиотерапии в группах иРВАХТ и исХТ. Разницы между количеством курсов химиотерапии и клинической эффективностью в двух группах выявлено не было.

У пациентов в группе иРВАХТ, выявлена выраженная корреляция, $p < 0,001$, между ЧОО и диверсификацией опухолевого кровотока. Так, один доминантный источник кровоснабжения выявлен в 91,7% при опухолях T2, 80,6% - T3, 30,8% - T4a, 11,1% - T4b. При появлении дополнительных источников кровоснабжения мы имеем обратное распределение. Данное обстоятельство говорит о наличии при опухолях T2, в большинстве случаев, доминантного источника артериального питания, в то время как при местно – распространенных опухолях T4, распространяющихся за пределы одной анатомической области, артериальное питание происходит из различных источников, что, в ряде случаев, не позволяет добиться адекватной перфузии химиопрепарата и снижает эффективность регионарной химиотерапии (Таблица 13).

Таблица 13 – Количество артериальных бассейнов при выполнении РВАХТ в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Количество бассейнов	Т							
	Т2		Т3		Т4а		Т4b	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	11	91,7	29	80,6	8	30,8	1	11,1
2-3	1	8,3	7	19,4	18	69,2	8	88,9

В связи с этим, нами был произведен анализ клинического ответа опухоли в зависимости от количества регионарных бассейнов, питающих опухоль. Выявлено, что при кровоснабжении опухоли из одного артериального бассейна у 67.3% (33) больных регистрировался ПО, тогда как при необходимости увеличения числа точек введения химиопрепарата до 2 – х и 3-х артериальных бассейнов, частота полного ответа снижалась до 33,3% (7 пациентов) и 30,8% (4 пациента), соответственно (различия между 1, 2 и 3 артериальными бассейнами статистически достоверны, $p = 0.004$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Клинический ответ в зависимости от количества использованных артериальных бассейнов при РВАХТ

	1		2		3	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Полный ответ	33	67,3	7	33,3	4	30,8
Частичный ответ	15	30,7	9	42,9	8	61,5
Стабилизация	1	2,0	5	23,8	1	7,7

Итого объективных ответов	48	98	16	76,2	12	92,3
---------------------------------	----	----	----	------	----	------

В наше исследование в группу иРВАХТ было включено 28,9% (24 пациента) и в группу исХТ 39,1% (25 пациентов) случаев с клиническими признаками поражения регионарных лимфатических узлов шеи различной степени выраженности. ЧОО после иРВАХТ составила 83.3%: ПО у 50% (12 пациентов), ЧО у 33.3% (8 больных), у 16.7% (4 пациентов) отмечена стабилизация в метастазах шейных лимфатических узлах. Ни у одного пациента не было зафиксировано прогрессирования. ЧОО в группе исХТ составила 76%, при этом полный ответ отмечен лишь у 16% (4 пациента), частичный ответ у 60% (15 пациентов). У 16% (4) была выявлена стабилизация и 8% (2) прогрессирование (Таблица 15). Клинический ответ в регионарных метастазах был более выражен в группе иРВАХТ в сравнении с исХТ $p=0,035$, в основном за счет полных ответов, $p < 0,05$, 50% против 16%. Ввиду малого количества наблюдений анализ по распространенности регионарных лимфатических узлов не проводился. Данные отражены в таблице 16.

Таблица 15 – Клинический ответ у больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы после иРВАХТ и исХТ

	иРВАХТ		исХТ	
	Абс.	%	Абс.	%
Полный ответ	12	50,0	4	16,0
Частичный ответ	8	33,3	15	60,0
Стабилизация	4	16,7	4	16,0
Прогрессирование	-	-	2	8,0
Итого объективных ответов	20	83,3	19	76

Таблица 16 – Клинический ответ у больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы после иРВАХТ и исХТ

	иРВАХТ							
	Полный ответ		Частичный ответ		Стабилизация		Прогрес.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
N1	8	66,6	2	25,0	2	50,0	-	-
N2a	-	-	1	12,5	1	25,0	-	-
N2b	2	16,7	5	62,5	1	25,0	-	-
N2c	2	16,7	-	-	-	-	-	-
	исХТ							
N1	3	75,0	5	33,3	1	25,0	1	50,0
N2a	-	-	1	6,7	2	50,0	-	-
N2b	-	-	4	26,7	-	-	1	50,0
N2c	1	25,0	5	33,3	1	25,0	-	-

4.2 Сравнение клинического ответа после химиолучевого лечения в группах индукционной химиотерапии

Далее нами был оценен клинический эффект после проведенного химиолучевого лечения в двух группах консервативного лечения. ЧОО опухоли после ХЛТ в группе иРВАХТ составила 97,5% (79), в группе системной исХТ 76,5% (48). При статистическом анализе клинического ответа первичного очага после ХЛТ был выявлен значимо лучший клинический ответ в группе иРВАХТ, $p < 0,001$. При этом ПО в группе иРВАХТ был 90,1% (73), а в группе исХТ 66,7% (42), $p < 0,05$. Было зарегистрировано небольшое количество частичных ответов как в группе иРВАХТ 7,4% (6), так и исХТ 9,5% (6). Однако, количество стабилизаций и прогрессирования было значительно выше в группе системной химиотерапии 12,7% (8) и 11,1% (7) (Рисунок 17).

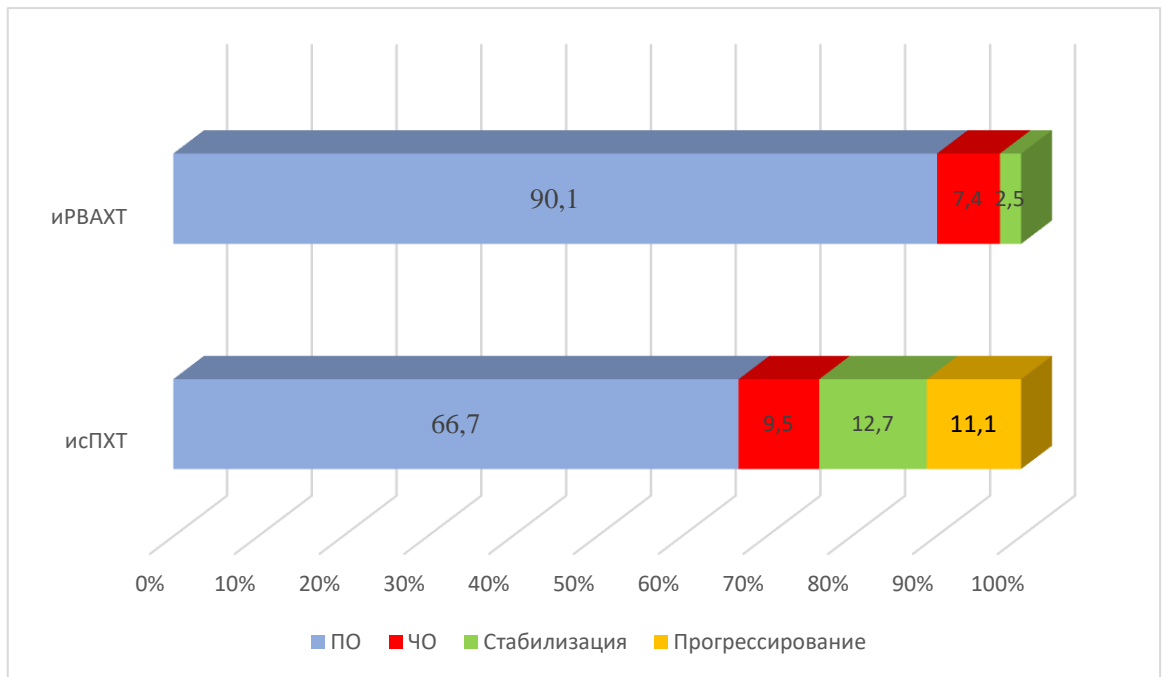


Рисунок 17 – Частота объективного ответа после химиолучевого лечения в группах иРВАХТ и исХТ

Был оценен клинический ответ опухоли в зависимости от локализации опухолевого процесса. При проведении регионарной химиотерапии у всех 31 пациентов с раком гортани был достигнут ПО, тогда как в группе исХТ число ПО составило 84% (21), 12% (3) случаев стабилизация и 4% (1) прогрессирование. При подгрупповом анализе статистически значимые различия были достигнуты при всех локализациях, в частности при раке гортани, $p=0,034$.

При раке слизистой оболочки полости рта в группе иРВАХТ было получено 90,9% (20) ПО и 9,1% (2) стабилизаций. В группе исХТ было получено 58,1% (18) ПО, 16,1% (5) ЧО, 16,1% (5) стабилизаций и 9,7% (3) прогрессировании. Различия между группами статически достоверны, $p=0,046$. (Рисунок 18).

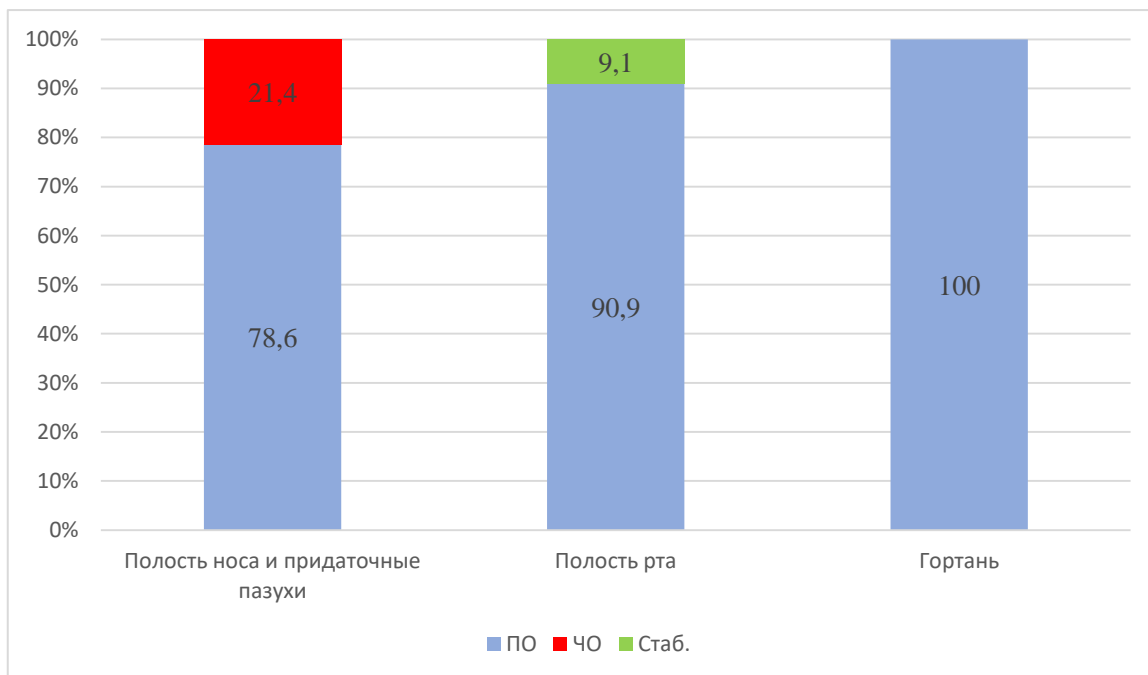


Рисунок 18 – Клинический ответ опухоли после ХЛТ в зависимости от локализации в группе РВАХТ

У всех пациентов с раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух в группе иРВАХТ был достигнут объективный ответ, однако не у всех удалось достичь полной регрессии, и было 21,4% (6) частичных ответов. Напротив, объективный ответ в группе исХТ был 57,2%, из которых 42,9% (3) ПО, 14,3% (1) ЧО. Было выявлено 42,9% (3) прогрессирования заболевания. Различия между подгруппами статистически достоверны, $p=0,007$. Следовательно, при проведении системной химиотерапии 100% ЧОО не был выявлен ни в одной локализации злокачественных опухолей (Рисуноки 18, 19).

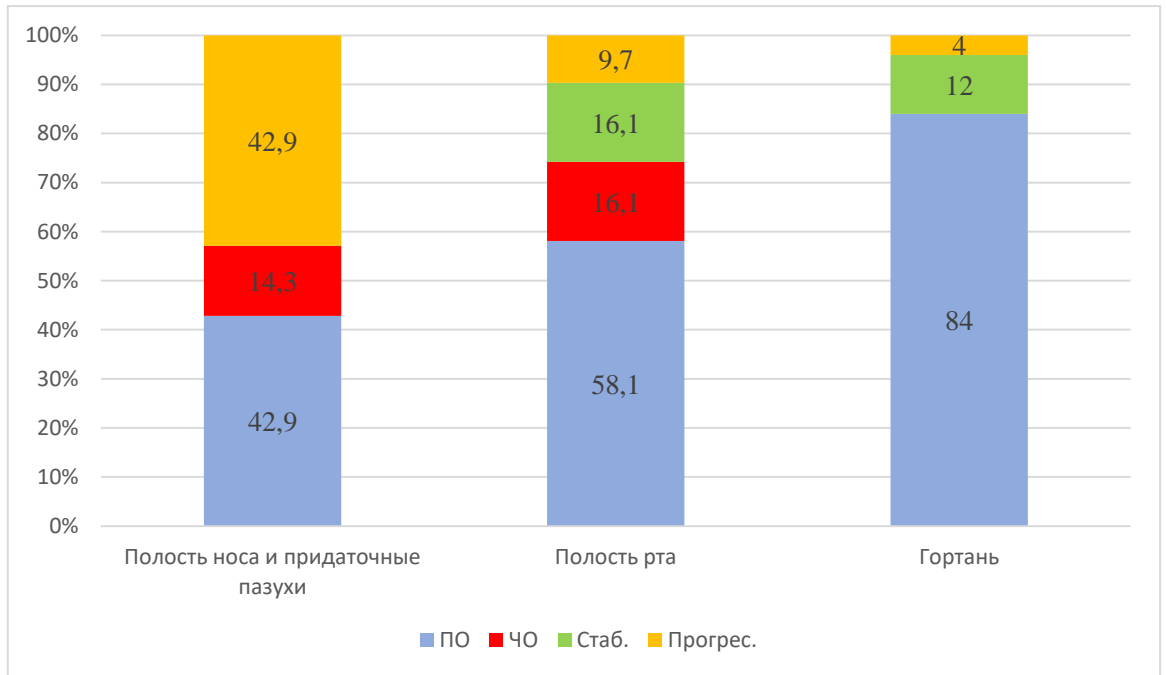


Рисунок 19 – Клинический ответ опухоли после ХЛТ в зависимости от локализации в группе исХТ

Был проведен анализ клинического ответа после проведенного лечения в зависимости от распространенности первичного очага. Клинический ответ в группе иРВАХТ в зависимости от распространенности первичной опухоли значительно превосходил в сравнении с системной химиотерапией, $p < 0,001$. Так, при T2 в группе иРВАХТ было получено 100% (12) полных ответов, тогда как в группе исХТ 50% (2) ПО. При опухолях T3 в группе иРВАХТ ПО был достигнут в 97,1%, где лишь 2,9% - стабилизация. В группе исХТ было получено 73,5% (25) ПО, 5,9% (2) ЧО, 11,8% (4) стабилизаций и 8,8% (3) прогрессирующих. При подгрупповом анализе в подгруппах T2 и T3 наблюдались значимые различия по клиническому ответу, $p=0,05$ и $p=0,027$. При распространении T4a в группе иРВАХТ был получен 96% объективный ответ, тогда как в группе исХТ 72%. Несмотря на выявленные 16% (4) случаев прогрессирования в группе исХТ, статистические различия не получены, $p=0,123$. Инфографика представлена на рисунках 20 и 21.

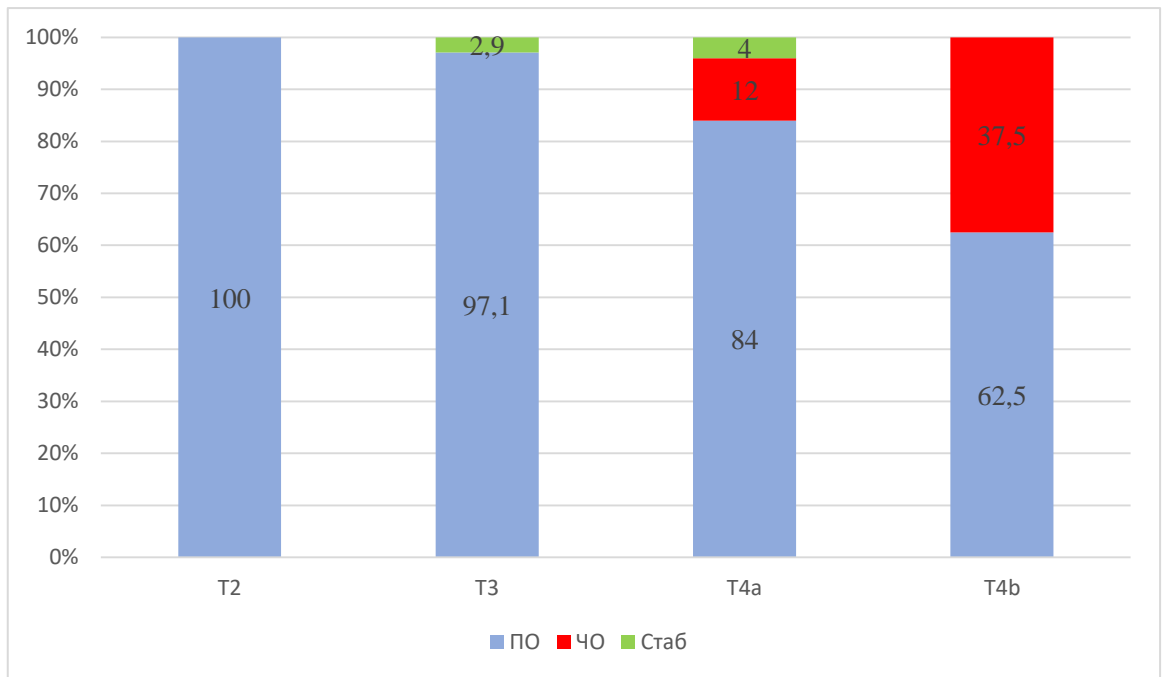


Рисунок 20 – Клинический ответ в зависимости от распространенности опухолевого процесса по критерию “Т” в группе иРВАХТ

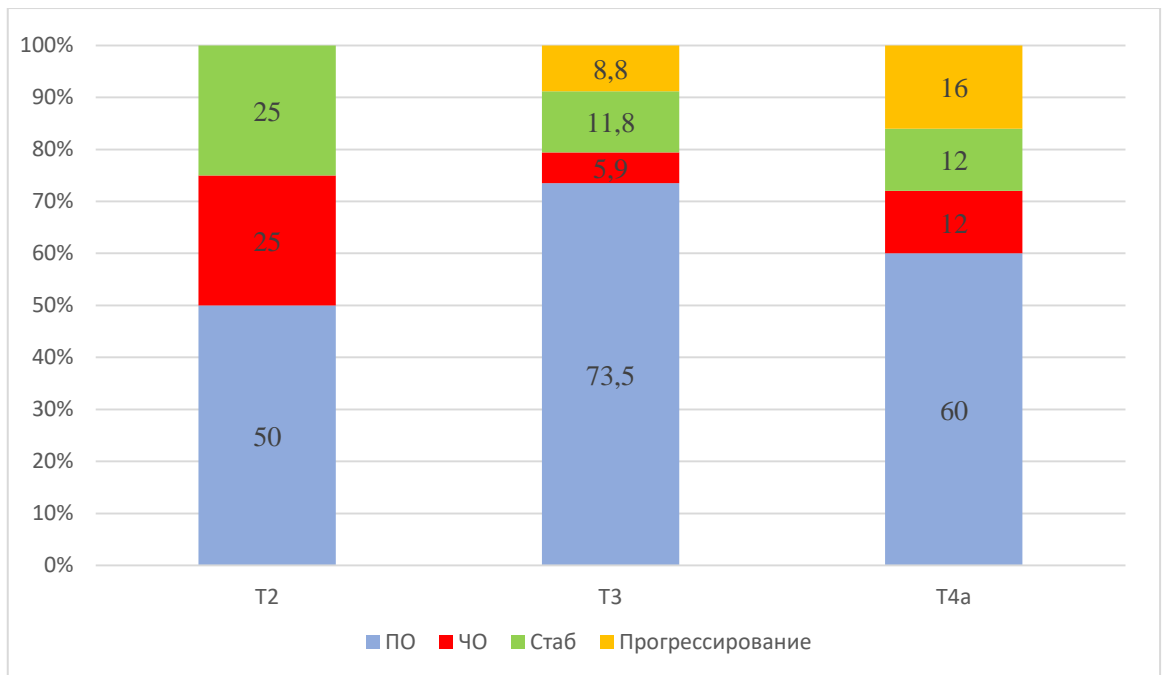


Рисунок 21 – Клинический ответ в зависимости от распространенности опухолевого процесса по критерию “Т” в группе исХТ

Пациенты с распространённостью T4b были включены только в группу иРВАХТ, где был выявлен 100% объективный ответ, где 62,5% ПО (5) и 37,5% (3) ЧО.

Клинический ответ в метастатически измененных шейных лимфатических узлах после ХЛТ был оценен у 23 пациентов в группе иРВАХТ и 24 пациентов в группе исХТ. ЧОО в группе иРВАХТ составила 91,3%, а в группе исХТ – 66,7%, при этом ПО в группе иРВАХТ отмечен у 78,3%, а в группе исХТ – 50%. Прогрессирования в группе иРВАХТ не наблюдалось, а в группе исХТ прогрессирование было в 25% (6) случаев (Таблица 17). Однако, статистически значимых результатов в группах не получено, $p=0,062$.

Таблица 17 – Выраженность клинического ответа у больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы комплексного лечения в группах иРВАХТ и исХТ

	иРВАХТ		исХТ	
	Абс.	%	Абс.	%
Полный ответ	18	78,3	12	50
Частичный ответ	3	13	4	16,7
Стабилизация	2	8,7	2	8,3
Прогрессирование	-	-	6	25%
Итого объективных ответов	21	91,3	16	66,7

Ввиду малого количества наблюдений анализ по распространенности регионарных лимфатических узлов после ХЛТ не проводился. Данные отражены в таблице 18.

Таблица 18 – Клинический ответ у больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы после комплексного лечения в группах иРВАХТ и исХТ

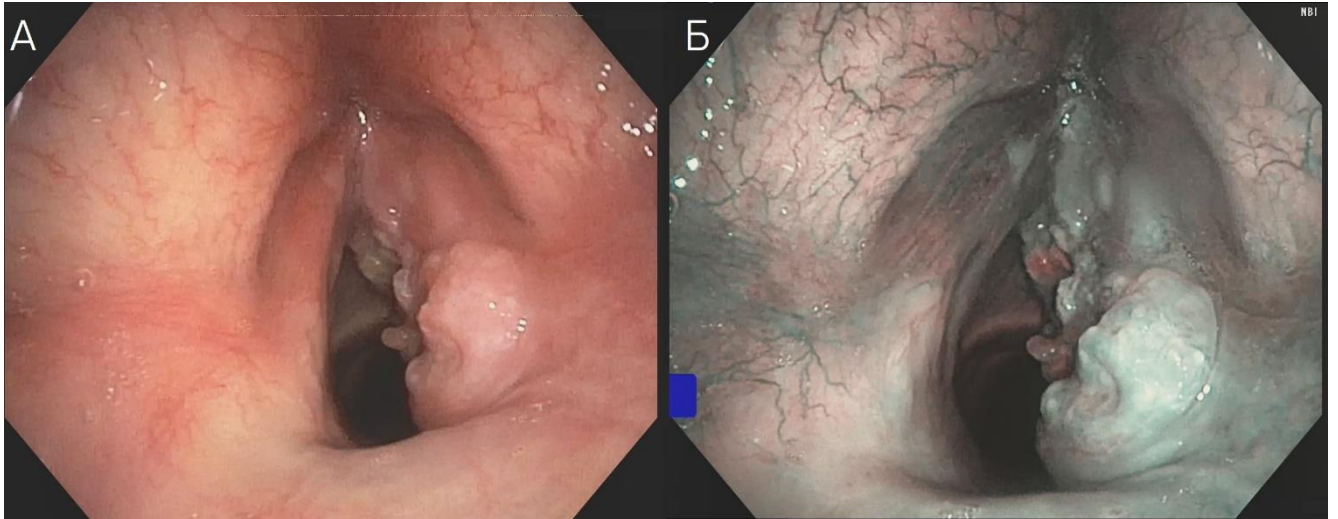
	иРВАХТ							
	Полный ответ		Частичный ответ		Стабилизация		Прогрессирование	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
N1	10	55,6	2	66,7	-	-	-	-
N2a	-	-	-	-	2	100	-	-
N2b	6	33,3	1	33,3	-	-	-	-
N2c	2	11,1	-	-	-	-	-	-
	исХТ							
N1	6	50	2	50	-	-	2	33,3
N2a	-	-	1	25	-	-	2	33,3
N2b	2	16,7	1	25	-	-	1	16,7
N2c	4	33,3	-	-	2	100	1	16,7

4.2.1 Клинические случаи

Мы хотим продемонстрировать ряд клинических случаев, иллюстрирующих эффективность методики иРВАХТ на момент индукции и после комплексного лечения.

Клинический случай №1.

Пациент В., 62 лет, обратился в клинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в январе 2020 года, с жалобами на осиплость, боли при глотании. Пациенту был верифицирован плоскоклеточный рак гортани и установлен диагноз: «Рак гортани cT3N0M0 III ст.» По данным ларингоскопии опухоль складочного отдела гортани с переходом на переднюю, частично заднюю комиссуру, правый гортанный желудочек и подскладочный отдел. Левая половина гортани фиксирована (Рисунок 22).



А – Диагностическая эндоскопия; Б – Диагностическая эндоскопия с применением NBI

Рисунок 22 – Фиброларингоскопия до лечения, опухоль складочного отдела гортани с переходом на переднюю, частично заднюю комиссуру, правый гортанный желудочек и подскладочный отдел

По данным КТ распространения на хрящи гортани не выявлено (Рисунок 23).

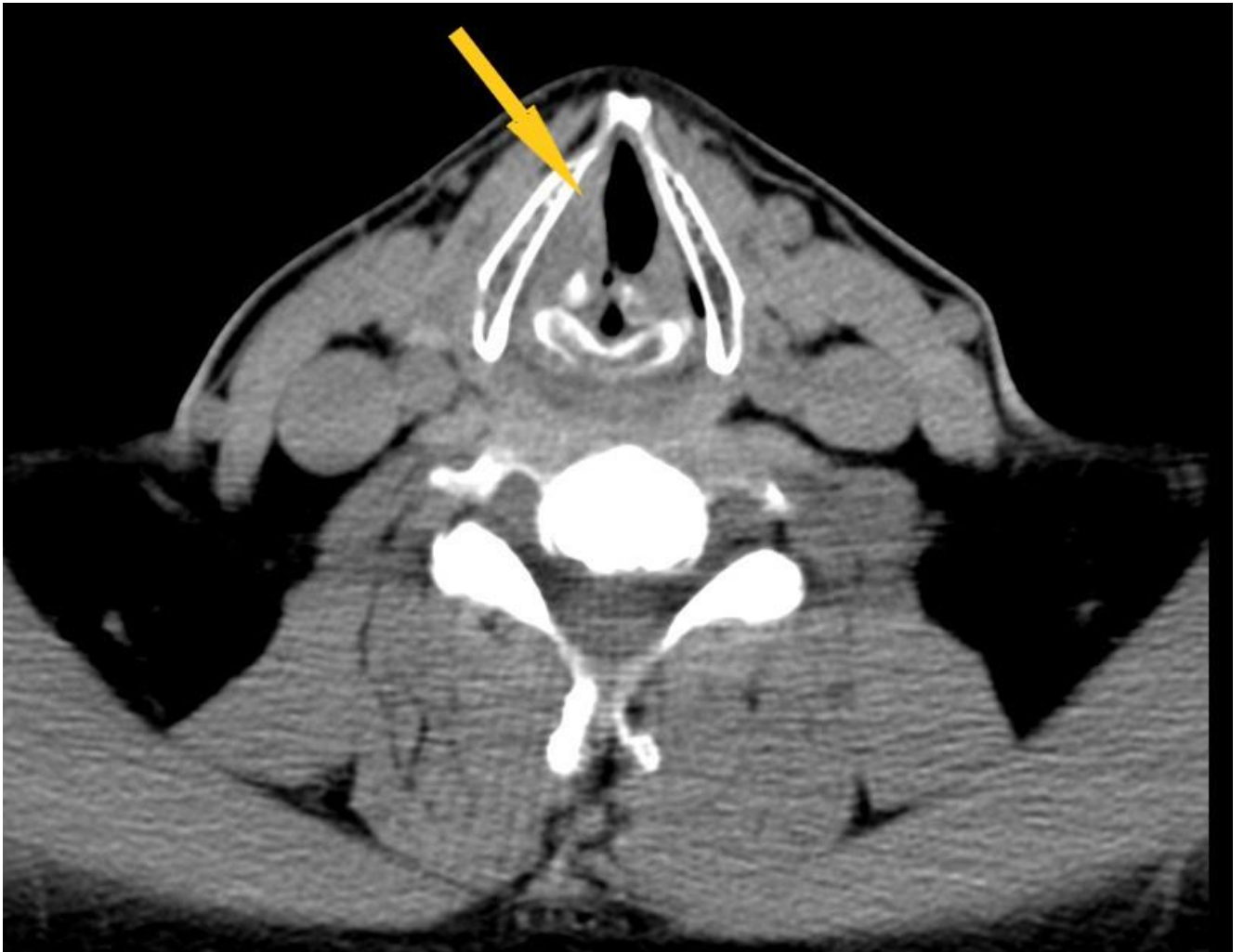
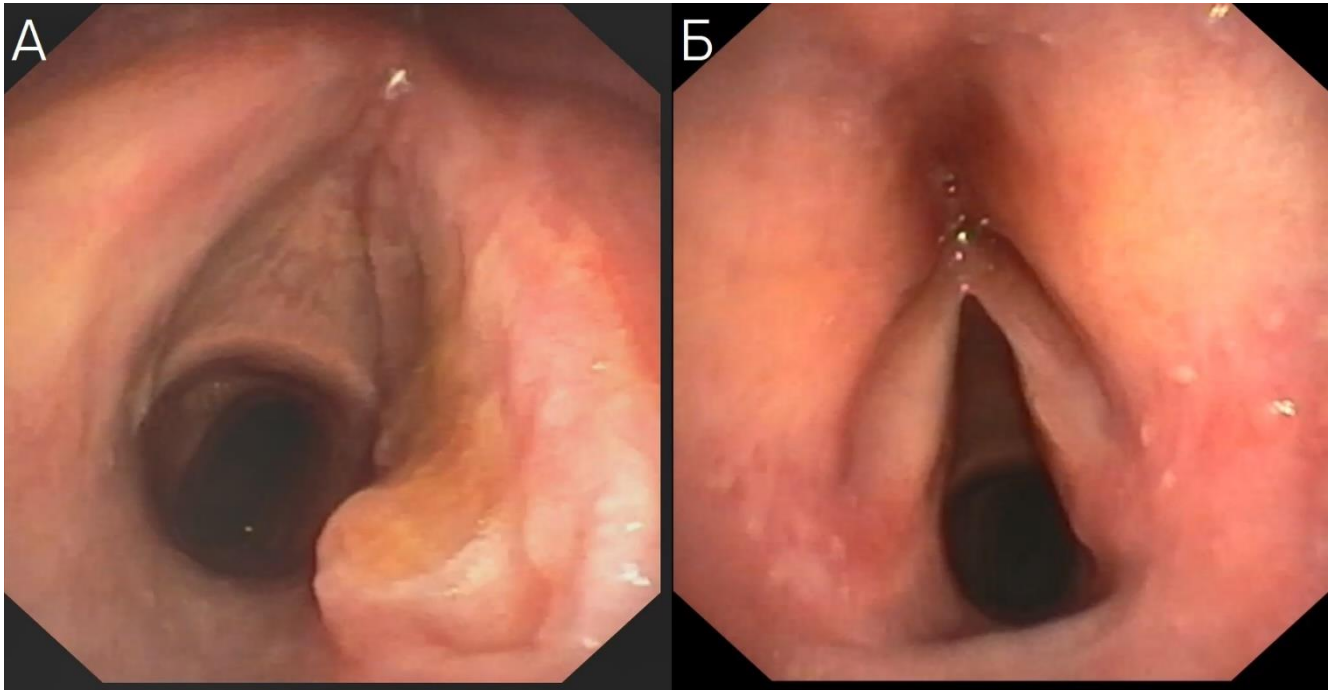


Рисунок 23 – КТ с в/в контрастированием до лечения, первичная опухоль правой голосовой складки (отмечена стрелкой)

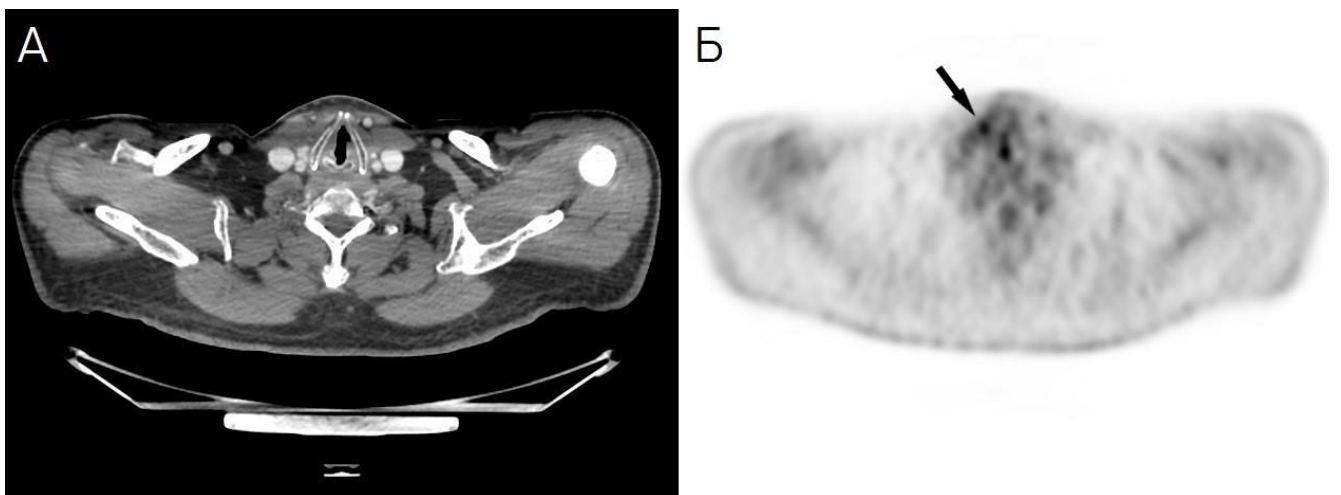
Пациенту проведено 2 курса иРВАХТ с селективной катетеризацией одного доминантного источника кровоснабжения из верхней щитовидной артерии и последующим проведением химиоинфузии. По данным контрольной ларингоскопии после 2-х курсов определяется опухолевая язва в подскладочном отделе гортани (Рисунок 24).



А - подскладочный отдел гортани (частичный ответ); Б – складочный отдел гортани - отсутствие опухолевых изменений (полный ответ)

Рисунок 24 – Фиброларингоскопия после 2-х курсов иРВАХТ

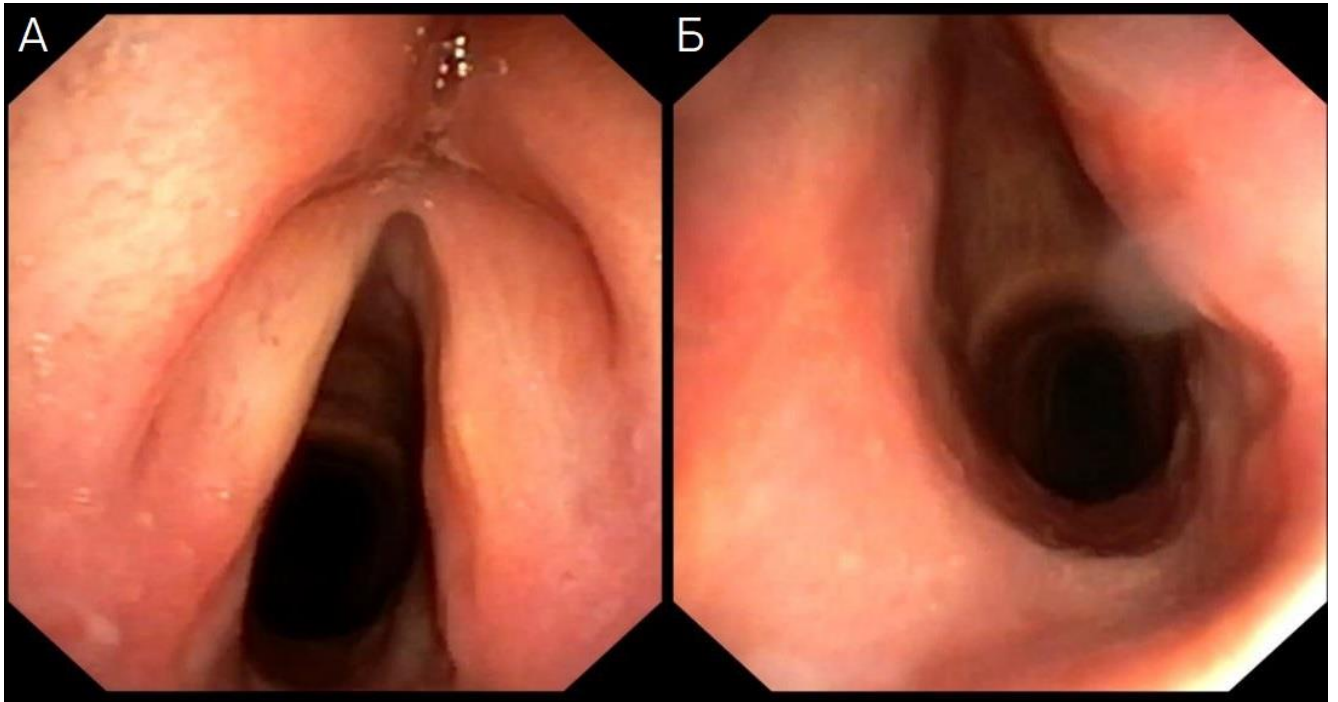
По данным ПЭТ-КТ после 2-х курсов иРВАХТ определяется накопление ^{18}F – ФДГ в области голосовой складки справа до SUV-мак 3,46 (Рисунок 25).



А – КТ с в/в контрастированием; Б – ПЭТ-КТ с ^{18}F – ФДГ, определяется накопление ^{18}F – ФДГ в области правой голосовой складки (отмечено стрелкой)

Рисунок 25 – ПЭТ-КТ после 2-х курсов иРВАХТ

Учитывая частичный ответ после индукционной химиотерапии, пациенту проведено курс радикальной химиолучевой терапии СОД 70 Гр РОД 2 Гр с внутривенными введениями Цисплатина 100 мг/м² – 1 раз в 3 недели. По результатам контрольных обследований у пациента выявлен полный ответ (Рисунки 26, 27).



А – складочный отдел гортани (полный ответ); Б – подскладочный, опухолевые изменения не определяются (полный ответ)

Рисунок 26 – Фиброларингоскопия спустя 24 недели после радикального лечения



Рисунок 27 – КТ с в/в контрастированием 24 недели после радикального лечения (полный ответ)

Клинический случай №2.

Больной Т., 66 лет 12.01.2021 поступил в клинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом плоскоклеточный рак слизистой оболочки дна полости рта cT3N2bM0 IVa ст. На рисунке 28 представлен вид первичной опухоли.



Рисунок 28 – Первичная опухоль язвенно-инфильтративного характера слизистой оболочки дна полости рта с распространением на боковую поверхность языка справа

Пациенту было проведено 3 курса иРВАХТ с селективной катетеризацией правой лицевой и язычной артерий. По результату контрольных обследований был зафиксирован частичный ответ на проведенное лечение первичной опухоли и регионарных метастазов (Рисунок 29). Токсичности 3-4 степени во время лечения зафиксировано не было.



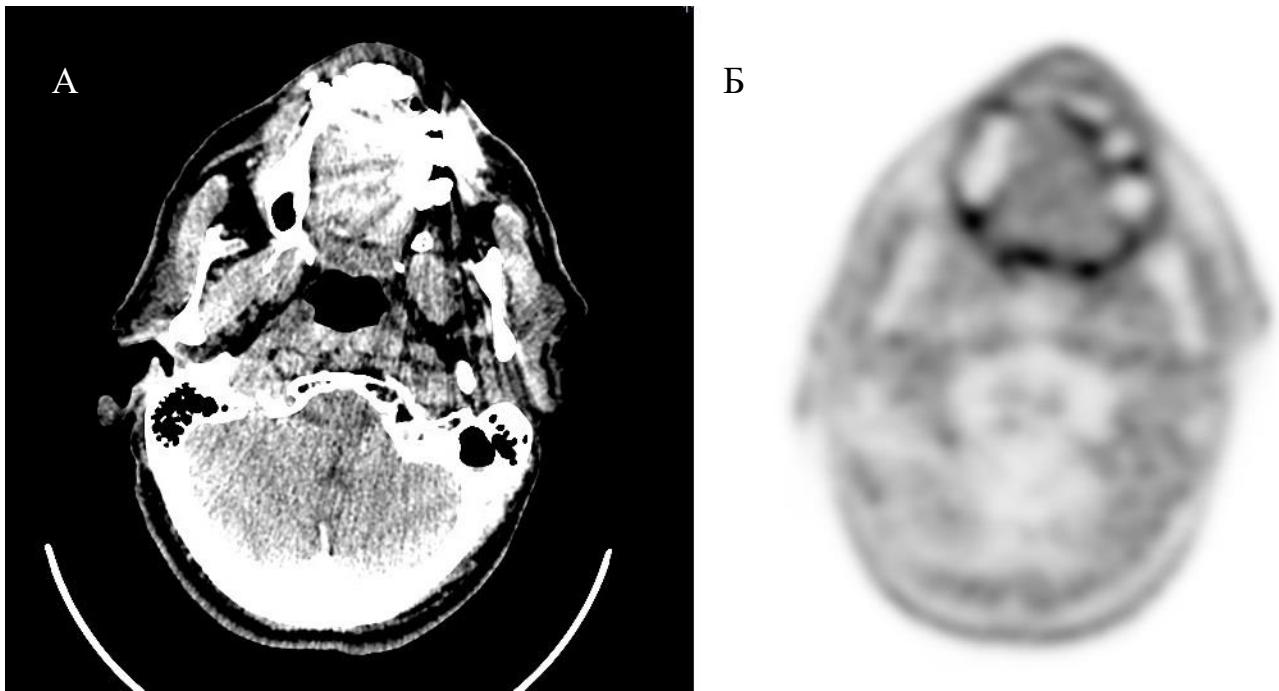
Рисунок 29 – Физикальное обследование пациента после 3-х курсов иРВАХТ, определяется язва в области слизистой оболочки дна полости рта (частичный ответ)

Следующим этапом пациенту был проведен радикальный курс химиолучевого лечения СОД 66 Гр РОД 2 Гр с внутривенными введениями Цисплатина 100 мг/м² – 1 раз в 3 недели. Отмечен полный клинический эффект (Рисунок 30).



Рисунок 30 – Физикальное обследование пациента 24 недели после окончания ХЛТ (полный ответ)

Пациент продолжает наблюдение без признаков рецидива. По данным ПЭТ-КТ спустя 6 мес. после лечения в области дна полости рта и регионарных узлах шеи без патологического накопления РФП (Рисунок 31).



А - КТ с в/в контрастированием, артефакты зубных конструкций; Б – ПЭТ- КТ с ^{18}F – ФДГ, патологического накопления РФП в области первичной опухоли не определяется

Рисунок 31 – ПЭТ-КТ 24 недели после окончания ХЛТ

Клинический случай №3.

Пациентка К., 66 лет с диагнозом рак слизистой оболочки языка cT4aN2bM0 IVa ст. было проведено ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ и меченым тирозином на всех этапах лечения. По данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ визуализировано метаболически активное образование в проекции боковой поверхности языка слева с максимальным значением SUV_{max} 31,0. Также выявлено накопление радиофармпрепарата в регионарных лимфатических узлах группы IIb слева (SUV_{max} 7,8). При исследовании с меченым тирозином активность в зоне первичной опухоли составила SUV_{max} 8,3, а в лимфоузлах — 5,23. После 3-х курсов иРВАХТ отмечена положительная динамика: SUV_{max} в первичном очаге по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ снизился до 10,0, а при использовании тирозина — до 5,0. В лимфатических узлах также зафиксировано снижение активности: до 6,0 (^{18}F -ФДГ) и 4,0 (тирозин), что соответствует частичному метаболическому ответу. По окончании химиолучевой терапии (суммарная доза 70 Гр) контрольное ПЭТ-КТ

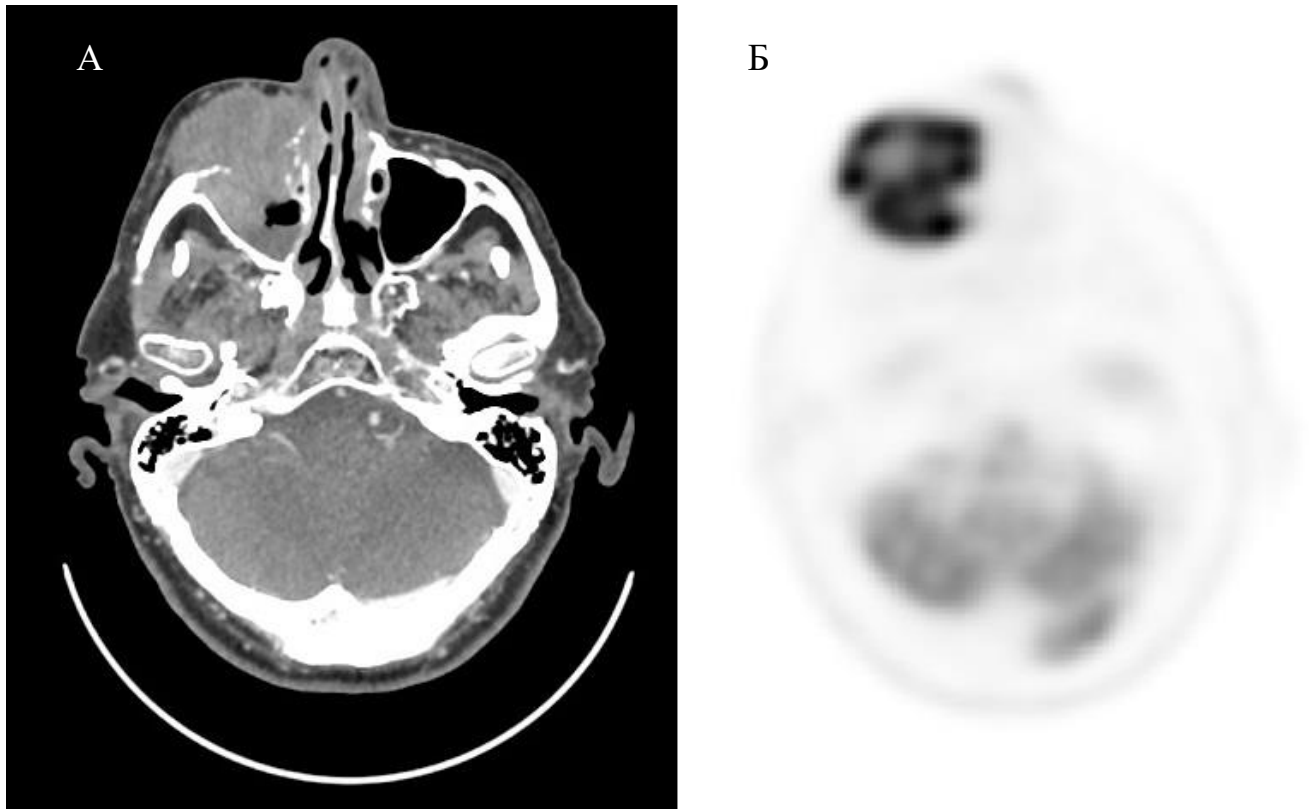
показало умеренно повышенную, неравномерную метаболическую активность в области языка и тканей дна полости рта (SUV_{max} с ^{18}F -ФДГ — 10,7). При исследовании с тирозином накопление было минимальным (SUV_{max} 2,06), что может свидетельствовать о наличии остаточных воспалительных изменений, а не опухолевой ткани. Метаболическая активность в регионарных лимфатических узлах отсутствовала (SUV_{max} в пределах 0–1,5), что расценено как метаболическая ремиссия в зоне узлов.

Данный случай иллюстрирует потенциал двойной радиофармацевтической ПЭТ-КТ-диагностики в оценке ответа опухоли языка на лечение. Снижение активности тирозина на фоне сохраняющейся активности ^{18}F -ФДГ в послехимиолучевой зоне позволило предположить воспалительный генез изменений и избежать преждевременной хирургической коррекции. Пациентка остаётся под динамическим наблюдением на протяжении 24 месяцев, признаков рецидива или прогрессирования заболевания не выявлено.

Клинический случай №4.

Пациент Б., 58 лет, поступил с диагнозом: плоскоклеточный рак верхнечелюстной пазухи cT4aN1M0 IVa ст. По данным КТ в передних отделах правой верхнечелюстной пазухи определяется солидное образование с деструкцией медиальной, передней и нижней стенок пазух с распространением в решетчатый лабиринт, полость глазницы, с инвазией нижней прямой мышцы глазного яблока. По данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ выявлено метаболически активное образование в правой верхнечелюстной пазухе с максимальным значением SUV_{max} 22,34. Размер опухоли составлял 52×48×53 мм. Определялась деструкция преимущественно передней и верхней стенок с распространением патологического процесса в мягкие ткани вдоль передней стенки и в правую орбиту. Последнее сопровождалось смещением глазного яблока кверху и кпереди, возможной инвазией нижней прямой и нижней косой, а также контактом с оболочками глазного яблока. Также опухоль распространялась в носослезный канал и передние отделы полости носа; отмечалась деструкция лобного отростка

верхней челюсти справа. В просвете пазухи определялось небольшое количество выпота. Крылонёбная ямка оставалась интактной. В регионарных лимфатических узлах (поднижнечелюстных и яремных, преимущественно верхних, с обеих сторон) выявлялось накопление РФП до SUV_{max} 3,24, размеры узлов составляли до 12×6 мм (Рисунок 32).



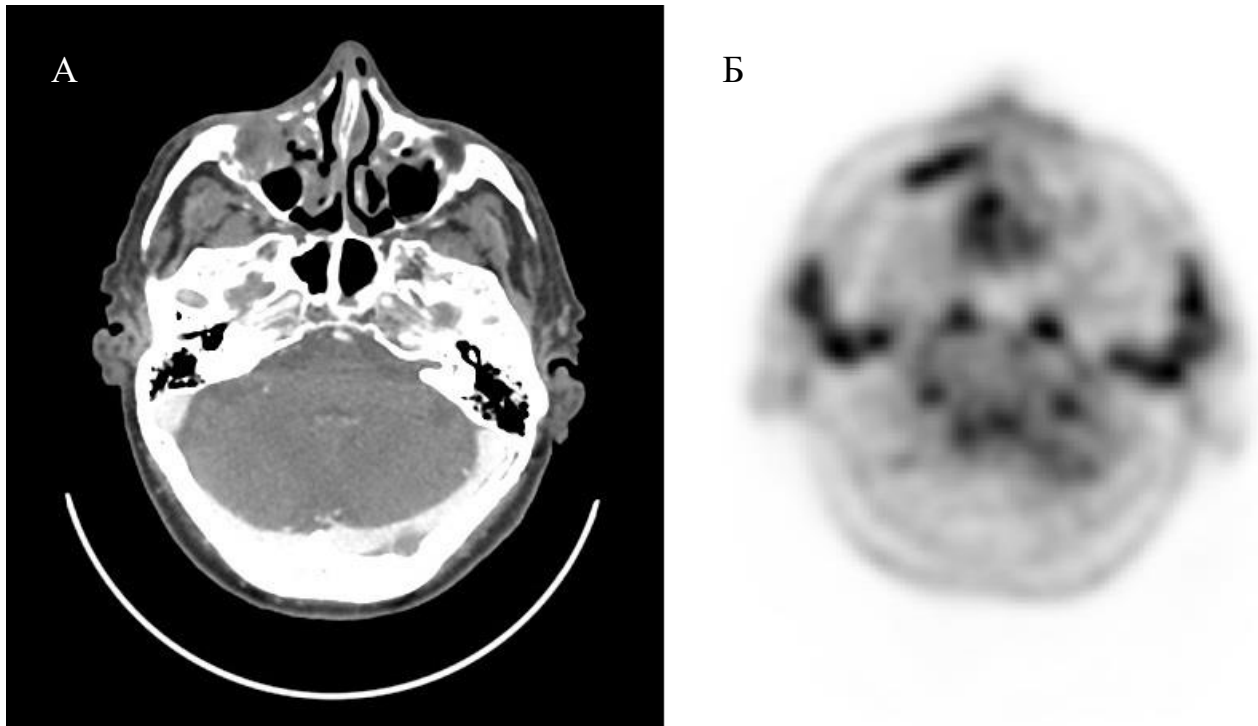
А - КТ с в/в контрастированием - массивная опухоль правой верхнечелюстной пазухи с деструкцией ее передней стенки с распространением на мягкие ткани;

Б – ПЭТ- КТ с ^{18}F – ФДГ, интенсивное накопление РФП

Рисунок 32 – ПЭТ-КТ до лечения

Пациенту было проведено 2 курса иРВАХТ с селективной катетеризацией дистальных отделов верхнечелюстной и лицевой артерий. После лечения по данным КТ определялся мягкотканый компонент неравномерной толщины в переднемедиальных отделах верхнечелюстной пазухи с признаками фиброза и остеосклероза костных краев в зоне деструкции. По ПЭТ-КТ SUV_{max} в первичной опухоли составил 6,08 с локализацией вдоль частично разрушенной

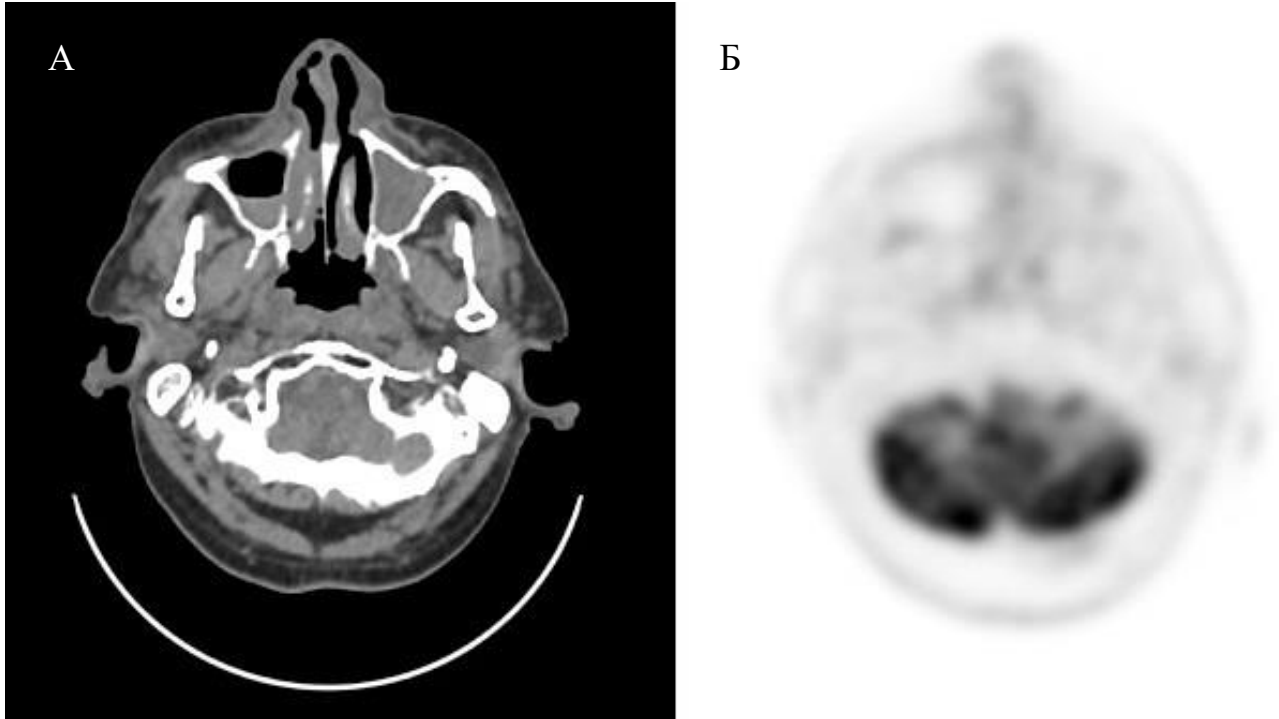
передней стенки верхнечелюстной пазухи. Регионарные лимфоузлы (шейные, над- и подключичные, подмышечные) визуализировались как структурно сохранные, за исключением единичного лимфоузла в левой подчелюстной области с умеренно повышенным накоплением РФП (SUVmax 3,15, размеры 16×10 мм) (Рисунок 33).



А – КТ с в/в контрастированием - уменьшение опухоли правой верхнечелюстной пазухи без признаков распространения на мягкие ткани; Б – ПЭТ-КТ с ^{18}F – ФДГ, после 2-х курсов иРВАХТ (частичный ответ), уменьшение зоны патологического накопления РФП

Рисунок 33 – ПЭТ-КТ после 2 курсов иРВАХТ

Далее пациенту был проведен радикальный курс химиолучевого лечения СОД 70 Гр РОД 2 Гр с внутривенными введениями Цисплатина 100 мг/м² – 1 раз в 3 недели. После завершения лечения по КТ отмечалось минимальное уплотнение интраорбитальной клетчатки вдоль нижней стенки глазницы, отмечалось утолщение слизистой оболочки полости носа неспецифического характера. По данным ПЭТ-КТ SUV max в первичной опухоли составил 2,04 и 2,39 в лимфатическом узле. Отмечен полный клинический эффект (Рисунок 34).



А – КТ с в/в контрастированием; Б – ПЭТ- КТ с ^{18}F – ФДГ, патологического накопления РФП в области первичной опухоли не определяется

Рисунок 34 – ПЭТ-КТ после 13 недель после завершения ХЛТ

Данный клинический случай иллюстрирует эффективность многоэтапной оценки опухолевого процесса с применением ПЭТ-КТ. Пациент находится под динамическим наблюдением в течение 20 месяцев, признаков рецидива или прогрессирования заболевания не зарегистрировано.

4.3 Отдаленные результаты лечения

Среднее время наблюдения за всеми 229 пациентами составило $29,7 \pm 17,1$ месяцев (от 1,23 до 84,8 месяцев, медиана 28,6 месяцев). В группе иРВАХТ среднее время наблюдения составило $26,1 \pm 14,6$ месяцев (от 1,83 до 69,27 месяцев, медиана 25,5 месяцев). В группе исХТ среднее время наблюдения $30,1 \pm 18,9$ месяцев (от 2,63 до 84,77 месяцев, медиана 27,5 месяцев). В группе хирургического лечения среднее время наблюдения $33,17 \pm 17,6$ месяцев (от 1,23

до 63,2 месяцев, медиана 37,7 месяцев). Таким образом, средний период наблюдения позволяет оценить 2х – летнюю выживаемость.

Общая 2-х летняя выживаемость (ОВ) в исследуемой группе иРВАХТ составила 71,5% [66,4-76,6], а в группах контроля: исХТ - 65,5% [59,5-71,6] и комбинированного лечения - 68,2% [63,0-73,4]. Медиана ОВ достигнута в группе исХТ и составила 71,1 месяцев (нижняя граница 95% доверительного интервала – 25,3 месяцев). В группах иРВАХТ и комбинированного лечения медиана ОВ не достигнута. При анализе ОВ в группах статистических значимых различий не выявлено, $p=0,839$, $HR = 1,071$ 95% ДИ = (0,837 - 1,369) (Рисунок 35).

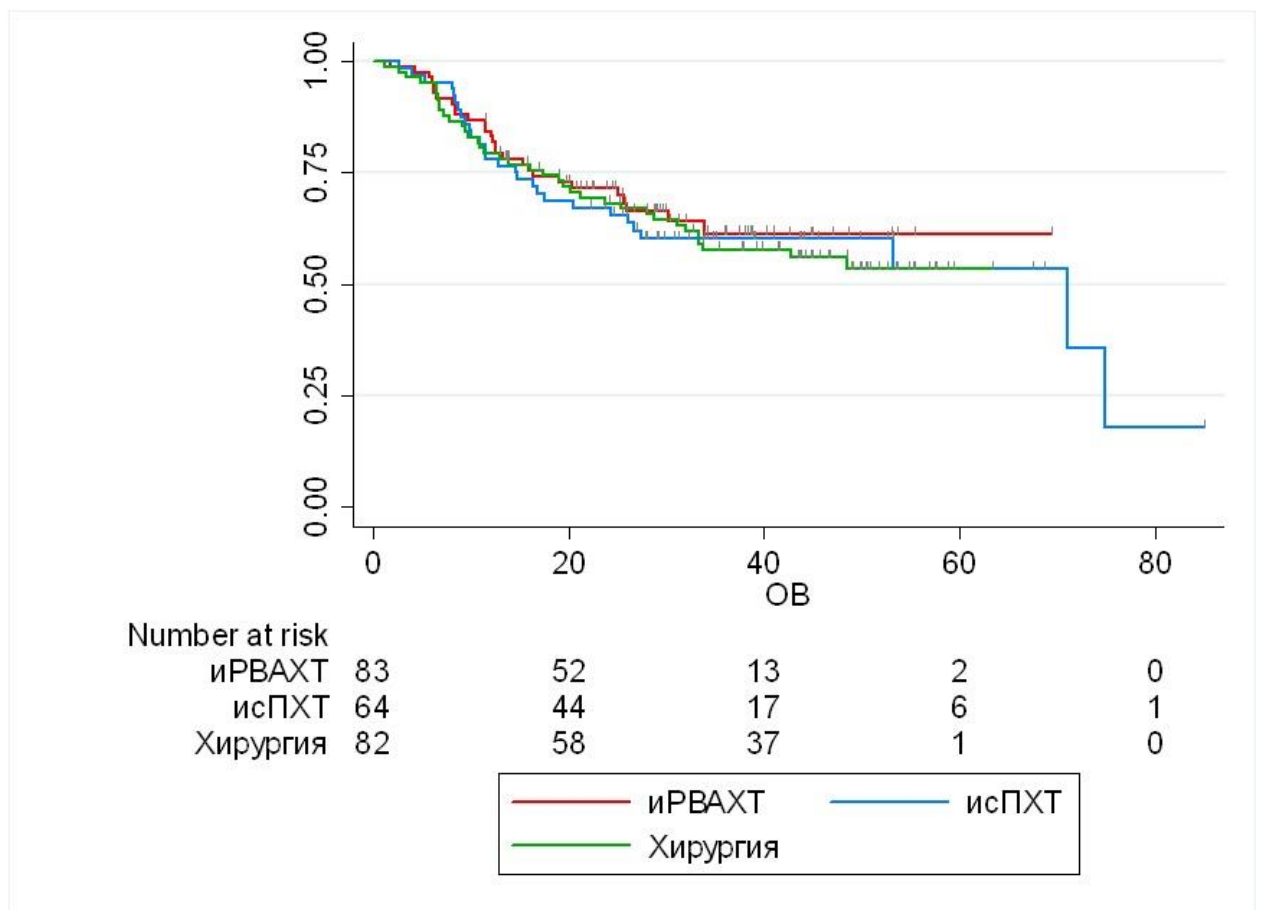


Рисунок 35 – Общая выживаемость в группах иРВАХТ, исХТ и комбинированного лечения

Двухлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе иРВАХТ составила 56,4% [50,5-62,3], в группе исХТ - 52,5% [46,1-58,9] и в группе

комбинированного лечения 64,3% [58,9-69,7]. Медиана ВБП была достигнута в группе исХТ 34,9 месяцев (нижняя граница 95% доверительного интервала – 10,3 месяцев). В группах иРВАХТ и хирургического лечения медиана ВБП не достигнута. ВБП в трех группах также не различалась, $p=0,225$, $HR = 0,929$ 95%ДИ = (0,739 - 1,169) (Рисунок 36).

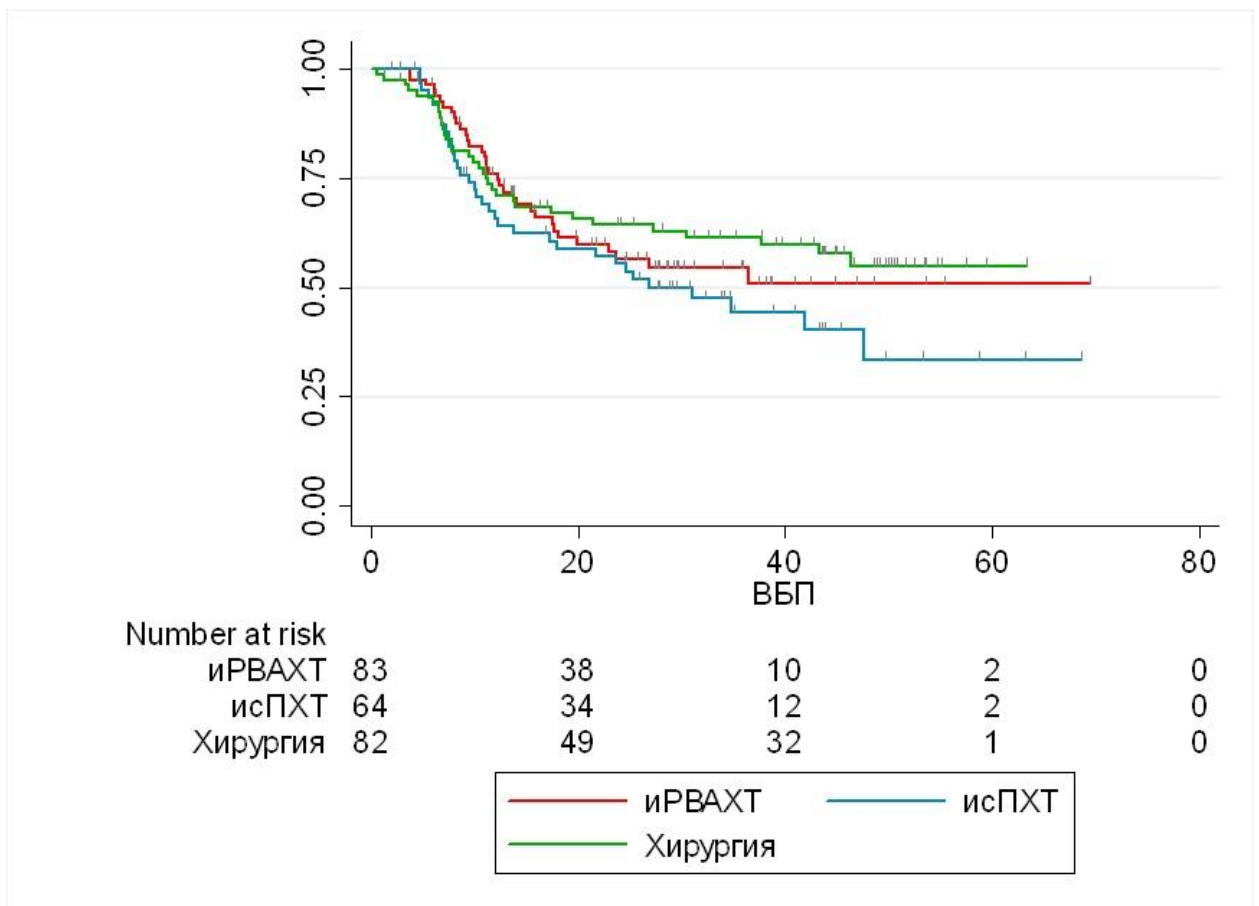


Рисунок 36 – Выживаемость без прогрессирования в группах иРВАХТ, исХТ и комбинированного лечения

Статистически достоверных различий ОВ и ВБП в группах иРВАХТ, исХТ и хирургии по критерию распространенности опухоли, регионарных лимфатических узлов, стадии и локализации не получено. А также по количеству курсов химиотерапии, достижению ПО в группах индукционной химиотерапии статистических значимых различий не получено.

С целью детального изучения влияния различных факторов прогноза на выживаемость пациентов в группе иРВАХТ проведен однофакторный регрессионный анализ по Коксу. Выявлено, что на ОВ достоверно влияет стадия заболевания $p=0,0017$ (HR = 2,049 95%ДИ = (1,29 - 3,23)); распространенность опухоли $p=0,0109$ (HR = 1,754 95%ДИ = (1,14 - 2,71)); клинически выявленные регионарные лимфатические узлы шеи $p=0,0178$ (HR = 2,573 95%ДИ = (1,21 - 5,47)); и количество артериальных источников кровоснабжения опухоли $p=0,0107$ (HR = 1,774 95%ДИ = (1,16 - 2,72)). В отношении БВП были выявлены следующие факторы: стадия опухоли $p = 0,0084$ (HR = 1,711 95%ДИ = (1,14 - 2,56)) и выявленные регионарные метастазы $p=0,0339$ (HR = 2,193 95%ДИ = (1,09 - 4,41)). Клинический ответ опухоли после проведенной индукционной ХТ и после ХЛТ также является значимым предиктивным фактором для ОВ и БВП (Таблица 19).

Таблица 19 – Результаты анализа потенциальных предикторов общей и безрецидивной выживаемости в группе иРВАХТ

Переменная	Общая выживаемость		Выживаемость без прогрессирования	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Пол	1,000 [0,97-1,03]	0,974	1,561 [0,792-3,061]	0,192
Возраст 65+	1,762 [0,75-4,16]	0,218	1,733 [0,78-3,84]	0,197
Сопутствующие заболевания	1,855 [0,85-4,06]	0,134	1,041 [0,49-2,26]	0,902
Локализация	0,757 [0,492-1,165]	0,203	0,743 [0,51-1,09]	0,131
Стадия	2,049 [1,29-3,23]	0,0017	1,711 [1,14-2,56]	0,0084
T	1,754 [1,14-2,71]	0,0109	1,468 [0,99-2,17]	0,0538
N	2,573 [1,21-5,47]	0,0178	2,193 [1,09-4,41]	0,0339
Переход за среднюю линию	1,029 [0,47-2,24]	0,942	1,083 [0,54-2,17]	0,822

Морфология	1,634 [0,49-5,43]	0,392	1,136 [0,44-2,94]	0,788
Количество курсов ХТ	1,675 [0,99-2,84]	0,0552	1,558 [0,95-2,55]	0,078
Количество артериальных бассейнов	1,774 [1,16-2,72]	0,0107	1,339 [0,88-2,02]	0,174
Клиническая эффективность после РВАХТ	2,167 [1,27-3,70]	0,0069	2,514 [1,46-4,34]	0,0014
ПО	0,384 [0,18-0,83]	0,0138	0,402 [0,20-0,80]	0,0095
ЧО	1,793 [0,84-3,83]	0,135	1,701 [0,86-3,37]	0,132
Клиническая эффективность после ХЛТ	6,820 [3,06-15,06]	< 0,001	15,125 [5,36-42,71]	< 0,001

Нами были проанализированы отдаленные результаты лечения в зависимости от факторов, которые по данным однофакторного регрессионного анализа достоверно влияли на общую и безрецидивную выживаемость пациентов в группе иРВАХТ.

Выявлено, что ОВ и ВБП в группе иРВАХТ прогрессивно снижались при увеличении размера опухоли по критерию Т. Так, при опухолях Т2 2-х летняя ОВ составлял $88,9\% \pm 1,05$, при опухолях Т3 – $68,0 \pm 0,8\%$, при опухолях Т4а $72,7 \pm 0,8\%$ и снижалась до $22,2\% \pm 1,78$ при опухолях Т4b. (различие статистически достоверно – $p = 0,001$) (Рисунок 37).

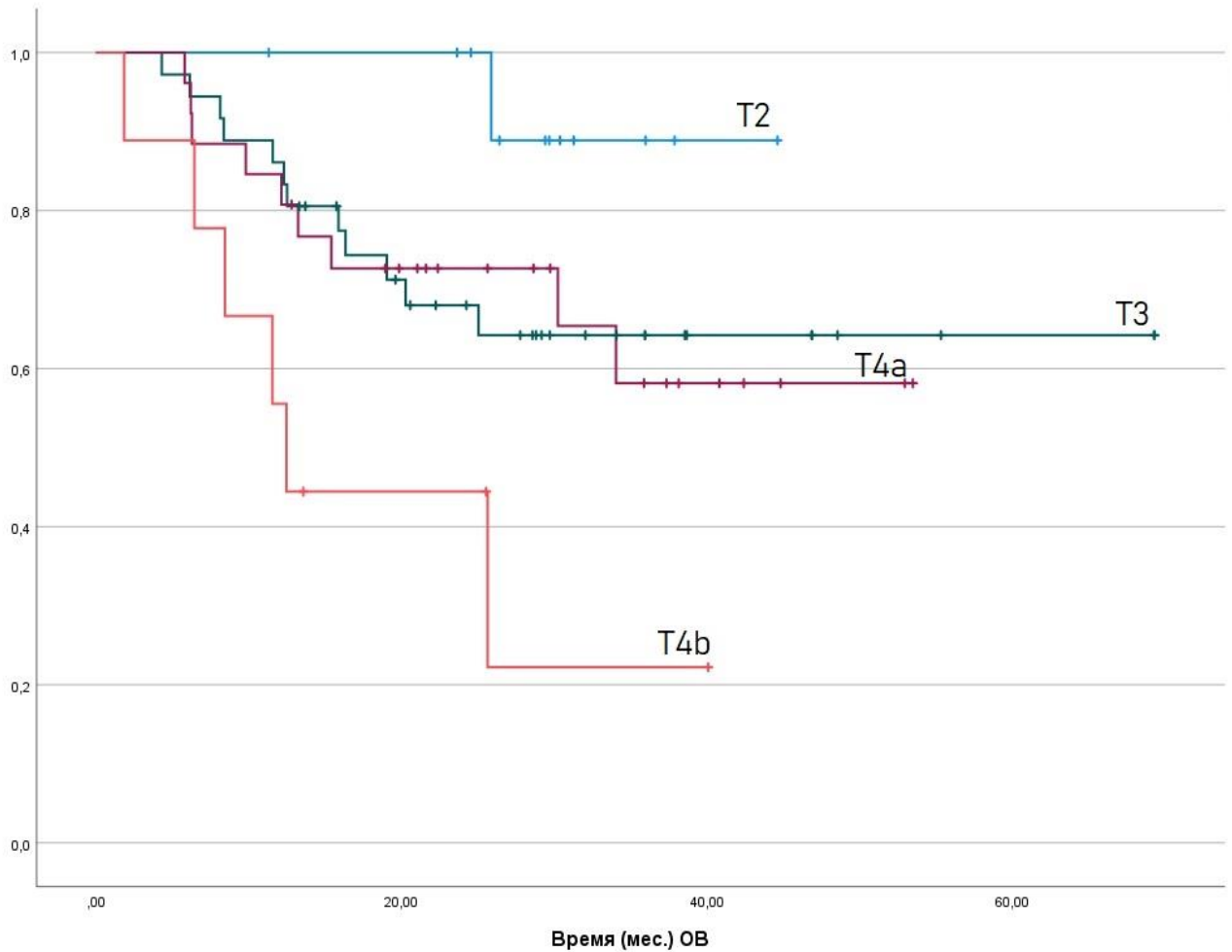


Рисунок 37 – Общая выживаемость в зависимости от распространенности опухоли по критерию T в группе иРВАХТ

Двухлетняя ВВП при опухолях T2 составила $81,8\% \pm 1,47$, при опухолях T3 – $57,0 \pm 0,8\%$, при опухолях T4a $52,1 \pm 1,02\%$ и снижалась до $33,3\% \pm 1,8$ при опухолях T4b. (различие статистически достоверно – $p = 0,004$) (Рисунок 38).

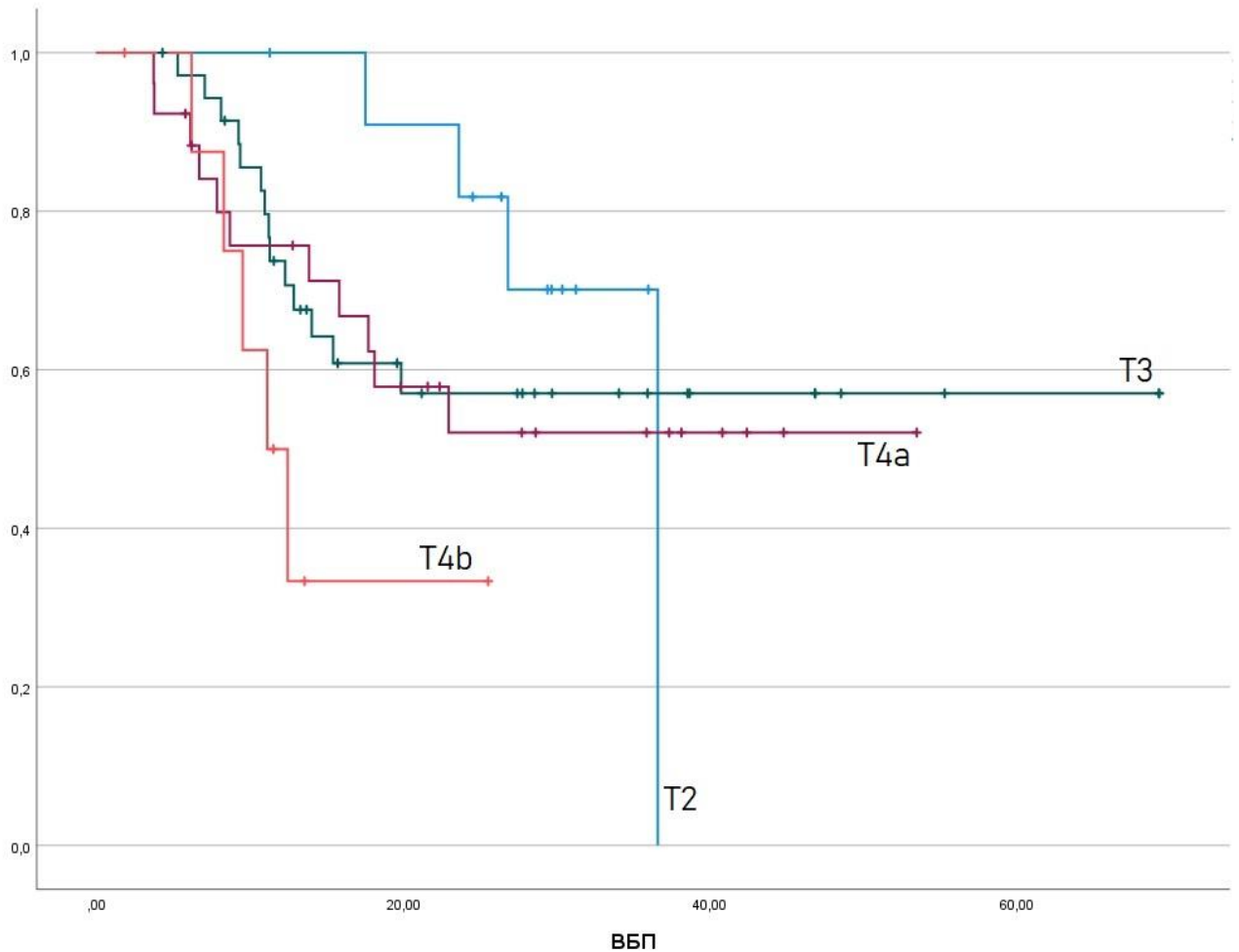
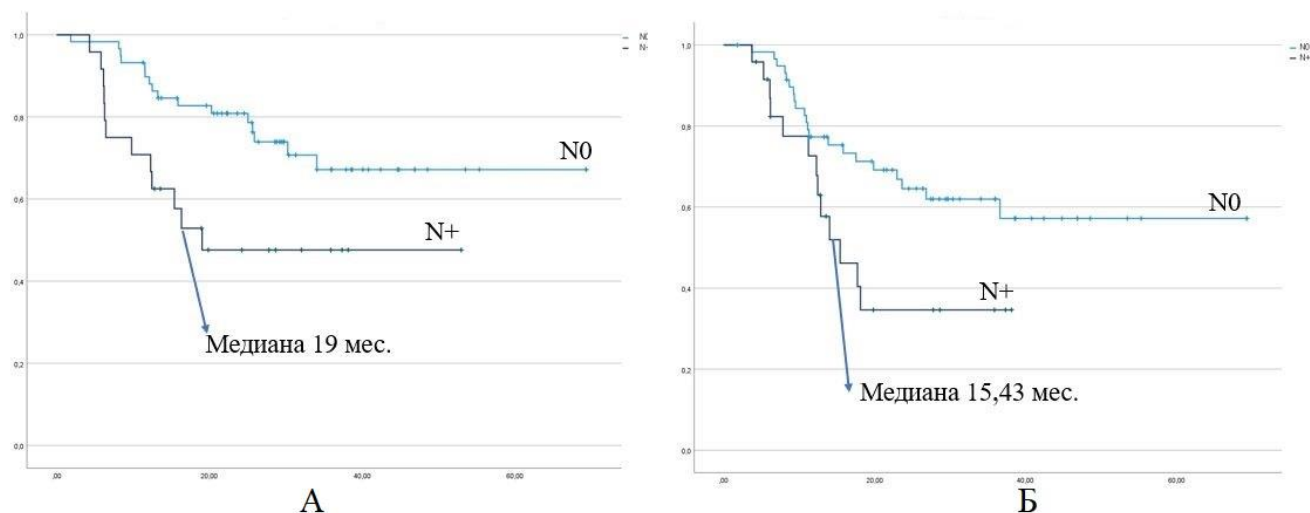


Рисунок 38 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от распространенности опухоли по критерию Т в группе иРВАХТ

У пациентов с N0 2-х летняя ОВ составила $80,9 \pm 0,52$, а ВВП $64,6\% \pm 0,67$. У пациентов с N+ ОВ и ВВП снижались до $47,6\% \pm 1,07$ и $34,6\% \pm 1,11$, соответственно. Медиана общей выживаемости у пациентов с N+ составила 19 месяцев, а выживаемости без прогрессирования 15,43 месяца (нижняя граница 95% ДИ 9,19 мес.) Разница между группами статистически достоверна для ОВ, $p=0,0178$ и ВВП, $p=0,0339$ (Рисунок 39).



А- Общая выживаемость; Б – Безрецидивная выживаемость

Рисунок 39 – Выживаемость в зависимости от распространенности опухоли по критерию N в группе иРВАХТ

Двухлетняя ОВ у пациентов II стадии составила $87,5\% \pm 11,7$, с III стадией – $77,2\% \pm 7,6$, с IVa стадией – $62,7\% \pm 8,9$ и с IVb – $50\% \pm 15,8$. Достоверные различия наблюдались в ОВ у пациентов между стадиями IVb и II, $p=0,003$, и IVb и III, $p=0,012$. Медиана ОВ была достигнута у пациентов со стадией IVb и составила 12,47 месяцев (Рисунок 40).

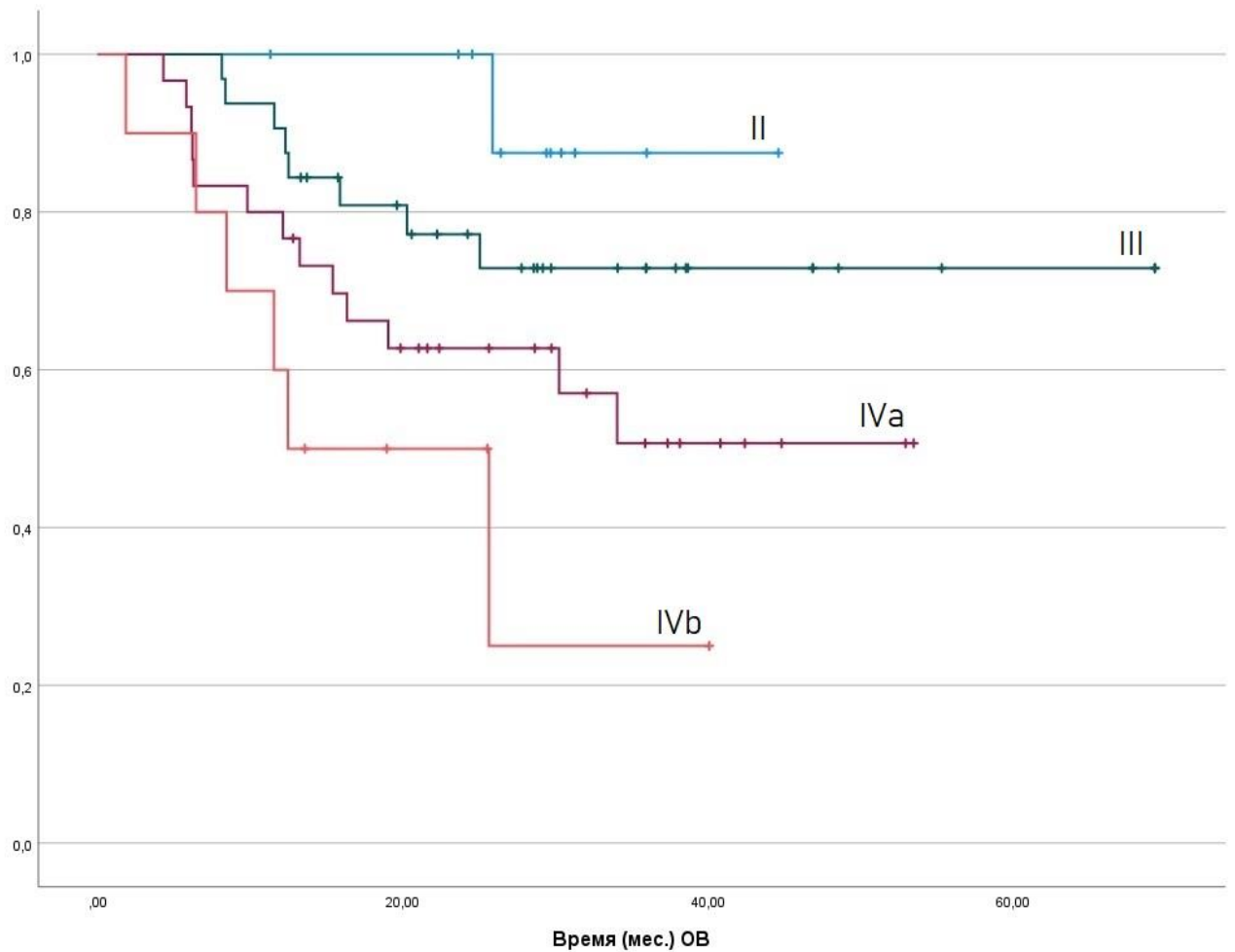


Рисунок 40 – Общая выживаемость в зависимости от стадии в группе иРВАХТ

Двухлетняя ВБП у пациентов со II стадией заболевания составила $80\% \pm 12,6$, с III стадией – $66,7\% \pm 8,7$, с IVa стадией – $46,3\% \pm 10,1$ и с IVb – $20,8 \pm 17,1$. Медиана выживаемости без прогрессирования была достигнута на 36,6 месяца при II стадии заболевания, на 22,96 месяца при стадии IVa и на 12,47 месяца при стадии IVb. Аналогично для ВБП наблюдались статистические различия у пациентов между стадиями IVb и II, $p=0,003$, и IVb и III, $p=0,03$ (Рисунок 41).

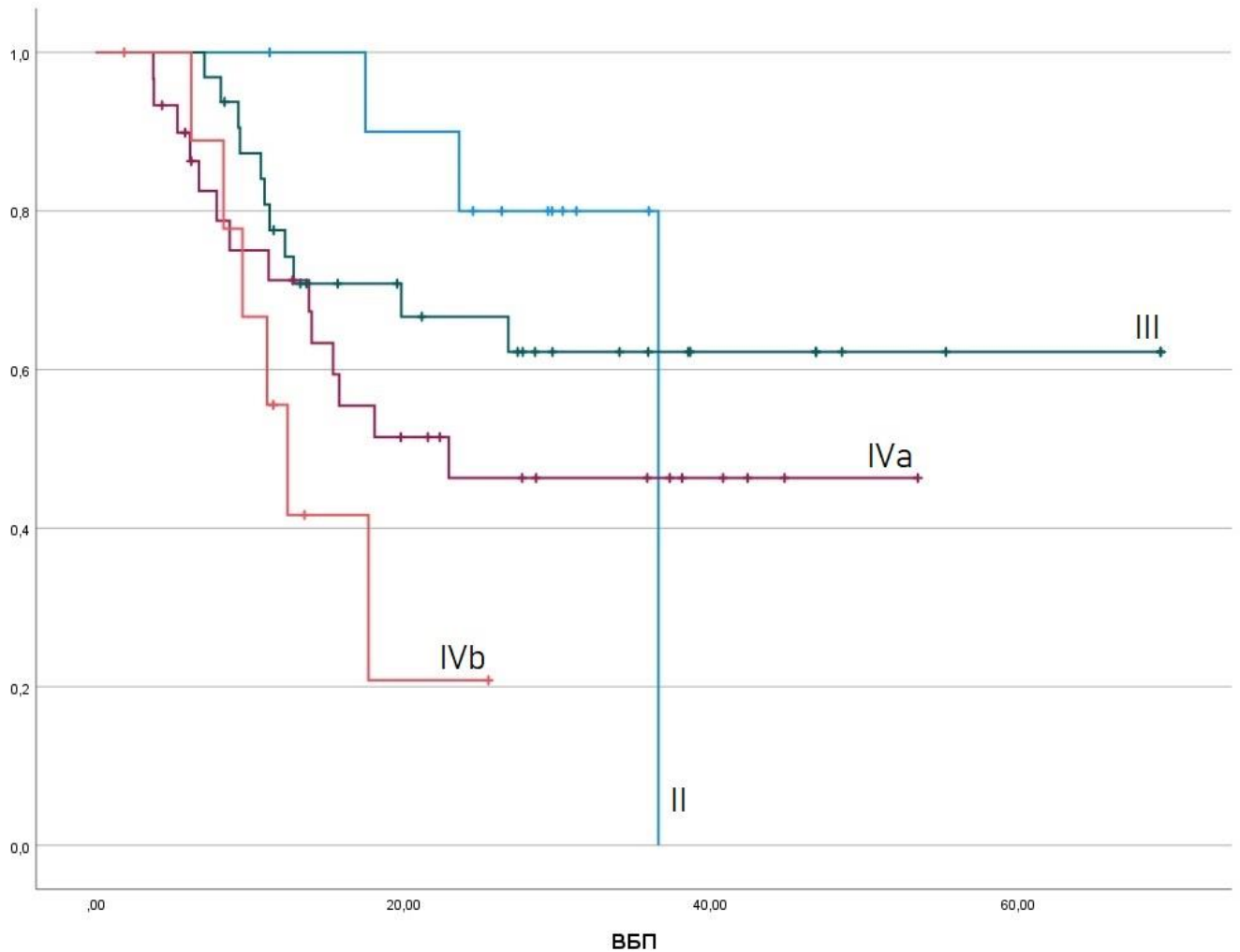


Рисунок 41 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии в группе иРВАХТ

В исследовательскую группу иРВАХТ было включено 71 (85,5%) пациентов с плоскоклеточным раком и 12 (14,5%) с аденокистозным морфологическим вариантом. У пациентов с плоскоклеточным раком 2-х летняя ОВ составила $69,3\% \pm 5,6$, а ВБП $55,1\% \pm 6,5$. У пациентов с аденокистозным раком 2-х летняя ОВ достигала $83,8\% \pm 10,8$, а ВБП $63,6\% \pm 14,5$. Статистически значимых различий между группами по показателям ОВ ($p=0,392$) и ВБП ($p=0,788$) выявлено не было (Рисунок 42).

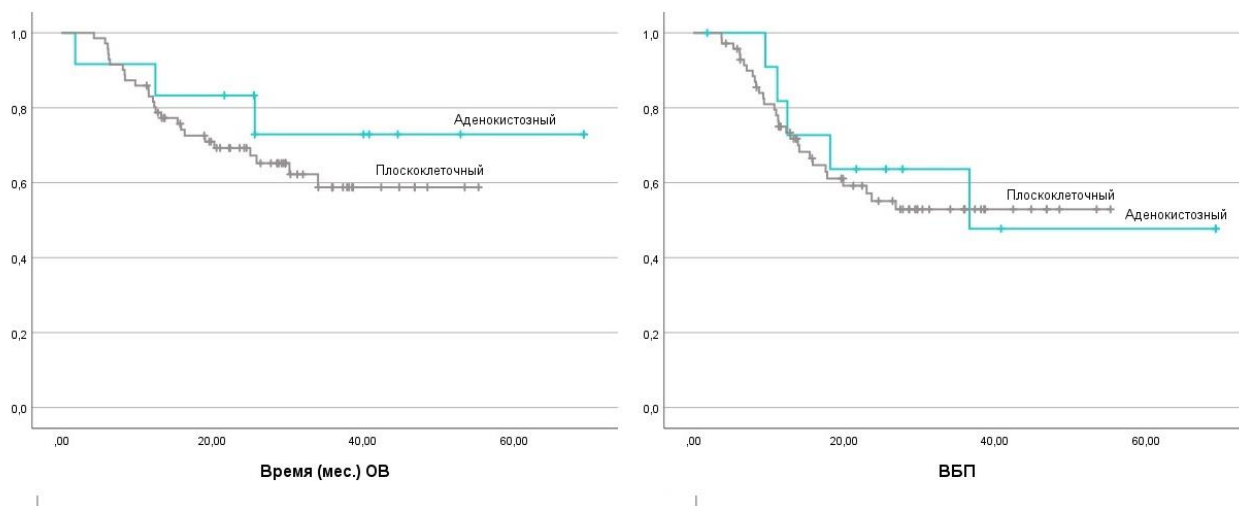


Рисунок 42 – Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от морфологического варианта в группе иРВАХТ

В однофакторном анализе было выявлено, что количество питающих опухолей сосудов влияет на общую выживаемость пациентов. Так, 2-летняя ОВ при обработке одного доминантного источника кровоснабжения составила $82,6\% \pm 5,6$, в сравнении с необходимостью обработки 2-х артериальных бассейнов $47,6\% \pm 1,1$, $p < 0,001$, и 3-х, где 2-х летняя ОВ составила $58,6\% \pm 1,4$, $p = 0,043$. Статистически значимой разницы между двумя и тремя бассейнами кровоснабжения не выявлено, $p = 0,240$. Однако, медиана общей выживаемости у пациентов с двумя источниками кровоснабжения составила 16,33 месяца, тогда как при трех источниках она увеличивалась до 30,23 месяца (Рисунок 43).

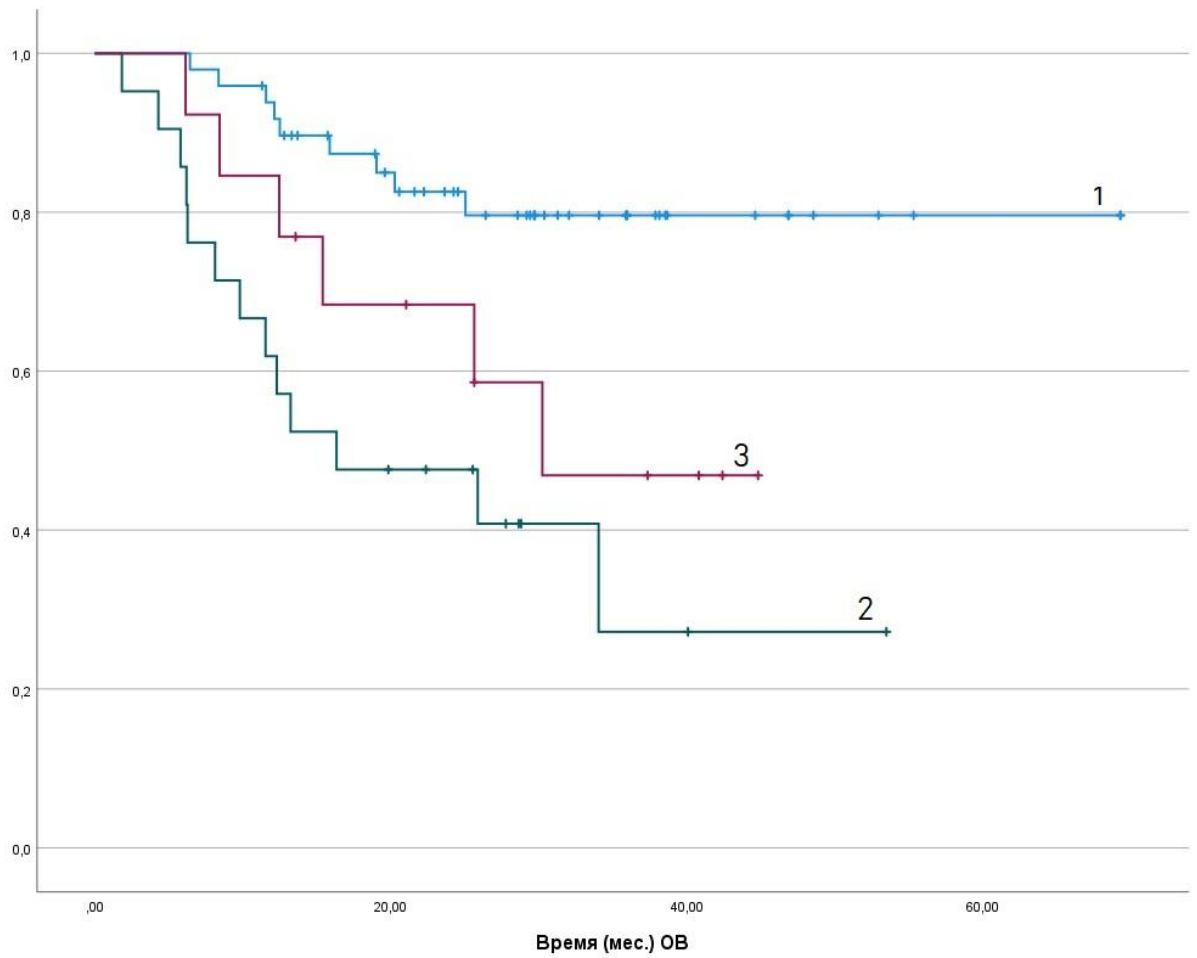


Рисунок 43 – Общая выживаемость в зависимости от количества обрабатываемых артериальных бассейнов в группе иРВАХТ

При проведении анализа ВБП прослеживается схожая тенденция, однако, статистически не значимая, $p=0,174$. Медиана ВБП при обработке одного доминантного источника не достигнута. Двухлетняя ВБП при обработке одного доминантного источника кровоснабжения равна $64,3\% \pm 7,3$, при 2-х $51,8\% \pm 1,2$, а при 3-х $44,0\% \pm 1,4$. Медиана ВБП у пациентов при 2х источниках была 22,96 месяца, а при трех 15,83 месяца. Статистически значимых различий между количеством использованных артериальных бассейнов не получено (Рисунок 44).

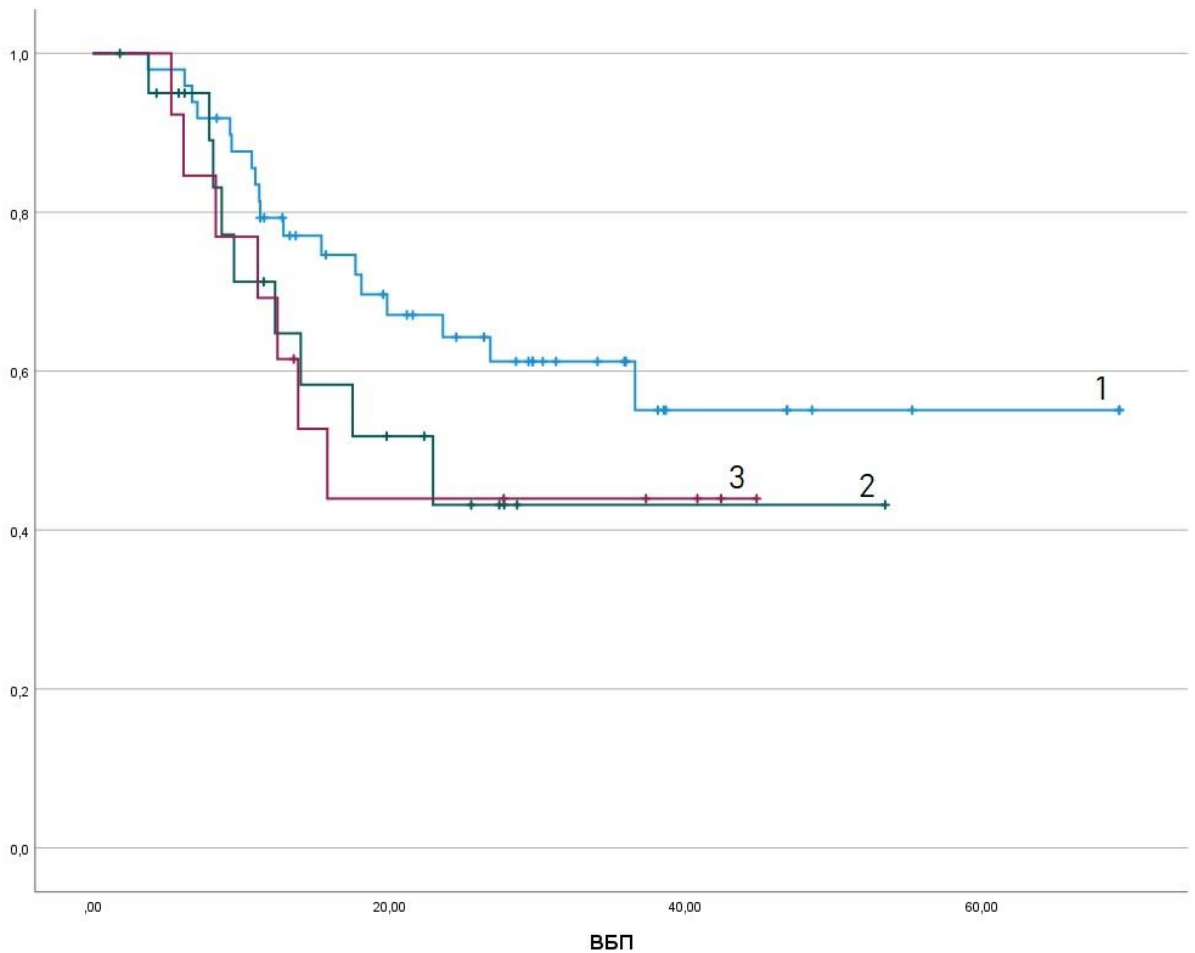


Рисунок 44 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от количества обрабатываемых артериальных бассейнов

Ключевым фактором, влияющим на общую и безрецидивную выживаемость, является достижение ПО первичного очага, как на этапе индукционной терапии, так и после завершения ХЛТ. Как было продемонстрировано ранее, достижение ПО снижает риск смерти на 61,6% и рецидива на 59,8% соответственно (см. Таблицу 19). При достижении ПО медиана общей и безрецидивной выживаемости не была достигнута. После иРВАХТ при ПО 2-летняя ОВ составила $81,6\% \pm 5,9$, а ВБП $71,2 \pm 7,1$. При ЧО 2-х летняя ОВ составила $63,2\% \pm 8,9$, а ВБП $37\% \pm 10,5$. При стабилизации ОВ $42,9 \pm 18,7$, в ВБП $22,2\% \pm 19,2$. Медиана ОВ и ВБП при частичном ответе составила 34 мес. и 17,73 мес., а при стабилизации 6,26 мес. и 5,3 мес. соответственно. Достижение ПО после иРВАХТ в сравнении с ЧО и стабилизацией значимо влияет на ОВ и ВБП,

$p=0,03$ и $p=0,008$; $p=0,031$ и $p < 0,001$, соответственно. Между достижением ЧО и стабилизацией различий ОВ не выявлено, $p=0,226$. А для ВВП связь прослеживается, $p=0,032$ (Рисунки 45, 46).

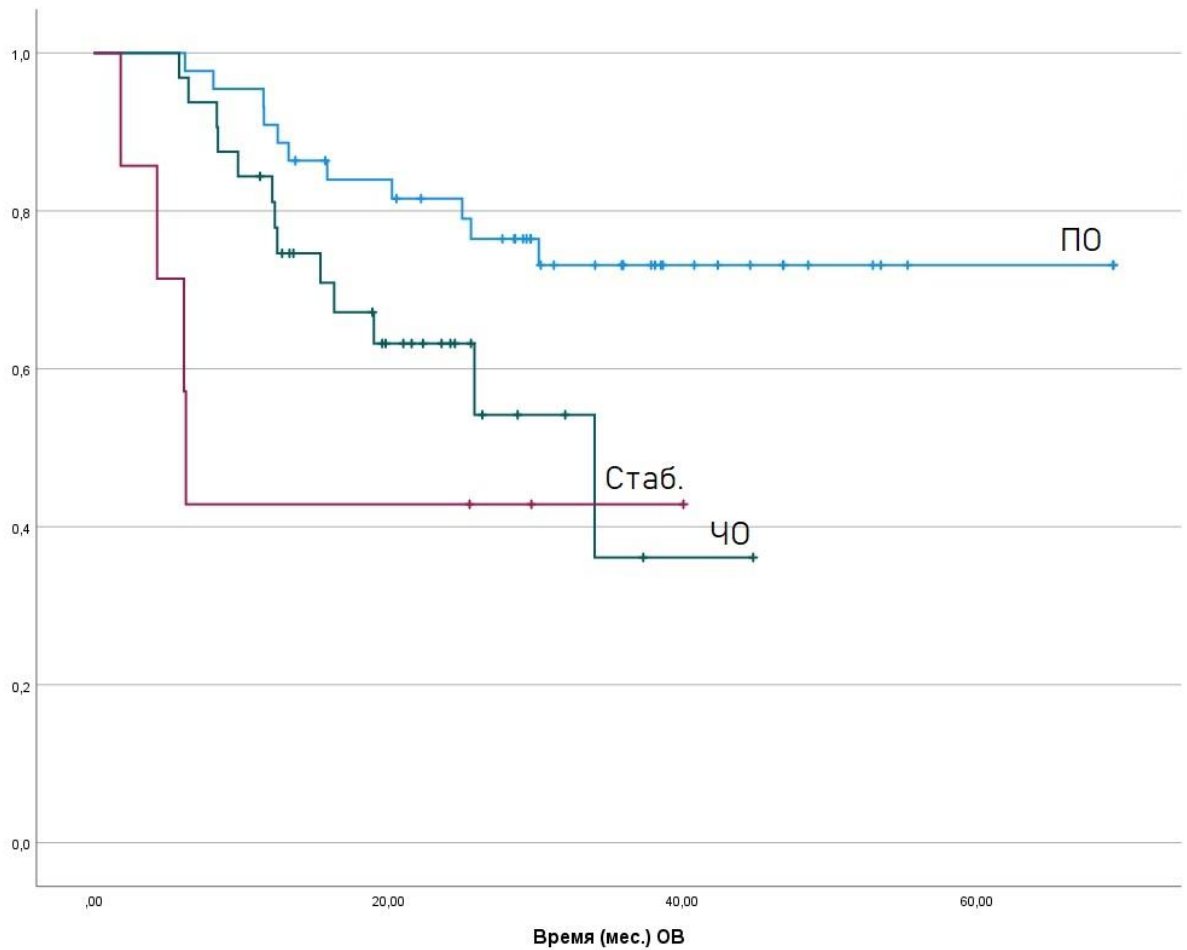


Рисунок 45 – Общая выживаемость в зависимости от клинической эффективности иРВАХТ

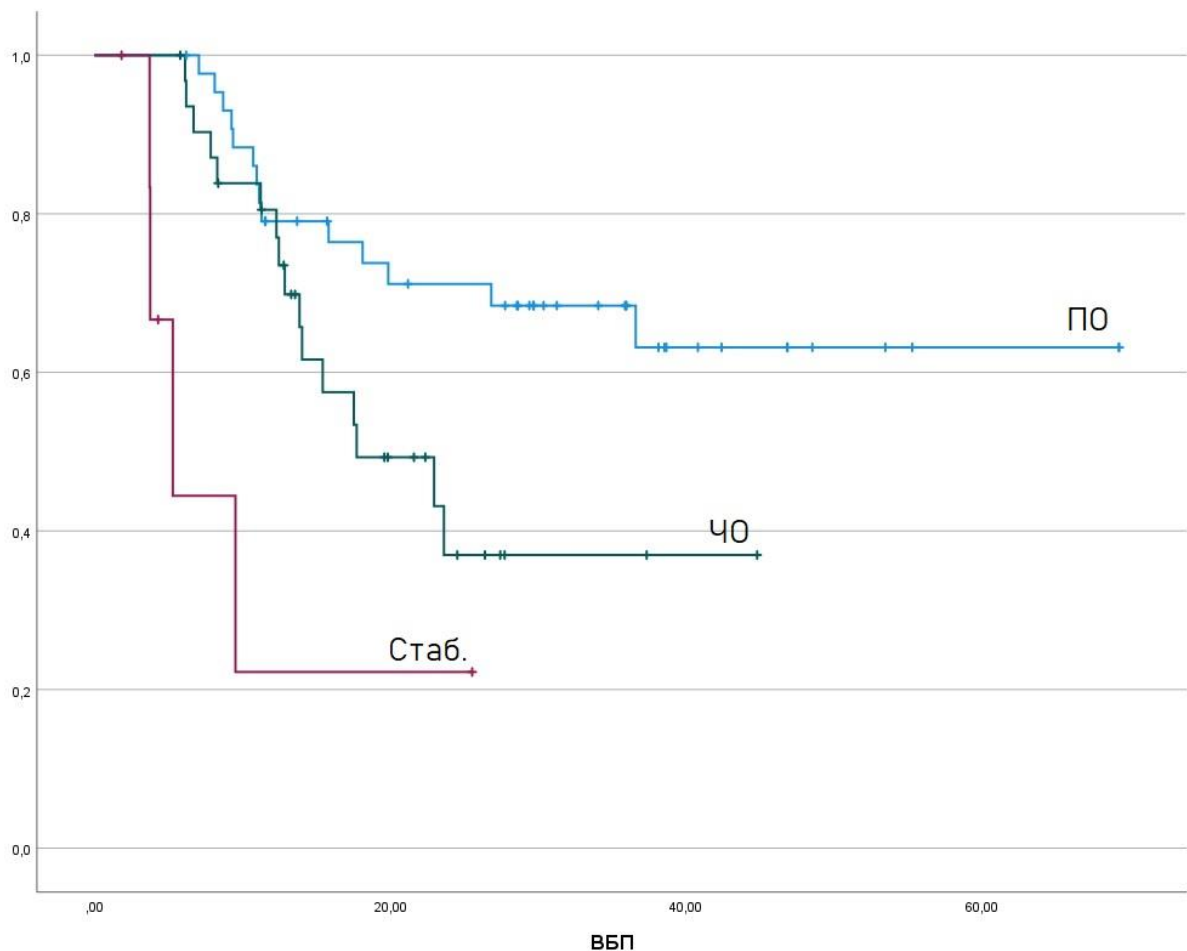


Рисунок 46 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от клинической эффективности иРВАХТ

При проведении исХТ клинический ответ опухоли после индукционной химиотерапии и ХЛТ также является значимым предиктором увеличения ОВ и ВБП. Так, при достижении ПО 2-хлетняя ОВ составила $88,9\% \pm 7,4$, тогда как при ЧО $57,5\% \pm 7,8$, при стабилизации $50\% \pm 2,5$. При прогрессировании медиана выживаемости составила 2,6 мес. У пациентов, у которых не был выявлен ПО риск смерти увеличивается в 3,55 раз, $p < 0,001$, $HR = 3,557$ 95%ДИ = (1,876 - 6,747) (Рисунок 47). Полученные результаты объективного ответа значимо влияли на риск прогрессирования, $p < 0,001$, $HR = 2,084$ 95%ДИ = (1,56-2,84).

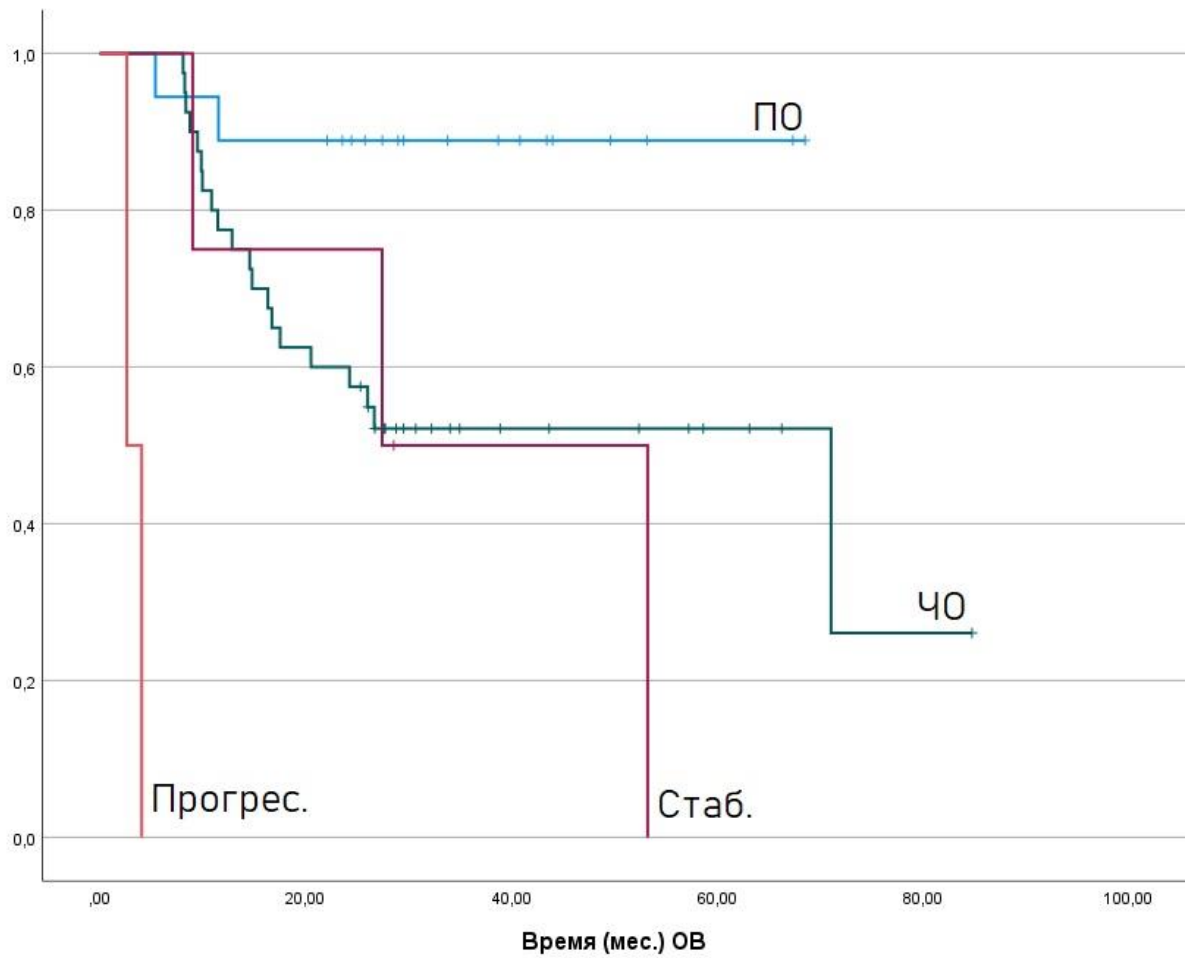


Рисунок 47 – Общая выживаемость в зависимости от клинической эффективности после индукционной химиотерапии в группе исХТ

Двухлетняя ВБП составила для ПО $72,2\% \pm 10,6$, при ЧО $40,7 \pm 8$, при стабилизации $75\% \pm 21,7$. При прогрессировании время наблюдения составило 2,6 мес. (Рисунок 48). По результатам ОВ и ВБП между группами иРВАХТ и исХТ при полном ответе различий не выявлено, $p=0,898$.

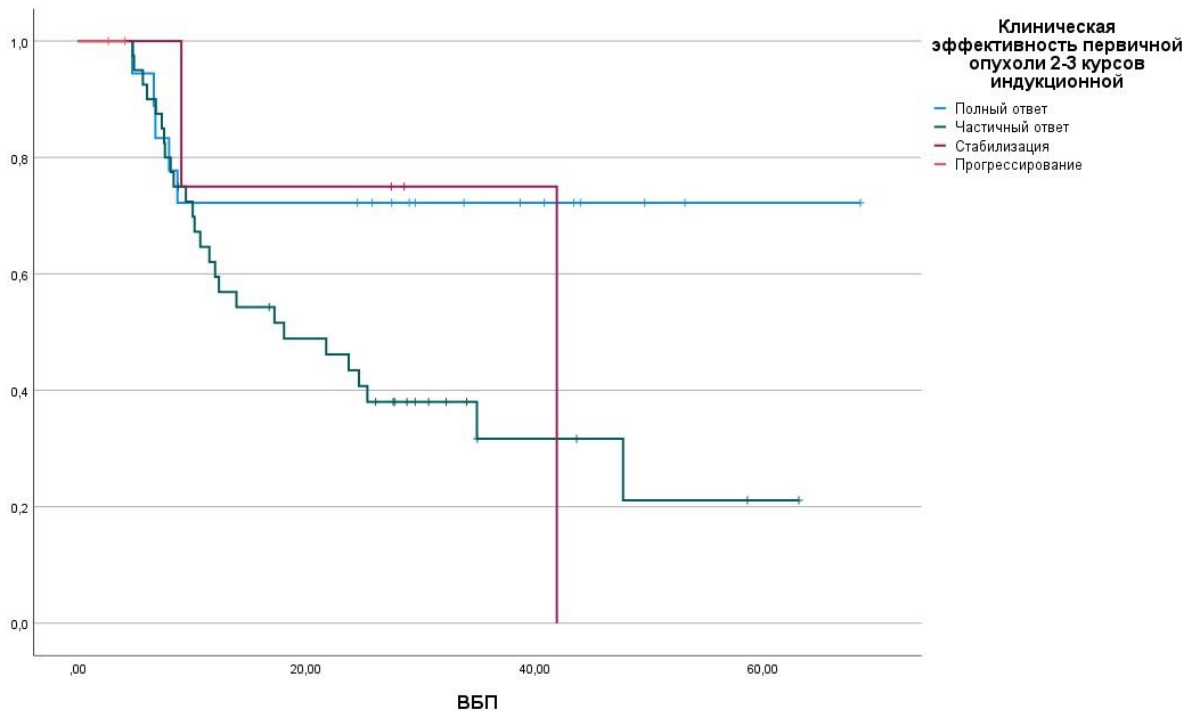


Рисунок 48 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от клинической эффективности после индукционной химиотерапии в группе исХТ

После ХЛТ в группе иРВАХТ частота ПО составила 90,1%. При полном ответе 2-х летняя ОВ составила $78,6\% \pm 4,9$, а ВБП $61,8 \pm 6,1$. Двухлетняя ОВ при ЧО составила $33,3\% \pm 19,2$. Медина ОВ пациентов со стабилизацией составила 5,8 мес. Все пациенты, у которых не был достигнут ПО медиана ВБП составила 6,13 мес. для частичного ответа и 5,3 мес. при стабилизации. (Рисунки 49, 50).

У пациентов, у которых не был достигнут ПО, риск смерти увеличивается в 6,82 раз, а риск прогрессирования - в 15,125 раз (см. Таблицу 19).

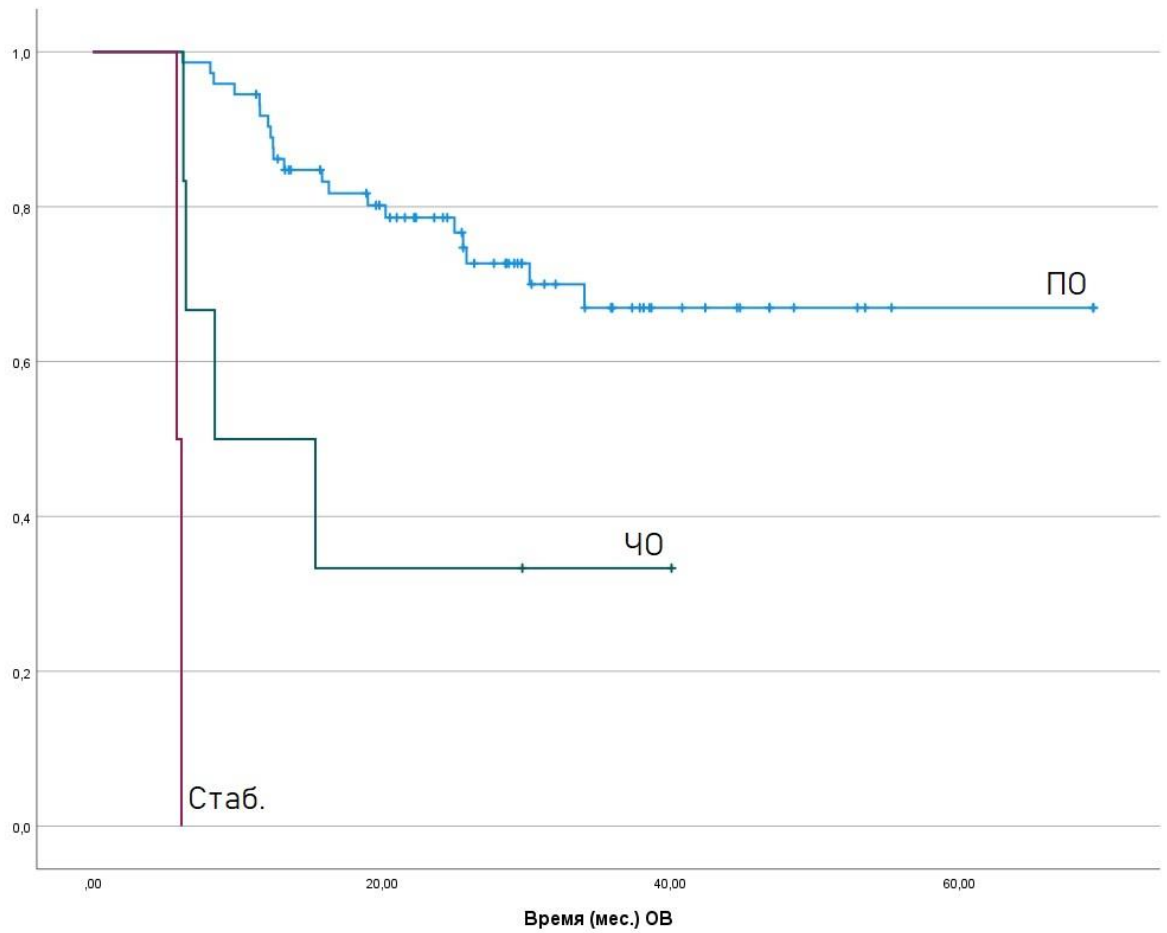


Рисунок 49 – Общая выживаемость в зависимости от клинической эффективности после ХЛТ в группе иРВАХТ

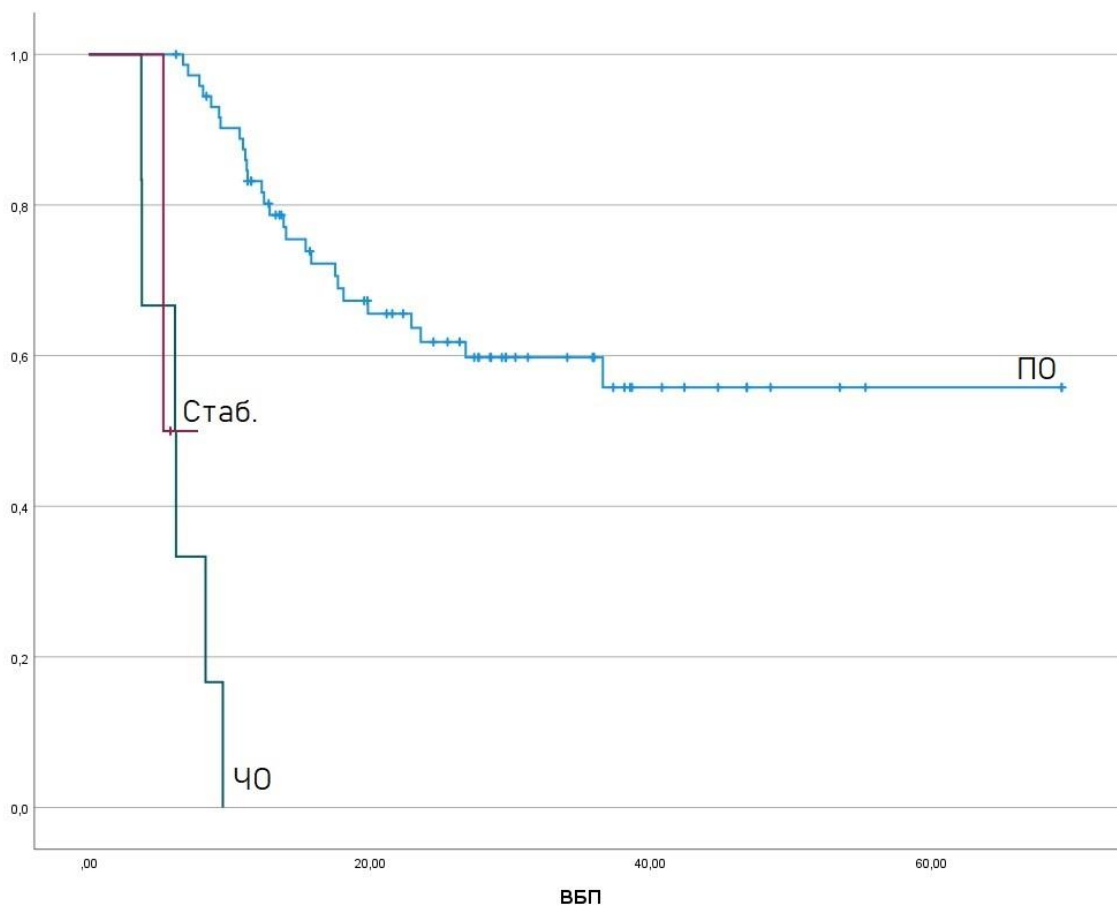


Рисунок 50 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от клинической эффективности после проведения ХЛТ в группе иРВАХТ

Аналогично полученным данным иРВАХТ после ХЛТ, в группе исХТ прослеживается схожая тенденция. После ХЛТ в группе исХТ количество ПО составило 66,7%. Двухлетняя ОВ при полном ответе составила 85,6%±5,4, при ЧО 50%±20,4, при стабилизации 12,5%±11,7, при прогрессировании 14,3±13,2. У пациентов, у кого не был достигнут ПО на лечение риск смерти возрастал в 2 раза, ОВ, $p < 0,001$ (HR = 2,127 95%ДИ = (1,574 - 2,873)) (Рисунок 51). Так, при проведении иРВАХТ при ПО были полученные данные 2-хлетней ОВ 78,6%±4,9, а при исХТ 85,6%±5,4, что не было статистически значимо, $p=0,845$.

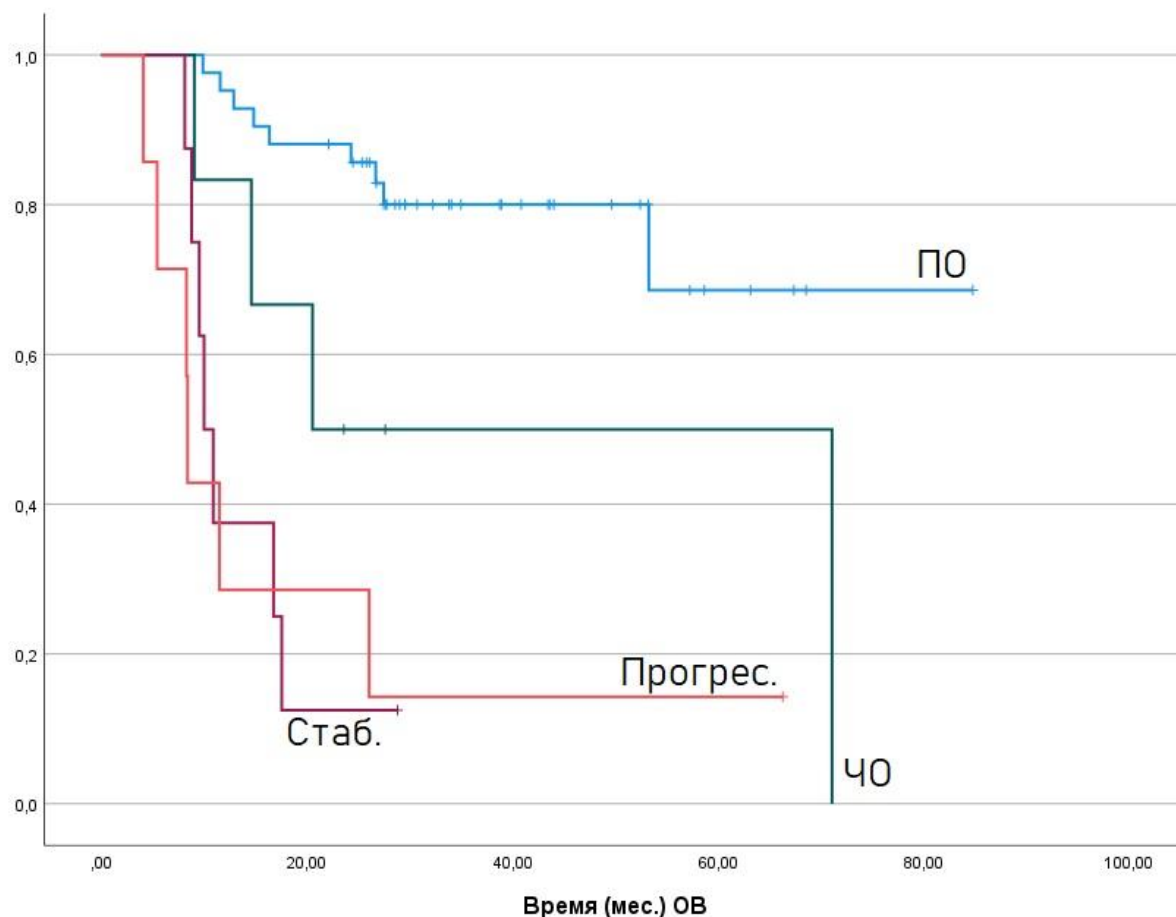


Рисунок 51 – Общая выживаемость в зависимости от клинической эффективности после ХЛТ в группе исХТ

Были получены данные о 2-х летней ВБП у пациентов в группе исХТ, у которых был достигнут ПО - 66,6%+7,3, ЧО - 33,3%+19,2, стабилизация - 31,3%+17,8. При прогрессировании медиана наблюдения составила 6 мес. Риск прогрессирования возрастал в 2 раза, если не был получен ПО на терапию, $p < 0,001$ (HR = 2,084 95%ДИ = (1,529 - 2,840)) (Рисунок 52). Аналогично с ОВ, ВБП достоверно не различалась в группах иРВАХТ и исХТ после проведения ХЛТ при достижении ПО.

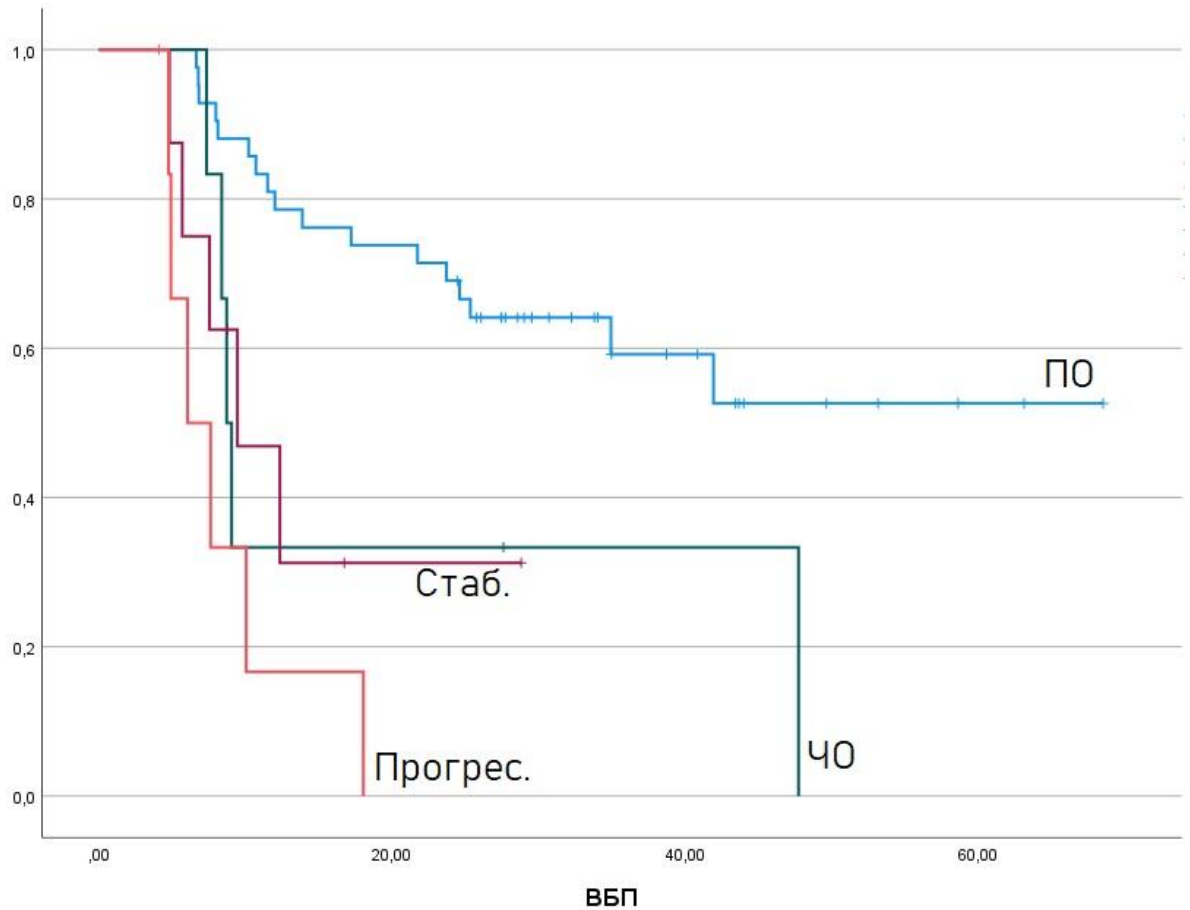


Рисунок 52 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от клинической эффективности после проведения ХЛТ в группе исХТ

Были получены 2-х летние данные выживаемости в зависимости от локализации опухолевого процесса в группах наблюдения иРВАХТ. Так, при раке гортани 2-летняя ОВ составила $80,1\% \pm 7,3$, а ВБП $68,2\% \pm 8,9$. При раке слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух 2-летняя ОВ составила $68,2\% \pm 8,8$, а ВБП $52,1\% \pm 9,7$. При раке слизистой оболочки полости рта 2-летняя ОВ составила $63,5\% \pm 10,4$, а ВБП $43,2\% \pm 12,3$. Статистически значимых различий между группами не получено (Рисунки 53, 54).

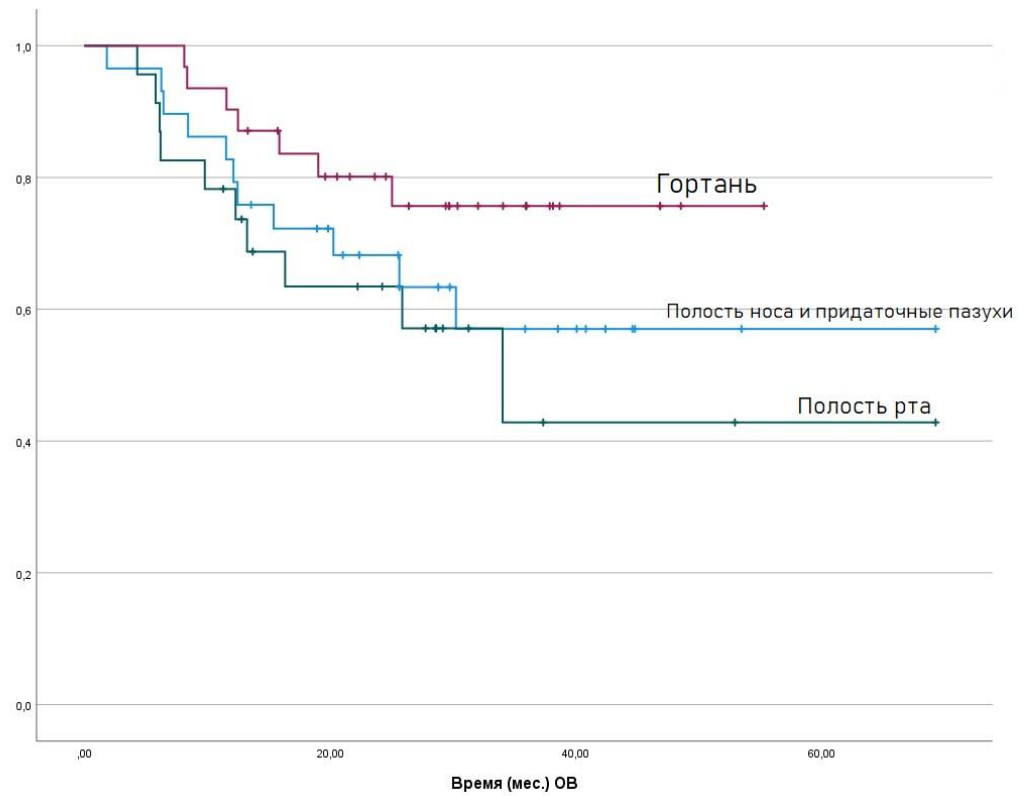


Рисунок 53 – Общая выживаемость в зависимости от локализации в группе иРВАХТ

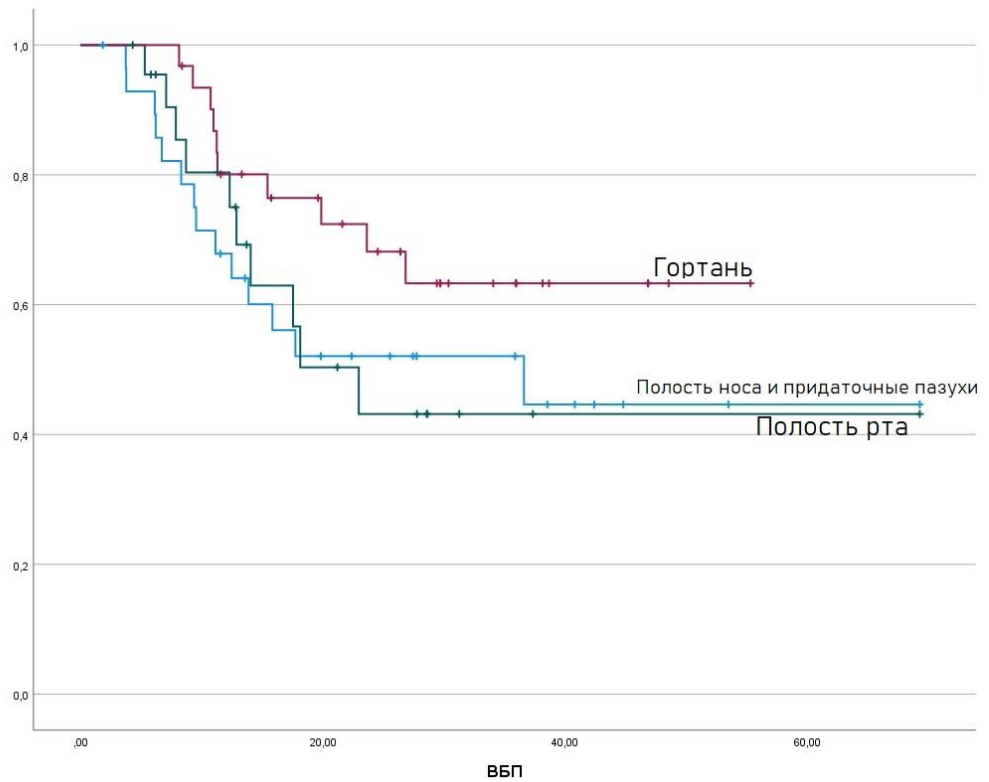


Рисунок 54 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от локализации в группе иРВАХТ

В группах исХТ и хирургии 2-летняя ОВ пациентов раком гортани составила $79,8\% \pm 8,1$ и $72,3\% \pm 7,9$, соответственно. Двухлетняя ВБП составила $64\% \pm 9,6$ и $74,2\% \pm 7,9$. Статистически значимых различий ОВ и ВБП между иРВАХТ, исХТ и хирургии, $p=0,607$ и $p=0,984$, не получено. При раке слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух ОВ в группах исХТ и хирургии составила $71,4\% \pm 17,1$ и $80\% \pm 12,6$, а двухлетняя ВБП $42,9\% \pm 18,7$ и $60\% \pm 15,5$. Статистических значимых различий в подгруппе пациентов раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух в группах иРВАХТ, исХТ и хирургии в ОВ, $p= 0,715$ и ВБП, $p= 0,287$ не выявлено. В подгруппе пациентов раком слизистой оболочки полости рта 2-летняя ОВ в группах исХТ и хирургии составила $53,1\% \pm 8,8$ и $59\% \pm 7,9$. Двухлетняя ВБП составила $47,3\% \pm 9,5$ и $56,9\% \pm 8,2$. Статистически значимых различий ОВ и ВБП в подгруппе пациентов раком слизистой оболочки полости рта в трех группах наблюдения, $p=0,889$ и $p= 0,914$, не получено.

Мы рассмотрели структуру прогрессирования в трех группах. Всего за период наблюдения было выявлено 101 нежелательное событие, из которых 34 (41%) в группе иРВАХТ, 34 (53,1%) в группе исХТ и 33 (40,2%) в группе комбинированного лечения. Различий между группами не выявлено, $p = 0,230$. В результате рецидива было зафиксировано следующее количество смертельных исходов: 21 (25,3%) в группе иРВАХТ, 23 (35,9%) – исХТ, 27 (32%) в группе комбинированного лечения (Таблица 20).

Таблица 20 – Характеристика и частота форм рецидивов в группах пациентов

	иРВАХТ		исХТ		Хирургия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Локальный	16	19,3	16	24,9	5	6,1

Регионарные метастазы	1	2,9	-	-	1	1,2
Локорегионарный	10	12,1	15	23,4	16	19,5
Отдаленные mts	7	6,7	3	4,8	11	13,4
Всего рецидивов	34	41,0	34	53,1	33	40,2

В группе иРВАХТ было выявлено 16 случаев (19,3%) локальных рецидивов, из них 5 (6%) пациентов были прооперированы и продолжают наблюдение. Другие 5 пациентов (6%) получали химиотерапию по поводу рецидива, трое из них продолжают наблюдение и получают лекарственную терапию. Остальные 6 (7,3%) получали симптоматическую терапию и погибли в первый год наблюдения. В группе исХТ было также выявлено 16 случаев (24,9%) локальных рецидивов. По поводу локального рецидива 7 пациентов (10,9%) было прооперировано, 5 пациентов продолжают наблюдение без признаков рецидива. Трое больных (4,7%) больше года получали химиотерапию, однако, все больные погибли за время наблюдения. Остальные 6 пациентов (9,3%) получали симптоматическую терапию. В группе хирургического лечения было выявлено меньше всего локальных рецидивов – у 5 пациентов (6,1%), ввиду которых все пациенты погибли. Одному пациенту с раком слизистой оболочки альвеолярного края нижней челюсти была выполнена спасительная операция, однако, спустя год пациент умер от повторного локального рецидива. Один пациент получал химиотерапию до прогрессирования. Остальные пациенты получали симптоматическую терапию. Выявлены статистические различия локального рецидива в группах консервативного лечения в сравнении с комбинированным лечением, $p=0,008$.

Частота локорегионарных рецидивов в трех группах статистически не различались, и были выявлены у 10 пациентов (12,1%) в группе иРВАХТ, у 15 (23,4%) исХТ и у 16 (19,5%) комбинированного лечения. Все пациенты в группе иРВАХТ получали либо лекарственное лечение, либо симптоматическую

терапию. В группе исХТ четверо пациентов с раком слизистой оболочки полости рта были прооперированы и двое продолжают диспансерное наблюдение. Одному пациенту была проведена ларингэктомия, спустя три месяца после спасительной операции развился перистомальный рецидив. Пятеро пациентов получали химиотерапию. Другие 5 пациентов получали симптоматическую терапию. В группе комбинированного лечения 5 пациентам была назначена ХТ по поводу локорегионарного рецидива, 11 пациентам симптоматическая терапия.

Регионарные метастазы после завершения лечения были выявлены у двух пациентов: в группах иРВАХТ с первичным N1 и хирургического лечения с N0. Двум пациентам спустя год наблюдения была выполнена модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция с ипсилатеральной стороны. Спустя год наблюдения у пациента в группе иРВАХТ по ПЭТ-КТ был выявлен рецидив в послеоперационном рубце, по поводу которого пациент продолжает получать иммуно-химиотерапию. У пациента в хирургической группе также был выявлен повторный рецидив в послеоперационном рубце, от которого пациент скончался.

Отдаленные метастазы в легких были выявлены у 7 пациентов (6,7%) в группе иРВАХТ, у 3 пациентов (4,8%) в группе исХТ и у 11 (13,4%) в группе комбинированного лечения, $p=0,047$. Выявлено, что в группе хирургического лечения чаще встречались отдаленные метастазы, что может быть связано с отсутствием системного лечения.

4.4 Осложнения

Анализ нежелательных явлений в группах консервативного лечения выявил высокое количество токсичности grade 3-4 в группе исХТ 71,9% в сравнении с иРВАХТ 39,5% $p < 0,001$. Нежелательные явления оценены по СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events vol. 5.0). Основными побочными явления в двух группах были нейтропения, мукозит и нефротоксичность. (Таблица 21).

Таблица 21 Структура и частота побочных эффектов в группах лечения пациентов

		иРВАХТ		исХТ		р
		Абс.	%	Абс.	%	
ТИА		2	2,4	3	4,7	0,450
ОНМК		1	1,2	-	-	0,378
Повреждение сосудистой стенки		1	1,2	-	-	0,378
Повреждение периферических нервов		2	2,4	2	3,1	0,792
Повреждение сетчатки		2	2,4	-	-	0,211
Нейтропения	Grade 1	26	31,3	13	20,3	0,174
	Grade 2	17	20,5	12	18,8	
	Grade 3	10	12,0	9	14,1	
	Grade 4	8	9,6	15	23,4	0,022
Анемия	Grade 1	15	18,1	24	37,5	<0,001
	Grade 2	11	13,3	10	15,6	
	Grade 3	4	4,8	7	10,9	
	Grade 4	-	-	4	6,3	
Тошнота/Рвота	Grade 1	30	36,1	20	31,3	0,286
	Grade 2	25	30,1	18	28,1	
	Grade 3	6	7,2	11	17,2	
	Grade 4	-	-	1	1,6	
Мукозит	Grade 1	11	13,3	10	15,6	0,736
	Grade 2	31	37,3	20	31,3	
	Grade 3	21	25,3	15	23,4	
	Grade 4	1	1,2	-	-	

Продолжение таблицы 21

Дисфагия	Grade 1	12	14,5	28	43,8	<0,001
	Grade 2	7	8,4	12	18,8	
	Grade 3	4	4,8	5	7,8	
	Grade 4	-	-	5	7,8	
Алопеция	Grade 1	7	8,4	17	26,6	0,012
	Grade 2	28	33,7	23	35,9	
	Grade 3	26	31,3	8	12,5	
	Grade 4	4	4,8	3	4,7	
Диарея	Grade 1	37	44,6	22	34,4	0,195
	Grade 2	11	13,3	5	7,8	
	Grade 3	4	4,8	8	12,5	
	Grade 4	1	1,2	-	-	
Ототоксичность	Grade 1	1	1,2	-	-	0,356
	Grade 2	-	-	1	1,6	
Нефротоксичность	Grade 1	6	7,2	18	28,1	<0,001
	Grade 2	7	8,4	17	26,6	
	Grade 3	1	1,2	12	18,8	
	Grade 4	-	-	1	1,6	
Остеорадионекроз	Grade 1	1	1,2	2	3,1	0,490
	Grade 3	1	1,2	-	-	

Гематологическая токсичность была представлена лейкопенией и анемией. Так, нейтропения 3-4 степени встречалась чаще в группе исХТ 37,5%, в группе иРВАХТ 21,6%, однако без значимой разницы между группами, $p=0,174$. Также мы сравнили отдельно нейтропению 4 степени между группами, так в иРВАХТ было выявлено 9,6%, а в исХТ 23,4%, $p=0,022$. Анемия 3-4 степени чаще развивалась у пациентов с системным введением химиопрепаратов: 17,2% - исХТ; 4,8% - иРВАХТ, $p < 0,001$.

Нефротоксичность grade 3-4 была более выражена в группе исХТ – 20,4%, тогда как в группе иРВАХТ только в одном случае, 1,2%, выявлена токсичность grade 3, $p < 0,001$. Также было выявлено, что у пациентов в группе системного лечения чаще развивалась дисфагия, $p < 0,001$, и алопеция, $p = 0,012$.

Отличительной чертой проведения иРВАХТ являются местные реакции. Частота мукозитов была более выражена в группе РВАХТ: 25,3% - grade 3, 1,2% - grade 4, что, однако, не потребовало установление назогастрального зонда или перкутанной гастростомы. На рисунке 55 представлено фото мукозита слизистой оболочки правой боковой поверхности языка grade 4 после проведения 3 – х курсов иРВАХТ доступом через правую язычную артерию. В группе системной индукционной химиотерапии стоматиты отмечены в 23,4% (только grade 3), что чаще всего связано с воспалением слизистых оболочек после непрерывной инфузии 5-Фторурацила. Разницы между группами не получено, $p = 0,736$.



Рисунок 55 – Мукозит слизистой оболочки правой боковой поверхности языка grade 4

Другими специфическими осложнениями методики иРВАХТ являются явления, связанные с проведением катетера в сосудистом русле. Нейро-сосудистые осложнения были отмечены у 9,6% (8 пациентов). У 2,4% (2 – х)

пациентов развилась транзиторная ишемическая атака (ТИА) в каротидном бассейне после проведения эндоваскулярного вмешательства, еще у 1,2% (1) пациентов – острое нарушение мозгового кровообращения. У 1,2% (1) пациента – повреждение сосудистой стенки во время манипуляций при маршруте по сосудистой стенке общей сонной артерии. У 2,4% (2) пациентов выявлено повреждение периферических нервов, так у одного пациента выявлено явление пареза ветвей плечевого сплетения при введении химиопрепарата в бассейн щитошейного ствола – нижнюю щитовидную артерию. Все пациенты получали в дальнейшем консервативную сосудистую и нейротропную терапию, на фоне которой отмечалось полное восстановление без признаков неврологического дефицита. Пациент с выявленным ОНМК был госпитализирован в профильную клинику, что, однако, не помешало завершить основное лечение. Повреждение сетчатки произошло у 2,4% (2) во время манипуляции в бассейне глазной артерии. Пациент с плоскоклеточным раком слизистой оболочки клеток решетчатого лабиринта при суперселективной катетеризации глазной артерии с целью обработки ее ветвей – передней и задней этмоидальных артерий – возник рефлюкс цисплатина с повреждением сетчатки и частичной потерей зрения на данный глаз, у другого пациента была выявлена необратимая потеря зрения после окончания химиолучевого лечения ввиду первичной распространенности опухоли. Один пациент в группе иРВАХТ погиб спустя 8 месяцев от начала лечения в связи с арозивным кровотечением. Несмотря на характерные для эндоваскулярного вмешательства осложнения, в группе исХТ было 4,7% (3) ТИА, и 3,1 (2) полинейропатий, развившихся на фоне или после проведения химиотерапии.

В группе хирургического лечения послеоперационные осложнения наблюдались у 21 (25,6%) из 82 пациентов (Таблица 22). Чаще всего встречались инфекционные осложнения 13,4% (11) и некроз лоскута 4,9% (4). Пациенты, у которых во время госпитализации были выявлены инфекционные осложнения, в том числе некроз лоскута, свищи, лимфоррея получали консервативное лечение в условиях отделения во время госпитализации. Прорезывание реконструктивной

пластины является отдаленным осложнением после завершения ХЛТ, которое потребовало оперативного вмешательства по удалению пластины. Частота встречаемости ОРН нижней челюсти в трех группах наблюдения статистически не различалась, $p=0,121$.

Таблица 22 Структура и частота осложнений в группе хирургического лечения

	Абс.	%
Инфекционные	11	13,4
Некроз лоскута	4	4,9
Прорезывание реконструктивной пластины	1	1,2
Свищ	3	3,7
Афония	1	1,2
Лимфорейя	1	1,2
Остеорадионекроз grade 3	4	5,0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак органов головы и шеи представляет собой значимую проблему, особенно в случаях местно-распространенного течения заболевания, на долю которого приходится больше половины диагностируемых случаев [3]. Традиционные подходы, включающие хирургическое вмешательство, часто приводят к значительным функциональным и косметическим последствиям. С развитием химиолучевой терапии при некоторых локализациях стало возможным добиваться клинически значимого эффекта, сопоставимого по показателям ОВ с результатами хирургического лечения, сохраняя при этом функциональные возможности пораженных органов [9, 10, 11, 12].

Использование химиолучевого лечения в настоящее время сопровождается выраженным спектром токсичности, что сильно затрудняет его применение у пожилых и соматически отягощенных пациентов, составляющих основную когорту больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи. Это побуждает исследователей искать альтернативные варианты лечения. Так, была предложена регионарная внутриартериальная химиотерапия. Особенно актуальна данная методика лечения при злокачественных опухолях головы и шеи. Это связано с тем, что в данной зоне имеются ангиосомы, кровоснабжающие определенные области тканей и органы, что позволяет добиваться суперселективной регионарной инфузии химиопрепарата в капиллярную сеть злокачественной опухоли [14, 80, 81, 82, 83].

Методика РВАХТ зародилась на основе исследований 1908 года [70], когда была установлена безопасность внутриартериального введения различных препаратов. К 1965 году опубликовано сравнительные исследования, где РВАХТ в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) показала значительное преимущество по частоте объективного ответа и увеличения продолжительности жизни по сравнению с использованием только ЛТ [71]. С 1970-х годов методика РВАХТ продолжала совершенствоваться. Ключевыми шагами стали тримодальные подходы, разработанные Sato и соавторами [132] в Японии, и протокол

RADPLAT, предложенный Robbins и коллегами [74] в 1990-х годах. Эти методы позволили добиться высоких показателей общей выживаемости и значительного уровня сохранения органа. Например, в исследовании с участием пациентов с местно-распространенным раком гортани, опубликованном в 2019 году, 5-летняя общая выживаемость составила 82,6%, а безрецидивная выживаемость достигла 88,1% с уровнем сохранения гортани 89,6% [155]. Другие исследования также подтверждают высокую эффективность методики. В исследовании Т. Furusaka [87] и коллег были включены пациенты со злокачественными опухолями слизистой оболочки языка, где общая 5-летняя выживаемость составила 89,8%

В диссертационной работе представлено исследование эффективности индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии (иРВАХТ) в комплексном лечении местно-распространенного рака органов головы и шеи, а также анализ особенностей клинического ответа и нежелательных явлений. Диссертационная работа основывается на ретро-проспективном открытом контролируемом одноцентровом клиническом исследовании с включением 229 пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи. Среднее время наблюдения за всеми 229 пациентами составило $29,7 \pm 17,1$ месяцев (от 1,23 до 84,8 месяцев, медиана 28,6 месяцев). Для оценки отдаленных результатов медиана наблюдения в исследуемых группах составила более двух лет. Ранее выполненные работы не имели контрольной группы. Впервые проведен анализ, со сравнением трех групп пациентов с различными подходами в лечении местно-распространенного рака органов головы и шеи.

- Группа консервативного лечения – с проведением от 1 х до 4-х курсов иРВАХТ и последующей радикальной лучевой или химиолучевой терапией – в зависимости распространенности первичного опухолевого очага, а также выраженности клинического ответа опухоли после индукционного этапа лечения с включением 83 пациентов.
- Группа консервативного лечения – с проведением от 1 х до 3-х курсов исХТ с последующей радикальной лучевой или химиолучевой терапией в зависимости от

выраженности клинического ответа опухоли после индукционного этапа лечения с включением 64 пациентов.

- Группа хирургического лечения, где было проведено радикальное хирургическое вмешательство и послеоперационная лучевая / химиолучевая терапия, с включением 82 пациентов.

В исследовании после индукционной химиотерапии была продемонстрирована высокая эффективность иРВАХТ в сравнении с исХТ. Частота объективного ответа (ЧОО) опухоли после проведения иРВАХТ составила 91,6%, а в группе индукционной системной - 90,6%. Количество полных ответов на лечение в группе иРВАХТ были у 53% пациентов, тогда как в группе исХТ — только у 28,1%, $p=0,004$.

Корреляционный анализ достижения полного клинического ответа при проведении иРВАХТ выявил следующие факторы, влияющие на эффективность регионарной химиотерапии: стадия ($p=0,001$), распространенность Т ($p=0,022$) и N ($p=0,009$), локализация опухоли ($p=0,028$) и количество артериальных бассейнов, участвующих в кровоснабжении опухолевого очага ($p=0,007$). В соответствии с этим, был проведен сравнительный анализ ЧОО с вариантом доставки лекарственных препаратов.

При сравнении показателей ПО в группах иРВАХТ и исХТ в зависимости от нозологии, у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта в группе иРВАХТ полный ответ достигнут у 47,8% пациентов, тогда как в группе исХТ — только у 15,6%, $p=0,011$. В случае рака гортани была зафиксирована тенденция к достижению статистической значимости между группами, $p=0,07$. Что касается пациентов с раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, то различий между группами иРВАХТ и исХТ выявлено не было, $p=0,548$.

В группе иРВАХТ частота ПО при опухолях Т3 составила 69,4% (25), Т4а – 40% (10), Т4b – 20%. А в группе исХТ количество ПО ответов не коррелирует с распространенностью опухолевого очага: при Т3 – 29,4% (10) и при Т4а – 26,9%. Однако, значимых статистических различий между группами не получено.

Диверсификация опухолевого кровотока значимо коррелируется с ЧОО, $p < 0,001$. Так, при увеличении размеров опухолевого очага пропорционально увеличивается количество питающих артериальных сосудов, каждый из которых требует селективной катетеризации с последующим введением химиопрепарата – для достижения адекватной перфузии цитотоксического агента в опухолевой ткани. Выявлено, что при изолированном кровоснабжении опухолевого очага ПО выявлен у 67,3% (33) пациентов. Питание из одного доминантного бассейна чаще всего характерно для опухолей гортани и языка. При увеличении точек введения эффективность снижалась до 33,3% (7) при 2-х и 30,8% при 3-х, $p=0,004$. Следовательно, грамотное планирование методики регионарной химиотерапии по диагностической ангиографии и оценки перфузии опухолевого очага, таких как плоскодетекторная компьютерная томография (ПДКТ), может в перспективе улучшить результаты иРВАХТ.

Клинический ответ в регионарных шейных метастазах также оказался более выраженным в группе иРВАХТ - 83,3% по сравнению с исХТ – 76%, $p=0,035$, в основном за счет полных ответов $p < 0,05$, 50% против 16%.

После окончания химиолучевого лечения ЧОО опухоли в группе иРВАХТ составил 97,5%, а в группе исХТ 76,5%, $p < 0,001$. При этом ПО в группе иРВАХТ был 90,1%, а в группе исХТ 66,7%, $p < 0,05$. После завершения комплексного лечения ни у одного пациента в группе иРВАХТ не было выявлено прогрессирования заболевания.

Выраженность ПО различалась в зависимости от локализации злокачественной опухоли при различных методах индукционной химиотерапии. Было выявлено значимое преимущество в группе иРВАХТ по сравнению с исХТ: у пациентов с раком гортани, $p=0,034$; у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта, $p=0,046$; и у пациентов с раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, $p=0,007$.

При сравнении ПО и распространенности первичной опухоли после ХЛТ, было выявлено, что клинический ответ превосходил в группе иРВАХТ, $p < 0,001$. Так, при T2 в группе иРВАХТ было получено 100% (12) полных ответов, тогда

как в группе исХТ 50% (2) ПО, $p=0,05$. При опухолях Т3 в группе иРВАХТ ПО достигнут в 97,1%, а в исХТ 73,5% (25), $p=0,027$.

Несмотря на достигнутые преимущества после индукционного этапа, клинический ответ в регионарных метастазах после ХЛТ, был со статистической тенденцией к увеличению эффективности в группе иРВАХТ, $p=0,062$. В группе иРВАХТ ЧОО в лимфатических узлах составила 91,3%, а в группе исХТ — 66,7%. При этом полный ответ в лимфатических узлах наблюдался у 78,3% пациентов в группе иРВАХТ и у 50% в группе исХТ.

По результатам нашего исследования нами были получены сопоставимые цифры ОВ и ВБП. Общая 2-х летняя выживаемость (ОВ) иРВАХТ составила 71,5% [66,4-76,6], а в группах контроля: исХТ - 65,5% [59,5-71,6] и комбинированного лечения - 68,2% [63,0-73,4]. Различий в группах по ОВ выявлено не было, $p=0,839$, HR = 1,071 95%ДИ = (0,837 - 1,369). Схожие результаты получены для выживаемости без прогрессирования, $p=0,225$, HR = 0,929 95%ДИ = (0,739 - 1,169). Двухлетняя ВБП в группе иРВАХТ составила 56,4% [50,5-62,3], в группе исХТ - 52,5% [46,1-58,9] и в группе комбинированного лечения 64,3% [58,9-69,7]. При проведении сравнительного анализа между группами иРВАХТ, исХТ и комбинированного лечения между ОВ и ВБП в отношении локализации, распространенности опухолевого процесса значимых клинических различий не получено.

При детальном изучении влияния различных факторов прогноза на выживаемость пациентов в группе иРВАХТ проведен однофакторный регрессионный анализ по Коксу. Выявлено, что на ОВ достоверно влияет стадия заболевания, $p=0,0017$, HR = 2,049 95%ДИ = (1,29 - 3,23); распространенность опухоли, $p=0,0109$, HR = 1,754 95%ДИ = (1,14 - 2,71); клинически выявленные регионарные лимфатические узлы шеи, $p=0,0178$, HR = 2,573 95%ДИ = (1,21 - 5,47); и количество артериальных бассейнов, обрабатываемых во время иРВАХТ, $p=0,0107$, HR = 1,774 95%ДИ = (1,16 - 2,72). В отношении ВБП были выявлены следующие факторы: стадия опухоли, $p = 0,0084$, HR = 1,711 95%ДИ = (1,14 -

2,56) и выявленные регионарные метастазы, $p=0,0339$, $HR = 2,193$ 95%ДИ = (1,09 - 4,41).

В группе иРВАХТ прослежено, что ОВ и ВБП прогрессивно снижались при увеличении размера опухоли по критерию Т. Так, при опухолях Т2 2-х летняя ОВ составлял $88,9\% \pm 1,05$, при опухолях Т3 – $68,0 \pm 0,8\%$, при опухолях Т4а $72,7 \pm 0,8\%$ и снижался до $22,2\% \pm 1,78$ при опухолях Т4b, $p = 0,001$. Двухлетняя ВБП при опухолях Т2 составила $81,8\% \pm 1,47$, при опухолях Т3 – $57,0 \pm 0,8\%$, при опухолях Т4а $52,1 \pm 1,02\%$ и снижался до $33,3\% \pm 1,8$ при опухолях Т4b, $p = 0,004$.

У пациентов иРВАХТ с N0 2-х летняя ОВ составила $80,9 \pm 0,52$, а ВБП $64,6\% \pm 0,67$. У пациентов с N+ ОВ и ВБП снижались до $47,6\% \pm 1,07$ и $34,6\% \pm 1,11$, соответственно. Разница между группами статистически достоверна для ОВ, $p=0,0178$ и ВБП, $p=0,0339$.

Двухлетняя ОВ пациентов иРВАХТ II стадии составила $87,5\% \pm 11,7$, с III стадией – $77,2\% \pm 7,6$, с IVa стадией – $62,7\% \pm 8,9$ и с IVb – $50\% \pm 15,8$. Достоверные различия наблюдались в ОВ у пациентов между стадиями IVb и II, $p=0,003$, и IVb и III, $p=0,012$. Двухлетняя ВБП у пациентов со II стадией заболевания составила $80\% \pm 12,6$, с III стадией – $66,7\% \pm 8,7$, с IVa стадией – $46,3\% \pm 10,1$ и с IVb – $20,8 \pm 17,1$. Аналогично для ВБП наблюдались статистические различия у пациентов между стадиями IVb и II, $p=0,003$, и IVb и III, $p=0,03$.

Как было освещено ранее, кровоснабжение опухолевого очага имеет центральное значение для методики иРВАХТ, что имеет отражение в отдаленных результатах. Так, 2-летняя ОВ при обработке одного доминантного источника кровоснабжения составила $82,6\% \pm 5,6$, в сравнении с необходимостью обработки 2-х артериальных бассейнов $47,6\% \pm 1,1$, $p < 0,001$, и 3-х, где 2-х летняя ОВ составила $58,6\% \pm 1,4$, $p=0,043$. Медиана общей выживаемости у пациентов с двумя источниками кровоснабжения составила 16,33 месяца, тогда как при трех источниках она увеличивалась до 30,23 месяца. Это позволяет предположить, что для достижения более успешного результата целесообразно исследовать дополнительные источники кровоснабжения опухоли, особенно если один

источник не обеспечил желаемого результата. При проведении анализа ВБП прослеживается схожая тенденция, однако, статистически не значимая, $p=0,174$.

Клинический ответ опухоли после проведенной индукционной ХТ и после ХЛТ также является значимым предиктивным фактором для ОВ и ВБП. Достижение ПО значимо влияет на ОВ в двух группах консервативного наблюдения, при иРВАХТ ОВ, $p = 0,0069$, $HR = 2,167$ 95%ДИ = (1,27 - 3,70), и в группе исХТ ОВ $p < 0,001$, $HR = 3,557$ 95%ДИ = (1,876 - 6,747). Двухлетняя ОВ при ПО в группе иРВАХТ составила $81,6\% \pm 5,9$, а в группе исХТ $88,9\% \pm 7,4$. Достижение ПО также влияло и на ВБП в группах иРВАХТ, $p = 0,0014$, $HR = 2,514$ 95%ДИ = (1,46-4,34), так и исХТ, $p < 0,001$, $HR = 2,084$ 95%ДИ = (1,56-2,84). Двухлетняя ВБП в группе иРВАХТ при ПО составила $71,2 \pm 7,1$ и $72,2\% \pm 10,6$ в группе исХТ. Различия между группами консервативного лечения статистически не достоверны.

После ХЛТ двухлетняя ОВ при ПО в группе иРВАХТ составила $78,6\% \pm 4,9$, а в группе исХТ $85,6\% \pm 5,4$. Двухлетняя ВБП в группах составила $61,8 \pm 6,1$ и $66,6\% \pm 7,3$ соответственно. Аналогично с клиническим ответом после индукции статистической разницы между группами иРВАХТ и исХТ в отношении ПО получено не было.

Мы рассмотрели структуру прогрессирования в трех группах наблюдения. Всего за период наблюдения было выявлено 101 нежелательное событие, из которых 34 (41%) в группе иРВАХТ, 34 (53,1%) в группе исХТ и 33 (40,2%) в группе комбинированного лечения. Различий между группами не выявлено, $p = 0,230$.

В группе иРВАХТ было выявлено 19,3% (16) локальных рецидивов, в группе исХТ - 24,9% (16), и в группе комбинированного лечения - 6,1% (5). Выявлены статистические различия локального рецидива в группах консервативного лечения в сравнении с комбинированным лечением, $p=0,008$. Между группами консервативного лечения различий не выявлено.

Отдаленные метастазы в легких были выявлены у 7 пациентов (6,7%) в группе иРВАХТ, у 3 пациентов (4,8%) в группе исХТ и у 11 (13,4%) в группе

комбинированного лечения. Выявлено, что в группе хирургического лечения чаще встречались отдаленные метастазы, что может быть связано с отсутствием системного лечения, $p=0,047$.

Профиль токсичности в группе иРВАХТ был значительно мягче, чем в группе индукционной системной химиотерапии. Анализ нежелательных явлений в группах консервативного лечения выявил высокое количество токсичности grade 3-4 в группе исХТ 71,9% в сравнении с иРВАХТ 39,5%, $p < 0,001$. Так, нейтропения 3-4 степени встречалась чаще в группе исХТ 37,5%, в группе иРВАХТ 21,6%, однако различие не было статистически значимым, $p=0,174$. Тем не менее, были получены различия между 4 ст. нейтропении, так в иРВАХТ было выявлено 9,6%, а в исХТ 23,4%, $p=0,022$. Анемия 3-4 степени чаще развивалась у пациентов, получавших системную химиотерапию, с частотой 17,2%, тогда как в группе иРВАХТ этот показатель составил 4,8%, $p < 0,001$. Нефротоксичность grade 3-4 также была более выражена в группе исХТ (20,4%), в то время как в группе иРВАХТ она отмечена только у 1,2% пациентов, $p < 0,001$. У пациентов, получавших системную химиотерапию, чаще встречались дисфагия, $p < 0,001$, и алопеция, $p = 0,012$.

Специфические для иРВАХТ нежелательные явления включали местные реакции и нейро-сосудистые осложнения. Мукозиты grade 3 встречались у 25,3% пациентов, а grade 4 — у 1,2% в группе иРВАХТ, однако ни один из случаев не потребовал установки назогастрального зонда или гастростомы. Разницы между группами не получено, $p=0,736$. Нейро-сосудистые осложнения возникли у 9,6% пациентов: у 2,4% развились транзиторные ишемические атаки (ТИА) в каротидном бассейне после эндоваскулярного вмешательства, у 1,2% пациентов было зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения, а также у 1,2% произошло повреждение сосудистой стенки. У 2,4% пациентов было повреждение периферических нервов, включая случай пареза ветвей плечевого сплетения при введении препарата в область щитовидного ствола. Несмотря на характерные для эндоваскулярного вмешательства осложнения в группе иРВАХТ, в группе исХТ также наблюдались нейротоксические явления: 4,7% пациентов

перенесли ТИА, а у 3,1% развилась полинейропатия в ходе химиотерапии. Остеорадионекроз нижней челюсти встречался в группах консервативного и комбинированного лечения с одинаковой частотой, $p = 0,121$.

Следовательно, иРВАХТ характеризуется меньшей выраженностью нежелательных явлений в сравнении с системной химиотерапией. Это делает возможным осуществление консервативного лечения у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Тем не менее, при реализации иРВАХТ следует принимать во внимание потенциальные эндоваскулярные осложнения и предпринимать определенные меры для их профилактики.

На основании проведенных исследований, включающих ретроспективные данные, можно сделать вывод, что иРВАХТ является перспективным методом при лечении опухолей слизистой оболочки полости рта, полости носа и придаточных пазух, а также гортани. Дальнейшие клинические исследования и внедрение методик органосохранного лечения, таких как РВАХТ, представляются перспективными для оптимизации лечения и улучшения качества жизни пациентов с местно-распространенными опухолями головы и шеи. Результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований для определения оптимальных условий использования РВАХТ и разработки новых протоколов. Таким образом, работа представляет собой важный вклад в клиническую онкологию, предлагая индивидуализированный подход, который может быть внедрен в практику специализированных онкологических учреждений.

ВЫВОДЫ

1. Индукционная РВАХТ является эффективным противоопухолевым методом лечения, позволяющим добиться полного ответа в 53% случаев, что достоверно выше, чем в группе с исХТ - 28,1%, $p < 0,001$.

2. Эффективность ХЛТ с использованием иРВАХТ в виде достижения полного клинического ответа достоверно выше, чем в группе ХЛТ с исХТ, и составляет 90,1% и 66,7%, соответственно, $p < 0,001$.

3. Среди факторов, оказывающих влияние на эффективность методики были выявлены: локализация опухолевого процесса и клинический ответ опухоли после индукционной химиотерапии и ХЛТ. При раке полости рта полный клинический ответ в группе иРВАХТ был достоверно выше, чем в группе системной химиотерапии (47,8% и 15,6% соответственно, $p=0,011$). После проведения химиолучевого лечения эффективность в виде достижения полного клинического ответа была достоверно выше в группе иРВАХТ по сравнению с группой исХТ при раке гортани ($p=0,034$), раке слизистой оболочки полости рта ($p=0,046$) при раке слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух ($p=0,007$).

4. Полный клинический ответ является достоверным фактором благоприятного прогноза как в группе иРВАХТ, так и исХТ с достижением общей 2-хлетней выживаемости $81,6\% \pm 5,9$ и $88,9\% \pm 7,4$ при полном клиническом ответе и $63,2\% \pm 8,9$ и $57,5\% \pm 7,8$ при недостаточном эффекте ($p=0,0069$, и $p < 0,001$ соответственно).

5. Выявление изолированного кровоснабжения одной анатомической области является благоприятным фактором достижения высокой эффективности иРВАХТ и показателей ОВ. Полный ответ при одном артериальном источнике составил 67,3%, а при их увеличении частота полных ответов снижалась до 33,3%, $p=0,004$. При одном доминантном источнике кровоснабжения 2-летняя ОВ составила $82,6\% \pm 5,6$, в сравнении с необходимостью обработки 2-х артериальных бассейнов $47,6\% \pm 1,1$, $p < 0,001$, и 3-х $58,6\% \pm 1,4$, $p=0,043$.

6. Химиолучевое лечение с использованием иРВАХТ сопоставимо по показателям общей и безрецидивной выживаемости с комбинированным методом лечения с хирургическим вмешательством на первом этапе. За период наблюдения 2 года ОВ составила 71,5% и 68,2%, $p=0,839$, а ВБП 56,4% и 64,3% соответственно, $p=0,225$.

7. Нежелательные явления grade 3–4 были значительно выше в группе исХТ — 71,9%, по сравнению с группой иРВАХТ — 39,5%, $p < 0,001$. Существенно чаще в группе исХТ наблюдались анемия grade 3–4 — 17,2% против 4,8% при иРВАХТ ($p < 0,001$), нейтропения grade 4 — 23,4% против 9,6% ($p = 0,022$), нефротоксичность grade 3–4 — 20,4% против 1,2% ($p < 0,001$).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВБП – выживаемость без прогрессирования

Гр. – Грей

иРВАХТ – индукционная регионарная внутриартериальная химиотерапия

исХТ – индукционная системная полихимиотерапия

ИХТ - индукционная химиотерапия

ЛТ - лучевая терапия

КТ - рентген-компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ОРН - остеорадионекроз нижней челюсти

ПВА - поверхностная височная артерия

ПДКТ – плоскодетекторная компьютерная томография

ПЗПР - потенциально злокачественные заболевания полости рта

ПМЗО – первично-множественное злокачественное образование

ПММЗО – первично-множественное метакронное злокачественное образование

ПО – полный ответ

ПРГШ - плоскоклеточный рак головы и шеи

ПХТ – полихимиотерапия

РВАХТ - регионарная внутриартериальная химиотерапия

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

СОД – суммарная очаговая доза

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ - химиотерапия

ЧОО – частота объективного ответа

ЧО – частичный ответ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, J. Ferlay, L. R. Siegel, I. Soerjomataram, A. Jemal // *Cancer J Clin.* – 2024. – Vol. 74, No. 3. – P. 229–263.

2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова [и др.] – Москва, 2022. – С. 11–12, 17.

3. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова [и др.] – Москва, 2022. – С. 24–25.

4. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis / D. Pulte, H. Brenner [et al.] // *Oncologist.* – 2010. – Vol. 15. – No. 9. – P. 994–1001.

5. Долгушин Б.И. Интервенционная радиология в онкологии. Национальное руководство / Б.И. Долгушин, М.В. Авалиани, В.В. Акинфеев [и др.] //– Издательский дом Видар-м. – 2022. – № 3. – С. 410.

6. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи руководств / А.И. Пачес. – 5е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2013. – 478 с.

7. Alfouzan A.F. Head and neck cancer pathology: Old world versus new world disease / A. F. Alfouzan // *Nigerian Journal of Clinical Practice.* – 2019. – Vol. 22. – No 1. – P. 1–8.

8. Functional results of microvascular reconstruction after hemiglossectomy: free anterolateral thigh flap versus free forearm flap / A. Tarsitano, M. V. Vietti, R. Cipriani [et al.] // *Acta Otorhinolaryngologica Italica.* – 2013. – Vol. 33. – No 6. – P. 374–379.

9. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer / A. A. Forastiere, Q. Zhang, R.S. Weber [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – No. 7. – P. 845–852.

10. Long-term update of the 24954 EORTC phase III trial on larynx preservation / B. H. Figueiredo, C. Fortpied, J. Menis [et all.] // *Eur J Cancer*. – 2016. – Vol. 65. – No 4. – P. 109–112.

11. Induction chemotherapy followed by cisplatin or cetuximab concomitant to radiotherapy for laryngeal/hypopharyngeal cancer: long-term results of the TREMPLIN randomised GORTEC trial / G. Janoray, Y. Pointreau, M. Alfonsi [et all.] // *Eur J Cancer*. – 2020. – Vol. 133. – No 5. – P. 86–93.

12. Treatment outcomes of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced sinonasal squamous cell carcinoma: a single-institution study / J.H. Kim, Y.S. Lee, Y.S. Chung [et all.] // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2015. – Vol. 135 – No. 11. – P. 1189–1195.

13. Long term results of TAX324, a randomized phase III trial of sequential therapy with TPF versus PF in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck / J. H. Lorch, O. Golubeva, R. I. Haddad [et all.] // *Lancet Oncol*. – 2011. – Vol. 12. – No 2. – P. 153–159.

14. Houseman N.D. The angiosomes of the head and neck: anatomic study and clinical applications / N. D. Houseman, G. I. Taylor, W. R. Pan // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2000. – Vol. 105. – No 7. – P. 2287–2313.

15. Noninvasive imaging methods to improve the diagnosis of oral carcinoma and its precursors: state of the art and proposal of a three-step diagnostic process / A. Romano, D.D. Stasio, M. Petruzzi [et all.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – P. 2864.

16. Global Cancer Observatory: Lip, Oral Cavity Cancer Today / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et all.] // *International Agency for Research on Cancer*. – 2024. – Lyon.

17. Oral squamous cell carcinoma overview / C. Scully, J. Bagan // *Oral Oncology*. – 2009. – Vol. 45– No. 4–5. – P. 301–308.

18. Molecular techniques and genetic alterations in head and neck cancer / P.K. Ha, S.S. Chang, C.A. Glazer [et all.] // *Oral Oncol*. – 2009. – Vol. 45 – No. 4–5. – P. 335–339.

19. Age at start of using tobacco on the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium

(INHANCE) / C.P. Chang, S.C. Chang, S.C. Chuang [et all.] // *Cancer Epidemiology*. – 2019. – Vol. 63. – No 3. – P. 101615.

20. Jethwa A.R. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer / A.R. Jethwa, S.S. Khariwala // *Cancer and Metastasis Reviews*. – 2017. – Vol. 36 – No. 3. – P. 411–423.

21. Oral cancer: etiology and risk factors: a review / M. Kumar, R. Nanavati, T.G. Modi [et all.] // *J. Cancer Res. Ther.* – 2016. – Vol. 12. – No 2. – P. 458–463.

22. Impact of dietary vitamin D on initiation and progression of oral cancer / A. Verma, V.K. Vincent-Chong, H. DeJong [et all.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2020. – Vol. 199. – No 2. – P. 105603.

23. Characterization of chronic mechanical irritation in oral cancer / J.P. Lazos, E.D. Piemonte, H. E. Lanfranchi [et all.] // *Int. J. Dent.* – 2017. – Vol. 2017. – No 1. – P. 6784526.

24. Lucchese A. Viruses and oral cancer: crossreactivity as a potential link / A. Lucchese // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2015. – Vol. 15. – No 10. – P. 1224–1229.

25. Prevalence of HPV in patients affected by oral lichen planus: a prospective study using two different chair-side sampling methods / F.D. Vella, D. Lauritano, G. Pannone [et all.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2021. – No. 7 – P. 716–722.

26. Double demonstration of oncogenic high-risk human papilloma virus DNA and HPV-E7 protein in oral cancers / G. Pannone, A. Santoro, F. Carinci [et all.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24. – No 2. – P. 95–101.

27. Bonomo P. De-intensification for HPV positive oropharyngeal cancer: and yet it moves! 2019 in review / P. Bonomo, L. Livi // *Clin Transl Radiat Oncol.* – 2020. – Vol. 22. – P. 40–43.

28. The prevalence of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma / S.K. Katirachi, M.P. Grønlund, K. K. Jakobsen [et all.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15 – No. 2. – P. 451.

29. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions / D. Hanahan // *Cancer Discov.* – 2022. – Vol. 12 – No. 1. – P. 31–46.

30. Dysbiosis of oral microbiota during oral squamous cell carcinoma development / P. Sarkar, S. Malik, S. Laha [et all.] // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – No 4. – P. 614448.

31. The oral microbiota changes in orthodontic patients and effects on oral health: an overview / M. Contaldo, A. Lucchese, C. Lajolo [et all.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10. – No 4. – P. 780.

32. Пародонтопатогенная микрофлора как фактор риска развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / А.Э. Казимов, З.В. Григорьевская, М.А. Кропотов [и др.] // *Опухоли головы и шеи.* – 2021. – Т. 11 – № 3. – С. 83–93.

33. Sex hormones and inflammation role in oral cancer progression: a molecular and biological point of view / M. Contaldo, M. Boccellino, G. Zannini [et all.] // *J. Oncol.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 9587971.

34. Rivera C. Essentials of oral cancer / C. Rivera // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8 – No. 9. – P. 11884–11894.

35. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: a comprehensive review on clinical aspects and management / S. Warnakulasuriya // *Oral Oncol.* – 2020. – Vol. 102. – No 3. – P. 104550.

36. Noninvasive imaging methods to improve the diagnosis of oral carcinoma and its precursors: state of the art and proposal of a three-step diagnostic process / A. Romano, D. Di Stasio, M. Petruzzi [et all.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13 – No. 12. – P. 2864.

37. Dai Y.L. State of the art MRI in head and neck cancer / Y.L. Dai, A.D. King // *Clinical Radiology.* – 2018. – Vol. 73 – No. 1. – P. 45–59.

38. Personalizing surveillance in head and neck cancer / G.J. Hanna, N. Patel, S.G. Tedla [et all.] // *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* – 2023. – Vol. 43. – No 2. – P. 389718.

39. Marur S. Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment / S. Marur, A.A. Forastiere // *Symposium on Neoplastic Hematology and Medical Oncology.* – 2016. – Vol. 91 – No. 3. – P. 386–396.

40. Романов, И. С. Вопросы лечения рака полости рта / И. С. Романов, Л. П. Яковлева // Фарматека. – 2013. – № 8. – С. 21-25.

41. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? / R.M. Byers, A.K. El-Naggar, Y.Y. Lee - // Head Neck. – 1998. – Vol. 20. – No 2. – P. 138–144.

42. The value of elective neck dissection in treatment of cancer of the tongue / S. Kaya, T. Yilmaz, B. Gürsel [et all.] // Am J Otolaryngol. – 2001. – Vol. 22. – P. 59–64.

43. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer / A. Sparano, G. Weinstein, A. Chalian [et all.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2004. – Vol. 131. – No 4 – P. 472–476.

44. Free flap outcomes of microvascular reconstruction after repeated segmental mandibulectomy in head and neck cancer patients / J.A. Lin, C.Y. Loh, C.H. Tsai [et all.] // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9 – No. 1. – P. 7951.

45. Santos F.M. Evaluation of survival of patients with locally advanced head and neck cancer treated in a single center / F.M. Santos, G.A. Viani, J.F. Pavoni // Braz J Otorhinolaryngol. – 2021. – Vol. 87 – No. 1. – P. 3–10.

46. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison / K.C. Soo, E.H. Tan, J. Wee [et all.] // Br J Cancer. – 2005. – Vol. 93 – No. 3. – P. 279–286.

47. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis / N.G. Iyer, D.S. Tan, V.K. Tan [et all.] // Cancer. – 2015. – Vol. 121 – No. 10. – P. 1599–1607.

48. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma / S.M. Gore, A.K. Crombie, M.D. Batstone [et all.] // Head Neck. – 2015. – Vol. 37 – No. 4. – P. 518–523.

49. Treatment outcome of advanced staged oral cavity cancer: concurrent chemoradiotherapy compared with primary surgery / M. Tangthongkum, V.

Kirtsreesakul, P. Supanimitjaroenporn [et all.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2017. – Vol. 274 – No. 6. – P. 2567–2572.

50. The slippery role of induction chemotherapy in head and neck cancer: myth and reality / D. Ferrari, M. G. Ghi, C. Franzese [et all.] // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – No 1. – P. 7.

51. Induction chemotherapy as a prognostication index and guidance for treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: the concept of chemo-selection (KCSG HN13-01) / Y.G. Lee, E.J. Kang, B. Keam [et all.] // *Cancer Res Treat.* – 2022. – Vol. 54 – No. 1. – P. 109–117.

52. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer / M.R. Posner, D.H. Hershock, C.R. Blajman [et all.] // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357 – No. 17. – P. 1705–1715.

53. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial / L. Licitra, C. Grandi, M. Guzzo [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21 – No. 2. – P. 327–333.

54. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma / L. Zhong, C. Zhang, G. Ren [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31 – No. 6. – P. 744–751.

55. Phase III trial of docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil induction chemotherapy for resectable oral cancer suggests favorable pathological response as a surrogate endpoint for good therapeutic outcome / L. Zhong, C. Zhang, W. Ju [et all.] // *Cancer Commun (Lond).* – 2021. – Vol. 41 – No. 3. – P. 279–283.

56. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced squamous carcinoma of oral cavity: a pilot study / S. Sadighi, A. Keyhani, I. Harirchi [et all.] // *Acta Med Iran.* – 2015. – Vol. 53 – No. 6. – P. 380–386.

57. Induction chemotherapy in locally advanced T4b oral cavity squamous cell cancers: a regional cancer center experience / A. Rudresha, T. Chaudhuri, K. Lakshmaiah [et all.] // *Indian J Cancer.* – 2017. – Vol. 54 – No. 1. – P. 35.

58. Induction chemotherapy in technically unresectable locally advanced T4a oral cavity squamous cell cancers: experience from a regional cancer center of South India / A. Rudresha, T. Chaudhuri, K. Lakshmaiah [et all.] // *Indian J Med Paediatr Oncol.* – 2017. – Vol. 38 – No. 4. – P. 490.

59. Evaluation of the impact of tumor HPV status on outcome in patients with locally advanced unresectable head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) receiving cisplatin, 5-fluorouracil with or without docetaxel: a subset analysis of EORTC 24971 study / A. Psyri, C. Fortpied, G. Koutsodontis [et all.] // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28 – No. 9. – P. 2213–2218.

60. Sequential TPF chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer – a retrospective analysis of toxicity and outcomes / I.W. Sanders, K. Haslett, P. Correa [et all.] // *Scott Med J.* – 2014. – Vol. 59 – No. 1. – P. 50–55.

61. Oral Cavity Cancer / K. S. Ettinger, L. Ganry, R. P. Fernandes [et all.] // *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* – 2019. – Vol. 31. – No. 1. – P. 13–29.

62. Osteoradionecrosis of the jaw: a mini review / A. Singh, J. M. Huryn, K. L. Kronstadt [et all.] // *Front Oral Health.* – 2022. – Vol. 3. – No 1. – P. 980786.

63. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer – associated factors and treatment outcomes / J.A. Chen, C.C. Wang, Y.K. Wong [et all.] // *Head Neck.* – 2016. – Vol. 38. – P. 762–768.

64. Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era / G. Studer, M. Bredell, S. Studer [et all.] // *Strahlenther Onkol.* – 2016. – Vol. 192. – No 1. P. 32–39.

65. 5-Fluorouracil combined with cisplatin via arterial induction for advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: a 10-year outcome of a phase I/II study / X. Li, Y. Zheng, P. Ren [et all.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – No 2. – P. 868070.

66. Kovács A.F. Response to intraarterial induction chemotherapy: a prognostic parameter in oral and oropharyngeal cancer / A.F. Kovács // *Head Neck.* – 2006. – Vol. 28 – No. 8. – P. 678–688.

67. Intra-arterial chemoradiotherapy for head and neck cancer / A. Homma, R. Onimaru, K. Matsuura [et all.] // *Jpn J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 46 – No. 1. – P. 4–12.

68. Comparison of intra-arterial and intravenous infusion of cisplatin for head and neck squamous cell carcinoma in a modified rat model / B.L. Moses, D.W. Chan, R.H. Hruban [et all.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1993. – Vol. 119 – No. 6. – P. 612–617.

69. Pharmacokinetics and tumor concentration of intraarterial and intravenous cisplatin in patients with head and neck squamous cancer / V.C. Sileni, V. Fosser, P. Maggian [et all.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 1992. – Vol. 30 – No. 3. – P. 221–225.

70. Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride: a preliminary report / C.T. Klopp, T.C. Alford, J. Bateman [et all.] // *Ann Surg.* – 1950. – Vol. 132 – No. 4. – P. 811–832.

71. Intra-arterial methotrexate chemotherapy and telecobalt therapy in cancer of the oral cavity and oropharynx / R.J. Richard, H. Sancho, Y. Lepintre [et all.] // *Cancer.* – 1974. – Vol. 34 – No. 3. – P. 491–496.

72. Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615 / K.T. Robbins, P. Kumar, J. Harris [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23 – No. 7. – P. 1447–1454.

73. High-dose intra-arterial cisplatin therapy followed by radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / W.R. Wilson, R.S. Siegel, L.A. Harisiadis [et all.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2001. – Vol. 127 – No. 7. – P. 809–812.

74. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients / K.T. Robbins, P. Kumar, F.S. Wong [et all.] // *Head Neck.* – 2000. – Vol. 22 – No. 7. – P. 687–693.

75. Interventional management of head and neck tumors / M. Kamran, A.N. Wallace, A. Adewumi [et all.] // *Semin Intervent Radiol.* – 2020. – Vol. 37. – No 2. – P. 157–165.

76. Anatomical study of the external carotid artery and its branches for administration of superselective intra-arterial chemotherapy via the superficial temporal artery / K. Yonenaga, I. Tohnai, K. Mistudo [et all.] // *Int J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 16 – No. 6. – P. 654–659.

77. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer: analysis of therapeutic results in 112 cases / K. Mitsudo, T. Koizumi, M. Iida [et all.] // *Radiother Oncol.* – 2014. – Vol. 111. – No 2. – P. 306–310.

78. Transfemoral approach using a 3.5-French catheter system for use in transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: technical assessment / Y. Ohuchi, T. Kaminou, M. Hashimoto [et all.] // *Hepatogastroenterology.* – 2011. – Vol. 58 – No. 107–108. – P. 916–921.

79. Feasibility and safety of transfemoral intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer using a 3-French catheter system: comparison with a 4-French catheter system / S. Watanabe, A. Yamamoto, T. Torigoe [et all.] // *Japanese Journal of Radiology.* – 2016. – Vol. 34 – No. 2. – P. 148–153.

80. The angiosome concept applied to arteriovenous malformations of the head and neck / E.L. Mitchell, G.I. Taylor, N.D. Houseman [et all.] // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2001. – Vol. 107 – No. 3. – P. 633–646.

81. Куприн А.А. Артериальное кровоснабжение внутренних органов шеи: анатомия, топография, клиническое значение в эндокринной хирургии / А.А. Куприн, В.Ю. Малюга, Е.А. Степанова // *Эндокринная хирургия.* – 2021. – Т. 15 – № 3. – С. 4–22.

82. Alharbi Y.A. Anatomical study of divergences in facial artery endings / Y.A. Alharbi // *Anat Cell Biol.* – 2023. – Vol. 56 – No. 2. – P. 211–218.

83. Houseman N.D. The angiosomes of the head and neck: anatomic study and clinical applications / N.D. Houseman, G.I. Taylor, W.R. Pan // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2000. – Vol. 105 – No. 7. – P. 2287–2313.

84. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEX) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck

(SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03 / J. Guigay, J. Fayette, A.F. Dillies [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30, Suppl. 15. – Abstract 5505.

85. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control / X. León, M. Quer, M.P. Venegas [et all.] // *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck.* – 2000. – Vol. 22 – No. 7. – P. 680–686.

86. Intra-arterial chemoradiotherapy for head and neck cancer / A. Homma, R. Onimaru, K. Matsuura [et all.] // *Jpn J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 46 – No. 1. – P. 4–12.

87. Efficacy of multidrug superselective intra-arterial chemotherapy (docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil) using the Seldinger technique for tongue cancer / T. Furusaka, T. Asakawa, A. Tanaka [et all.] // *Acta Oto-Laryngologica.* – 2012. – Vol. 132. – No 10. – P. 1108–1114.

88. Процьк В.С. Внутріартеріальна транстемпоральна хіміотерапія в комплексному лічненні рака дна порожнини рота і язика. Новий методический підхід / В.С. Процьк [и др.] // *Клінічеська онкологія.* – 2012. – № 6 (2). – С. 119-122.

89. Impact of superselective intra-arterial and systemic chemoradiotherapy for gingival carcinoma: analysis of treatment outcomes and prognostic factors / Y. Mukai, Y. Hayashi, I. Koike [et all.] // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20 – No. 1. – P. 1154.

90. Montero P.H. Cancer of the oral cavity / P.H. Montero, S.G. Patel // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2015. – Vol. 24 – No. 3. – P. 491–508.

91. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for T2–4N0 tongue cancer: control of occult neck metastasis / S. Minamiyama, K. Mitsudo, Y. Hayashi [et all.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2017. – Vol. 124. – No 1. – P. 16–23.

92. Abdou R. Population-based results in the management of sinonasal and ventral skull base malignancies / R. Abdou, S. Baredes // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2017. – Vol. 50 – No. 2. – P. 481–497.

93. Epidemiology of sinonasal squamous cell carcinoma: a comprehensive analysis of 4994 patients / S. Sanghvi, M.N. Khan, N.R. Patel [et all.] // *Laryngoscope.* – 2014. – Vol. 124. – No 1. – P. 76–83.

94. Thompson L.D. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base / L.D. Thompson, J.A. Bishop // *Head Neck Pathol.* – 2022. – Vol. 16 – No. 1. – P. 1–18.

95. Dooley L. Management of the neck in maxillary sinus carcinomas / L. Dooley, J. Shah // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2015. – Vol. 23 – No. 2. – P. 107–114.

96. Activating KRAS mutations are characteristic of oncocytic sinonasal papilloma and associated sinonasal squamous cell carcinoma / A.M. Udager, J.B. McHugh, B.L. Betz [et all.] // *J Pathol.* – 2016. – Vol. 239 – No. 4. – P. 394–398.

97. EGFR mutation and HPV infection in sinonasal inverted papilloma and squamous cell carcinoma / V.N. Cabal, M. Menendez, B. Vivanco [et all.] // *Rhinology.* – 2020. – Vol. 58 – No. 4. – P. 368–376.

98. VEGF and bFGF expression and microvessel density of maxillary sinus squamous cell carcinoma in relation to p53 status, spontaneous apoptosis and prognosis / N. Bando, T. Hayashi, M. Takahara [et all.] // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 208 – No. 2. – P. 215–225.

99. Profile of TP53 gene mutations in sinonasal cancer / R. Holmila, J. Bornholdt, T. Suijala [et all.] // *Mutat Res.* – 2010. – Vol. 686 – No. 1. – P. 9–14.

100. Epstein–Barr virus infection is strictly associated with the metastatic spread of sinonasal squamous-cell carcinomas / J. Doescher, G. Piontek, M. Wirth [et all.] // *Oral Oncol.* – 2015. – Vol. 51 – No. 10. – P. 929–934.

101. Significance of human papillomavirus positivity in sinonasal squamous cell carcinoma / S. Kilic, S.S. Kilic, E.S. Kim [et all.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2017. – Vol. 7 – No. 10. – P. 980–989.

102. Human papillomavirus and survival of patients with sinonasal squamous cell carcinoma / J.R. Oliver, S.M. Lieberman, M.M. Tam [et all.] // *Cancer.* – 2020. – Vol. 126 – No. 7. – P. 1413–1423.

103. High-Frequency Targetable EGFR Mutations in Sinonasal Squamous Cell Carcinomas Arising from Inverted Sinonasal Papilloma / A.M. Udager, D.C. Rolland, J.B. McHugh [et all.] // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75. – P. 2600–2606.

104. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults / R. Thawani, M.S. Kim, A. Arastu [et all.] // *CA A Cancer Journal for Clinicians.* – 2023. – Vol. 73 – No. 1. – P. 72–112.

105. Pathological evaluation of radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin for maxillary sinus cancer / T. Makino, T. Tachibana, S. Kariya [et all.] // *Auris Nasus Larynx.* – 2020. – Vol. 47 – No. 5. – P. 881–886.

106. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: a population-based analysis / P.M. Dubal, A. Bhojwani, T.D. Patel [et all.] // *Laryngoscope.* – 2016. – Vol. 126 – No. 2. – P. 399–404.

107. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances / J.L. Llorente, F. Lopez, C. Suarez [et all.] // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 11 – No. 8. – P. 460–472.

108. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma, a Narrative Reappraisal of the Current Evidence / M. Ferrari, S. Taboni, A.L. Carobbio [et all.] // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13 – No. 11. – P. 2835.

109. Malignant tumors of the maxillary sinus: Prognostic impact of neurovascular invasion in a series of 138 patients / M. Ferrari, A. Ioppi, A. Schreiber [et all.] // *Oral Oncol.* – 2020. – Vol. 106. – No 2. – P. 104672.

110. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma, a Narrative Reappraisal of the Current Evidence / M. Ferrari, S. Taboni, A. Carobbio [et all.] // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13. – P. 2835.

111. Squamous cell carcinoma of the nasal cavity: A population-based analysis / A.A. Unsal, P.M. Dubal, T.D. Patel [et all.] // *Laryngoscope.* – 2016. – Vol. 126 – No. 3. – P. 560–565.

112. Lymph node metastasis in T4 maxillary sinus squamous cell carcinoma: incidence and treatment outcome / A. Homma, R. Hayashi, K. Matsuura [et all.] // *Ann Surg Oncol.* – 2014 – Vol. 21 – No 5. – P. 1706-1710.

113. Proton Beam Therapy in Combination with Intra-Arterial Infusion Chemotherapy for T4 Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Gingiva / H. Endo, K. Takayama, K. Mitsudo [et all.] // *Cancers (Basel)*. – 2018. – Vol. 10 – No. 9. – P. 333.

114. Impact of margin status on survival after surgery for sinonasal squamous cell carcinoma / A. Jafari, S.A. Shen, J.R. Qualliotine [et all.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2019. – Vol. 9 – No. 10. – P. 1205–1211.

115. Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: a single institution experience of 229 patients / O. Guntinas-Lichius, M.P. Kreppel, H. Stuetzer [et all.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2007. – Vol. 33 – No. 2. – P. 222-228.

116. Squamous cell carcinoma at maxillary sinus: clinicopathologic data in a single Brazilian institution with review of literature / M.R. Santos, J.P. Servato, S.V. Cardoso [et all.] // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2014. – Vol. 7 – No. 12. – P. 8823–8832.

117. Predictors of survival outcomes in sinonasal squamous cell carcinoma: an analysis of the National Cancer Database / N.F. Farrell, J.C. Mace, K.Y. Detwiller [et all.] // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2021. – Vol. 11 – No. 6. – P. 1001–1011.

118. Survival Outcomes for Combined Modality Therapy for Sinonasal Undifferentiated Carcinoma / P. Kuo, R.P. Manes, Z.G. Schwam [et all.] // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2017. – Vol. 156 – No. 1. – P. 132–136.

119. A comprehensive comparative analysis of treatment modalities for sinonasal malignancies / T.P. Robin, B.L. Jones, O.M. Gordon [et all.] // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123 – No. 16. – P. 3040–3049.

120. Results of preoperative chemoradiotherapy for patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses / E. Fernström, J. Nyman, E. Hammerlid [et all.] // *Acta Otolaryngol (Stockh)*. – 2017. – Vol. 137 – No. 12. – P. 1292–1300.

121. Induction chemotherapy in technically unresectable locally advanced carcinoma of maxillary sinus / V. Noronha, V.M. Patil, A. Joshi [et all.] // *Chemother Res Pract*. – 2014. – Vol. 2014. – No 1. – P. 487872.

122. Prognostic impact of pathological response to neoadjuvant chemotherapy followed by definitive surgery in sinonasal squamous cell carcinoma / H. Hirakawa, N. Hanai, T. Ozawa [et all.] // *Head Neck*. – 2016. – Vol. 38. – No 1. – P. E1305–E1311.

123. Induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma of the paranasal sinus and nasal cavity: a role in organ preservation / C.Y. Ock, B. Keam, T.M. Kim [et all.] // *Korean J Intern Med*. – 2016. – Vol. 31. – No. 3. – P. 570–578.

124. Результаты комплексного лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа с использованием индукционной химиотерапии / Т. И. Дешкина, Л. В. Болотина, А. Р. Геворков [и др.] // *Опухоли головы и шеи*. – 2022. – Т. 12 – № 4 – С. 10-16.

125. Neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses / A.S. Abdelmeguid, W. Teeramawanich, D.B. Roberts [et all.] // *Cancer*. – 2021. – Vol. 127 – No. 11. – P. 1788–1795.

126. Обзор возможностей регионарной интраартериальной химиотерапии в лечении плоскоклеточного рака полости носа и придаточных пазух / А. М. Мудунов, М. Н. Нариманов, Д. А. Сафаров [и др.] // *Опухоли головы и шеи*. – 2018. – Т. 8 – № 1. – С. 56–61.

127. Multidisciplinary treatment algorithm for the management of sinonasal cancers with orbital invasion: A retrospective study / M. Turri-Zanoni, A. Lambertoni, S. Margherini [et all.] // *Head Neck*. – 2019. – Vol. 41. – No. 8. – P. 2777–2788.

128. Imaging predictor of ophthalmic involvement in maxillary sinus cancer during super selective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy (RADPLAT) / H. Ashida, T. Igarashi, Y. Nozawa [et all.] // *Head Face Med*. – 2021. – Vol. 17. – No 1. – P. 34.

129. Intra-arterial chemoradiation therapy with weekly low-dose cisplatin for squamous cell carcinoma of the maxillary sinus / T. Kaneko, Y. Tada, S. Maruya [et all.] // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2015. – Vol. 44 – No. 6. – P. 697–704.

130. Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer / K.T. Robbins, A.M. Storniolo, C. Kerber [et all.] // *J Clin Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – No 10. – P. 2113–2120.

131. Management for squamous cell carcinoma of the nasal cavity and ethmoid sinus: A single institution experience / A. Homma, Y. Nakamaru, T. Sakashita [et all.] // *Auris Nasus Larynx.* – 2015. – Vol. 42. – No. 5. – P. 377–381.

132. Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinusitis / Y. Sato, M. Morita, H.O. Takahashi [et all.] // *Cancer.* – 1970. – Vol. 25. – No 3. – P. 571–579.

133. Multidisciplinary therapy consisting of minimally invasive resection, irradiation, and intra-arterial infusion of 5-fluorouracil for maxillary sinus carcinomas / H. Nishino, M. Takanosawa, K. Kawada [et all.] // *Head Neck.* – 2013. – Vol. 35. – No 6. – P. 772–778.

134. Дан В. Н. Материалы и методы эндоваскулярного лечения артериовенозных мальформаций: возможности и проблемы / В. Н. Дан [и др.] // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. Медицинская химия.* – 2016. – № 7. – С. 49-51.

135. Ольшанский, М. С. Применение методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии у инкурабельного пациента с раком языка (клинический случай) / М. С. Ольшанский [и др.] // *Медицинский алфавит.* – 2015. – Т. 3 – № 21. – С. 11-13.

136. Яковлев В.Н. Возможности эндоваскулярной эмболизации, химиоэмболизации и химиоиммуноэмболизации в условиях многопрофильной больницы / В.Н. Яковлев, А.В. Араблинский, Е.Р. Хайрутдинов // *Клиническая медицина.* – 2012. – № 12. – С. 65-69.

137. Results of definitive radiotherapy with concurrent chemotherapy for maxillary sinus carcinomas with neck lymph node metastasis / T. Abe, S. Saito, M. Iino [et all.] // *J Radiat Res.* – 2021. – Vol. 62 – No. 1. – P. 104–109.

138. Expression of Ki67 and P53 in primary squamous cell carcinoma of the larynx / M.J. Ashraf, M. Maghbul, N. Azarpira [et all.] // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2010. – Vol. 53. – No 4. – P. 661–665.

139. The prognostic role of the epithelial-mesenchymal transition markers E-cadherin and Slug in laryngeal squamous cell carcinoma / R. Cappellesso, G. Marioni, M. Crescenzi [et all.] // *Histopathology.* – 2015. – Vol. 67. – No 4. – P. 491–500.

140. Ahmed R.A. Prognostic significance of cyclin D1 and E-cadherin expression in laryngeal squamous cell carcinoma / R.A. Ahmed, A.A. Shawky, R H. Hamed // *Pathol Oncol Res.* – 2014. – Vol. 20. – No 3. – P. 625–633.

141. Ki-67, p-53, E-Cadherin, and β -Catenin Expression of Advanced Glotto-Subglottic and Supraglottic Larynx Carcinomas / A. Kara, G. Turan, M. Guven [et all.] // *Nigerian Journal of Clinical Practice.* – 2022. – Vol. 25 – No. 9. – P. 1424–1429.

142. Management of Locally Advanced Laryngeal Cancer—From Risk Factors to Treatment, the Experience of a Tertiary Hospital from Eastern Europe / A.I. Cîrstea, Ş.V. Berteşteanu, R.V. Scăunaşu [et all.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2023. – Vol. 20. – No. 6. – P. 4737.

143. Identification of Novel Prognostic Markers Associated With Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Using Comprehensive Analysis / C. Huang, J. He, Y. Dong [et all.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 11. – No 2. – P. 779153.

144. HOXB7 Acts as an Oncogenic Biomarker in Head and Neck Squamous Cell carcinoma / X. Wu, J. Li, T. Yan [et all.] // *Cancer Cell Int.* – 2021. – Vol. 21. – No 1. – P. 393.

145. The Underlying Molecular Mechanism and Identification of Transcription Factor Markers for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma / B.Y. Mo, G.S. Li, S.N. Huang [et all.] // *Bioengineered.* – 2021. – Vol. 12. – No 1. – P. 208–224.

146. Кожанов Л.Г. Современные аспекты диагностики и лечения аденокистозного рака трахеи и гортани: обзор литературы / Л.Г. Кожанов, А.Л. Кожанов, Е.С. Романова // *Опухоли головы и шеи.* – 2022. – Т. 12 – № 1. – С. 99–106.

147. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer / The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, G.T. Wolf, S.G. Fisher [et all.] // *N Engl J Med.* – 1991. – Vol. 324. – No 24. – P. 1685–1690.

148. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients / J.P. Pignon, A. le Maître, E. Maillard [et all.] // *Radiother Oncol.* – 2009. – Vol. 92. – No 1. – P. 4–14.

149. Perception of survival/laryngeal preservation trade-off in advanced T-stage laryngeal cancer / O. Laccourreye, H. Mirghani, S. Guiquerro [et all.] // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* – 2023. – Vol. 140 – No. 2. – P. 77–80.

150. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: A University of Pennsylvania Phase II trial / M. Machtay, D.I. Rosenthal, D. Hershock [et all.] // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 20 – No. 19. – P. 3964–3971.

151. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation / Y. Pointreau, P. Garaud, S. Chapet [et all.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 101. – No 7. – P. 498–506.

152. Анализ результатов хирургического лечения и химиолучевой терапии с оценкой прогностических факторов при местно распространенном раке гортани / З. А. Г. Раджабова, М.А. Котов, М.М. Гиршович [и др.] // *Опухоли головы и шеи.* – 2021. – Т. 11 – № 4. – С. 29–34.

153. RADPLAT: an alternative to surgery? / L.W.T. Alkureishi, R. De Bree, G.L. Ross // *The Oncologist.* – 2006. – Vol. 11 – No. 5. – P. 469–480.

154. Bone or cartilage invasion by advanced head and neck cancer: intra-arterial supradose cisplatin chemotherapy and concomitant radiotherapy for organ preservation / S. Samant, K.T. Robbins, P. Kumar [et all.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2001. – Vol. 127 – No. 12. – P. 1451–1456.

155. Organ preservation following radiation therapy and concurrent intra-arterial low dose cisplatin infusion for advanced T2 and T3 laryngeal cancer: Long-term clinical

results from a pilot study / T. Ono, N. Tanaka, S. Tanoe [et all.] // *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. – 2020. – Vol. 5 – No. 1. – P. 55–65.

156. Comparative Treatment Outcome in T3N0 Glottic Cancer With and Without Vocal Fold Fixation Receiving Radiation Therapy and Concurrent Low-Dose Intra-Arterial Cisplatin Infusion / T. Ono, N. Tanaka, S. Chitose [et all.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 2022. – Vol. 131 – No. 8. – P. 897–904.

157. A novel laryngeal preservation therapy for advanced laryngeal cancer (T3, 4) by superselective intra-arterial chemotherapy / J. Yokoyama, M. Furukawa // *J Jpn Bronchoesophageal Soc*. – 2009. – Vol. 60. – No 2. – P. 93–99.

158. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: results of a randomized phase 3 trial / C.R. Rasch, M. Hauptmann, J. Schornagel [et all.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116. – No 9. – P. 2159–2165.

159. Gemmete JJ. Complications associated with selective high-dose intraarterial cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer / J.J. Gemmete // *J Vasc Interv Radiol*. – 2003. – Vol. 14. – No 6. – P. 743–748.

160. Efficacy and Safety of Intra-Arterial Chemotherapy Combined with Radiotherapy on Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Huang, L.L. Wu, R.L. Xiang [et all.] // *J Cancer*. – 2019. – Vol. 10 – No. 25. – P. 6233–6243.

161. Сафаров Д.А. Оценка эффективности регионарной внутриартериальной полихимиотерапии в лечении пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи: Дис. канд. мед. наук: 3.1.6. / Сафаров Д.А. – Москва – 2021 г. 164 с.

162. Погребняков И.В. Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) при лечении детей с интраокулярной ретинобластомой. / Погребняков И.В. – *Сибирский онкологический журнал* – 2018. – Т.17. – No 1. – С. 64-71.

163. Larynx cancer treatment results: survive and quality of life assessment / D. Akduman, M. Karaman, C. Uslu [et all.] // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. – 2010. – Vol. 20 – No. 1. – P. 25–32.

164. Sex-related quality of life after total laryngectomy for cancer / E. Babin, N. Heutte, M. Humbert [et all.] // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. – 2023. – Vol. 140 – No. 3. – P. 121–126.

165. Can Superselective Intra-Arterial Chemoradiotherapy Replace Surgery Followed by Radiation for Advanced Cancer of the Tongue and Floor of the Mouth? / W. Kobayashi, K. Kukobota, R. Ito [et all.] // [Journal Name]. – 2016. – Vol. 74 – No. 6. – P. 1248–1254.