

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

На правах рукописи

САФАРОВ ДАВИД АФАТДИНОВИЧ

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕГИОНАРНОЙ
ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ОРГАНОВ
ГОЛОВЫ И ШЕИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Мудунов Али Мурадович

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Долгушин Борис Иванович

Москва – 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ НА ТЕМУ КОНСЕРВАТИВНОГО ОРГАНСОХРАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО – РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ	10
1.1 Лучевая терапия в лечении местно-распространенных форм рака головы и шеи	13
1.2. Системная терапия в лечении местно-распространенных форм рака головы и шеи	18
1.3 Химиолучевая терапия в лечении местно-распространенных форм рака головы и шеи	25
1.4 Регионарная внутриартериальная химиотерапия (РВАХТ) в лечении местно-распространенных форм рака головы и шеи	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Характеристика включенных в исследование пациентов	34
2.2 Методика обследования, критерии включения и исключения исследования	42
2.3 Методика РВАХТ	44
2.3.1 Техника проведения процедуры регионарной химиоинфузии	44
2.3.2 Группы исследуемых больных	56
2.4 Методика лучевой терапии	61
2.4.1 Характеристика проведенной лучевой терапии	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	67
3.1 Результаты регионарной ВАХТ	67
3.1.1 Клинический ответ первичного опухолевого очага после РВАХТ	69
3.1.2 Клинический ответ лимфатических узлов шеи после РВАХТ	85

3.1.3 Патоморфологические эффекты после РВАХТ	88
3.1.4 Клинические случаи	94
3.2 Клинический ответ после окончания лечения в консервативной группе	101
3.3 Отдаленные результаты лечения	104
3.4 Осложнения РВАХТ	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	131
ВЫВОДЫ	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак органов головы и шеи (ОГШ) является актуальной медико-социальной проблемой, ежегодно в мире регистрируется свыше 700 тысяч впервые выявленных случаев заболевания, более 40 тысяч – в Российской Федерации. Причем, среднегодовой темп прироста заболеваемости раком органов головы и шеи составляет 1,33%. Преобладающим морфологическим вариантом является плоскоклеточный рак [2, 15, 28, 73, 76].

Несмотря на раннее появление клинической картины большинства злокачественных опухолей в области органов головы и шеи, в 42% случаев диагноз устанавливается на III – IV стадии [7, 16].

Характерной особенностью злокачественных опухолей органов головы и шеи является преимущественно локорегионарное распространение. Однако, у больных с данной патологией регистрируется достаточно высокий уровень рецидивирования и смертности [20, 59, 80].

Несмотря на значительный прогресс в лечении ранних стадий рака органов головы и шеи, показатель общей 5-летней выживаемости больных раком головы и шеи в общей популяции существенно не изменился и за последние 10 лет вырос с 54.7% до 65.9% [132].

Соблюдение данных принципов возможно при проведении консервативного лечения, способствующего сохранению анатомии и функциональности пораженного органа.

Это привело к разработке химиолучевого лечения, которое на 1-м этапе позволяет достичь выраженного противоопухолевого эффекта и, в ряде случаев, избежать оперативного вмешательства. Показатели выживаемости при применении данной методики лечения сопоставимы с таковыми при комбинированном лечении с использованием хирургического метода [99].

Однако, применение данной методики на сегодняшний день ограничено выраженным спектром токсичности, в первую очередь гематологической и

почечной. Это побуждает исследователей, занимающихся проблемами лечения злокачественных опухолей данной локализации, искать альтернативные методики лечения. Одним из таких подходов является регионарная внутриартериальная полихимиотерапия.

Регионарная перфузия химиопрепарата через питающий артериальный источник позволяет добиться резкого повышения биодоступности лекарственного средства в опухоли ткани и снизить воздействие на здоровые органы и ткани. Это позволяет проводить более эффективное лечение с умеренным спектром токсичности.

Другими словами, регионарная химиотерапия может стать адекватной альтернативой существующим методикам лечения. Однако, на сегодняшний день не разработано четкого алгоритма лечения, не выявлены возможности регионарной внутриартериальной химиотерапии (РВАХТ) и не сформирован четкий список показаний и противопоказаний к проведению методики.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности данной темы и необходимости проведения дальнейших научных исследований методики селективной внутриартериальной химиотерапии, позволяющей проводить высокоэффективное консервативное лечение.

Цель исследования

Целью данного исследования является улучшение результатов лечения пациентов с местно-распространенными формами рака органов головы и шеи с использованием регионарной внутриартериальной полихимиотерапии.

Задачи исследования

1. Изучить непосредственную эффективность регионарной внутриартериальной химиотерапии у больных с местно – распространенным раком органов головы и шеи.
2. Оценить токсичность регионарной внутриартериальной химиоинфузии доцетаксела и цисплатина с системным введением 5 –

фторурацила – по показателям гематологической и почечной токсичности, а также выраженности местных воспалительных реакций.

3. Определить факторы, влияющие на эффективность методики регионарной внутриартериальной химиотерапии.

4. Провести анализ отдаленных результатов лечения больных местно – распространенным раком органов головы и шеи, пролеченных с применением регионарной внутриартериальной полихимиотерапии.

Научная новизна

В пределах нашего исследования впервые в России на большом материале будет выполнена оценка эффективности комбинированного лечения с применением регионарной полихимиотерапии при различных локализациях рака органов головы и шеи. Так же будет определено оптимальное количество курсов лечения, определен профиль токсичности для данной группы больных и разработан оптимальный алгоритм комбинированного лечения.

Теоретическая и практическая значимость

В данной работе произведена оценка эффективности регионарной внутриартериальной химиоинфузии, выявлена зависимость успешности терапии от различных клинико – анатомических, а также технических аспектов. Новый метод индукционной химиотерапии позволит повысить эффективность комбинированного лечения пациентов с местно – распространенными формами раком головы и шеи.

Методология и методы исследования

Для выполнения поставленных в исследовании задач, с 2018 г. по 2021 г. был произведен набор двух проспективных групп пациентов с различными локализациями рака органов головы и шеи, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Всего было включено 99 пациентов. Все пациенты начали лечение по схеме индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии (РВАХТ), заключающейся во внутриаартериальном введении доцетаксела 60 мг/м² и цисплатина 60 мг/м² в 1 й

день курса и последующей внутривенной инфузией 5 – фторурацила 1000 мг/м²/сут в течение 96 часов – от 2 х до 4 х курсов – в зависимости от выраженности ответа после первых 2х курсов лечения и первичной распространенности опухолевого процесса. Далее проводилась оценка клинического эффекта. Пациенты из группы консервативного лечения в последующем получали радикальный курс лучевой или химиолучевой терапии. Пациентам из группы хирургического лечения проводилась операция в объеме первичной распространенности опухолевого процесса с последующей адъювантной лучевой или химиолучевой терапией. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц “Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru, SPSS 21.0 for Windows. Показатели общей выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана-Мейера. Также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования. Достоверность различий выживаемостей в группах рассчитывали по log-rank test. Для выявления независимых прогностических факторов проводили одно – и многофакторный регрессионный анализ по Коксу. Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Использовали результаты одно– и многофакторного регрессионного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Регионарная внутриартериальная химиотерапия (РВАХТ) демонстрирует высокую эффективность в отношении плоскоклеточного рака органов головы и шеи (ПРГШ).

2. Применение РВАХТ на индукционном этапе позволяет значительно увеличить эффективность консервативных методик лечения местно – распространенного ПРГШ.

3. Эффективность РВАХТ зависит от распространенности опухолевого процесса. Наибольшую эффективность методика демонстрирует при наличии в области опухолевого поражения изолированного доминантного источника кровоснабжения.

4. Эффективность РВАХТ в отношении метастазов в регионарные лимфатические узлы значительно уступает эффективности по отношению к первичному опухолевому очагу.

5. РВАХТ выгодно отличается от стандартных режимов системной ПХТ по показателям системной токсичности.

Степень достоверности и апробация результатов

Большой клинический материал, сопоставимость анализируемых групп больных, идентичная стадия, период проводимого лечения и реабилитации, длительное время наблюдения, тщательный и всесторонний анализ клинических данных с использованием стандартизованной оценки данных, современные методы статистической обработки клинического материала, свидетельствуют о достоверности полученных результатов. (из другой диссертации. Изменить)

Диссертационная работа проведена на базе НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России - в период с 2018 г. по 2021 г. Представленные в исследовании материалы, методы обследования и лечения, а также анализ полученных данных являются результатом самостоятельной проработки проспективного научного материала. Полученные в исследовании выводы соответствуют поставленным задачам и подтверждены актуальными методами статистической обработки материала. Апробация диссертационной работы произведена на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) НИИ

клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения рентгенодиагностических методов диагностики и лечения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 02 июля 2021 года.

По данным исследования опубликовано 2 статьи с результатами, 2 статьи с клиническими случаями и 1 обзорная статья – в журналах, включенных в перечень периодических научных и научно – практических изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационного исследования.

Материалы диссертационной работы представлены на следующих научных мероприятиях:

1. IV ежегодный конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Современные технологии в диагностике и лечении опухолей головы и шеи», г. Москва, 30 – 31 марта 2018 года.
2. XXII Российский онкологический конгресс, 13-15 ноября 2018, Москва.
3. Всероссийская научно-практическая Школа онкологов и радиологов, г. Ставрополь, 20 – 21 мая 2020 года.
4. VII ежегодный конгресс российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием, 26 – 27 марта 2021 года, Москва.
5. XX съезд оториноларингологов России с международным участием, 6 - 9 сентября 2021 года, Москва
6. Международный форум “Инновационная онкология”, 9 -11 сентября 2021 года, Москва.
7. IV международный форум онкологии и радиотерапии, 20 - 24 сентября 2021 года, Москва.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ НА ТЕМУ КОНСЕРВАТИВНОГО ОРГАНОСОХРАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО – РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Опухоли органов головы и шеи являются актуальной проблемой, занимая 7-е место в структуре онкологической заболеваемости. Согласно мировой статистике, ежегодно выявляется более 700 тысяч новых случаев данной группы заболеваний. Более 40 000 тысяч первичных случаев заболевания выявляется в Российской Федерации. На конец 2019 года, по данным канцер регистра МНИОИ Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена, на учете в Российской Федерации состоит 45 648 пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) гортани, 43 544 с ЗНО полости рта, 18 587 пациентов с ЗНО глотки различных локализаций. Чаще всего, морфологический вариант злокачественных опухолей головы и шеи представлен плоскоклеточным раком – более 90% случаев [20, 28, 73, 76].

Важным аспектом является последовательный рост заболеваемости раком органов головы и шеи. В среднем, годовой темп прироста составляет 1,33% [15]. При этом уже в первый год после установления диагноза показатель смертности достигает 40% [20].

Основными этиологическими факторами в развитии опухолей органов головы и шеи являются табакокурение и алкогольная зависимость. Более того, доказана корреляция между тем, как рано человек начинает курить и риском развития злокачественной опухоли в области органов головы и шеи [46, 96]. Персистенция вируса Эпштейн – Барр также имеет корреляцию с развитием рака носоглотки [62, 136]. В последние годы отмечается бурный рост опухолей орофарингеальной зоны, ассоциированных с вирусом папилломы человека 16го и 18 го типов. Так, например, в США, причем имеются данные о лучшем прогнозе для пациентов с ВПЧ – ассоциированным плоскоклеточным раком [118, 152], что является предметом обсуждения для деинтенсификации лечения данной группы

пациентов, однако данный вопрос требует дальнейшего детального изучения [41, 112, 120].

Наиболее информативными методами в диагностике и стадировании первичной опухоли, а также регионарных и отдаленных метастазов, являются, наряду с физикальным осмотром, инструментальные методики – фиброскопия верхних дыхательных путей, ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ), рентген – компьютерная томография (РКТ) и магнитно – резонансная томография МРТ [56, 148].

Также все большее значение с каждым днем приобретают комбинированные лучевые методы диагностики, использующие меченные радиофармпрепараты, такие как ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ – показано, что заключения данных методик в 97 – 100% случаев подтверждаются морфологическими методами верификации [27, 28].

Несмотря на то, что большинство опухолей органов головы и шеи могут быть обнаружены при диспансерных осмотрах населения без применения инструментальных методов исследований, а также на раннее появление патогномичных симптомов, таких как боли, нарушения глотания и голоса, а также контактная кровоточивость при приеме пищи и гигиене полости рта, в 42% случаев диагноз устанавливается на III – IV стадии [7, 16]. Столь поздняя диагностика злокачественных опухолей данной области представляет собой неблагоприятный фактор прогноза для данной группы больных [24]. Надо отметить, что самый высокий показатель запущенности отмечается при злокачественных опухолях слизистой оболочки полости рта, что, вероятно, связано с социальным статусом основной когорты пациентов.

Также характерной особенностью рака слизистых оболочек головы и шеи является инфильтративный рост с инвазией подлежащих анатомических структур, а также раннее регионарное метастазирование. По статистике, к моменту верификации диагноза и началу специфического лечения, от 40 до 80% пациентов, в зависимости от локализации заболевания, уже имеют клинически определяемые метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 20 – 40% имеет

место двустороннее регионарное метастазирование, что особенно выражено при опухолях рото – и гортаноглотки [1, 17]. Как известно, наличие и выраженность регионарных метастазов, наряду с первичной опухолевой распространенностью и возрастом, часто является важным фактором прогноза для пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи [104, 130, 135]. Так, по данным Chen СС. et.al., при клиническом поражении лимфатических узлов шеи у пациентов с местно – распространенным раком органов головы и шеи, 3 – летний прогноз общей выживаемости снижается с 67% до 41%, а риск развития отдаленных метастазов в первые 3 года повышается на 21% [49].

При этом, частота развития отдаленных метастазов варьирует от 9.5% до 15.1% при различных локализациях первичного опухолевого очага. Топически наиболее частыми зонами отдаленного метастазирования являются легкие, кости и печень [87, 93, 105].

Представляет интерес исследование, проведенное коллективом авторов Lai-ping Zhong et.al. В исследование включались только пациенты с резектабельным опухолевым процессом. Морфологически – плоскоклеточный рак. Все 256 включенных в исследование больных были разделены на 2 группы – одна группа пациентов получала индукционную полихимиотерапию (ПХТ) по схеме TPF с последующим хирургическим лечением и адъювантной лучевой терапией, контрольной группе пациентов проводилось хирургическое вмешательство на первом этапе с последующей лучевой терапией. По результатам 2х летнего периода наблюдения, частота отдаленных метастазов была 5.5% и 8.7% в группах с индукционной химиотерапией и без нее, соответственно [178].

Значительный прогресс современной онкологической науки позволил добиться улучшения результатов лечения данной группы пациентов [44, 107]. Однако, показатель общей 5-летней выживаемости пациентов с распространенными формами заболевания существенно не изменился за последние 20 лет и составляет, по данным D. Pulte et.al., 65.9% [132].

Несмотря на достижения в области хирургического и химиолучевого лечения, риск развития рецидива у пациентов с первичным местно –

распространенным заболеванием в первые 2 года после лечения остается крайне высоким. В большинстве случаев, прогрессирование заболевания после комбинированного и комплексного лечения проявляется локальным и локорегионарным рецидивированием [58, 59, 79, 80, 124, 154].

При этом рецидив плоскоклеточного рака, как локорегионарный, так и в виду отдаленных метастазов, имеет весьма неблагоприятный прогноз. Медиана выживаемости в этой группе больных составляет от 6 до 15 месяцев, в зависимости от локализации и распространенности заболевания [42].

1.1 Лучевая терапия в лечении местно-распространенных форм рака головы и шеи

На сегодняшний день существуют четко установленные стандарты технических аспектов проведения лучевой терапии (ЛТ) при раке органов головы и шеи.

Радикальной суммарной очаговой дозой ионизирующего излучения для плоскоклеточного рака данных локализаций, на сегодняшний день, является 70 Гр для первичного опухолевого очага и 60 – 66 Гр для регионарных лимфатических узлов шеи [7].

Согласно радиобиологическим данным, суммарная очаговая доза (СОД) лучевой терапии 60 – 70 Гр в монорежиме способна обеспечить высокий уровень локального контроля лишь на ранних стадиях плоскоклеточного рака органов головы и шеи – при наличии только субклинических изменений. При опухолях T1 этот показатель составляет до 90%, тогда как при распространенности T3 – T4 не превышает 36% [24, 44, 95].

Обширное опухолевое распространение с распространением на магистральные сосуды головы и шеи, такие как наружная сонная артерия и ее ветви первого порядка, может являться предпосылкой к развитию арозивного кровотечения, которое, зачастую, тяжело контролируемо [50]. Поэтому оголенный сосудисто – нервный пучок шеи является относительным противопоказанием к проведению лучевой терапии.

Также немаловажным фактом является специфика микрофлоры полости рта, а именно повреждающие факторы их эндотоксинов и вытеснение нормальной флоры пародонтопатогенными микроорганизмами. Влияние лучевой терапии, применение цитостатических препаратов влекут за собой нарушение нормального оттока слюны, которая осуществляет очистку полости рта от бактерий и продуктов их жизнедеятельности, изменение рН среды. Это приводит к дисбалансу микрофлоры полости рта вплоть до исчезновения присутствующих в норме видов и появлению не характерных для полости рта бактериальных агентов. Такой дисбиоз микрофлоры приводит к снижению местного иммунитета, резко повышает риск развития острых и хронических воспалительных процессов, а также может приводить к генетическим перестройкам, являющимися предпосылками к развитию злокачественных опухолей. Другим немаловажным фактором является высокая частота развития осложнений лучевой терапии на фоне лечения у пациентов с металлоконструкциями: протезами или реконструктивными пластинами, что может приводить к ограничению применения радикальных доз лучевой терапии [8, 11, 13, 21].

С целью улучшения результатов лучевого лечения, проводились работы по оценке ускоренного режима фракционирования лучевой терапии. Так, в исследовании EORTC 22851 было включено 512 пациентов с местно – распространенными формами РРГШ. Причем важным фактом является наличие в выборке 64% пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки. Пациенты были разделены на 2 группы – группа “А” получала стандартный режим лучевой терапии в СОД 72 Гр в виде 35 фракций – 2 Гр ежедневно x 5 раз в неделю и длительностью лечения 7 недель. Группа “Б” получила схему “сплит-курса” лечения, когда СОД 72 Гр подводится в виде 45 фракций в течение 5 недель – по 3 фракции в день дозой 1,6 Гр каждая с интервалом между фракциями по 4 часа. По результатам исследования, полный клинический ответ зарегистрирован у 46% пациентов, получавших стандартную лучевую терапию, в группе же, подвергавшейся ускоренной схеме лучевой терапии полный

клинический ответ зарегистрирован у 56% больных. В том рукаве исследования, где пациенты проходили ЛТ по ускоренной программе, 5 – летний уровень безрецидивной выживаемости был выше, по сравнению со стандартным режимом – 59% и 46%, соответственно. При этом надо отметить и значимое повышение токсичности, характерное для ускоренного режима лучевой терапии – у 17% пациентов развивались нежелательные явления 3 – 4 степени, по сравнению в 5% у пациентов, получавших стандартную лучевую терапию с фракционированием 2 Гр в сутки – 5 раз в неделю. Основными проявлениями токсичности были орофарингеальные мукозиты. Причем за время проведения исследования от осложнений погибло 11 пациентов (2.14%) и 6 пациентов (1.16%) в ускоренном и стандартном режимах лучевой терапии, соответственно [89]. Также надо отметить, что риск развития мукозита орофарингеальной зоны, которое может требовать зондового кормления, значительно чаще возникает на фоне ускоренного фракционирования ЛТ – до 56% пациентов, в то время как в режиме стандартного фракционирования 2 Гр в сутки оральные мукозиты наблюдаются примерно в 35% случаев [151].

Еще одним серьезным осложнением является ксеростомия – постоянная сухость во рту, обусловленная воспалением и последующим рубцеванием больших слюнных желез, входящих в зону облучения. В результате у пациента возникает хроническое ощущение дискомфорта, может нарушаться акт глотания, могут быть сложности с ношением съемных зубных протезов, а также возникает такое состояние, как халитоз – хронический неприятный запах изо рта. Eisbruch et al. сообщают о том, что при превышении дозы облучения околоушной области более 26 Гр, развиваются необратимые изменения в околоушной слюнной железе, что и приводит к развитию ксеростомии [61]. Другие авторы называют “пороговыми” дозами для развития данного осложнения 20 – 40 Гр [78]. По – видимому, данные различия связаны с различными техниками проведения лучевой терапии и применением в большинстве современных клиник методики модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT), что позволяет несколько снизить число данных осложнений [117].

Все это является причинами ограничения дозы лучевой терапии и повышения риска местного рецидива. Интересен тот факт, что подавляющее большинство локальных и локорегионарных рецидивов возникает именно в пределах полей проведенного ранее облучения. Это может судить как об особенностях биологического поведения опухоли, так и о недостаточности дозы и объема лучевой терапии [40, 94].

Развитие лучевого лечения, на сегодняшний день, происходит в 3х направлениях – развитие технического обеспечения и разработка более точной аппаратуры, пространственно-временная оптимизация лучевой терапии, применение радиомодуляторов с целью повышения чувствительности тканей к ионизирующему излучению [51, 115, 164]

Лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) – вид высокоточной трехмерной конформной терапии, появление трехмерной конформной лучевой терапии (3D CRT), в котором несколько лучей, каждый с неоднородным профилем интенсивности, создают распределение дозы, способные соответствовать плотности тканей в различных зонах объемного поля излучения [69, 85, 168].

Область головы и шеи является идеальной мишенью для этой новой технологии по нескольким причинам. Во-первых, IMRT дает возможность улучшить контроль над опухолью за счет таргетной доставки высоких доз излучения. Во-вторых, из-за резких градиентов дозы IMRT приводит к меньшему повреждению не пораженных опухолью тканей, таких как околоушные железы, мягкие ткани орбиты или твердая мозговая оболочка. В-третьих, в отличие от органов грудной и брюшной полости, движение органов в области головы и шеи практически отсутствует, поэтому при правильной иммобилизации лечение может быть проведено максимально точно. Хотя это относительно новая технология, ретроспективные исследования показывают лучшие дозиметрические профили по сравнению с традиционными лучевыми методами, а также отличные клинические результаты [82].

Гора G. et.al. представили ретроспективный анализ лечения пациентов с местно – распространенным раком полости рта – на выборке в 80 пациентов. Всем пациентам проводилось лечение на аппарате Linac 2300 C / D, пациенты были распределены на 2 группы – получавших лучевую терапию в режиме IMRT (20 человек) и получавших стандартную 3D-CRT (20 человек). Пациенты получали СОД 70 Гр в случае радикального лечения и 60 Гр в случае профилактической лучевой терапии, в обоих случаях – фракционирование 2 Гр/сутки – 5 раз в неделю. В группа 3D-CRT были продемонстрированы значительно более острые токсические реакции по сравнению с группой IMRT. В группе пациентов с 3D-CRT дерматиты 3 – 4 степени были зарегистрированы в 12.5% случаев (5 пациентов), тогда как при использовании методики IMRT этот показатель составил 7.5% (3 пациента). Аналогичная тенденция прослеживалась при анализе мукозитов в области облучения – 57.5% против 40% – в группе 3D-CRT и IMRT, соответственно [71].

Из всего вышеизложенного следует, что применяемые на сегодняшний день высокие дозы ионизирующего излучения в лечении рака (ОГШ) могут приводить к серьезным ранним и поздним лучевым реакциям. Большое значение имеет правильная дозиметрия и учет так называемых минимально толерантной дозы – та доза облучения, при которой в первые 5 лет после лечения будет менее 5% осложнений, а также максимально толерантной дозы – при которой в течение 5 лет может возникнуть более 50% осложнений 3 – 4 степени [33, 39].

При этом, применение лучевой терапии в самостоятельном варианте при запущенных формах заболевания не показало высокой эффективности [3, 126, 143].

Таким образом, развитие технологических аспектов лучевой терапии позволяет снизить токсичность лечения, но не улучшает отдаленные результаты. Это привело к разработке дополнительных методик лечения, в частности, развитию лекарственного лечения.

1.2 Лекарственная терапия в лечении местно-распространенных форм рака ГОЛОВЫ И ШЕИ

На сегодняшний день, арсенал цитостатической химиотерапии представлен 4мя различными группами лекарственных средств.

Наиболее активно применяющимися при ПРГШ являются препараты из группы алкилирующих агентов – наиболее широко применяемый цисплатин, антиметаболиты (5 – фторурацила) и вещества растительного происхождения – таксны [19].

Разработанные на ранних этапах подходы монотерапии с применением метотрексата в качестве первой линии лечения у пациентов с первичным плоскоклеточным раком головы и шеи не оправдали ожиданий, частота объективного ответа даже при применении высоких доз препарата – 5 гр / м² – не превышала 50%, а применении стандартной дозы 50 мг/м² была ниже 30%, при этом отмечался достаточно высокий уровень токсичности [95].

В последующем, с открытием и внедрением в широкую клиническую практику препаратов платины, они стали основным компонентом большинства схем лекарственного лечения. Причиной этого являются особенности молекулярного действия цисплатина. Как известно, большинство цитостатических химиопрепаратов накапливаются преимущественно в активно пролиферирующих тканях, воздействуют на различные фазы клеточного цикла и называются “фаза – специфические”, при этом, зачастую не имеют влияния на находящиеся в “фазе покоя” клетки, вышедшие из клеточного цикла. Препараты же платины бифункционально алкилируют нити ДНК, приводя к цитотоксическому эффекту путем индукции апоптоза и остановки клеточного цикла в результате его взаимодействия с ДНК, в результате которого активируются множественные сигнальные пути. Тем самым, цисплатин ингибирует биосинтез нуклеиновых кислот и действует во все фазы клеточного цикла, в том числе в “фазе покоя” – G₀. [4, 9, 167].

Коллектив авторов Aguiar PN Jr et.al. продемонстрировали некоторое улучшение показателя общей 5 – летней выживаемости в группе пациентов,

получавших цисплатин в режиме конкурентного химиолучевого лечения, по сравнению с больными, получившими карбоплатин 30% против 27%. Однако, при этом в данной группе наблюдался более высокий уровень токсичности, характеризующийся преимущественно нефро – и гематологической токсичностью [27].

Однако, в последние годы известно такое явление, как развитие платинорезистентности. Одним из вероятных путей его развития может быть уменьшение внутриклеточного накопления цисплатина, повышенная инактивация препарата металл тионином и глутатионом, усиленная активность восстановления нарушений ДНК и измененную экспрессию регуляторных белков [98, 177, 47, 172, 72].

Еще одним препаратом, хорошо зарекомендовавшим себя в лечении злокачественных опухолей головы и шеи, является 5 – фторурацил. Добавление его в комбинацию к цисплатину позволяет повысить уровень объективного ответа, улучшить результаты лечения [12, 57, 147]. Однако, данный препарат обладает тяжело контролируемой фармакокинетикой за счет мало периода полувыведения, составляющего при болюсном введении от 5 до 20 минут. Вследствие этого было принято решение о длительной внутривенной инфузии [38, 81].

С развитием лекарственного лечения злокачественных опухолей, были разработаны новые схемы с применением нескольких химиопрепаратов, имеющих влияние на различные фазы клеточного цикла, что позволяло использовать их синергический эффект и улучшать результаты лечения, при этом не повышая сильно суммарную токсичность.

В конце 20 го века наиболее часто в качестве лекарственного лечения ПРГ использовалась схема PF (5 фторурацил с цисплатином) [57].

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина была проведена научная работа по исследованию 111 пациентов с первичным плоскоклеточным раком головы и шеи. Пациенты получали 2 курса ПХТ по схеме цисплатин + фторурацил и в дальнейшем были рандомизированы на 3 группы – группу лучевого лечения,

группу хирургического лечения и группу химиолучевого лечения с последующим хирургическим вмешательством. По результатам исследования, полный клинический эффект отмечался у 48% пациентов, получавших последовательный режим химиолучевого лечения. В группе пациентов, получавших ЛТ в моно – режиме данный показатель составил 7.3%. Общая же частота объективных ответов составила 94.% против 70.7%. При последующей оценке лечебного патоморфоза у 46.7% пациентов, получивших химиолучевой лечение был выявлен полный эффект, тогда как после индукционного этапа этот показатель составлял 17.1%, а у пациентов, получивших лучевую терапию – 29.3%. Общая 5 – летняя выживаемость у пациентов, получивших перед операцией 2 курса индукционной ПХТ, составила 56.6%, получивших перед операцией ХЛТ – 80%, получивших стандартное комбинированное лечение – 68.4% [12].

При сравнении конкурентного и последовательного режимов ХЛТ у пациентов с III – IV стадией заболевания, коллектив авторов Zorat et.al. продемонстрировал, что применение индукционной ПХТ позволило увеличить общую 5-летнюю выживаемость с 19% до 23% [179].

В дальнейшем, широкое применение препаратов из группы растительного происхождения сподвигло к исследованию эффективности таксанов в комбинированном многокомпонентном лекарственном лечении ПРГШ. Основные используемые препараты данной группы – доцетаксел и паклитаксел [77, 133, 147]. Механизм действия таксанов заключается в воздействии на микротрубочки опухолевой клетки, отвечающие за внутриклеточный транспорт и образование митотического веретена. При воздействии таксанов усиливается полимеризация тубулина и избыточное образование микротрубочек. Последующее их неправильное расположение приводит к тому, что в фазах митоза G2 и М нарушается формирование клеточного веретена. Также важным моментом является способность таксанов увеличивать продукцию фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин – 1 (ИЛ – 1), что обуславливает прямой цитотоксический эффект [23, 129, 146].

Открытие этих процессов привело к активному изучению эффективности применения таксанов в комбинации с другими химиопрепаратами [79, 127, 128]. Так, по данным крупного многоцентрового исследования TAX 324 – общая 5-летняя общая выживаемость у пациентов, получавших схему лечения TRF–составила 52% против 42% у пациентов, получавших лечение по схеме RF. Медиана общей выживаемости пациентов равнялась 34.8 месяцам в группе с двухкомпонентной схемой лечения и 70.6 месяцев в группе с применением 3 х химиопрепаратов, одним из которых был доцетаксел [107].

Заслуживает внимания ряд исследований, ставивших своей целью определение выраженности лечебного патоморфоза в опухоли после проведения системной полихимиотерапии по трехкомпонентной схеме DCF при ПРГШ. Полный лечебный патоморфоз, по данным ряда авторов, после проведения 2 – 3 х курсов индукционной ПХТ не превышает 30% [32, 178].

Что касается показателей токсичности, свойственных основному используемому на сегодняшний день режиму системной химиотерапии DCF, данные различных исследований показывают весьма высокий уровень токсичности, заключающийся, в первую очередь, в гематологических осложнениях – порядка 75% пациентов демонстрируют нейтропению 3 - 4 степени, причем в 5.2% возникают явления фебрильной нейтропении, а в 6.9% случаев регистрируется присоединение вторичной инфекции.. Также, в структуре гематологической токсичности у 9.2% пациентов имела место анемия 3 - 4 степени, у 5.2% пациентов – тяжелая тромбоцитопения. Негематологическая токсичность 3 и 4 степени была представлена, в первую очередь, явлениями алопеции у 11.6%, а также тошнотой и рвотой в 14% случаев. Диарея 1 – 2 степени на фоне проведения химиотерапии отмечалась у 34% пациентов, в то время как профузная диарея 3 – 4 степени была представлена лишь у 7% пациентов. За период химиолучевой терапии 24% пациентов приостанавливали лечения из за различных токсических проявлений 3 – 4 степени, 6.2% пациентов не получили лечения в полном объеме. Также 2.3% пациентов погибли во время проведения терапия из за осложнений лечения [131, 165].

Нельзя не отметить, что лекарственная терапия развивается также и в направлении таргетной терапии, которая в последнее десятилетие демонстрирует определенные успехи в лечении ПРГШ. Для данной группы препаратов мишенью является рецептор эпидермального фактора роста опухоли (EGFR). Самым распространенным препаратом данной группы, на сегодняшний день, является Цетуксимаб. Несмотря на опосредованное действие при опухолях головы и шеи, связанное, в первую очередь, с модуляцией иммунного ответа, Цетуксимаб показал достаточно высокую эффективность при умеренных показателях токсичности, что позволяет применять его у соматически отягощенных пациентов [97, 103, 150, 157, 158].

Эффективность комбинации Цетуксимаба с препаратами платины и 5 – фторурацилом у данной группы пациентов, достаточно сложной в плане тактики лечения и ожидаемых результатов, была продемонстрирована в исследовании EXTREME – демонстрирующему эффективность Цетуксимаба в комбинации с цитотоксической химиотерапией. Было показано, что применение данного режима позволяет увеличивать медиану общей выживаемости до 10.1 месяцев по сравнению с 7.4 месяцами при применении стандартного режима 1й линии рецидива – 5 фторурацил + цисплатин. Также у группы пациентов, получавших комбинацию таргетной и цитотоксической химиотерапии, был выше показатель выживаемости без прогрессирования и составил 5.6 месяцев против показателя в 3.3 месяцев. При этом важным фактором является токсичность, которая, по результатам исследования, была сопоставима в обеих группах [138].

1.3 Химиолучевая терапия в лечении местно-распространенных форм рака головы и шеи

Несмотря на прогресс в области лекарственного лечения ПРГШ, а также развития методик лучевой терапии, на сегодняшний день при местно – распространенных опухолевых процессах данной области удается добиться показателя общей 5 – летней выживаемости на уровне 55 – 60% только при применении комбинированного и комплексного подхода [35, 54, 159].

Развитие консервативных методик и смещение приоритетов на проведение органосохранного лечения онкологических заболеваний с поддержанием социального статуса, а также стремление улучшить показатели выживаемости привели к разработке различных вариантов химиолучевого лечения, которые стали достойной альтернативой комбинированному лечению с хирургическим вмешательством на первом этапе [34, 92, 160].

Это объясняется усилением действия лучевой терапии и феноменом “независимой цитотоксичности” таких противоопухолевых агентов, как ионизирующее излучение и цитотоксических химиопрепараты, приводящих к более высокой чувствительности высокоактивно пролиферирующих опухолевых клеток.

Кроме того, использование на первом этапе индукционной химиотерапии позволяет проводить так называемую “химиоселекцию” пациентов, то есть определить чувствительность опухоли к консервативным методам лечения и, тем самым, иметь возможность прогнозирования результатов лечения и правильного планирования его этапов [63, 163, 171].

Исследования ряда авторов Sanders et.al., Ghi, Pacagnella et.al., Vermorken et.al. по изучению эффективности последовательного химиолучевого лечения с применением на 1м этапе индукционной ПХТ по схеме TRF продемонстрировало высокую эффективность. Уровень 2 х летней безрецидивной выживаемости для пациентов с III – IV стадией заболевания составил 73,3% [70, 144, 166]. При этом нужно отметить высокую частоту развития нежелательных явлений 3 – 4 степени, в основном – в виде лейкопении. В большинстве случаев пациентов требовалась корректировка дозы введения препаратов или перенос даты или даже отмена лечения.

По данным ряда авторов, проведение индукционной ХТ повышает чувствительность опухоли к лучевой терапии, синхронизируя цикл клеточного деления опухолевых клеток. Это и является основной повышения эффективности лечения при конкурентной ХЛТ, однако при таком режиме резко возрастает и частота нежелательных явлений [108, 156].

В исследовании коллектива авторов во главе с S. Staar, проведенном в Кельнском университете (Германия), проводилась оценка внутривенного введения цисплатина в качестве радиосенсибилизатора на фоне ЛТ. По результатам исследования, показатель одногодичной выживаемости у пациентов, получавших конкурентное химиолучевое лечение с введениями цисплатина был 60% по сравнению с 40% в группе сравнения, получавшей лучевую терапию в монорежиме. Тем не менее, токсичность была значительно выше в группе ХЛТ – 51% пациентов нуждался в гастростомии, а в контрольной группе данный показатель не превышал 25% [153].

D.J. Adelstein et. al. провели исследование, целью которого было сравнения 2х групп пациентов с первично – нерезектальным плоскоклеточным раком полости рта, первой группе проводилась лучевая терапия в монорежиме СОД 70 Гр, вторая группа получала лучевую терапию в аналогичном режиме с системными введениями Цисплатина в 1й, 22й и 43й дни облучения. По результатам исследования, уровень общей 3х летней выживаемости в группе комбинированного лечения был на уровне 37%, тогда как в группе, получавшей лучевую терапию, данный показатель составил лишь 23%. Однако, отмечались гораздо более выраженные побочные эффекты, преимущественно, гематологического характера. Суммарное количество осложнений 3 – 4 степени было на уровне 89% в группе ХЛТ против 52% в сравнительной группе [1].

В дальнейшем, проводились исследования по проведению самостоятельной химиолучевой терапии с применением менее токсичных цитотоксических агентов. Одним из таких препаратов стал карбоплатин. В исследовании Michael Xiang et.al. проводился сравнительный анализ лечения пациентов с запущенными формами рака рото– гортаноглотки и гортани – с применением самостоятельной лучевой терапии, либо химиолучевого лечения с применением цисплатина или карбоплатина. По результатам исследования, эффективность цисплатина и карбоплатина была сопоставима, при меньшей токсичности со стороны последнего [173].

Это послужило поводом к поиску комбинации цитотоксических препаратов, приводящих к более выраженному противоопухолевому эффекту при введении в конкурентном режиме. Так, коллектив авторов клиники лучевой терапии и онкологии во главе с Denis F. продемонстрировал результаты аналогичного исследования по сравнению лучевой терапии в монорежиме с химиолучевым лечением у 226 пациентов местно – распространенными формами рака ротоглотки, однако в качестве химиотерапевтического препарата был выбран карбоплатин в дозе 70 мг/м² – с аналогичным Цисплатину режимом введения в 1, 22й и 43 й дни лечения с последующей 96 часовой инфузией 5 – фторурацила 600 мг/м². Полученный показатель общей 5 – летней выживаемости в группе ХЛТ не удовлетворял цели исследования, а также был отмечен более выраженный спектр токсичности, что послужило препятствием к дальнейшему развитию данной комбинации [60].

Таким образом, потребность в проведении комбинированного лечения с применением многокомпонентных схем ПХТ является актуальной стратегией развития онкологической практики. Однако, весьма высокий уровень токсичности, отмечаемый во всех исследованиях, связанных интенсификацией лечения, является значительным ограничивающим фактором [31, 100, 106].

1.4 Регионарная внутриартериальная химиотерапия (РВАХТ) в лечении местно-распространенных форм рака головы и шеи

Известные на сегодняшний день группы цитостатических химиопрепаратов исчерпали свои резервы молекулярного развития. Для дальнейшего повышения эффективности лечения требуется создавать в опухолевой ткани такие концентрации цитостатиков, которые вызывают выраженные побочные эффекты, что принуждает клиницистов редуцировать суммарную дозу препарата, удерживая так называемую “площадь под кривой” (AUC) в тех пределах, которые не приведут к усилению токсичности [52, 91, 98].

Это обусловлено низкой специфичностью действия всех групп цитостатических химиопрепаратов, так как механизм их действия построен на

ингибировании активно пролиферирующих тканей, что приводит к серьезным повреждениям слизистой оболочки желудочно – кишечного тракта, миелоидной гемопоэтической ткани, эпителия мочевыводящего тракта и эндокринных желез. Особенно сильно эти факторы являются поводом к деэскалации лечения у соматически отягощенных больных, максимальная толерантная доза для которых оказывается гораздо ниже.

Ввиду отсутствия возможностей модернизации фармакологических аспектов лекарственного лечения, внимание исследователей все больше привлекает изучение методик введения химиопрепаратов, позволяющих добиться более высокой биодоступности и при этом снизить токсичность и расширить спектр применения данных лекарственных средств.

Методики интервенционных радиологических вмешательств были внедрены в клиническую онкологическую практику в течение последних десятилетий и позволили проводить более высокоинтенсивное лечение цитостатическими препаратами за счет повышения концентрации вводимого химиотерапевтического агента непосредственно в опухолевой ткани, снижая при этом повреждения нормальных органов и тканей [75, 116, 149, 161].

Ряд исследований продемонстрировал преимущественно интра – артериальной перфузии химиопрепаратов по сравнению с системным введением [30, 45, 86].

Методика внутриартериальной химиотерапии заключается в проведении диагностической ангиографии, определении доминантных источников кровоснабжения и последующем введении химиопрепарат в высокой концентрации.

Особенно актуальна данная методика лечения при злокачественных опухолях головы и шеи с связи с тем, что в данной зоне имеются четкие ангиосомы, кровоснабжающие определенные области тканей и органы, что позволяет добиваться суперселективной регионарной перфузии химиопрепарата в капиллярной сети и тканях злокачественной опухоли [114].

Развитие регионарной внутриартериальной химиоинфузии было начато в середине 20 го столетия. Изначально производился разрез на шее со стороны интересующего сосудистого бассейна и, после мобилизации сосуда, производилась его пункция и дальнейшая установка катетера для введения химиопрепаратов. При этом у пациентов достаточно часто развивались местные осложнения в зоне пункции таргетной артерии [88, 155].

В последующем, с внедрением регионарных методик химиотерапии в широкую клиническую практику, с целью снижения частоты сосудисто – неврологических осложнений, начался поиск альтернативных вариантов малоинвазивного сосудистого доступа.

Одним из таких подходов стала пункция поверхностной височной артерии с последующим ретроградным проведением микрокатетера в область таргетных артериальных бассейнов. Доступ через поверхности расположенную артерию значительно снизил сложность проведения инвазивной манипуляции и позволил повысить безопасность проведения процедуры [68, 83, 175].

Однако, добиться суперселективной катетеризации таргетных артерией доступом через поверхностную височную артерию не всегда удается. особенно когда речь идет о бассейне внутренней сонной артерии (ВСА). Также ограничивающим применение трансстемпорального сосудистого доступа является высокий уровень местных осложнений. При применении данного доступа достаточно часто отмечаются такие нежелательные явления, как дислокация установленного микрокаетера, его окклюзия тромботическими массами, а также выраженное местной воспаление при проведении одновременной химиолучевой терапии [102, 162].

Так, коллектив авторов Fuwa et.al. сообщил о проведение сочетанной химиолучевой терапии с еженедельными введениями карбоплатина внутриартериально через микрокатетер, установленный в лицевой, язычной, верхнечелюстной и других артериях – в зависимости от локализации опухоли, доступом через поверхностную височную артерию. Катетеризация таргетных артерий производилась 41 раз, при этом в 7 случаях (17%) в дальнейшем

наблюдалась дислокация катетера, что нарушало методику проведению лечения. Еще в 2х (4.9%) случаях происходила окклюзия катетера. Во всех случаях требовалось своевременное выявление данных осложнений и повторная катетеризация таргетной артерии [67].

По этой причине в дальнейшем большинство специалистов интервенционной радиологии для проведения РВАХТ у пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи предпочитало использование трансфеморального доступа [123, 169].

Изучение клинических результатов регионарной внутриартериальной химиотерапии при злокачественных опухолях головы и шеи было начато в середине 20 го века. Была проведена череда работ, демонстрирующих технические возможности проведения подобного лечения.

Так, в исследовании J.Couture от 1972 года проанализированы результаты химиоинфузии метотрексата и 5 – фторурацила у больных раком слизистой оболочки орофарингеальной зоны. Артериальный доступ осуществлялся бедренным доступом по Сельдингеру, катетер под рентгеноскопическим контролем устанавливался в устье наружной сонной артерии и производилась химиоинфузия. По результатам проведения 2 -3х курсов химиотерапии, частота объективного ответа составила 65%. При это у 20% пациентов отмечались такие проявления технических ошибок и осложнений, как миграция катетера, а также различного рода сосудисто – неврологические осложнения [55].

В другом исследовании, проведенном J.M. Richard et.al., проводилась оценка ретроградной химиоинфузии метотрексата в курсовой дозе 300 мг доступом через поверхностную височную артерию с одновременным системным введением антидота – фолиевой кислоты. Индукция в подобном режиме проводилась до возникновения выраженных нежелательных явлений, при этом 18 пациентов (85%) получили до 600 мг метотрексата, 2 пациента (9,5%) не смогли получить дозу более 300 мг из-за развившихся побочных эффектов. Среди 39 включенных в исследование пациентов со злокачественными образованиями (ЗНО) орофарингеальной зоны, 21 один пациент получал индукционную ВАХТ с

последующей лучевой терапией с применением изотопа Кобальт– 60, 18 пациентов – лучевую терапию в монорежиме. Несмотря на выраженный регресс опухоли в группе ВАХТ (частота объективного ответа более 80%), авторы отметили достаточно раннее развитие рецидива и по истечении 18 месяцев наблюдения показатель общей выживаемости 2х групп пациентов был практически идентичен и составлял 20% и 17% для группы комбинированного лечения и лучевой терапии в монорежиме, соответственно [137]. Авторы сделали вывод о перспективности применения регионарной химиотерапии, однако предположили необходимость модификации схем лечения и технических аспектов проведения процедуры внутриартериального введения.

В последующем, методика получила широкое развитие в качестве протокола RADPLAT, введенная коллективом автором Robbins et al.. Согласно данному протоколу исследования подразумевалась интра – артериальная суперселективная химиоинфузия высоких доз Цисплатина (150 мг/м²) на фоне ЛТ. Параллельно с целью системной детоксикации и снижения токсичности лечения – внутривенно вводился тиосульфат натрия [139, 140].

Также методика RADPLAT показала хорошие результаты у особенно актуальной группы пациентов – с распространенным раком гортани [29, 125]. Однако, в литературе имеются сообщения о развитии такого серьезного осложнения, как хондронекроз гортани. В исследовании Yokoуama et.al. сообщалось о 2– х случаях хондронекроза гортани среди 40 включенных в исследование пациентов – 5% пациентов. Авторы предполагают, что данное явление может быть связано с высокой дозой и концентрацией цисплатина, вводимого интра – артериально [174].

В другом исследовании коллектив авторов Nomura et al. сообщает о результатах лечения 43 – х пациентов с местно – распространенным раком гортаноглотки с применением методики RADPLAT, однако в данном исследовании была модифицирована доза вводимого цисплатина до 100 мг/м² – еженедельно. Одним из возникших осложнений после проведения химиолучевого лечения было возникновение хондронекроза гортани у 2 – х (4,7%) пациентов –

одному больному была произведена санационная ларингэктомия, второму – ограниченная надскладочная резекции [121].

В последующем, были начаты исследования по изучению интра – артериального введения комбинаций нескольких препаратов. Коллектив авторов во главе с T.Furusaka et.al. провел проспективное исследование химиолучевого лечения 45 больных раком языка cT2-T4 с регионарной индукционной ХТ на первом этапе. Схема лекарственного лечения заключалась в интра – артериальном введении доцетаксела и цисплатина 60 мг/м² в 1й день и системной 96 – часовой инфузией 5 – фторурацила 750 мг/м²/сут со 2го по 5й дни. Расчетный уровень 5 – летней выживаемости в исследовании составил 89,8%. Спектр токсичности был представлен, преимущественно, местными воспалительными реакциями в зоне введения химиопрепаратов [65].

Особенно актуальным преимуществом регионарного воздействия химиотерапевтических препаратов является более мягкий спектр токсичности, что имеет большое значение для пациентов с выраженной сопутствующей патологией.

Как известно, платиносодержащие схемы химиотерапии часто вызывают поражения почек, а также имеют высокую гематологическую токсичность. Нежелательные явления после проведения регионарной химиотерапии обусловлены, преимущественно, местными проявлениями в виде мукозитов и дерматитов в зоне введения. Также, в ряде случаев отмечаются сосудисто – неврологические осложнения, риск которых сведен к минимуму благодаря развитию интервенционной радиологии [84].

Так, при проведении химиолучевого лечения по протоколу исследования RADPLAT с интра – артериальным цисплатином 100 мг/м² – 1 раз в 3 недели, побочными эффектами 3 –4 степени были – мукозиты и дерматиты у 50%, гематологическая токсичность – у 50% пациентов, при этом поражение почек 3 – 4 стадии было выявлено лишь у 1% пациентов. Неврологические отклонения после катетеризации магистральных сосудов в области головы и шеи отмечались у 8% пациентов [134].

В более поздних исследованиях регионарной индукционной полихимиотерапии с применением комбинации препаратов платины и таксанов, гематологической токсичность 3 -4 степени отмечалась у 24.5% пациентов, выраженные же мукозиты и дерматиты возникали у 71% пациентов, при этом других осложнений 3 -4 степени, включая нефротоксичность, у исследуемой группы пациентов не наблюдалось [65, 66].

Отдельной группой нежелательных явлений стоит выделить перихондрит хрящей гортани и ларингеальный некроз, возникающий после введения химиопрепаратов в бассейн верхней гортанной артерии. Данное осложнение, вероятно, связано с высокой концентрацией противоопухолевых [121, 174, 176].

Еще одной опцией регионарной химиотерапии является химиоэмболизация кровоснабжающих опухоль сосудов.

Существует два основных подхода в проведении химиоэмболизации. Традиционно осуществляется трансфеморальный артериальный доступ по Сельдингеру, производится селективная катетеризация опухолевых сосудов с последующим введением химиопрепарата и установкой временного эмболизата, как правило, состоящего из синтетического коллагена.

При таком подходе после введения химиотерапевтического агента вторым этапом авторы пытаются достичь ишемического повреждения опухоли. Коллагеновая губка рассасывается в течение 14 – 28 дней, а в дальнейшем происходит реканализация артерий, что позволяет проводить последующие курсы лечения.

Эмболизацию другими растворимыми частицами, такими как акрилово-желатиновые микросферы желатиновая губка («гель-пена») или же поливиниловый спирт (PVA) не следует рассматривать при проведении химиоэмболизации, так как их периоды распада длительнее, а реканализация сосудов после их применения может быть неполной, что существенно затруднит последующее лечение [6, 14, 25].

Надо отметить, что методика регионарной внутриартериальной химиотерапии в целом подразумевает выраженные местные реакции в виде

мукозитов и дерматитов, а также возможные сосудисто – неврологические осложнения. Применение же различных вариантов эмболизации, повышающей техническую сложность выполнения процедуры, а также вызывающей дополнительную ишемию как в опухолей ткани, так и в окружающих нормальных тканях, вызывает кумулятивный токсический эффект. С этим и связаны возникающие в ряде случаев грозные осложнения, такие как ларингеальные некрозы, распады опухоли и арозивные кровотечения.

Другим важным фактором является гипоксия опухолевой ткани, что может значимо снижать радиочувствительность ткани и ухудшать результаты химиолучевого лечения. По этой причине при лечении пациентов раком головы и шеи данная методика до настоящего времени применяется достаточно редко.

Применение данной методики становится актуальным лишь тогда, когда речь идет о паллиативной помощи инкурабельным пациентам, когда риск кровотечения крайне велик, а целью терапии является хотя бы временная стабилизация состояния больного [110, 166, 141].

Развитие консервативных органосохранных методик лечения имеет особую значимость в последнее десятилетие – и одной из таких методик может являться регионарная внутриартериальная химиотерапия. Это связано с осознанием клиническими онкологами необходимости ухода от обширных хирургических вмешательств, связанных с высокой травматизацией пациентов, снижению качества их жизни, а в некоторых случаях – инвалидизации. Особенно это актуально для пациентов с местно – распространенными опухолями головы и шеи, так как хирургическое вмешательство в данной зоне, в ряде случаев, влечет за собой выраженный косметический дефект и нарушение важных физиологических функций, таких как глотание, дыхание, артикуляция. Имеющиеся же на сегодняшний день в арсенале клинического онколога опции лекарственного лечения весьма токсичны, что ограничивает их применение, особенно у пожилых и соматически отягощенных пациентов.

Однако, несмотря на большое количество исследований на данную тематику, химиолучевая терапия до сих пор не является золотым стандартом

лечения для большинства злокачественных опухолей головы и шеи. Данное обстоятельство связано с высокой токсичностью данного вида терапии, ограниченностью применения у соматически ослабленных пациентов и сопоставимыми с комбинированным лечением с операцией на первом этапе, отдаленными результатами.

Исследование возможностей регионарной внутриартериальной химиоинфузии в качестве этапа комбинированного и комплексного лечения больных раком ОГШ имеет большие перспективы в плане появления новых алгоритмов консервативного органосохранного лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика включенных в исследование пациентов

Диссертационная работа основывается на ретро – и проспективном анализе данных лечения 99 больных местно – распространенной формой рака ОГШ. Все пациенты проходили лечение и наблюдались в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ с 2017 г. по 2021 г.

Минимальное время наблюдения за пациентами составило 3.3 месяца, максимальное – 48.8 месяцев. Медиана длительности наблюдения 15.5 месяцев, а средний период наблюдения $16,9 \pm 8,9$ месяцев.

75 (75,8%) пациентов, включенных в исследование, были мужского пола и 24 (24,2%) – женского.

Возраст включенных в исследование пациентов ранжировался от 20 до 78 лет, средний возраст был $54,0 \pm 11,7$ года, а медиана составила 57 лет. Распределение пациентов по возрастному показателю продемонстрировало преобладание больных преимущественно средней возрастной группы – от 20 до 60 лет – 68 (68,7%) пациентов и меньшее количество больных, относящихся к «пожилой» и «старческой» возрастной группе – от 61 до 78 лет – 31 (31,2%) пациент. Средний возраст мужчин и женщин, включенных в исследование, достоверно не отличался ($p=0,05$) (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Число пациентов	75	75,8	24	24,2	99	100
20-30	1	1,3	2	8,3	3	3,0
31-40	6	8,0	5	20,8	11	11,1
41-50	16	21,3	5	20,8	21	21,2

Продолжение таблицы 2.1

51-60	28	37,3	5	20,8	33	33,3
61-70	24	32,0	5	20,8	29	29,3
Старше 70	0	0,0	2	8,3	2	2,0
Средний возраст	55,3±9,9		50,0±15,6		54,0±11,7	

Для оценки общесоматического и функционального состояния пациентов, включенных в исследование, были использованы шкала ECOG (Восточная объединенная онкологическая группа) и индекс Карновского. Преобладающее количество пациентов имело удовлетворительный соматический статус – ECOG 1 у 91 (91.9%) пациента и 90% индекс Карновского у 92 (92.9%) пациентов – нормальная повседневная активность на момент включения в исследование была сохранена при слабо или умеренно выраженных клинических симптомах. Наличие у 8 (8.1%) пациентов статуса по ECOG 2 и индекса Карновского 80 – 70% у 7 (7.1%) пациентов было обусловлено наличием, в ряде случаев, выраженного болевого синдрома, тризма жевательной мускулатуры, а также затруднением дыхания через нос или стенозом гортани с наличием трахеостомы (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Соматический статус у пациентов с различной стадией заболевания

Стадия заболевания	II		III		IV		Всего	
Число пациентов	13		40		46		99	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Статус по ECOG								
1	11	84,6	37	92,5	43	93,5	91	91,9
2	2	15,4	3	7,5	3	6,5	8	8,1

Продолжение таблицы 2.2

Статус по шкале Карновского								
90%	13	100,0	37	92,5	42	91,3	92	92,9
80%	0	0,0	2	5,0	4	8,7	6	6,1
70%	0	0,0	1	2,5	0	0,0	1	1,0

У 9 (9.1%) больных было выявлено первично множественное злокачественное новообразование (ПМЗО), у всех – метакронного характера, то есть временной интервал между установкой 2 х онкологических диагнозов был более 6 месяцев. У всех больных, на этапе рандомизации в исследование, была достигнута ремиссия по сопутствующему онкологическому заболеванию (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Наличие злокачественного новообразования в анамнезе

	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Число пациентов	75	75,8	24	24,2	99	100
ПМЗО	8	10,7	1	4,2	9	9,1
Не было	67	89,3	23	90,9	90	90,9

Всего в исследование было включено 13.1% (13) пациентов со II стадией заболевания, 40.4% (40) пациентов с III стадией, а также 46.5% (46) пациентов с IV стадией заболевания. Стадирование заболевания велось согласно классификации TNM Американского объединенного комитета по исследованию рака (AJCC) 8 го пересмотра [43] (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Распределение больных в зависимости от локализации опухоли и стадии заболевания

Стадия	Локализация опухоли					Всего
	Полость носа и пазухи	Полость рта	Ротоглотка	Гортаноглотка	Гортань	
Число пациентов	21	29	15	6	28	99
II	1 (4,8%)	5 (17,2%)	2 (13,3%)	–	5 (17,8%)	13 (13,1%)
III	5 (23,8%)	8 (27,6%)	6 (40,0%)	3 (50,0%)	18 (64,3%)	40 (40,4%)
IV	15 (71,4%)	16 (55,2%)	7 (46,7%)	3 (50,0%)	5 (17,9%)	46 (46,5%)

При оценке распространенности опухоли выявлено, что у 19.2% (19) пациентов опухоль соответствовала критерию T2, согласно классификации TNM 8 – го пересмотра. У 47.5% (47) пациентов – T3 и у 33.3% (33) пациентов – T4. При этом наиболее часто опухоли распространенности T4 выявлялись среди больных раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух – в 71.4 % (15 пациентов из 21) случаев, на втором месте по данному показателю был рак слизистой оболочки полости рта – 34.5% (10 пациентов из 29) (Таблица 2.5).

Среди 99 пациентов, включенных в исследование, у 28 (28.3%) был рак слизистой оболочки гортани, 6 (6.1%) пациентов с поражением гортаноглотки – в дальнейшем, учитывая схожую клинико – анатомическую картину и общность обрабатываемого сосудистого бассейна, эти 2 группы больных были объединены и составили самую большую когорту исследования, составляющую 34 (34.4%) пациента. Также в исследование было включено 29.3% (29) больных раком слизистой оболочки полости рта, у 21 (21.2%) пациента было зарегистрировано

поражение слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух и у 15 (15.1%) пациентов рак ротоглотки (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Распространенность первичного опухолевого очага в зависимости от локализации опухоли

		Локализация опухоли					Всего
		Нос и пазухи	Полость рта	Ротоглотка	Гортано глотка	Гортань	
Число пациентов		21 (21.2%)	29 (29.3%)	15 (15.1%)	6 (6.1%)	28 (28.3 %)	99
Т	2	1 (4,8%)	7 (24,1%)	4 (26,7%)	2 (33,3%)	5 (17,8%)	19 (19,2%)
	3	5 (23,8%)	12 (41,4%)	8 (53,3%)	3 (50,0%)	19 (67,9%)	47 (47,5%)
	4	15 (71,4%)	10 (34,5%)	3 (20,0%)	1 (16,7%)	4 (14,3%)	33 (33,3%)

Для мужчин была характерна более поздняя диагностика – у 36 (48%) диагноз был установлен на IV стадии, в отличии от женщин – 10 (41.7%) пациентов. (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Распределение пациентов в зависимости от клинической стадии

			Мужчины		Женщины		Всего	
Стадия	TNM	N	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Число пациентов			75	75,8	24	24,2	99	100
II	T2N0M0	13	10	13,3	3	12,5	13	13,1
III	T2N1M0	2	29	38,7	11	45,8	40	40,4
	T3N0M0	36						

Продолжение таблицы 2.6

	T3N1M0	2						
IV	T2N2aM0	1	36	48,0	10	41,7	46	46,5
	T2N2bM0	2						
	T3N2aM0	1						
	T3N2bM0	3						
	T3N2cM0	5						
	T3N3M0	1						
	T4N0M0	19						
	T4N1M0	4						
	T4N2bM0	7						
	T4N2cM0	3						

У 31 пациента (31.3%) было выявлено поражение регионарных лимфатических узлов различной степени выраженности (N+) (Таблица 2.7). Большинство пациентов с клинически выявленным поражением регионарных лимфатических узлов – больные раком полости рта – 15 из 29 пациентов (51.7%).

Таблица 2.7 – Поражение лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли

		Локализация опухоли					Всего
		Нос и пазухи	Полость рта	Ротоглотка	Гортано глотка	Гортань	
Число пациентов		21	29	15	6	28	99
N	0	18(85,7%)	14(48,3%)	9(60,0%)	2(33,3%)	25(89,3%)	68(68,7%)
	1-3	3(14,3%)	15(51,7%)	6(40,0%)	4(66,7%)	3(10,7%)	31(31,3%)

В исследование были включены пациенты с различными морфологическими формами заболевания. У подавляющего числа включенных в исследование больных был выявлен плоскоклеточный рак – 89 (89.9%) больных, в то время как у 10 (10.1%) пролеченных пациентов наблюдалась аденокистозная форма рака. Причем наиболее частой локализацией аденокистозного рака была слизистая оболочка полости носа и придаточных пазух – 7 (33.3%) пациентов. Также аденокистозный рак выявлен у 2х (13.3%) больных раком ротоглотки и 1 – го (3.4%) больного раком слизистой оболочки полости рта (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Морфологические варианты опухоли при различных локализациях опухоли

		Локализация опухоли					Всего
		Полость носа и придаточные пазухи	Полость рта	Ротоглотка	Гортаноглотка	Горть	
Число пациентов		21	29	15	6	28	99
Морфологический вариант	Плоскоклеточный рак	14 (66,7%)	28 (96,6%)	13 (86,7%)	6 (100%)	28 (100%)	89 (89,9%)
	Аденокистозный рак	7 (33,3%)	1 (3,4%)	2 (13,3%)	–	–	10 (10,1%)

Одной из анатомических особенностей области головы и шеи является четкое деление на ангиосомы, кровоснабжающие определенные органы и ткани, а также симметричность расположения органов головы и шеи относительно средней линии. Это определяет возможности адекватной регионарной перфузии необходимого участка тканей без повреждения окружающих структур. Исходя из этого, одним из важных факторов, учитываемых при отборе пациентов в клиническое исследование, а также при проведении диагностической

ангиографии, являлось распространение первичного опухолевого очага за среднюю линию – на противоположную сторону.

У 73.7% (73) включенных в исследование пациентов отмечалось одностороннее опухолевое поражение, у 26.3% (26) опухоль распространялась за среднюю линию. Чаще это явление встречалось среди опухолей, классифицируемых как T4 – у 11 из 33 пациентов (33.3%), а также было выявлено у 12 из 47 (25.5%) больных с T3 и лишь у 3 из 19 (15.8%) пациентов с T2 (таблица 2.9).

Под распространением на соседнюю анатомическую область подразумевалось распространение опухолевого процесса из первичной анатомической области на соседние органы и ткани. Например, переход опухоли полости рта в область ротоглотки, или распространение опухоли полости носа в носоглотку или опухоли гортани на область рото – и гортаноглотки. Данные показатели были выведены нами в связи с тем, что распространение опухолевого поражения за среднюю линию тела, а также на соседние анатомические структуры всегда приводит к диверсификации артериального кровоснабжения опухоли, что влияло на технику проведения процедуры и может снижать перфузию химиопрепарата в опухолевой ткани и влиять на эффективность лечения (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Распространенность опухолевого поражения в зависимости от cT

	T2		T3		T4		Всего	
Число пациентов	19		47		33		99	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
На соседние анатомические области	6	31,6	15	31,9	24	72,7	45	45,5
Переход за среднюю линию	3	15,8	12	25,5	11	33,3	26	26,3

2.2 Методика обследования, критерии включения и исключения исследования

Всем пациентам первично проводилось комплексное обследование в виде физикального осмотра, лабораторно – инструментальных методов исследований:

1. Осмотр полости рта, передняя риноскопия, задняя эпифарингоскопия, непрямая ларингоскопия, пальпация лимфатических узлов шеи.
2. Фиброскопия верхних дыхательно – пищеварительных путей.
3. Ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов шеи и брюшной полости.
4. Рентген – компьютерная томография (РКТ) либо магнитно – резонансная томография (МРТ) – в зависимости от локализации и распространенности опухолевого очага – с внутривенным контрастированием.
5. Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) – с целью определения риска манипуляции в бассейне ОСА справа и слева.
6. Рентгенография / РКТ органов грудной клетки.
7. Морфологическая верификация диагноза по данным проведенной при обследовании биопсии / представленных гистологических препаратов.
8. Общесоматические обследования – клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, клинический анализ мочи, УЗИ вен нижних конечностей, ЭКГ, Эхо – КГ, консультация терапевта.

Критерии включения пациентов в исследование:

Все пациенты проходили комплексное обследование с последующим принятием решения о возможности включения в исследование по следующим критериям:

1. Гистологически или цитологически верифицированный рак органов головы и шеи (сT2-4, сN0-N3 согласно рекомендациям AJCC 8-го пересмотра)
2. Отсутствие отдаленных метастазов по результатам комплексного обследования (M0).
3. Возраст старше 18 лет.

4. Отсутствие вмешательств на магистральных сосудах головы и шеи в анамнезе.
5. Абсолютное количество нейтрофилов более 1,000/mm³.
6. Гемоглобин более 80 г/л.
7. Абсолютное число тромбоцитов более $\geq 100,000/mm^3$.
8. Абсолютное число лейкоцитов $\geq 3500/mc$.
9. Клиренс по эндогенному креатинину более 60 мл/мин.
10. Отсутствие выраженной органной токсичности.
11. Статус по ECOG 0 – 2.

Больные, у которых был выявлен хотя бы один из представленных ниже признаков, в исследование не включались:

1. ОНМК в анамнезе.
2. Атеросклероз сонных артерий со стенозом более 50%.
3. Предшествующее хирургическое вмешательство на магистральных сосудах головы и шеи.
4. Предыдущее хирургическое, химиолучевое лечение по поводу злокачественной опухоли данной локализации.
5. Наличие тяжелой сопутствующей патологии ECOG 4, индекс Карновского < 40%.
6. Беременность.

После проведения индукционной химиотерапии, а также после окончания всего лечения, пациентам проводилось контрольное обследование с применением тех же методик и клинической оценкой эффекта согласно классификации ВОЗ:

- Полный эффект – полное исчезновение всех проявлений болезни по данным КТ или МРТ.
- Частичный эффект – сокращение опухоли и метастазов более чем на 50% от первоначального объема.
- Стабилизация – сокращение размеров опухоли и метастазов менее чем на 50% или увеличение размеров опухоли от первоначального объема, но не более чем на 25%.

– Прогрессирование – увеличение размеров опухоли и метастазов более чем на 25% от первоначального объема или появление новых очагов.

Для оценки токсичности лечения в нашем исследовании использовалась шкала общих критериев токсичности и нежелательных явлений национального института рака США 5й версии (NCI-CTCAE v.5.0) [53].

2.3 Методика РВАХТ

2.3.1 Техника проведения процедуры регионарной химиоинфузии

В нашем исследовании проводилась оценка эффективности регионарной внутриартериальной полихимиотерапии в комбинированном и комплексном лечении пациентов – в качестве индукционного этапа лечения.

Проведение диагностического и лечебного этапов эндоваскулярной процедуры осуществлялось под местным обезболиванием 0.5% раствором Лидокаина.

Внутрисосудистый доступ осуществлялся путем пункции бедренной артерии по методике Сельдингера с применением интродьюсеров 5F. Для проведения диагностической ангиографии применялись катетеры аналогичного диаметра различных модификаций: чаще – вертебральной (Vert), однако при вариантах отхождения брахиоцефальных артерий возможны и другие варианты: Mani, IMA, SIM.

Проводилась каротидная артериография с катетеризацией наружной или внутренней сонной артерии, в зависимости от локализации опухолевого очага, и проводилась диагностическая ангиография необходимой зоны.

После проведения диагностической ангиографии на стороне поражения производился анализ артериограмм для определения сосудистой анатомии области головы и шеи и возможных источников кровоснабжения опухоли. При слабо выраженной сосудистой сети в зоне интереса на стороне поражения проводилась диагностическая ангиография на контралатеральной стороне.

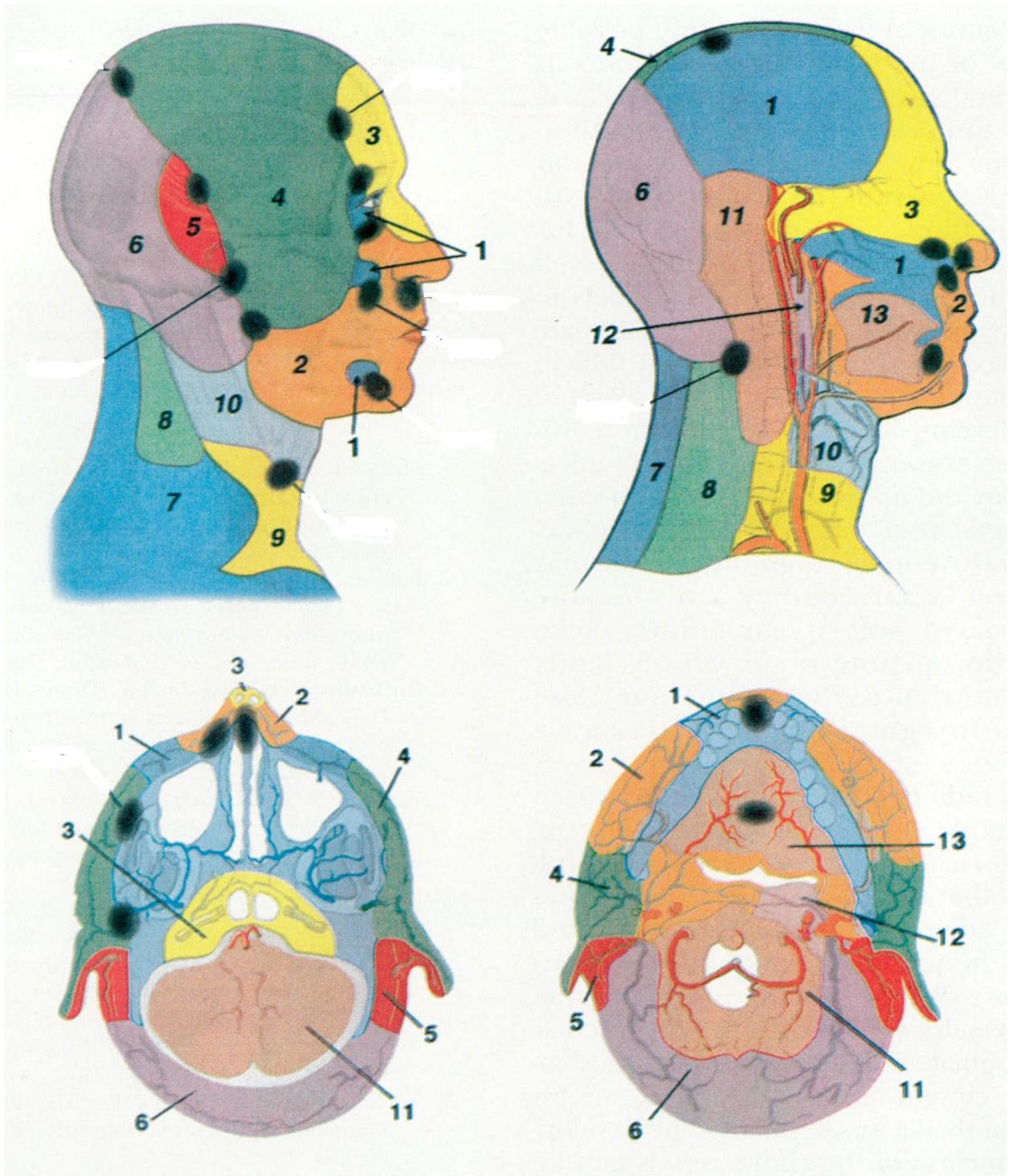
После выявления доминантных источников кровоснабжения производилась их селективная катетеризация и введение химиопрепарата.

Введение химиопрепарата осуществлялось таким образом, что происходило замещение кровотока в питающей опухоль артериальном сосуде с попаданием концентрированного раствора цитостатического препарата в капиллярное русло опухоли, что приводило к высокому уровню адсорбции химиопрепаратов в опухолевой ткани.

Открытое в 20-м веке явление наличия в области головы и шеи четких ангиосом в составе бассейнов наружной и внутренней сонных артерий, кровоснабжающих определенные области органов и тканей, предопределило развитие методик интервенционной радиологии при злокачественных опухолях данной локализации (Рисунок 2.1). Четкое распределение кровотока позволило проводить таргетные вмешательства – такие как предоперационная эмболизация, химиоэмболизация и химиоинфузия при опухолях головы и шеи [143, 144, 145, 146, 147, 148, 149].

Данная гипотеза нашла отражение в нашем исследовании. Как уже говорилось выше, для каждой локализации опухолевого поражения проводилась диагностическая ангиография с определением доминантного источника кровоснабжения и его последующей катетеризацией и проведением химиоинфузии.

Всего в исследование был включен 21 пациент с поражением слизистой оболочки полости носа придаточных пазух. При опухолях данной локализации доминантным источником кровоснабжения, в большинстве случаев, являлась крыловидно – небная артерия (Рисунок 2.2).



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 2.1 – Ангиосомы области головы и шеи (Адаптировано из [143])



Рисунок 2.2 – Катетеризация правой и крыловидно – небной артерии (красная стрелка)

Однако, у 57.1% (12) пациентов из группы больных раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух было отмечено распространение в область клеток решетчатого лабиринта. 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 артерии (Рисунок 2.3).

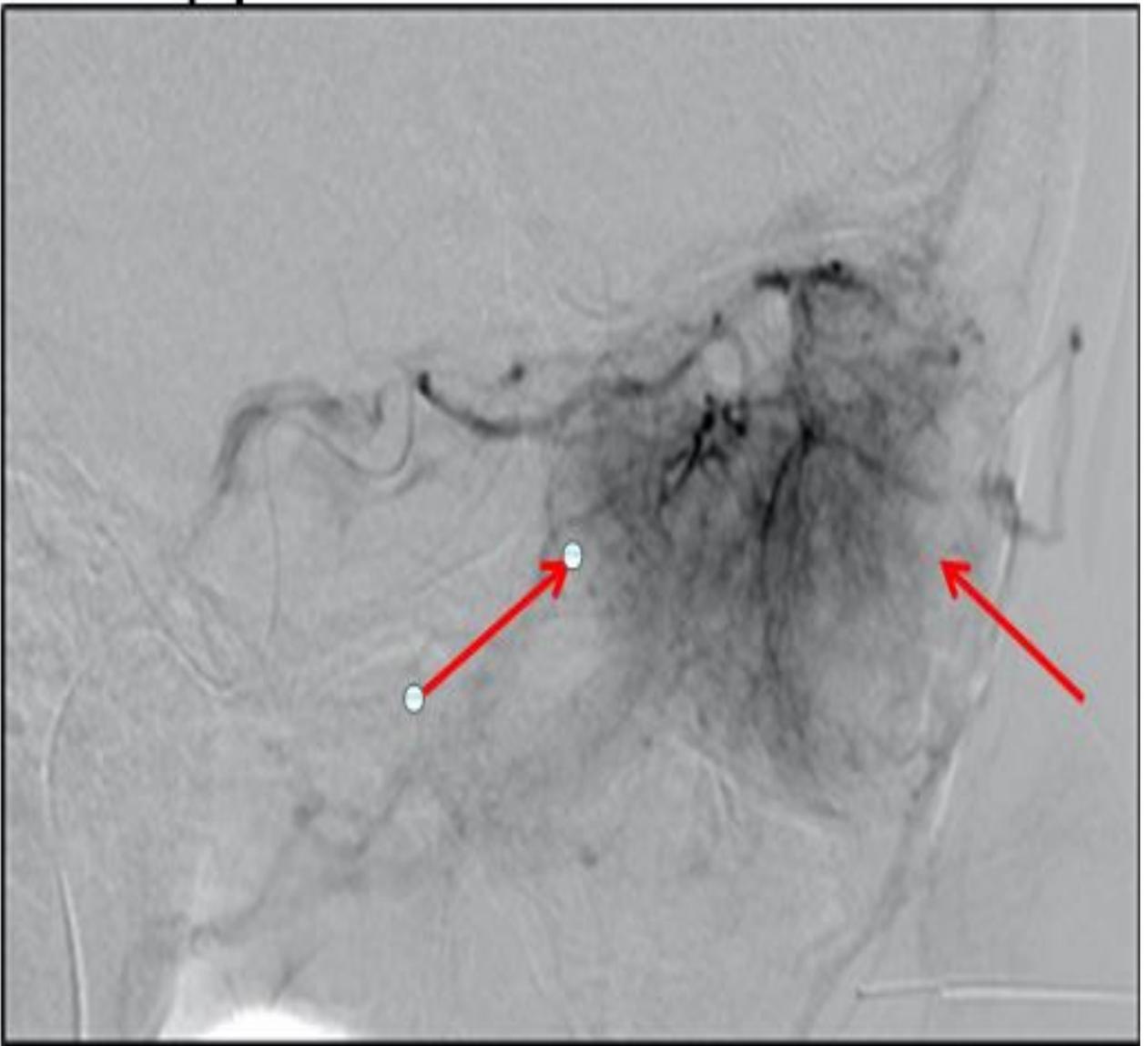
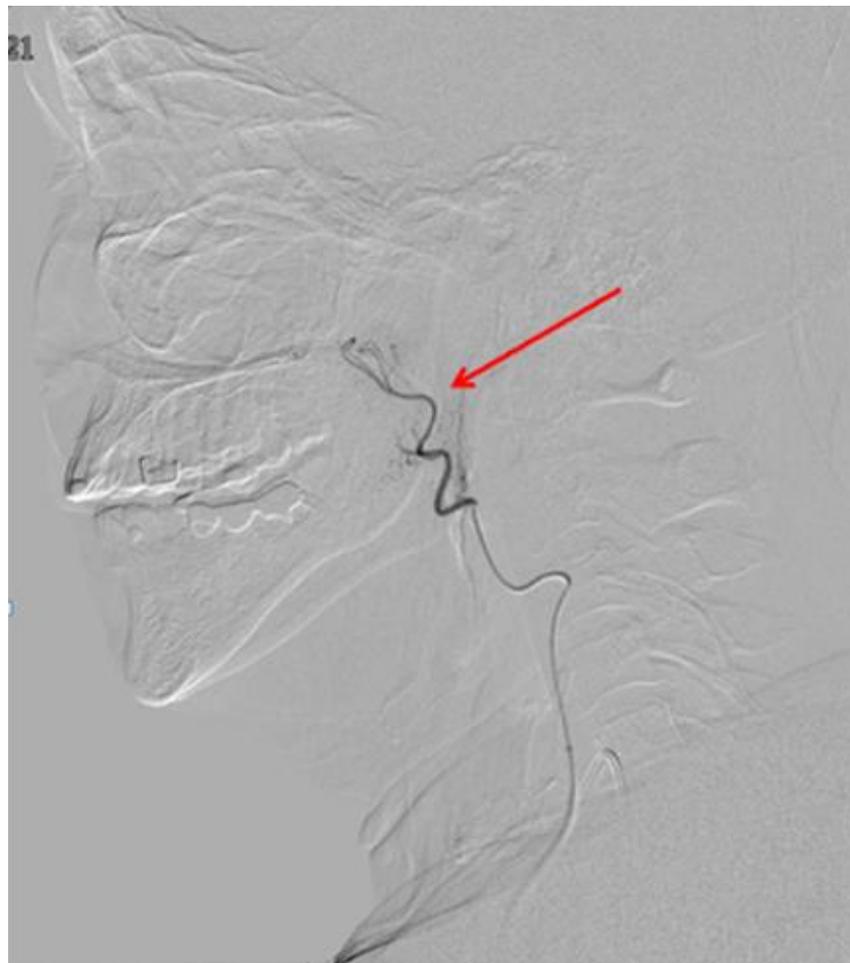


Рисунок 2.3 – Катетеризация правой глазной артерией и ее ветвей (красная стрелка)

При опухолях полости рта и ротоглотки инфузия проводится, в большинстве случаев, в лицевую и язычную артерии. При обширной распространенности опухолевого процесса, дополнительно могут обрабатываться восходящая глоточная артерия и ветви верхнечелюстной артерии. При опухолях полости рта и ротоглотки, в случае распространения опухоли за срединную линию особенно важной является обработка сосудов, кровоснабжающих опухоль, на противоположной стороне (рисунок 2.4).



А) Левая язычная артерия (красная стрелка)



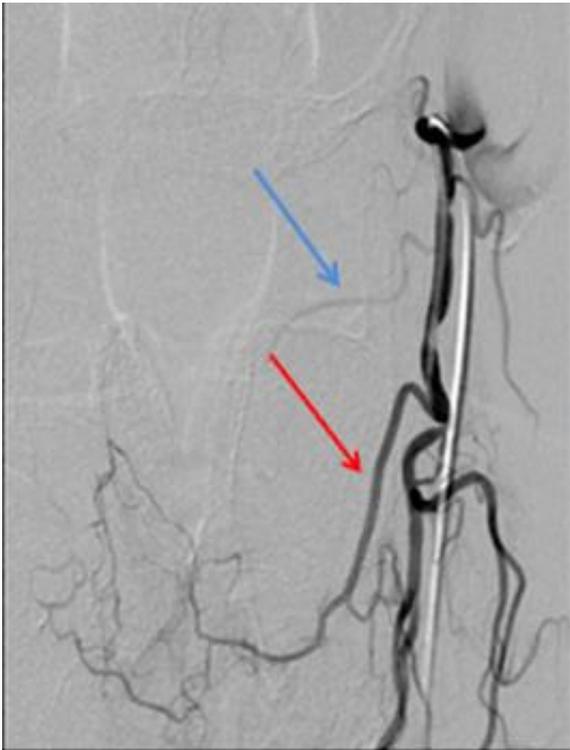
Б) Восходящая небная артерия (из системы лицевой артерии) (красная стрелка)



В) Восходящая глоточная артерия (красная стрелка)

Рисунок 2.4 – Суперселективная катетеризация

При опухолях гортани гортаноглотки основным бассейном для регионарной химиотерапии служила верхняя щитовидная артерия. В случаях нежелательного смыва большей части контрастного вещества в дистальный отдел верхней щитовидной артерии возможно выполнение принудительного перераспределения кровотока за счет ее эмболизации (Рисунок 2.5).



А) Ветви левой верхней щитовидной артерии (красная стрелка), контрастирование левой верхней гортанной артерии неудовлетворительное (синяя стрелка)



Б) Состояние после эмболизации микроспиралями средней трети левой верхней щитовидной артерии – достигнуто удовлетворительное контрастирование бассейна верхней гортанной артерии слева за счет принудительного перераспределения кровотока (красная стрелка)

Рисунок 2.5 – Перераспределение кровотока в бассейн верхней гортанной артерии

В случае обширного распространения опухолевого процесса с участием множества источников кровоснабжения, возможно временное принудительное перераспределение кровотока с помощью микробаллона. При данной технологии однопросветный микробаллон позиционируется в дистальном отделе наружной сонной артерии выше доминантных сосудов с последующей его инсuffляцией контрастным веществом и выполнением диагностической ангиографии. При

адекватном перераспределении кровотока и удовлетворительном контрастировании сосудов, питающих опухоль, проводится РВАХТ в диагностический катетер (Рисунок 2.6).

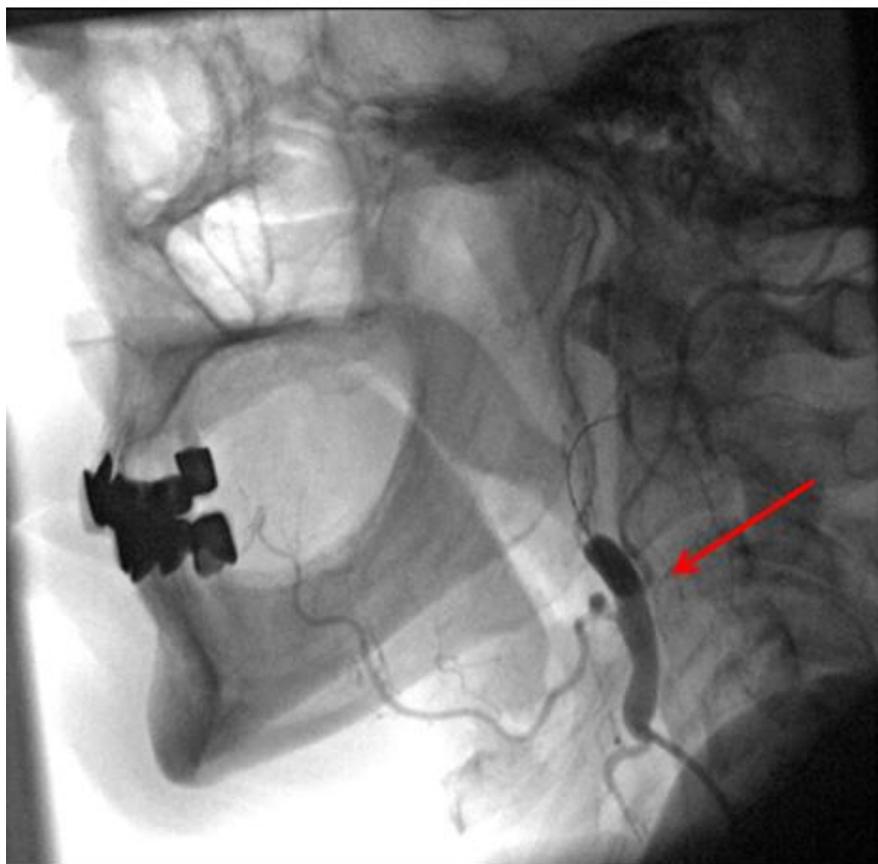


Рисунок 2.6 – Временная окклюзия дистального отдела НСА с помощью микро баллона для принудительного перераспределения кровотока в питающие опухоль сосуды (красная стрелка)

Схема лечения

В нашем исследовании проводилась регионарная ВАХТ (РВАХТ) с инфузией цисплатина 60 мг/м² и доцетаксела 60 мг/м² внутриартериально струйно в 1 й день. Также во время проведения химиоинфузии – параллельно с введением Цисплатина – проводилась системная детоксикация – Тиосульфат натрия 9 гр/м² внутривенно струйно. Со 2го по 5й дни, проводилась 96 часовая внутривенная инфузия 5 – фторурацила в дозе 1000 мг /м² / сутки.

Дизайн исследования и группы пациентов

Согласно разработанному дизайну исследования (Рисунок 2.7), всем пациентам проводилось от 2х до 4х курсов (в среднем 2,7 курса) РВАХТ по указанной в предыдущем разделе схеме – в зависимости от выраженности клинического ответа после первых 2х курсов лечения и первичной распространенности опухолевого процесса. При местно – распространенных опухолях Т3 и Т4, а также при распространении опухолевого очага на противоположную сторону, увеличивается количество питающих опухоль артериальных бассейнов. Данное обстоятельство требует обработки большего количества артерий, что не всегда технически возможно в пределах 2х курсов индукционной РВАХТ. В этих случаях пациентам проводились дополнительные курсы лечения – и в каждый последующий курс РВАХТ обрабатывались различные артериальные бассейны.



Рисунок 2.7 – Дизайн исследования и группы пациентов

4 пациента (4.0%) выбыли из исследования на этапе проведения индукционной ВАХТ по причине развития различных осложнений. У этих пациентов был оценен клинический ответ опухоли, однако они не были включены в анализ отдаленных результатов лечения. Также в наше исследование был включен 1 (1.0%) пациент, лечение которому не удалось провести ввиду технического осложнения – перфорации верхней гортанной артерии во время манипуляции в ней микрокатетером – результаты лечения данного пациента не учитывались в анализе непосредственных и отдаленных результатов лечения.

В большинстве случаев пациентам проводилось 3 курса РВАХТ – 56 (56.6%) пациентов, реже 2 курса – 33 (33.3%) пациента, 6 пациентов (6.1%) получили 4 курса лечения.

Наиболее часто увеличение количества курсов лечения до 3 – 4х циклов требовалось у 36 (78.2%) из 46 больных с IV стадией заболевания. Данное обстоятельство связано с распространением опухолей данной категории на соседние анатомические области и получением артериального питания из дополнительных источников. Больным с III стадией заболевания проводилось, в большинстве случаев 2 – 3 курса лечения – 36 (90%) из 40, пациентам со II стадией чаще всего проводилось 2 курса – 8 (61.5%) из 13 больных. 1 пациенту (1.0%), как было описано ранее, проведение регионарной ВАХТ не удалось (Таблица 2.10).

Таблица 2.10 – Характеристика индукционной ПХТ в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания		II		III		IV		Всего	
Число пациентов		13		40		46		99	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число курсов	1	1	7,7	2	5,0	1	2,2	4	4,0
	2	8	61,5	16	40,0	9	19,6	33	33,3
	3	3	23,1	20	50,0	33	71,7	56	56,6
	4	1	7,7	2	5,0	3	6,5	6	6,1

Продолжение таблицы 2.10

Количество артериальных бассейнов	1	6	46,1	13	32,5	13	28,3	32	32,3
	2	4	30,8	18	45,0	14	30,4	36	36,4
	3	3	23,1	8	20,0	18	39,1	29	29,3
	4	–	–	–	–	1	2,2	1	1,0
	0 (не проведена РВАХТ)	–	–	1	2,5	–	–	1	1,0

У большинства больных обрабатывалось 2 -3 артериальных бассейна – у 65 (65,7%) пациентов, причем 32 (69.5%) их этих больных были с IV стадией заболевания (Таблица 2.10).

У 32 (32.3%) пациентов обрабатывался лишь 1 артериальный бассейн. И у 1 го (1.0%) больного было обработано 4 артериальных бассейна.

Самой частой комбинацией в лечении было проведение 3 курсов ВАХТ с обработкой 2–3-х артериальных бассейнов – у 43 (43.9%) из 98 пациентов, получавших индукционную химиотерапию в нашем исследовании.

Проведение 2х циклов лечения с обработкой 1 -2 артериальных бассейнов проводилось у 31 (31.7%) пациента. 12 (12.2%) больных получили 3 курса ВАХТ с обработкой 1 – го артериального бассейна. Остальные комбинации были применены в 1-4% случаев. (Таблица 2.11).

Далее пациенты распределялись по 2м проспективным группам исследования – хирургическую группу (с операцией в объеме первичной распространенности опухоли и дальнейшей адъювантной ЛТ или ХЛТ) и группу консервативного лечения (с проведением ЛТ или ХЛТ непосредственно после индукционного этапа). Критерием рандомизации являлись существующие на сегодняшний день стандарты лечения опухолей различных локализаций.

Таблица 2.11 – Число проведенных курсов в зависимости от количества обработанных бассейнов (исключен пациент с неудавшимся введением)

	Количество обработанных бассейнов								Всего	
	1		2		3		4			
Число пациентов Число курсов	32		36		29		1		98	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	3	9,4	–	–	–	–	–	–	3	3,1
2	17	53,1	14	38,9	2	6,9	–	–	33	33,7
3	12	37,5	18	50,0	25	86,2	1	100	56	57,1
4	–	–	4	11,1	2	6,9	–	–	6	6,1

2.3.2 Группы исследуемых больных

Группа I. Консервативное лечение – с проведением индукционного этапа с последующей лучевой или химиолучевой терапией. В эту группу были включены больны раком слизистой оболочки ротоглотки, гортаноглотки, гортани и полости носа с придаточными пазухами. Известно, что злокачественные опухоли данных локализаций имеют высокую чувствительность к химиолучевому лечению и, в ряде случаев, им возможно проведение консервативного лечения.

Целью исследования данной группы являлось выявление возможностей консервативного органосохранного лечения с применением РВАХТ в качестве индукционного этапа перед лучевой терапией, а также оценка токсичности данного режима последовательной химиолучевой терапии.

Все пациенты данной группы получали от 2х до 4х курсов индукционной РВАХТ по указанной выше схеме. По окончании индукционного этапа лечения всем больным с целью оценки эффекта проводилось контрольное обследование в объеме РКТ / МРТ области головы и шеи с внутривенным контрастированием,

УЗИ лимфатических узлов шеи и брюшной полости, а также фиброскопия верхних дыхательно пищеварительных путей.

В дальнейшем, все пациенты проходили курс радикальной лучевой либо химиолучевой терапии с внутривенной инфузией Цисплатина 100 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 недели – в зависимости распространенности первичного опухолевого очага, а также выраженности клинического ответа опухоли после индукционной РВАХТ. Через 1 месяц после окончания всего лечения проводилась полная оценка эффекта.

На этапе начала РВАХТ в данную группу было включено 70 пациентов. Однако, на этапе индукционной ПХТ 5 больных были исключены из исследования вследствие развития осложнений. Еще 8 пациентов переведено в группу хирургического лечения ввиду смены тактики лечения или возникших после индукционной химиотерапии осложнений.

В данную группу переведено 5 пациентов с опухолями полости рта, которым изначально планировалось проведение хирургического вмешательства, однако была изменена тактика лечения и пациенты избежали операции.

У 2х пациентов из группы консервативного лечения – со злокачественными опухолями верхнечелюстных пазух – после индукционного этапа лечения была отмечена остаточная опухоль. Этим больным была выполнена расширенная эндоскопическая биопсия и данные патоморфоза в опухоли оценены в дальнейших результатах. Хирургическое вмешательство носило не радикальный характер, а было выполнено с целью оценки патоморфологического эффекта, вследствие чего пациенты были учтены в группе консервативного лечения.

Общее количество пациентов в консервативной группе лечения составило 67 пациентов, 4 из которых получили только индукционную ПХТ – у этих 67 пациентов был оценен клинический эффект после РВАХТ. Еще 1 му больному РВАХТ проведена не была ввиду технического осложнения.

В итоге, полное химиолучевое лечение получили 62 пациента – и у них была далее произведена оценка отдаленных результатов.

Группа II. Группа хирургического лечения – с проведением 2 – 4 х курсов РВАХТ и последующим хирургическим вмешательством и послеоперационной лучевой / химиолучевой терапией. В данную группу включались все пациенты с опухолью полости рта, так как данная категория больных имеет низкую чувствительность к консервативным режимам лечения. Также, в данную группу включались пациенты с выраженными осложнениями, возникшими на фоне проведения РВАХТ. Одной из задач исследования данной группы пациентов являлось изучение патоморфологического ответа опухоли на РВАХТ.

После индукционного этапа всем больным проводилось хирургическое вмешательство в объеме первичной опухолевой распространенности – с последующим проведением гистологического исследования с определением таких факторов как:

- морфологический вариант опухоли
- краев резекции
- сосудистая и периневральная инвазия опухоли
- наличие регионарных метастазов (в случае выполнения шейной лимфодиссекции)
- выраженность патоморфологического ответа опухоли на лечение

В дальнейшем, всем пациентам данной группы проводилась адъювантная лучевая либо химиолучевая терапия с внутривенными введениями Цисплатина 100 мг/м² 1 раз в 3 недели – в зависимости от выраженности лечебного патоморфоза в опухолевой очаге, а также других неблагоприятных морфологических признаков.

За период проведенного исследования в данную группу планировалось включение 29 пациентов со злокачественными опухолями полости рта.

Из 29 пациентов с опухолью полости рта, 24 подверглись хирургическому вмешательству.

5 пациентов с опухолью полости рта избежали операции и были переведены в группу консервативного лечения:

– пациентка с аденокистозным раком слизистой оболочки твердого неба cT4N0M0 – первично нерезектабельный опухолевый процесс, после окончания индукционного этапа отмечен полный клинический эффект – с образованием дефекта твердого неба на месте имевшейся ранее опухолей инфильтрации.

– пациент с плоскоклеточным раком нижней губы cT2N0M0 с полным клиническим эффектом после индукционного этапа.

– пациент с первично нерезектабельной опухолью дна полости рта cT4N0M0, опухолевый процесс на фоне лечения не перешел в резектабельный.

– 2 пациента – с плоскоклеточным раком дна полости рта cT4N0M0 и плоскоклеточным раком боковой поверхности языка cT4N0M0 – было принято решение отказаться от хирургического лечения ввиду выраженной сопутствующей соматической патологии.

После проведения индукционной химиотерапии в данную группу вошел ряд пациентов с иными локализациями опухоли:

– 3 пациента с плоскоклеточным раком гортани, у которых после РВАХТ возник некроз хрящей гортани и была проведена санационная ларингэктомия

– 1 пациент с опухолью корня языка – в связи с возникшей после 1го курса регионарной ВАХТ транзиторной ишемической атакой (ТИА).

– 2 пациента с выявленной после индукционного этапа по данным обследования остаточной опухолью корня языка.

– 1 пациент с опухолью слизистой оболочки полости носа с распространением на кожу носа и нижнего века cT4N0M0 – после индукционной химиотерапии отмечен частичный эффект, проведено хирургическое удаление опухоли с последующей лучевой терапией.

– 1 пациентка с аденокистозным раком слизистой оболочки левой верхнечелюстной пазухи cT4N0M0 с поражением кожи левой щеки. Во время проведения химиоинфузии в бассейн левой лицевой артерии у пациентки возник разрыв стенки артерии с экстравазацией Цисплатина в мягкие ткани левой щеки. В последующем развился некроз, некупируемый консервативным лечением.

Пациентке было проведено хирургическое вмешательство в объеме первичной опухолевой распространенности.

Таким образом, за период проведенного исследования в данную группу было включено 32 пациента (Таблица 2.12).

Таблица 2.12 – Запланированное и проведено лечение в зависимости от локализации заболевания

		Локализация					Всего
		Полость носа и придаточ ные пазухи	Полост ь рта	Ротогло тка	Горта но глотка	Гортан ь	
Число пациентов		21	29	15	6	28	99
Планир уемое лечение	Консервати вное	21 (100%)	–	15 (100%)	6 (100%)	28 (100%)	70 (70,7%)
	Хирургичес кое	–	29 (100%)	–	–	–	29 (29,3%)
Проведен ное лечение	Индукционн ая РВАХТ	1 (4,8%)	–	–	–	4 (14,3%)	5 (5,1%)
	Консервати вное	18 (85,7%)	5 (17,2%)	12 (80,0%)	6 (100%)	21 (75,0%)	62 (62,6%)
	Хирургичес кое	2 (9,5%)	24 (82,8%)	3 (20,0%)	–	3 (10,7%)	32 (32,3%)

При анализе структуры групп пациентов, выявлено что всего в исследование было включено 33 пациента с опухолевой распространенностью Т4 – 63.6% (21) из этих пациентов получили консервативное лечение и лишь в 33.3% были в группе пациентов, подвергшихся операции после РВАХТ. Среди 47 пациентов с опухолью Т3 – 61.7% (29) были в группе консервативного лечения и 29.8% (14) больных были в группе пациентов с операцией. Другими словами, имелась тенденция к неоднородности групп лечения с включением в

консервативную группу пациентов с большей распространенностью опухолевого процесса и заведомо худшим прогнозом (Таблица 2.13).

Таблица 2.13 – Характеристика групп лечения по размеру опухоли по критерию T

	T2		T3		T4		Всего	
Число Проведенное лечение	19		47		33		99	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Индукционная ПХТ	–	–	4	8,5	1	3,0	5	5,1
Консервативное	12	63,2	29	61,7	21	63,6	62	62,6
Хирургическое	7	36,8	14	29,8	11	33,3	32	32,3

Подводя итоги – 1 из 99 пациентов был выведен из исследования на этапе индукционной РВАХТ ввиду развившейся перфорации верхней щитовидной артерии во время манипуляции в ней микрокатетером – химиотерапия данному больному не была проведена, вследствие чего эффективность индукционной РВАХТ оценивалась у 98 пациентов. Еще 4 пациента прошли индукционную РВАХТ и были исключены из исследования ввиду развившихся осложнений или отказа от дальнейшего лечения, поэтому окончательные результаты лечения были оценены лишь у 94 пациентов.

2.4 Методика лучевой терапии

С внедрением в клиническую практику методики трехмерной топометрической подготовки программы облучения и контроля эффективности распределения дозы в пределах полей облучения, возникли новые возможности лечения у пациентов с местно-распространенными опухолевыми процессами [150, 151, 152].

Эффективность и токсичность лучевого лечения злокачественных опухолей в значительной степени зависят от качества проведенной топометрической разметки с правильным распределением дозы ионизирующего излучения в пределах облучаемых тканей – с максимальной концентрацией дозы в опухолевой ткани и минимальным поражением расположенных рядом интактных тканей и органов.

Данное обстоятельство особенно важно при проведении высоких доз лучевой терапии у пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи. Близкое расположение в данной области органов верхних – дыхательно-пищеварительных путей и жизненно важных структур – сосудов и нервов – существенно ограничивает возможности формирования полей облучения ввиду риска развития жизнеугрожающих осложнений [37, 48, 113].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации терапевтических радиологов и онкологов (ESTRO), перед началом облучения при разработке плана лечения уточнялся объем исходной опухоли (GTV) с использованием современных возможности топометрических методов исследования. Следующим этапом производилась оценка объема первичной опухоли с отступом от ее определяемых границ на 1.5 – 2.0 см во все стороны, а также регионарных зон метастазирования – это так называемый клинический объем облучаемых тканей (CTV).

Из этих двух параметров в дальнейшем складывался основной параметр – планируемый объем облучаемых тканей (PTV). При этом также учитывалась погрешность в 0.5 см во все стороны от границ облучаемого поля, которая может возникать при неточной укладке пациента на каждый последующий сеанс лучевой терапии, а также возникающие колебания тела при дыхании и глотании пациента.

В нашем исследовании пациентам проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на линейном ускорителе Clinac 600 фирмы Varian. Лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования – по 2 Гр ежедневно – 5 раз в неделю.

В течение первых 4х недель производилось облучение клинического объема тканей облучался до СОД 40Гр. Далее проводилось контрольное топометрическое исследование, учитывалось снижение объема опухолевой ткани и, соответственно с этим, уменьшались размеры полей облучения. Лучевая терапия продолжалась до СОД 50-70 Гр, в зависимости от режима лечения – радикальная или адъювантная лучевая терапия.

Применение такого ступенчатого подхода позволяет сконцентрировать высокую дозу ионизирующего излучения в измененных опухолевых тканях и при этом сократить повреждение нормальных органов и тканей вокруг патологического очага.

Подготовка пациента к лучевой терапии велась на симуляторе, дублирующем фиксированное положение пациента во время проведения сеанса лучевой терапии. Проводилась компьютерная томография интересующей зоны с шагом исследования не более 2.5 мм. Избирались правильная позиция пациента и кожные метки с указанием центральной точки облучения для последующей калибровки размеров и распространенности полей облучения.

2.4.1. Характеристика проведенной лучевой терапии

Среди всех включенных в исследование больных, лучевая терапия была проведена и оценена у 91 (91,9%) пациента. 60 (89,5%) пациентам из группы консервативного лечения проведена радикальная лучевая либо химиолучевая терапия – по показаниям. 31 (91,2%) пациенту из группы с хирургическим лечением была проведена адъювантная лучевая либо химиолучевая терапия.

Лучевая терапия не проводилась:

- 5 (5.0%) пациентам, выбывшим из исследования на этапе индукционной ВАХТ.
- 2 (2.0%) пациента отказались от проведения лучевой терапии.
- 1 – му (1.0%) больному раком гортани с проведенной ранее лучевой терапией на область головы и шеи по поводу сопутствующего рака слизистой оболочки полости рта. Надо отметить, что у пациента на фоне РВАХТ был

выявлен хондронекроз гортани, пациенту проведено хирургическое вмешательство в объеме ларингэктомии – по данным патоморфологического исследования выявлен патоморфоз 4й степени. Пациент находится под динамическим наблюдением.

Всего 70 пациентов (76.9%) получило лучевую терапию в монорежиме, тогда как у 21 – го (23.1%) больного лучевая терапия проводилась в конкурентном режиме с введениями Цисплатина 100 мг/м^2 – 1 раз 3 недели.

Такое редкое применение конкурентного введения препаратов платины связано с высоким уровнем достижения полной клинической регрессии опухоли у пациентов уже на этапе индукционной регионарной химиотерапии – в этих случаях на фоне проведения лучевой терапии введений платины, в большинстве случаев, не производилось.

Таким образом, в группе радикальной лучевой терапии – у пациентов, получавших консервативное химиолучевое лечение – добавление Цисплатина проводилось у 18 (30,0%) больных. В то же время при адъювантной лучевой терапии у пациентов после неoadъювантной регионарной химиотерапии и последующего хирургического вмешательства в радикальном объеме - добавление химиотерапии потребовалось 3 м (9,7%) больным (статистически значимые различия $p < 0.05$).

Средняя суммарная очаговая доза (СОД), проведенная на зону первичного опухолевого очага, составила в группе радикальной лучевой терапии $69,4 \pm 2,7$ Гр, а в группе пациентов, получивших адъювантное лечение после хирургического вмешательства – $57,7 \pm 6,7$ Гр (статистически значимые различия $p < 0.05$).

При этом суммарная очаговая доза, подведенная на области регионарного лимфатического оттока, существенного различия между группами не имела и составила $54,8 \pm 6,7$ Гр в группе радикальной лучевой терапии, и $53,7 \pm 5,8$ Гр в группе адъювантного лечения (данные представлены в таблице 2.14).

Таблица 2.14 – Характеристика проведенной лучевой терапии

		Консервативное		С операцией		Всего	
Число пациентов		60		31		91	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Объем облучения	Первичная опухоль	8	13,3	4	12,9	12	13,2
	Первичная опухоль с регионарными л/у	52	86,7	27	87,1	79	86,8
СОД	Первичная опухоль	69,4±2,7 (50-70)		57,7±6,7 (50-70)		65,5±7,1 (50-70)	
	Лимфатические узлы	54,8±6,7 (50-70)		53,7±5,8 (50-66)		54,4±6,4 (50-70)	
ХТ на фоне ЛТ	Проводилась	18	30,0	3	9,7	21	23,1
	Не проводилась	42	70,0	28	90,3	70	76,9

Наблюдение пациентов после лечения

Контрольное обследование пациентов проводилось через 3 месяца, затем каждые 3 месяца в течение первых 2-лет наблюдения, затем каждые 6 месяцев. Контрольное обследование пациентов после проведенного лечения проводилось в объеме:

1. Осмотр полости рта, передняя риноскопия, задняя эпифарингоскопия, непрямая ларингоскопия, пальпация лимфатических узлов шеи.
2. Фиброскопия верхних дыхательно – пищеварительных путей.
3. Ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов шеи и брюшной полости.

4. Рентген – компьютерная томография (РКТ) либо магнитно – резонансная томография (МРТ) – в зависимости от локализации и распространенности опухолевого очага – с внутривенным контрастированием.

5. Рентгенография / РКТ органов грудной клетки

6. Общесоматические обследования – клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, клинический анализ мочи, УЗИ вен нижних конечностей, ЭКГ, Эхо – КГ, консультация терапевта.

В случае обнаружения рецидивирования и прогрессирования заболевания проводили соответствующее лечение по показаниям. Ранним признавался рецидив, наступивший в течение первого года наблюдения. В группах проводили сравнение общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц “Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru, SPSS 21.0 for Windows. Показатели общей выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана-Мейера. Также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования. Достоверность различий выживаемостей в группах рассчитывали по log-rank test. Для выявления независимых прогностических факторов проводили одно – и многофакторный регрессионный анализ по Коксу.

Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Использовали результаты одно– и многофакторного регрессионного анализа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты регионарной ВАХТ

В исследование было включено 99 пациентов с местно-распространенными формами рака органов головы и шеи.

На этапе индукционной ПХТ из исследования было выведено 5 пациентов – 1 (1.0%) больной был исключен из оценки непосредственного эффекта и отдаленных результатов, так как не получил лечения из – за технического осложнения во время проведения РВАХТ. У 4 – х (4.0%) пациентов был оценен клинический эффект после РВАХТ, но пациенты ввиду развития осложнений или отказа от дальнейшего лечения были выведены из исследования и не учитывались при оценке отдаленных результатов исследования. (глава 3.3. Осложнения и технические ошибки).

Таким образом, у 98 (98.9%) пациентов, включенных в исследование, оценен клинический эффект после индукционного этапа, в анализе отдаленных результатов лечения участвовало 94 (95%) пациента.

Всем пациентам проведено от 1 до 4 курсов РВАХТ. В среднем, каждому пациенту проведено $2,7 \pm 0,7$ курсов лечения. Медиана количества проведенных курсов равнялась 3 м циклам. Всего за период исследования проведено 262 курса РВАХТ.

Однофакторный анализ полученных данных показал, что факторами, влияющими на эффективность регионарной химиотерапии, являлись – возраст больных ($p = 0.023$), распространенность первичного опухолевого очага по критерию Т ($p = 0.002$) и стадия опухолевого процесса ($p = 0.001$), а также число курсов проведенной РВАХТ ($p = 0.005$). Однако, в результате многофакторного анализа, не удалось построить значимую модель на основании данных показателей.

Следует отметить, что морфологический вариант опухоли – плоскоклеточный или аденокистозный рак – достоверно не влиял на эффективность лечения (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Факторы, значимые для достижения полной регрессии в первичном опухолевом очаге

		Всего	Полная регрессия		p
Число пациентов			98	72	
		Абс	Абс	%	
Пол	м	74	53	73,6	0,329
	ж	24	19	26,4	
Возраст	До 50 лет	35	21	29,2	0,023
	Старше 50 лет	63	51	70,8	
ПМЗО	Нет	89	66	91,7	0,444
	есть	9	6	8,3	
Сопутствующая патология	Нет	88	65	90,3	0,526
	есть	10	7	9,7	
Стадия	II	13	13	18,1	0,001
	III	39	33	45,8	
	IV	46	26	36,1	
T	2	19	17	23,6	0,002
	3	46	38	52,8	
	4	33	17	23,6	
N	0	67	51	70,8	0,263
	1-3	31	21	29,2	
Морфологический вариант	Плоскоклеточный рак	88	66	91,7	0,253
	Аденокистозный рак	10	6	8,3	
Локализация	Полость носа и придаточные пазухи	21	10	13,9	0,022
	Полость рта	29	24	33,3	

Продолжение таблицы 3.1

	Ротоглотка	15	11	15,3	
	Гортань и гортаноглотка	33	27	37,5	
Переход за среднюю линию	нет	72	56	77,8	0,091
	есть	26	16	22,2	
Статус по ECOG	1	5	4	5,6	0,268
	2	90	67	93,1	
	3	3	1	1,4	
Число курсов ВАХТ	1	3	1	1,4	0,005
	2	33	30	41,7	
	3	56	39	54,2	
	4	6	2	2,8	
Количество артериальных бассейнов, обработанных во время ВАХТ	1	32	27	37,5	0,082
	2	36	27	37,5	
	3	29	18	25,0	
	4	1	0	0,0	

3.1.1 Клинический ответ первичного опухолевого очага после РВАХТ

Частота объективного клинического ответа (ЧОО) опухоли после проведения 1 – 4 х курсов индукционной РВАХТ составила 95.9% для всех больных. При этом у 73.5% (72 х) пациентов развился полный клинический эффект, у 22.4% (22 х) больных – частичная регрессия опухоли, у 4.1% (4 х) пациентов стабилизация опухолевого процесса. (таблица 3.4.)

При анализе влияния размера и распространенности опухоли на выраженность клинического ответа, использовался критерий распространенности первичного опухолевого очага “Т” согласно стадированию по классификации TNM – AJCC 8 – го пересмотра.

Чаще всего, достижение полной клинической регрессии (ПР) на этапе РВАХТ возникало при опухолях T2 – в 89,5% случаев (17 пациентов) и T3 – в 80,9% случаев (38 пациентов). Гораздо реже полная регрессия достигалась при опухолях, классифицируемых как T4 – в 51,5% случаев (17 пациентов) (различия статистически достоверны $p < 0.05$) (рисунок 3.1).

Частичная регрессия (ЧР) чаще всего регистрировалась у пациентов с опухолевой распространенностью T4 – 36,4% (2 больных). Стабилизация опухолевого процесса после индукционной РВАХТ выявлена лишь у 12,1% (4) пациентов с опухолью T4 ($p < 0.05$) (Рисунок 3.1).

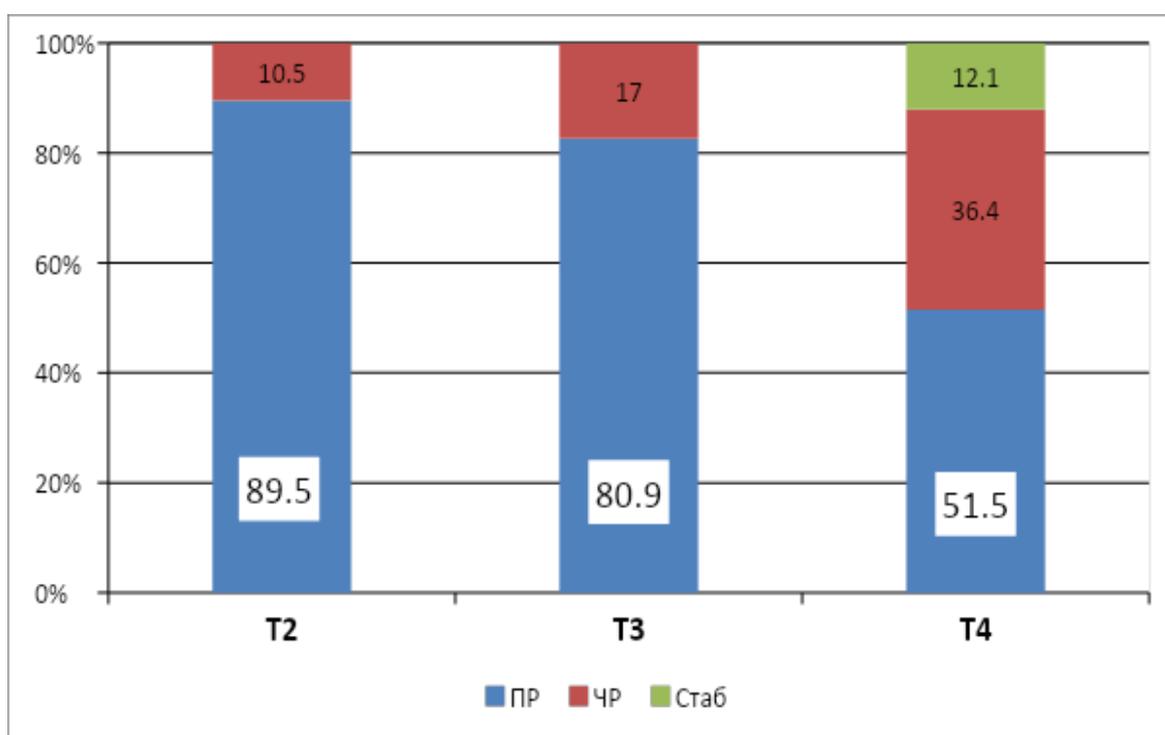


Рисунок 3.1 – Выраженность клинического ответа в зависимости от распространенности опухолевого процесса по критерию “Т”

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.

Так как данное обстоятельство может влиять на эффективность лечения, перед началом каждого курса РВАХТ всем пациентам производилась диагностическая ангиография с определением питающих опухоль сосудов.

В дальнейшем, нами был проведен анализ зависимости эффективности лечения от количества проведенных курсов химиотерапии и количества артериальных бассейнов, требующих обработки при опухолях различной распространенности.

Была выявлена достоверная закономерность увеличения количества курсов лечения с увеличением размера опухоли. Так, 1 – 2 курса РВАХТ проводилось 63.2% (12) пациентов, у которых опухоль соответствовала по размеру критерию T2 согласно классификации TNM, и лишь 15.1% (5) больным с опухолью T4. Проведение же 3 – 4 курсов химиотерапии требовалось 84.9% (28) больных с опухолями T4, и лишь 36.8% (7) с опухолями T2 (различие между T4 и T2/T3 достоверно $p = 0,0006 / 0.011$) (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Число курсов РВАХТ при опухолях различной распространенности

	T2		T3		T4		Всего	
Число пациентов	19		46		33		98	
Число курсов								
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 – 2	12	63,2	19	41,3	5	15,1	36	36,7
3 – 4	7	36,8	27	58,7	28	84,9	62	63,3

При анализе количества питающих опухоль сосудов выявлено, что обеспечение адекватной перфузии химиопрепарата при опухолях T2, в подавляющем большинстве случаев, достигалось обработкой 1 – 2 артериальных бассейнов – 73,6% (14), тогда как при опухолях T4 этот показатель составлял

54.5% (18). Обработка 3 – 4 артериальных бассейнов требовалась в 45.5% (15) случаев при опухолях T4 и у 26.4% (5) больных с опухолями T2 (различие достоверно $p < 0.05$).

Данное обстоятельство говорит о наличии при опухолях T2 доминантного источника артериального питания, в то время как при местно – распространенных опухолях T4, распространяющихся за пределы одной анатомической области, артериальное питание происходит диффузно из различных источников, что, в ряде случаев, не позволяет добиться адекватной перфузии химиопрепарата и снижает эффективность регионарной химиотерапии (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Количество используемых артериальных бассейнов в зависимости от символа T

	T2		T3		T4		Всего	
Число пациентов	19		46		33		98	
Количество артериальных бассейнов	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 – 2	14	73,6	36	78,2	18	54,5	68	69,4
3 – 4	5	26,4	10	21,8	15	45,5	30	30,6

При анализе выраженности клинического ответа опухоли в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии выявлено, что наиболее часто полная регрессия (ПР) развивалась у пациентов после проведения 2 – х курсов лечения – у 90.9% (30) пациентов зарегистрирован полный клинический эффект. После 3х курсов РВАХТ полная регрессия выявлена у 69,6% (39) пациентов, после 4 – х курсов – 33,3% (2 х) пациентов. (различия статистически достоверны $p < 0.05$). (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Клинический ответ (по ВОЗ) в зависимости от числа курсов индукционной химиотерапии

Клинический ответ	Число курсов								Всего	
	1		2		3		4			
Число пациентов	3		33		56		6		98	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ПР	1	33,3	30	90,9	39	69,6	2	33,3	72	73,5
ЧР	2	66,7	2	6,1	15	26,8	3	50,0	22	22,4
Стабилизация	–	–	1	3,0	2	3,6	1	16,7	4	4,1
Итого объективных ответов	3	100	32	97,0	54	96,4	5	83,3	94	95,9

При более детальном рассмотрении клинического эффекта у пациентов с с опухолью, классифицируемой как T2 и T3, выявлена тенденция к снижению эффективности при увеличении количества курсов индукционной РВАХТ. Частота развития ПР в группе пациентов с опухолью T2 снижалась при увеличении количества курсов РВАХТ с 2 – х до 3 – х – со 100.0% до 60.0%. При опухолях T3 – с 94.0% до 80.0%. Однако, различия не имели полной достоверности – $p > 0.05$. (Таблицы 3.5).

В группе пациентов с опухолью, классифицируемой как T4, наблюдалась обратная тенденция. При увеличении количества проведенных курсов РВАХТ с 2х до 3х – ПР возрастала с 50.0% до 60.0%. Однако, данные не имели достоверности $p > 0.05$ (Таблица 3.6).

Таблица 3.5 – Выраженность клинического ответа при распространенности опухоли T2 и T3 в зависимости от количества курсов РВАХТ

T2									
		Число курсов							
		1		2		3			
Число пациентов		1 (5.3%)		11 (57.9%)		6 (31.5%)		1 (5.3%)	
Эффективность лечения									
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР		1	100	11	100	4	66,7	1	100
ЧР		–	–	–	–	2	33,3	–	–
Стабилизация		–	–	–	–	–	–	–	–
Итого объективных ответов		1	100	11	100	6	100	1	100
T3									
		Число курсов							
		1		2		3			
Число пациентов		1 (2.2%)		18 (39.2%)		25 (54.3%)		2 (4.3%)	
Эффективность лечения									
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	ПР	–	–	17	94,4	20	80,0	1	50
	ЧР	1	100	1	5,6	5	20,0	1	50
Итого объективных ответов		1	100	18	100	25	100	2	100

Таблица 3.6 – Выраженность клинического ответа при распространенности опухоли T4 в зависимости от количества курсов РВАХТ

		Число курсов							
		1		2		3			
Число пациентов		1 (3.0%)		4 (12.1%)		25 (75,8%)		3 (9.1%)	
Эффективность лечения		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
клинический ответ после индукционной ХТ	ПР	0	–	2	50,0	15	60,0	–	–
	ЧР	1	100	1	25,0	8	32,0	2	66,7
	Стабилизация	–	–	1	25,0	2	8,0	1	33,3
Итого объективных ответов		1	100	3	75,0	23	92,0	2	66,7

При анализе клинического ответа опухоли в зависимости от количества обработанных артериальных бассейнов, выявлено, что при обработке 1 го артериального бассейна у 84.4% (27) больных регистрировалась ПР, тогда как при увеличении числа точек введения химиопрепарата до 2 – х и 3-х бассейнов, частота ПР снижалась до 75,0% (27 пациентов) и 62,1% (18 пациентов), соответственно (различия статистически достоверны $p = 0.045$) (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Клинический ответ (по ВОЗ) в зависимости от количества использованных артериальных бассейнов при регионарной ВАХТ

Клинический ответ	Число бассейнов								Всего	
	1		2		3		4			
Число пациентов	32		36		29		1		98	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ПР	27	84,4	27	75,0	18	62,	–	–	72	73,5
ЧР	4	12,5	6	16,7	11	37,9	1	100	22	22,4
Стабилизация	1	3,1	3	8,3	–	–	–	–	4	4,1
Итого объективных ответов	31	96,9	33	91,7	29	100	1	100	94	95,9

При анализе зависимости клинического эффекта индукционной РВАХТ от количества обрабатываемых артериальных сосудов и размера опухоли по критерию “Т”, выявлено, что при опухолях Т2 и Т3 увеличение числа обработанных артериальных бассейнов с 2 – х до 3 – х артериальных источников – значимо снижало частоту развития ПР. Так, при опухолях Т2 частота развития полной клинической регрессии снижалась со 100% до 60.0%. При опухолях же Т3 снижение происходило с 88.9 % при обработке 2 х бассейнов - до 60.0 % - при обработке 3х артериальных бассейнов (тенденция к достоверности $p = 0.098$) (Таблица 3.8.)

Однако, в группе пациентов с распространенностью опухоли Т4 была выявлена обратная зависимость – при увеличении числа обработанных артериальных бассейнов с 2 – х до 3 – х, частота развития ПР возрастала с 36.4% до 64.3% (различие с тенденцией к достоверности – $p = 0.072$) (Таблица 3.9).

Таким образом, при увеличении количества курсов химиотерапии и количества обрабатываемых артериальных бассейнов, наблюдается тенденция к снижению эффективности лечения при опухолях Т2 и Т3 и увеличение эффективности при опухолях Т4.

Таблица 3.8 – Клинический ответ после ВАХТ в зависимости от количества обработанных артериальных бассейнов при опухолях Т2 и Т3

Опухоль «Т2»								
Эффективность лечения	Число обработанных бассейнов						Всего	
	1		2		3			
Число пациентов	7		7		5		19	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР	7	100	7	100	3	60,0	17	89,5
ЧР	–	–	–	–	2	40,0	2	10,5

Итого объективных ответов	7	100	7	100	5	100	19	100
Опухоль «Т3»								
Эффективность лечения	Число обработанных бассейнов						Всего	
	1		2		3			
Число пациентов	18		18		10		46	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР	16	88,9	16	88,9	6	60,0	38	82,6
ЧР	2	11,1	2	11,1	4	40,0	8	17,4
Итого объективных ответов	18	100	18	100	10	100	46	100

Данное обстоятельство, вероятно, связано с тем что, в ряде случаев, при опухолях Т2 и Т3 происходила субъективная ложно – положительная оценка количества значимых для кровоснабжения опухоли артериальных источников – что не позволяло добиться равномерной перфузии химиопрепарата в опухолевом очаге и, соответственно, приводило к снижению биодоступности препарата и эффективности лечения.

Соответственно, в ряде случаев происходило необоснованное увеличение количества обрабатываемых артериальных бассейнов и, соответственно, количества проводимых курсов лечения -с разделением дозы химиопрепарата по нескольким артериальным бассейнам и снижением перфузии опухолевого очага.

При опухолях же Т4 обработка большего числа вероятных источников артериального питания опухоли приводило к повышению эффективности РВАХТ – что говорит об объективно большем количестве кровоснабжающих опухоль сосудов.

В дальнейшем, с целью объективизации оценки артериального питания опухолевого очага, вероятно необходимо внедрение в рутинную практику более

прецизионных методик оценки перфузии опухолевого очага. Одной из таких методик может стать плоскодетекторная компьютерная томография (ПДКТ).

Таблица 3.9 – Клинический ответ после ВАХТ в зависимости от количества обработанных артериальных бассейнов при опухолях T4

Опухоль «Т4»										
Эффективность лечения	Число обработанных бассейнов								Всего	
	1		2		3		4			
Число пациентов	7		11		14		1		33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР	4	57,1	4	36,4	9	64,3	–	–	17	51,5
ЧР	2	28,6	4	36,4	5	35,7	1	100	12	36,4
Стабилизация	1	14,3	3	27,2	–	–	–	–	4	12,1
Итого Объективных ответов	6	85,7	8	72,8	14	100	1	100	29	87,9

На рисунке 3.2 представлена динамика регистрации полной клинической регрессии для всех локализаций и размеров опухоли в зависимости от проведения различного числа курсов РВАХТ и обработки различного количества артериальных бассейнов. Выявлено, что при проведении 2 х курсов РВАХТ с обработкой 2 х артериальных бассейнов частота развития ПР была 85.7%, при проведении 3 х курсов с обработкой 2х артериальных бассейнов – 72.5%, а при увеличении количества курсов РВАХТ до 4х с обработкой 2х источников кровоснабжения – 50%.

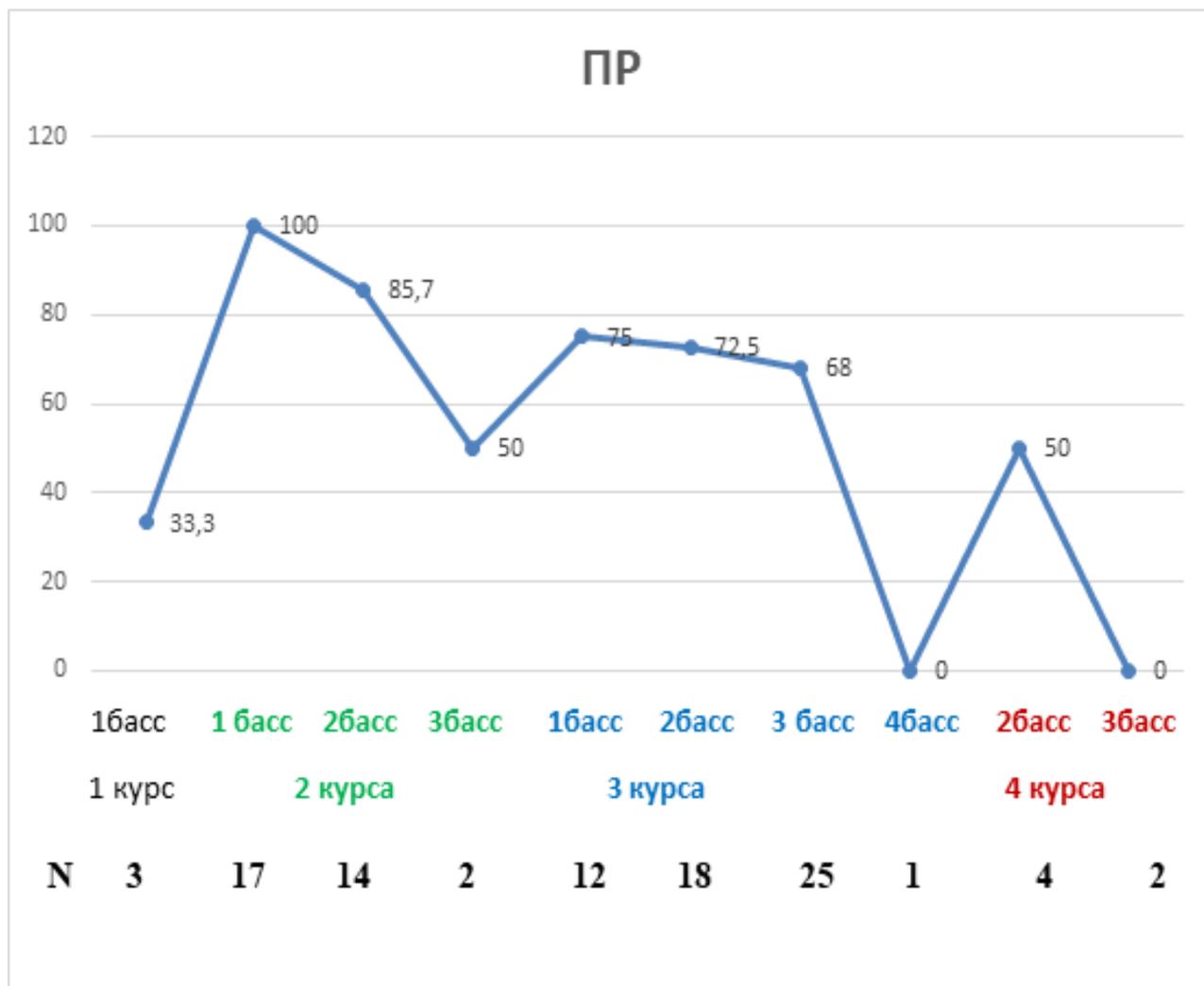


Рисунок 3.2 – Частота развития полной регрессии после индукционной РВАХТ в зависимости от числа курсов лечения и обработанных артериальных бассейнов

Такой параметр, как переход опухоли за среднюю линию, введенный нами ранее, также влиял на достижение полной регрессии после индукционной РВАХТ.

Так, среди 26 пациентов, у которых опухоль распространялась за среднюю линию, достижение полной клинической регрессии было выявлено в 61.5 % (16) случаев. При этом среди 72 х включенных в исследование больных с односторонней локализацией опухолевого процесса, полная клиническая регрессия была достигнута лишь в 77,8% (56) случаев – то есть разница составила существенные 16.3 % (различие имеет тенденцию к достоверности $p = 0.091$) (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Эффективность лечения в зависимости от перехода опухоли за среднюю линию

	Клинический ответ первичного очага после индукционной РВАХТ (по ВОЗ)						
	Без перехода за среднюю линию		С переходом за среднюю линию		p	ВСЕГО	
Число пациентов	72		26				98
Эффективность лечения							
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
ПР	56	77,8	16	61,5	0,091	72	73,5
ЧР	13	18,0	9	34,6	0,075	22	22,4
Стабилизация	3	4,2	1	3,9	–	4	4,1
Итого объективных ответов	69	95,8	25	96,1	–	94	95,9

Одним из важных факторов, оказывающих влияние на тактику проведения РВАХТ и ее непосредственную эффективность, является локализация злокачественной опухоли.

При анализе клинического ответа после РВАХТ у пациентов с различной локализацией опухолевого процесса, было выявлено, что чаще всего полная клиническая регрессия развивалась у пациентов со злокачественной опухолью полости рта – 82,8% (24) пациентов, а также гортани и гортаноглотки – 81,8% (27) пациентов. У пациентов с опухолями ротоглотки и полости носа с придаточными пазухами ПР составляла 73,3% (11) пациентов и 47,6% (10) пациентов, соответственно. (данные статистически достоверны – $p < 0.05$).

Общая частота объективного ответа (ЧОО) была на уровне 100% в группе пациентов с опухолями полости рта и гортани с гортаноглоткой, в то время как

при опухолях ротоглотки этот показатель составлял 93.3%, а у пациентов с поражением полости носа и придаточных пазух – 85.7%. (данные статистически достоверны – $p < 0.05$) (Рисунок 3.3).

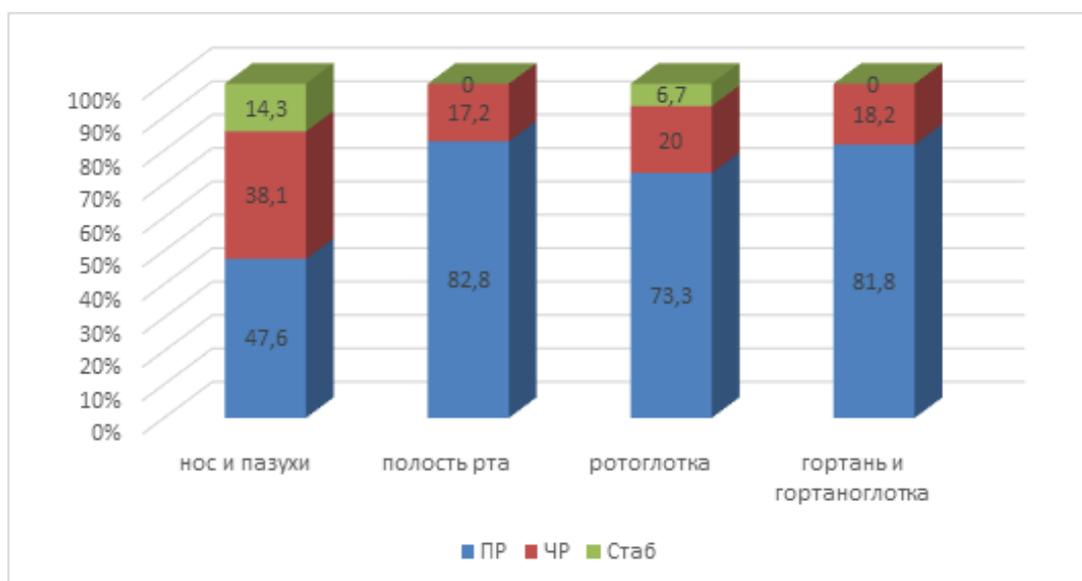


Рисунок 3.3 – Клинический ответ опухоли после индукционной ХТ в зависимости от локализации

Наиболее высокая эффективность РВАХТ при опухолях гортани и гортаноглотки связана с наличием у данного органа изолированного артериального питания из бассейнов верхних и нижних щитовидных артерий. Отсутствие коллатерального кровотока из смежных артериальных бассейнов позволяет, в большинстве случаев, добиваться адекватной перфузии химиопрепарата в опухолей ткани посредством обработки 1 – 2 х доминантных источников артериального питания – даже при местно – распространенных опухолевых процессах T3 – T4.

Высокая эффективность в группе пациентов с опухолями полости рта также связана с особенностями архитектоники сосудов данной области. Из 29 пациентов с опухолями полости рта, у 21 первичная опухоль локализовалась в языке. Данная локализация позволяет адекватно обработать большую часть опухолевого очага доступом через доминантный источник кровоснабжения – язычную артерию.

В то же время, при местно – распространенных опухолях полости носа и придаточных пазух T3 – T4, с инвазией опухоли в подвисочную ямку и

крыловидное пространство, мягкие ткани орбиты и кожу лица, 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.

Учитывая данный факт, нужно отметить различную характеристику включенных в исследование групп пациентов. Распространение первичной опухоли классифицировалось как T2 у 26,7% (4) пациентов с опухолью ротоглотки, 24,2% (7) пациентов с опухолью полости рта, а также у 21,2% (7) пациентов с опухолью гортани и гортаноглотки.

В то же время, в группе пациентов с опухолью полости носа и придаточных пазух у 95,2% (20) пациентов опухоль классифицировалась как T4 и лишь у 4,8% (1) больных была опухоль, соответствующая критерию T2. (таблица 2.5. – глава материалы и методы)

Так как данный фактор (размер опухоли) может иметь значительное влияние на эффективность РВАХТ, нами был проведен анализ клинического ответа в зависимости от размера первичной опухоли различных локализаций.

Выявлено, что частота ПР прогрессивно снижалась при увеличении размера опухоли с T3 до T4 при всех локализациях. При опухолях полости носа и придаточных пазух – с 60,0% до 40,0%, для опухолей полости рта – с 91,7% до 70,0%, при локализации опухоли в ротоглотке – с 87,5% до 33,3%, и с 81,0% до 60,0% для опухолей гортани и гортаноглотки. Однако, данные различия не имели достоверности ввиду малого количества пациентов в исследуемых группах ($p > 0.05$) (Таблица 3.11).

Для объективизации оценки эффективности лечения при опухолях различных локализаций, мы провели оценку клинического эффекта каждой локализации в группе пациентов только с местно – распространенными опухолями (T3 – T4), исключив пациентов с T2.

Продолжение таблицы 3.11

Итого объективных ответов	7	100	12	100	10	100	29	100
Ротоглотка								
Эффективность лечения	Т						Всего	
	Т2		Т3		Т4			
Число пациентов	4(26,7%)		8(53,3%)		3(20,0%)		15	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР	3	75,0	7	87,5	1	33,3	11	73,3
ЧР	1	25,0	1	12,5	1	33,3	3	20,0
Стабилизация	–	–	–	–	1	33,3	1	6,7
Итого объективных ответов	4	100	8	100	2	66,7	14	93,3
Гортань и гортаноглотка								
Эффективность лечения	Т						Всего	
	Т2		Т3		Т4			
Число пациентов	7(21,2%)		21(63,6%)		5(15,2%)		33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР	7	100	17	81,0	3	60,0	27	81,8
ЧР	–	–	4	19,0	2	40,0	6	18,2
Стабилизация	–	–	–	–	–	–	–	–
Итого объективных ответов	7	100	21	100	5	100	33	100

Так, общая ЧОО для данной выборки при опухолях полости рта и гортани с гортаноглоткой составила так же 100.0%. Частота развития ПР была на уровне 81.8% (18 пациентов) при поражении полости рта и и 76.9% (20 пациентов) гортани с гортаноглоткой, что достоверно выше чем при местно – распространенных опухолях полости носа и придаточных пазух – 45.0% (9 пациентов) случаев. (различия между полостью носа и полостью рта с гортанью и

гортаноглоткой статистически достоверны $p = 0.015$ и 0.028 , соответственно) (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Клинический ответ местно-распространенных опухолей (Т3 – Т4) после РВАХТ

	Локализация								Всего	
	Нос и пазухи		Полость рта		Ротоглотка		Гортань и гортаноглотка			
Число пациентов	20		22		11		26		79	
ПР	9	45,0	18	81,8	8	72,7	20	76,9	55	69,6
ЧР	8	40,0	4	18,2	2	18,2	6	23,1	20	25,3
Стабилизация	3	15,0	0	0,0	1	9,1	0	0,0	4	5,1
Итого объективных ответов	17	85,0	29	100,0	10	90,9	26	100,0	75	94,9

Данное обстоятельство подтверждает тот факт, что наличие изолированного кровоснабжения анатомической области, пораженной опухолью, позволяет добиваться большей эффективности при проведении РВАХТ – при различной распространенности опухоли и стадии заболевания.

3.1.2 Клинический ответ лимфатических узлов шеи после РВАХТ

В наше исследование был включен 31 пациент с клиническими признаками поражения регионарных лимфатических узлов шеи различной степени выраженности.

Частота объективного клинического ответа после РВАХТ составила 96.8%, причем лишь у 35.5% (11) пациентов зарегистрирована полная регрессия, тогда как у 61.3% (19) больных отмечена частичная регрессия шейных лимфатических узлов, у 3.2% (1) пациентов отмечена стабилизация. Распространенность метастатического процесса не имела значимого влияния на эффективность лечения (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Клинический ответ (по ВОЗ) в лимфатических узлах в зависимости от первичной распространенности метастазов (N) после РВАХТ

Клинический ответ	Статус лимфоузлов										Всего	
	cN1		cN2a		cN2b		cN2c		cN3			
Число пациентов	8		2		12		8		1		31	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР	3	37,5	1	50,0	4	33,3	3	37,5	–	–	11	35,5
ЧР	4	50,0	1	50,0	8	66,7	5	62,5	1	100	19	61,3
Стабилизация	1	12,5	–	–	–	–	–	–	–	–	1	3,2
Итого объективных ответов	7	87,5	2	100	12	100	8	100	1	100	30	96,8

При оценке клинического ответа регионарных лимфатических узлов в зависимости от числа проведенных курсов лечения, достоверных различий не выявлено. ПР была 44.4% (4) и 31.8% (11) в группе пациентов, которым проводилось 2 и 3 курса, соответственно (различия недостоверны $p > 0.05$) (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Клинический ответ (по ВОЗ) в лимфатических узлах в зависимости от числа курсов индукционной ХТ

Клинический ответ	Число курсов				Всего	
	2		3			
Число пациентов	9		22		31	
	абс.	%	абс.	%		
ПР	4	44,4	7	31,8	11	35,5
ЧР	4	44,4	15	68,2	19	61,3
Стабилизация	1	11,1	–	–	1	3,2
Итого Объективных ответов	8	88,9	22	100	30	96,8

Клинически частичная регрессия регионарных лимфатических узлов при обработке 3 – 4 – х артериальных бассейнов была выше, чем при обработке 1 – 2 – х бассейнов – 81.8% против 50.0% ($p < 0.086$ – тенденция к статистической достоверности), данные по полной регрессии недостоверны – $p > 0.05$) (Таблица 3.15).

При анализе клинического ответа лимфатических узлов при различных локализациях опухоли, выявлено, что наиболее часто полная регрессия развивалась в группе пациентов с опухолью ротоглотки – 66.7% (4) пациентов. При опухолях полости носа и придаточных пазух этот показатель составлял 33.4%, опухолях полости рта и гортани с гортаноглоткой – 26.7% и 28.6%, соответственно. Однако, различие статистически недостоверно – $p > 0.05$ (Таблица 3.16).

Таблица 3.15 – Клинический ответ (по ВОЗ) в лимфатических узлах в зависимости от количества обработанных артериальных бассейнов

Клинический ответ	Число бассейнов				Всего	
	1–2		3–4			
Число пациентов	20		11		31	
	абс.	%				
ПР	9	45,0	2	18,2	11	35,5
ЧР	10	50,0	9	81,8	19	61,3
Стабилизация	1	5,0	–		1	3,2
Итого Объективных ответов	19	95,0	11	100	30	96,8

Таблица 3.16 – Клинический ответ регионарных лимфатических узлов после РВАХТ

	Локализация								Всего	
	Нос и пазухи		Полость рта		Ротоглотка		Гортань и гортаноглотка			
Число пациентов	3		15		6		7		31	
ПР	1	33,4	4	26,7	4	66,7	2	28,6	11	35,5
ЧР	1	33,3	11	73,3	2	33,3	5	71,4	19	61,3
Стабилизация	1	33,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,2
Итого объективных ответов	2	66,7	14	93,3	6	100,0	7	100,0	28	96,8

3.1.3 Патоморфологические эффекты после РВАХТ

В нашем исследовании 32 – м (32,3%) пациентам из группы хирургического лечения после регионарной ВАХТ было произведено удаление первичного

опухолевого очага с шейной лимфодиссекцией по показаниям. Еще 2 – м (2%) пациентам из группы консервативного лечения – с плоскоклеточным раком слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи – произведена расширенная эндоскопическая биопсия после индукционного этапа лечения, до начала ДЛТ. Всем 34 – м пациентам произведена оценка лечебного патоморфоза после РВАХТ.

При анализе полученных данных у 73,5% (25) оперированных пациентов выявлен лечебный патоморфоз IV степени по Лавниковой.

При анализе влияния размера и распространенности опухоли на развитие лечебного патоморфоза выявлено, что полный лечебный эффект развился у 85.7% (6 пациентов из 7) с опухолью T2. У пациентов с опухолями T3 и T4 патоморфоз IV степени был зарегистрирован у 75.0% (12 из 16) пациентов и 63.6% (7 из 11) пациентов, соответственно. (однако, различие статистически недостоверно) (Рисунок 3.4).

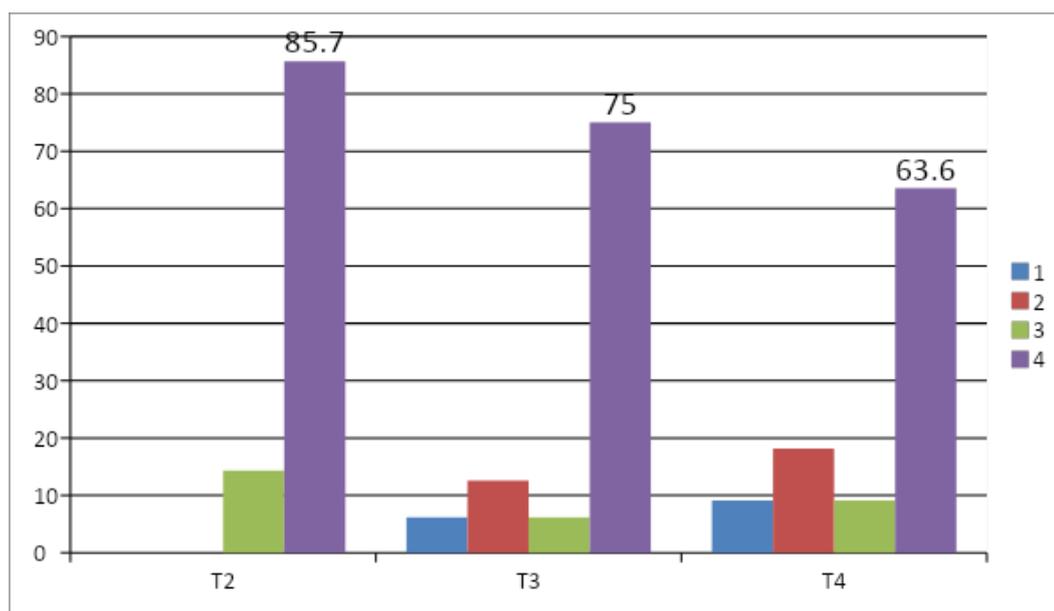


Рисунок 3.4 – Влияние распространенности опухоли на лечебный патоморфоз

Данная тенденция прослеживается как при регистрации клинического, так и патоморфологического ответа опухоли и связана, вероятно, с описанными выше особенностями артериального питания опухоли. При опухолях меньшей

распространенности закономерно имеется меньшее количество питающих опухоль сосудов. Так, у пациентов с опухолями T2 в подавляющем большинстве случаев – 63.2% (12) пациентов проводилось до 2 – х курсов РВАХТ, также при опухоли T2 73.6% (14) пациентам производилась обработка 1 – 2 – артериальных бассейнов. При опухолях, соответствующих по распространенности T4 – в 84.9% (28) случаях требовалось проведение 3 – 4 курсов РВАХТ и в 45.5% (15) случаев требовалась обработка 3 – 4х артериальных бассейнов – различие статистически достоверно $p > 0.05$.

С целью выявления различия эффективности РВАХТ в зависимости от данных факторов, нами был проведен анализ патоморфологического ответа опухоли в зависимости от количества проведенных курсов лечения. В группе пациентов, получивших 2 курса РВАХТ, частота развития патоморфоза IV степени была 88.2% (15 пациентов), а у пациентов, прошедших 3 курса лечения – 58,8% (10 пациентов) – различие статистически с тенденцией к достоверности – $p = 0.059$ (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Патоморфоз в опухолевом очаге в зависимости от числа проведенных курсов РВАХТ

	Число курсов				Всего	
	2		3			
Число пациентов	17		17		34	
	абс.	%	абс.	%		
Степень патоморфоза						
1-3	2	11,8	7	41,2	9	26,5
4	15	88,2	10	58,8	25	73,5

При анализе выраженности патоморфологического ответа от количества требующих обработки артериальных бассейнов, выявлено, что при обработке 1 – 2 артериальных бассейнов, IV степень патоморфоза развивалась в 76,0% случаев,

а при обработке 3 – 4 питающих опухоль сосудов в 66.7%. Однако, различие не имело статистической достоверности (Таблица 3.18).

Другими словами, увеличение количества коллатеральных питающих сосудов и отсутствие доминантного источника кровоснабжения снижает частоту развития полного патоморфологического эффекта после РВАХТ.

Таблица 3.18 – Патоморфоз в опухолевом очаге в зависимости от числа требующих обработки артериальных бассейнов при РВАХТ

	Количество артериальных бассейнов				Всего	
	1-2 бассейна		3-4 бассейна			
Число пациентов	25		9		34	
Степень патоморфоза						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-3	6	24,0	3	33,3	9	26,5
4	19	76,0	6	66,7	25	73,5

Также, в нашем исследовании была выявлена прямая зависимость между выраженностью клинического ответа опухоли после проведения регионарной ВАХТ и патоморфологическим ответом. У пациентов, достигших после индукционного этапа лечения полной клинической регрессии, в 85,2% случаев (23 пациента) по данным гистологического исследования регистрировался патоморфоз IV степени, в то время как у больных, достигших лишь частичной регрессии после ВАХТ, полный патоморфологический ответ достигался лишь в 28.6% (2 пациента) случаях. (различие статистически достоверно – $p < 0.05$) (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Корреляция клинического ответа с патоморфологическим

	Эффект индукционной терапии				Всего	
	ПР		ЧР			
Число пациентов	27		7		34	
Степень патоморфоза						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	–	–	2	28,6	2	5,9
2	2	7,4	2	28,6	4	11,8
3	2	7,4	1	14,2	3	8,8
4	23	85,2	2	28,6	25	73,5

В нашем исследовании РВАХТ была проведена 31 пациенту (31.6%) с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов шеи.

При этом 13 больных (13.3%) после стандартного этапа регионарной химиотерапии подверглись хирургическому вмешательству в объеме первичной распространенности опухоли – в том числе с проведением шейной лимфодиссекции.

По данным патоморфологического исследования удаленного материала, у 23.1% (3) пациентов выявлен полный лечебный патоморфоз 4 й степени. Еще у 23.1% (3) пациентов выявлен патоморфоз 3й степени. Наиболее часто патоморфологический ответ метастазов в регионарных лимфатических узлах соответствовал 2й степени – 38.5 % (5) случаев, и у 15.4 % (2) больных зарегистрирован лечебный патоморфоз 1й степени метастазов в регионарных лимфатических узлах шеи.

Зависимости между развитием полного лечебного патоморфоза и количеством проведенных курсов лечения не выявлено ($p > 0.05$) (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Патоморфоз в лимфатических узлах в зависимости от числа курсов РВАХТ

	Число курсов				Всего	
	2		3			
Число пациентов	5		8		13	
Степень патоморфоза						
	абс.	%	абс.	%		
1	1	20,0	1	12,5	2	15,4
2	1	20,0	4	50,0	5	38,5
3	1	20,0	2	25,0	3	23,1
4	2	40,0	1	12,5	3	23,1

Среди 13 пациентов, подвергшихся лимфодиссекции, у 76,5% (10) больных было выявлено одностороннее поражение лимфатических узлов, а у 23,5% (3) - двусторонние шейные метастазы. (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Патоморфоз в регионарных лимфатических узлах в зависимости от выраженности первичного поражения

Степень патоморфоза	Статус лимфоузлов										Всего	
	cN1		cN2a		cN2b		cN2c		cN3			
Число пациентов	1		1		8		3		–		13	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	1	100	–	–	–	–	1	33,3	–	–	2	15,4
2	–	–	–	–	4	50,0	1	33,3	–	–	5	38,4
3	–	–	1	100	1	12,5	1	33,4	–	–	3	23,1
4	–	–	–	–	3	37,5	–	–	–	–	3	23,1

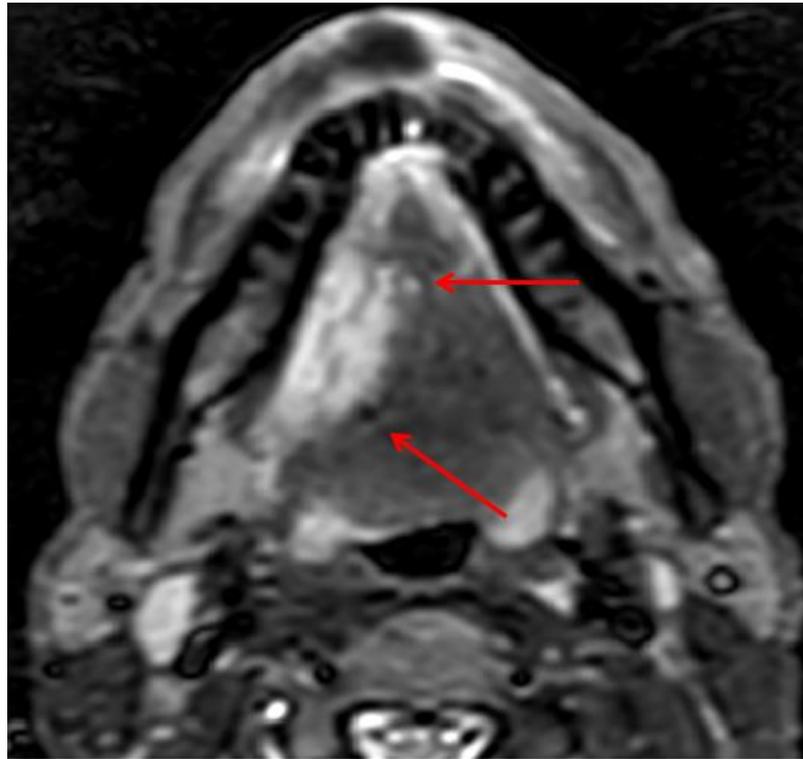
3.1.4 Клинические случаи

Мы хотим продемонстрировать ряд клинических случаев, иллюстрирующих высокую непосредственную эффективность методики РВАХТ.

Пациент А., 67 лет, обратился в клинику НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с диагнозом “Рак правой боковой поверхности языка сT3N0M0”. Опухолевый процесс занимал среднюю и заднюю трети правой боковой поверхности языка, отмечалось нарушение подвижности языка, по данным МРТ – инфильтрация глубоких мышц. По данным гистологического исследования биоптата опухоли – плоскоклеточный рак, по данным клинического обследования – без признаков метастазирования в регионарных лимфатических узлах шеи. Вид первичной опухоли при физикальном осмотре и по данным МРТ исследования с внутривенным контрастированием представлен на рисунке 3.5.



А) физикальный осмотр



Б) МРТ с внутривенным контрастированием (красная стрелка указывает опухолевое поражение)

Рисунок 3.5 – Вид первичной опухоли

Пациенту было проведено 2 курса РВАХТ по указанной схеме. При контрольном обследовании выявлена полная клиническая регрессия опухоли (Рисунок 3.6).



Рисунок 3.6 – Физикальное обследование после 2х курсов РВАХТ

Как следует из дизайна исследования, всем пациентам с полостью рта, входившим в хирургическую группу лечения, после индукционной регионарной химиотерапии, выполнялось хирургическое вмешательство в объеме, учитывающим первичную опухолевую распространенность.

Пациенту была выполнена половинная электрорезекция языка справа, фасциально – футлярное иссечение клетчатки шеи справа. Сформирована культя языка, пациент переведен на самостоятельное питание на 5е сутки после операции – без признаков дисфагии, начата специальная терапия для восстановления артикуляции. По данным гистологического исследования – в опухолевом очаге языка патоморфоз IV степени по Лавниковой, в лимфатических узлах шеи справа – реактивные изменения (Рисунок 3.7).

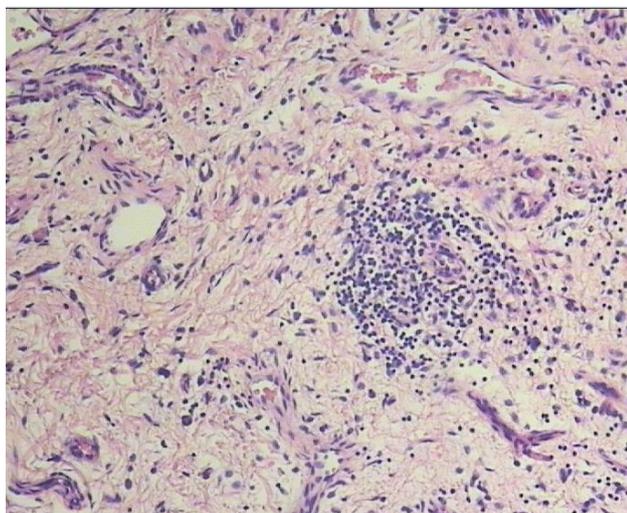


Рисунок 3.7 – Микропрепарат – полный лечебный патоморфоз в опухолевом очаге

В дальнейшем, пациенту был проведен курс дистанционной лучевой терапии в самостоятельном режиме.

Следующим клинический случай – пациент Г., 59 лет, с диагнозом плоскоклеточный рак правой верхнечелюстной пазухи cT3N0M0. На рисунке 3.8 представлена РКТ с внутривенным контрастированием с первичным видом опухоли.



Рисунок 3.8 – РКТ с внутривенным контрастированием – первичный вид опухоли

На первом этапе пациенту проведено 2 курса индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии. По данным контрольного обследования с применением РКТ с внутривенным контрастированием выявлена полная клиническая регрессия опухоли (Рисунок 3.9).

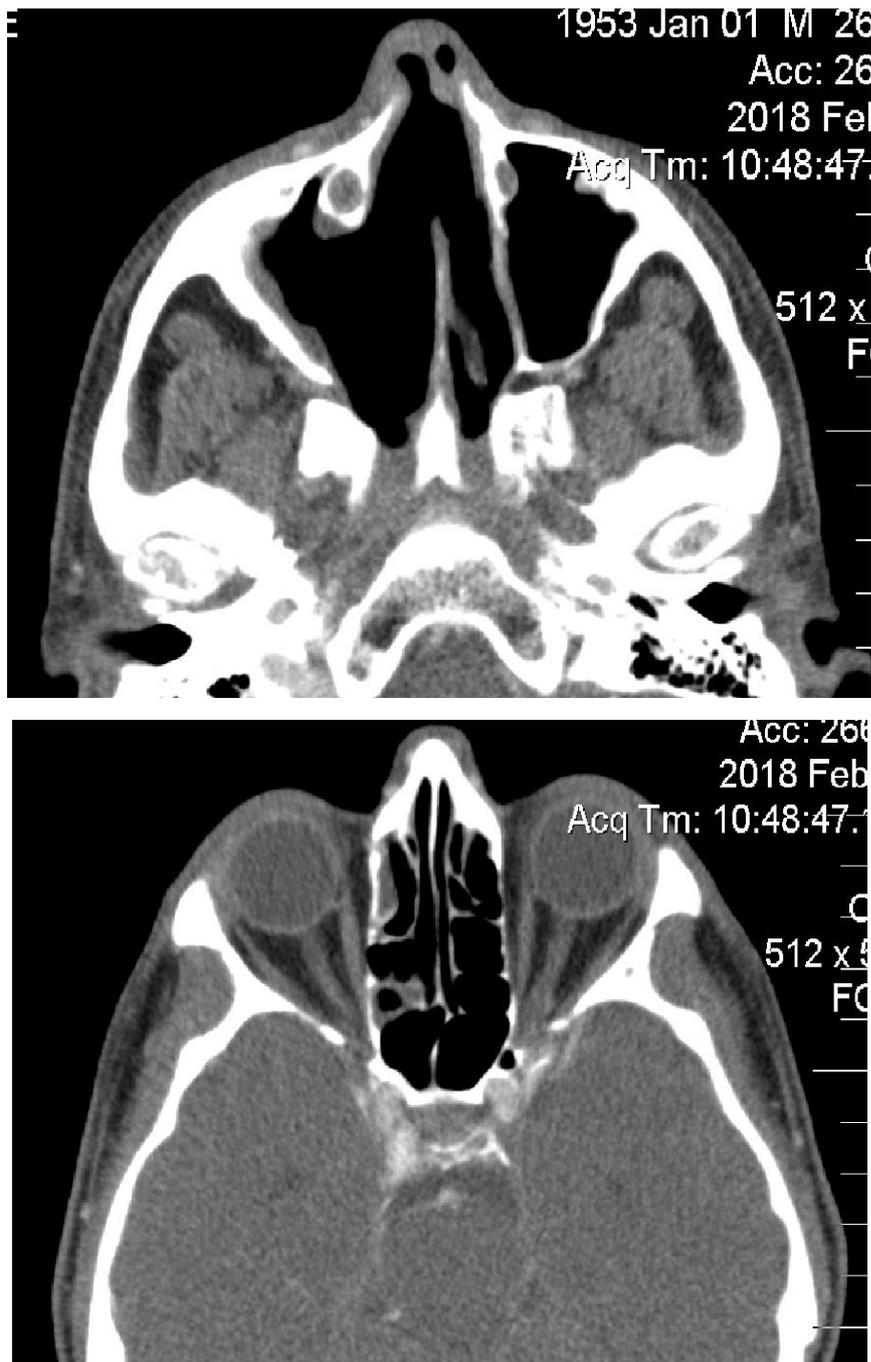


Рисунок 3.9 – РКТ с внутривенным контрастированием после 2х курсов РВАХТ

Пациенту в дальнейшем проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии в самостоятельном режиме.

Следующий клинический случай – пациент К., 58 лет, с диагнозом “Плоскоклеточный рак гортани cT3N0M0” – по данным фиброларингоскопии

отмечается поражение голосовых складок с обеих сторон с вовлечением передней комиссуры, распространением на оба гортанных желудочка и вестибулярные складки, а также в подскладочный отдел гортани с наличием опухолевой язвы. Левая половина гортани фиксирована (Рисунок 3.10).

По данным МРТ с внутривенным контрастированием – без признаков прорастания хрящей гортани.

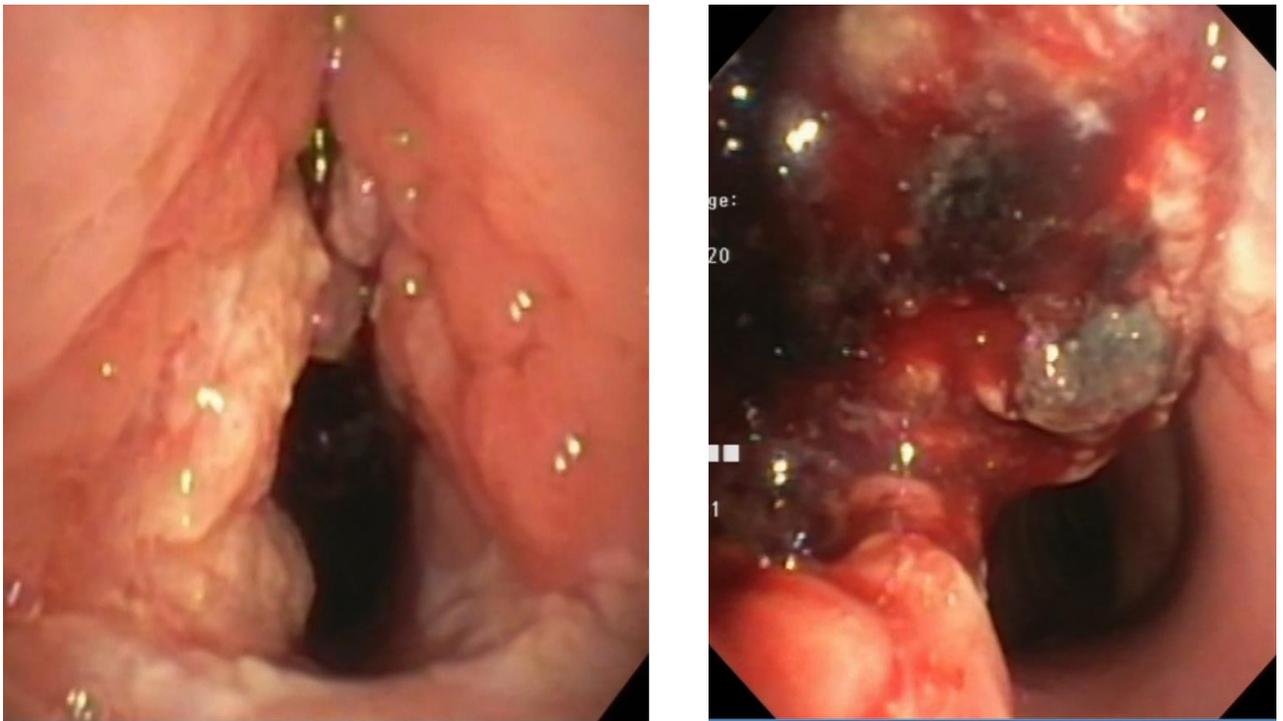


Рисунок 3.10 – Фиброларингоскопия до начала лечения

Пациенту проведено 3 курса регионарной внутриартериальной полихимиотерапии. На фоне лечения не отмечено выраженной токсичности – как и системной, так и местной. Пациент не отмечал явлений дисфагии, так же по данным обследования не было признаков некроза и распада в гортани.

При контрольном обследовании выявлена небольшая остаточная опухоль в подскладочном отделе, в месте имевшейся ранее опухолевой язвы (Рисунок 3.11).

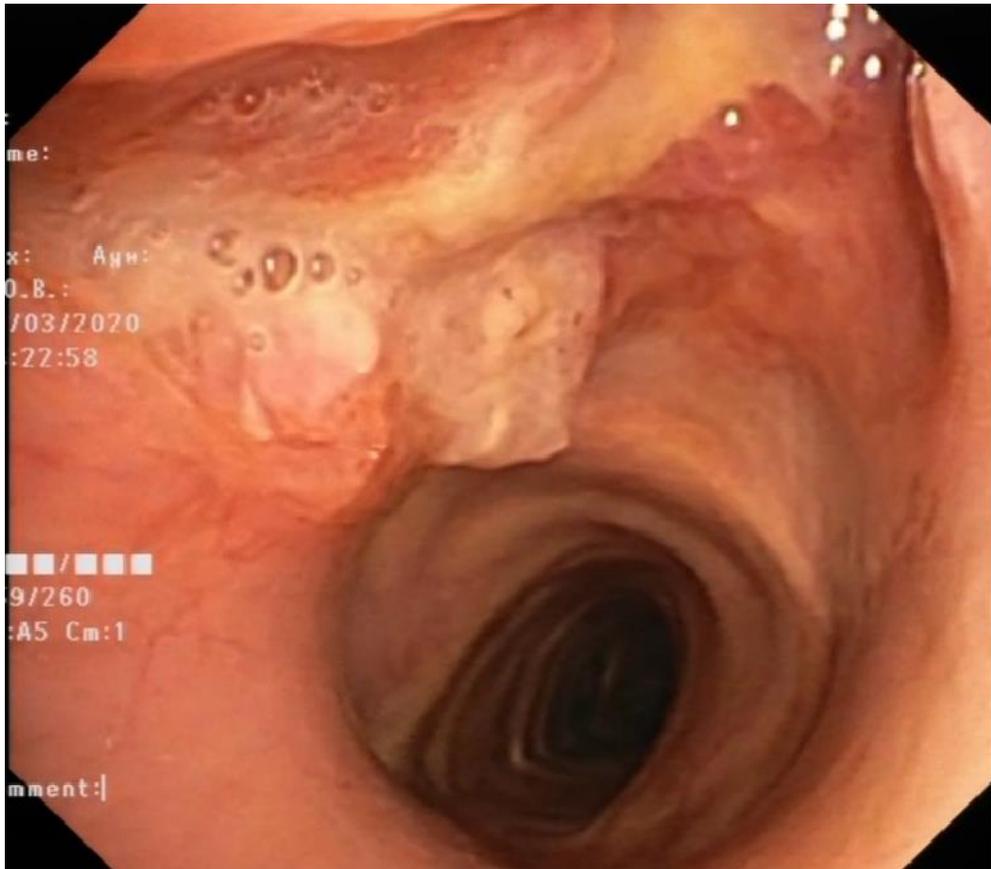
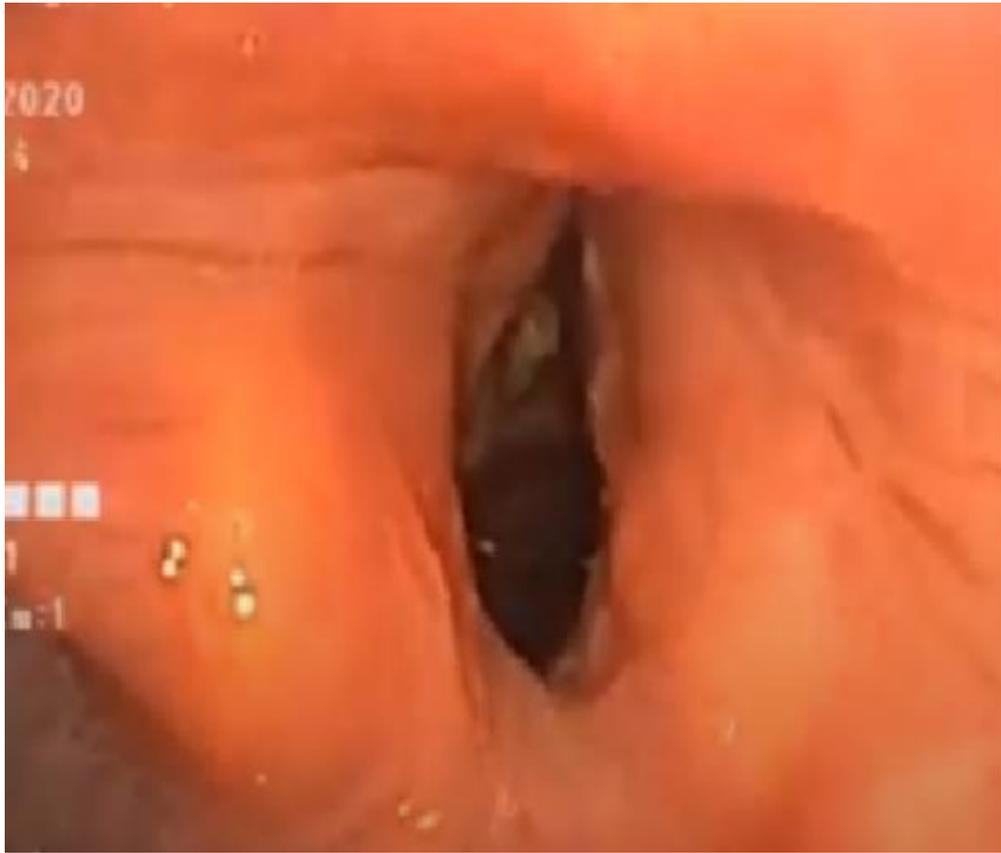


Рисунок 3.11 – Контрольная ФЛС после 3-х курсов РВАХТ

Учитывая частичную регрессию первичной опухоли, пациенту проведен курс радикальной химиолучевой терапии СОД 70 Гр РОД 2 Гр с внутривенными введениями Цисплатина 100 мг/м² – 1 раз в 3 недели. По окончании лечения у пациента выявлена полная клиническая регрессия.

3.2 Клинический ответ после окончания лечения в консервативной группе

В нашем исследовании было проведено комбинированное и комплексное лечение 94 пациентов. 62 (66.0 %) пациента получили индукционную РВАХТ с последующей радикальной лучевой или химиолучевой терапией по показаниям.

При оценке клинического ответа после окончания всего лечения среди 62 – х пациентов консервативной группы – у 87.1% (54) больных зарегистрирован полный клинический эффект, у 12.9% (8) больных выявлена частичная регрессия опухоли. После индукционного этапа этот показатель составлял 71.0% и 22.6%, соответственно. Таким образом, проведение радикального курса химиолучевой терапии после РВАХТ позволяет увеличить частоту полных регрессий на 16.1%. Ни у одного больного не было отмечено стабилизации опухолевого процесса или прогрессирования заболевания после окончания радикального курса ХЛТ. (различие статистически достоверно – $p < 0.023$).

Общая частота объективного ответа для всех локализация составила 100%, что, при сравнении с историческими данными, ранее не регистрировалось при проведении стандартного режима химиолучевого лечения с системным введением химиотерапии (Таблица 3.22).

При анализе выраженности клинического эффекта при различных локализациях опухоли, выявлено что наиболее высокая частота полной клинической регрессии была отмечена у больных раком гортани и гортаноглотки – в 96.3% случаев (26 пациентов), у больных раком ротоглотки – 91.7% (11 больных) полных регрессий, в то время как у пациентов с опухолям полости носа и придаточных пазух этот показатель составлял только 72.2% (13 пациентов) – различие между группами статистически достоверны ($p = 0.031$) (Таблица 3.23).

Таблица 3.22 – Зависимость эффективности химиолучевого лечения от достижения полной клинической регрессии на этапе индукционной РВАХТ – у консервативной группы лечения

	Клинический ответ					
	после РВАХТ		после РВАХТ в группе консервативного лечения		после окончания ВСЕГО лечения консервативной группы	
Число пациентов	98		62		62	
Эффективность лечения						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР	72	73,5	44	71,0	54	87,1
ЧР	22	22,4	14	22,6	8	12,9
Стабилизация	4	4,1	4	6,4	–	–
Итого объективных ответов	94	95,9	58	93,6	62	100

Таблица 3.23 – Клинический ответ в консервативной группе после окончания лечения

	Локализация								Всего	
	Полость носа и пазухи		Полость рта		Ротоглотка		Гортань и гортаноглотка			
Число пациентов	18		5		12		27		62	
ПР	13	72,2	4	80,0	11	91,7	26	96,3	54	87,1

Продолжение таблицы 3.23

ЧР	5	27,8	1	20,0	1	8,3	1	3,7	8	12,9
Итого объективных ответов	18	100	5	100	12	100	27	100	62	100

Необходимо учитывать тот факт, что среди пациентов, включенных в исследование, распространение первичной опухоли классифицировалось как T2 у 26,7% (4) пациентов с опухолью ротоглотки, 24,2% (7) пациентов с опухолью полости рта, а также у 21,2% (7) пациентов с опухолью гортани и гортаноглотки.

В то же время, в группе пациентов с опухолью полости носа и придаточных пазух преобладали пациенты с опухолью T4 – 95,2% (20) случаев и лишь у 4.8% (1) больных размер опухоли соответствовал критерию T2, согласно классификации TNM 8 – го пересмотра (Таблица 2.5. – глава материалы и методы).

С целью увеличения достоверности различия клинического эффекта после химиолучевого лечения - в зависимости от локализации опухолевого очага, нами был проведен анализ только в группе местно – распространенных форм T3 – T4 всех локализаций, исключив опухоли распространенности T2. При это было выявлено более частое развитие полной клинической регрессии при опухолях гортани и гортаноглотки – 95.0% (19 больных) полных клинических регрессий, по сравнению с опухолями полости носа и придаточных пазух – 70.6% (12 пациентов) полных клинических регрессий (различие в данных группах имело тенденцию к статистической достоверности – $p = 0.059$).

Таким образом, локализация опухоли в гортани и гортаноглотке являлась более благоприятным прогностическим фактором в плане достижения объективного клинического ответа чем в полости носа и придаточных пазухах. (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Клинический ответ в консервативной группе после окончания лечения – у местно-распространенных опухолей Т3 – Т4

	Локализация								Всего	
	Полость носа и пазухи		Полость рта		Ротоглотка		Гортань и гортаноглотка			
Число пациентов	17		4		9		20		50	
ПР	12	70,6	3	75,0	8	88,9	19	95,0	42	84,0
ЧР	5	29,4	1	25,0	1	11,1	1	5,0	8	16,0
Итого Объективных ответов	17	100	4	100	9	100	20	100	50	100

3.3 Отдаленные результаты лечения

Среднее время наблюдения за всеми 94 пациентами составило $16,8 \pm 8,9$ месяцев (медиана 15,5 месяцев). Общая 1 – летняя выживаемость (ОВ) для всех 94 пациентов, прошедших полный объем лечения, составила $97,4 \pm 1,8\%$ (Рис. 3.12).

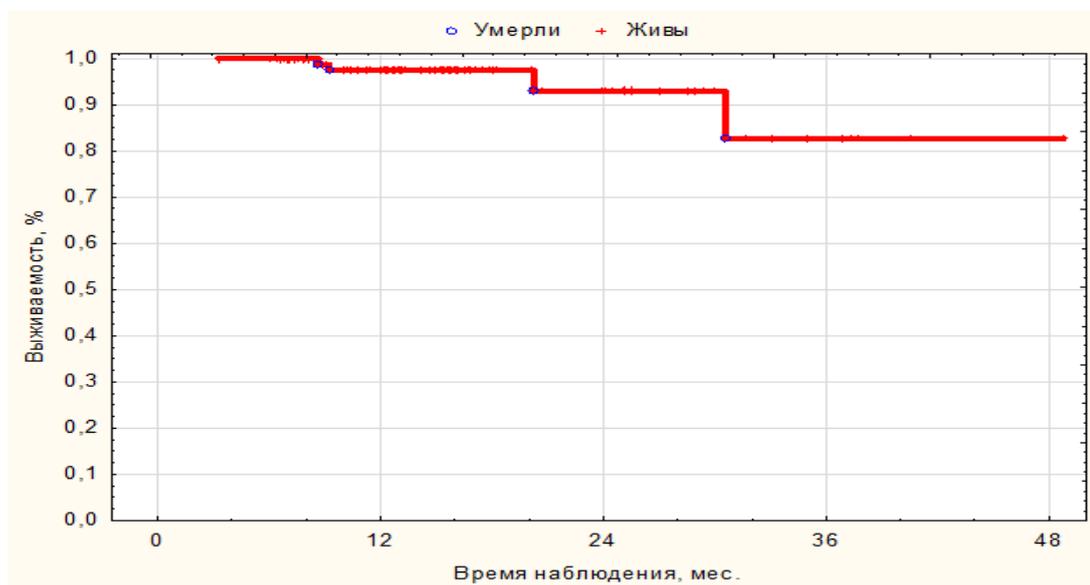


Рисунок 3.12 – Общая выживаемость для всех 94 пациентов

Показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) для составил $91,6 \pm 3,1\%$ на 1– м году наблюдения и $89,6 \pm 3,5\%$ на 2м году после лечения (Рисунок 3.13).



Рисунок 3.13 – Выживаемость без прогрессирования для всех 94 пациентов

При анализе отдаленных результатов было выявлено, что 1 – летняя общая выживаемость (ОВ) для пациентов группы консервативного лечения составила $95,9 \pm 2,8$, в группе хирургического лечения – 100%. Различия статистически недостоверны – $p = 0.11$.

Однако, учитывая неоднородность групп пациентов по таким параметрам, как локализация опухолевого процесса и такого важного критерия для РВАХТ, как распространенность первичного опухолевого очага по критерию Т, прямого сравнения отдаленных результатов между данными группами исследования нами не производилось (Рисунок 3.14).

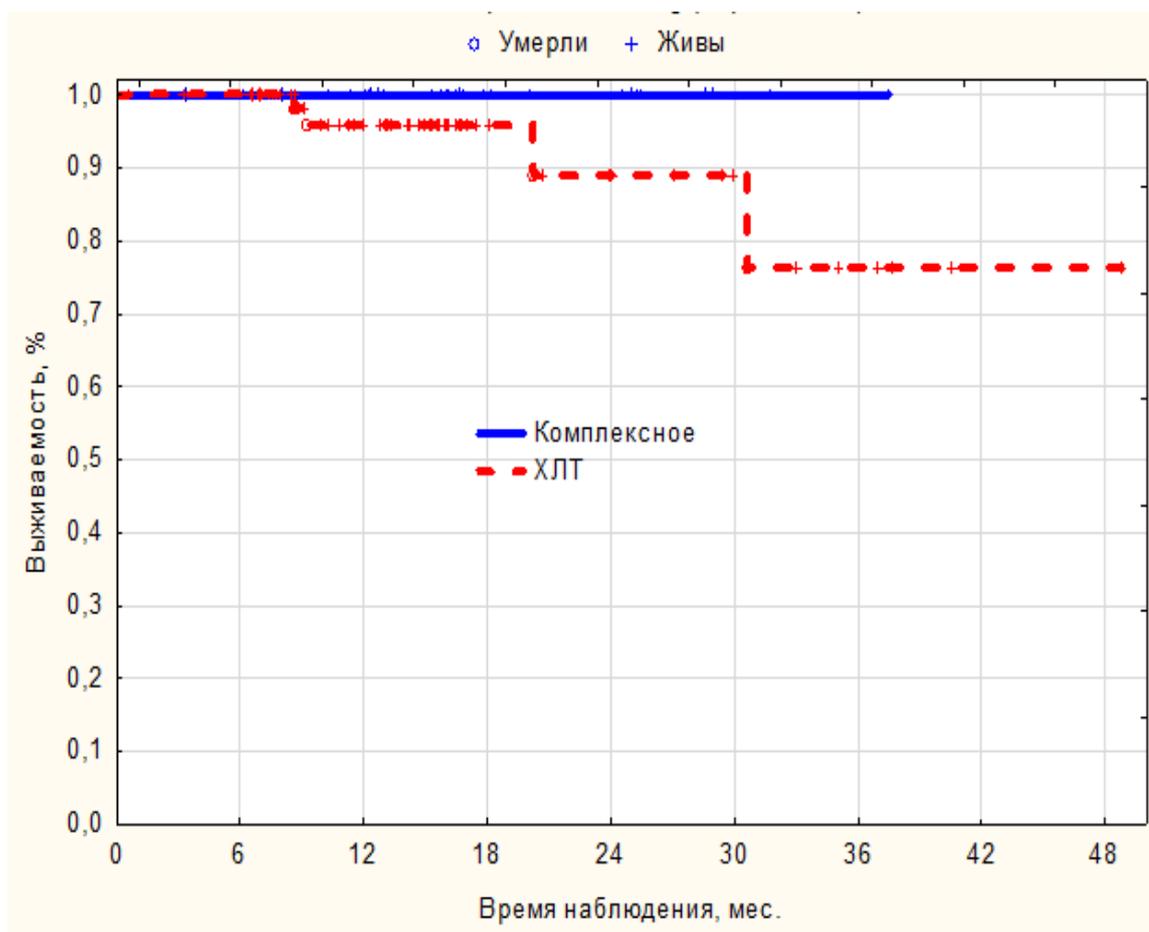


Рисунок 3.14 – Общая выживаемость в зависимости от группы лечения

1 – летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе пациентов, перенесших радикальное хирургическое вмешательство после этапа неoadьювантной регионарной химиотерапии, также была на уровне 100%.

В группе же пациентов, прошедших последовательное химиолучевое лечение с регионарной химиотерапией на первом этапе, уровень 1 – летней выживаемости без прогрессирования составил – $86,8 \pm 4,7$ %, что также является достаточно высоким показателем, учитывая включение в данную группу пациентов с изначально большей распространенностью опухолевого процесса, и, соответственно, более неблагоприятным прогнозом (Рисунок 3.15).

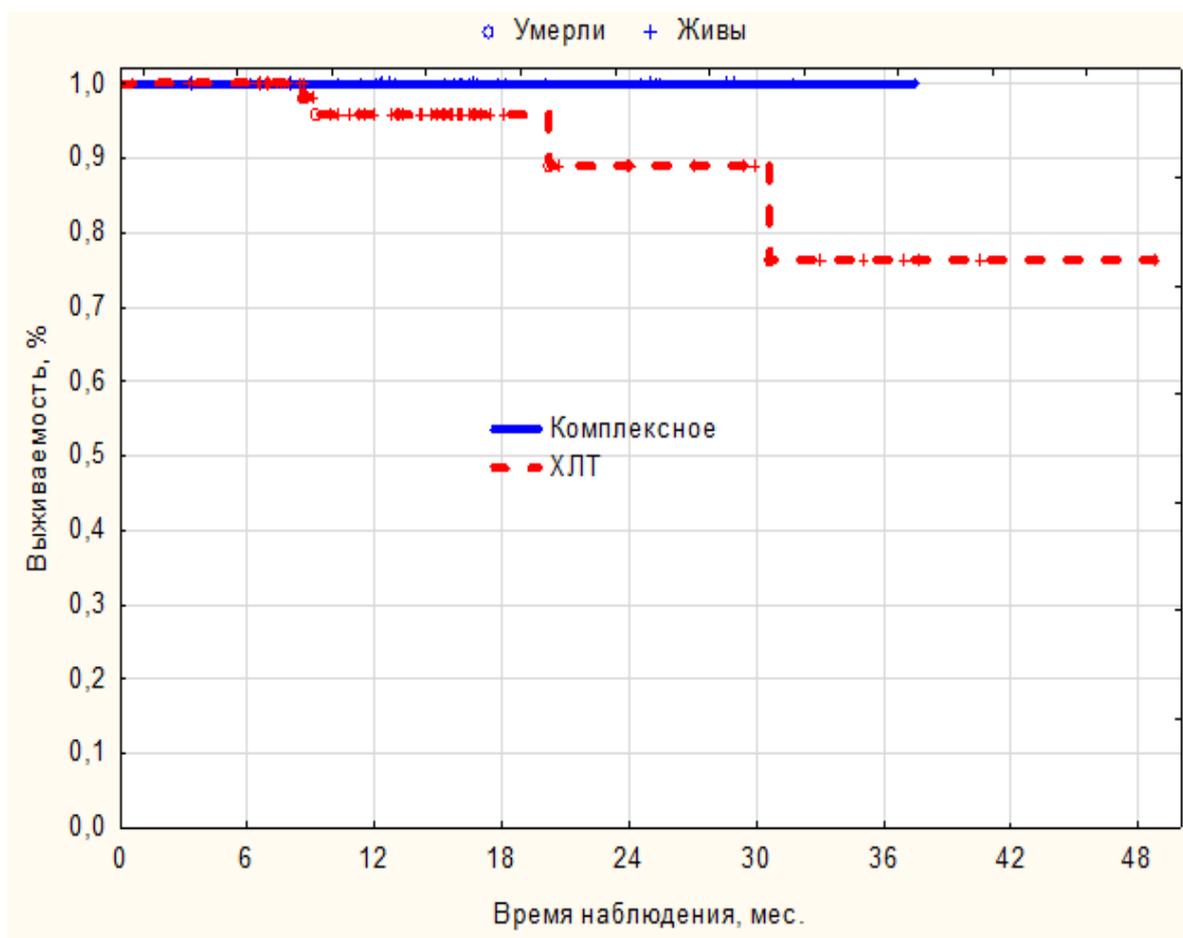


Рисунок 3.15 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от группы лечения

При анализе структуры рецидива за период наблюдения $16,8 \pm 8,9$ месяцев, всего у 9.6% (9) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания. Только у 1го (3.1%) пациента группы хирургического лечения развился локальный рецидив. В группе консервативного лечения прогрессирование заболевания выявлено у 12.9% (8 из 62 – х пациентов). Причем в 8,1% (5 пациентов) случаев прогрессирования характеризовалось локальным или локорегионарным рецидивом, в 4.8% (3 пациента) случаев были выявлены отдаленные метастазы.

За время наблюдения 4.3% (4) пациентов погибли от проявлений заболевания – все из группы консервативного лечения (Таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Структура рецидива в зависимости от группы лечения

		Консервативное		Хирургическое		Всего	
Число пациентов		62		32		94	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смертность		4	6,5	–	–	4	4,3
Частота прогрессирования		8	12,9	1	3,1	9	9,6
Вид прогрессирования	Локальный + локорегионарный рецидив	5	8,1	1	3,1	6	66,7
	Отдаленные метастазы	3	4,8	–	–	3	33,3

Учитывая описанную выше неоднородность групп пациентов по распространенности первичной опухоли и ожидаемого прогноза, нами была проанализирована структура рецидивов у больных с местно – распространенными опухолями Т3 – Т4, исключив пациентов с опухолям Т2 из обеих групп лечения.

При анализе данной когорты пациентов прослеживалась аналогичная с общей группой пациентов тенденция. Локорегионарный рецидив возник у 10.0% (5) пациентов из группы консервативного лечения и у 4.0% (1) пациентов из группы хирургического лечения. Отдаленные метастазы выявлены у 6.0% (3) пациентов группы консервативного лечения.

Все 9 (12.0%) больных, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания, были из группы местно – распространенных опухолей. 4 (5.3%) больных, погибших от проявлений болезни также имели местно – распространенный опухолевый процесс (Таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Структура рецидивов у пациентов с опухолями сТ3 – Т4 в зависимости от группы лечения

		Консервативное		С операцией		Всего	
Число пациентов		50		25		75	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смертность		4	8,0	–	–	4	5,3
Частота прогрессирования		8	16,0	1	4,0	9	12,0
Вид прогрессирования	Локорегионарный рецидив	5	10,0	1	4,0	6	66,7
	Отдаленные метастазы	3	6,0	–	–	3	33,3

При анализе структуры рецидивов у пациентов в зависимости от локализации опухолевого поражения, выявлено что частота прогрессирования в группе пациентов с опухолью гортани и гортаноглотки составила 3.3% (1 пациент), полости рта 3.4% (1 пациент), тогда как при опухолях полости носа и придаточных пазух прогрессирование заболевания отмечено у 25.0% (5) больных – различия статистически достоверны – $p = 0.032$ и 0.035) (Таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Структура рецидивов в зависимости от локализации опухоли

	Нос и пазухи		Полость рта		Ротоглотка		Гортань и гортаноглотка		Всего	
Число пациентов	20		29		15		30		94	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смертность	1	5,0	0	0,0	0	0,0	3	10,0	4	4,3
Частота прогрессирования	5	25,0	1	3,4	2	13,3	1	3,3	9	9,6

При детальном изучении влияния различных факторов прогноза на выживаемость пациентов, проведен однофакторный регрессионный анализ по

Коксу. Выявлено, что на общую и безрецидивную выживаемость достоверно влияет такой фактор, как выраженность клинического ответа после индукционной РВАХТ – $p = 0.024$ и $p = 0.00001$, соответственно. Для безрецидивной выживаемости также достоверно имело значение распространение первичной опухоли по критерию Т ($p = 0.014$), стадия опухолевого процесса ($p = 0.034$), распространение опухоли за среднюю линию ($p = 0.04$) и на соседние анатомические области ($p = 0.015$), а также количество проведенных курсов индукционной РВАХТ ($p = 0.017$) (Таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Однофакторный регрессионный анализ по Коксу для общей и безрецидивной выживаемости

Прогностические факторы	Общая выживаемость				Выживаемость без признаков прогрессирования			
	p	HR	95,0% CI для HR		p	HR	95,0% CI для HR	
			нижний	верхний			нижний	верхний
Пол	-				0,696	1,319	0,329	5,283
Возраст	0,410	1,044	0,942	1,158	0,687	1,012	0,954	1,075
Локализация	0,184	2,060	0,710	5,979	0,112	0,579	0,295	1,136
T	0,344	2,183	0,433	11,000	0,014	6,547	1,474	29,090
N	0,729	1,422	0,195	10,391	0,822	1,174	0,289	4,780
Стадия	0,917	1,089	0,220	5,395	0,034	9,061	1,176	69,846
Распространение на соседние анатомические области	-				0,015	13,182	1,646	105,555
Переход за среднюю линию	-				0,040	3,991	1,069	14,904
Морфологический вариант	-				0,389	2,012	0,410	9,870
Группа лечения	-				0,152	0,218	0,027	1,753
Число курсов индукционной ПХТ	0,215	3,672	0,469	28,715	0,017	4,272	1,300	14,037
Количество использованных артериальных бассейнов	0,748	1,274	0,290	5,596	0,998	0,999	0,431	2,313
Клинический ответ первичного очага после индукц ПХТ (по ВОЗ)	0,024	5,644	1,252	25,445	0,00001	7,823	3,136	19,518
Статус по ECOG	0,710	0,364	0,002	74,472	0,143	4,947	0,581	42,133
Лечение в полном объеме	-				0,881	0,874	0,150	5,087
ПМЗО	-				0,756	1,391	0,173	11,176

Учитывая ограниченный срок наблюдения (медиана 15.5 месяцев), в качестве оценки отдаленных результатов лечения нами была произведена оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП), которую мы оцениваем далее.

Нами были проанализированы отдаленные результаты лечения в зависимости от факторов, которые по данным однофакторного регрессионного анализа достоверно влияли на безрецидивную выживаемость пациентов – распространенность первичной опухоли (критерию Т) и стадия опухолевого процесса. А также ВБП в зависимости от локализации опухоли.

Выявлено, что 1 – летняя ВБП прогрессивно снижалась при увеличении размера опухоли по критерию Т. Так, при опухолях Т2 этот показатель составлял 100%, при опухолях Т3 – $97,2 \pm 2,7\%$ и снижался до $79,2 \pm 7,6\%$ при опухолях Т4. (различие статистически достоверно – $p = 0,012$) (Рисунок 3.16).

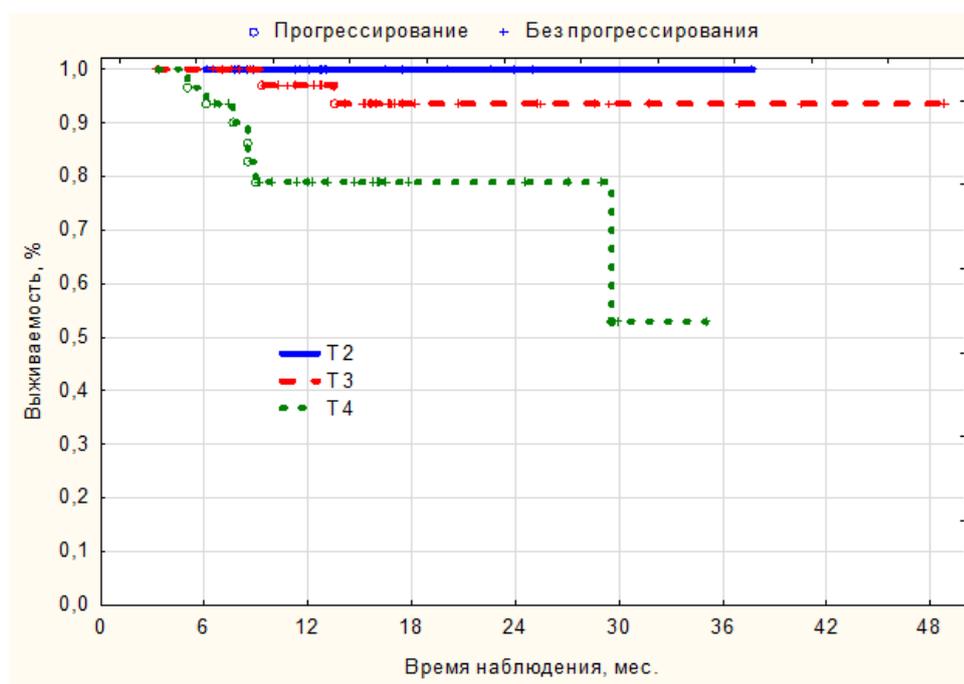


Рисунок 3.16 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от распространенности опухоли по критерию Т

Увеличение стадии опухолевого процесса также достоверно влияло на ухудшение ВБП. Показатель 1 – летней ВБП при опухолях II и III стадии

составлял 100%, а при опухолях IV стадии снижался до $85,0 \pm 5,6\%$ (различие статистически достоверно $p = 0,052$) (Рисунок 3.17).

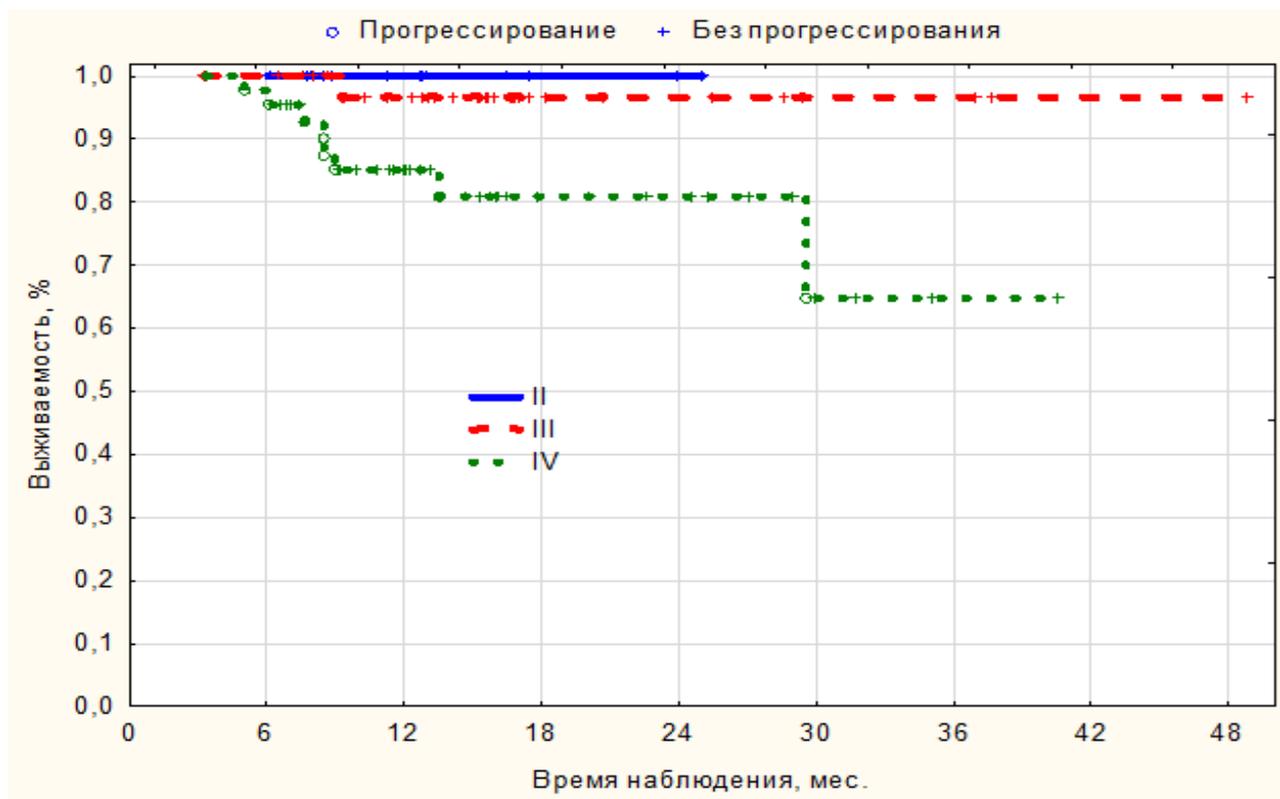


Рисунок 3.17 – Выживаемость без признаков прогрессирования в зависимости от стадии опухолевого процесса

Локализация опухолевого процесса также влияла на безрецидивную выживаемость.

Так, показатель 1 – летней выживаемости без прогрессирования при опухолях гортани и гортаноглотки составил $96,3 \pm 3,6\%$, при опухолях ротоглотки $92,9 \pm 6,9\%$, полости рта – $96,0 \pm 3,9\%$, а при опухолях полости носа и придаточных пазух лишь $78,3 \pm 9,7\%$ (однако, различие было статистически недостоверно – $p = 0.107$) (Рисунок 3.18).

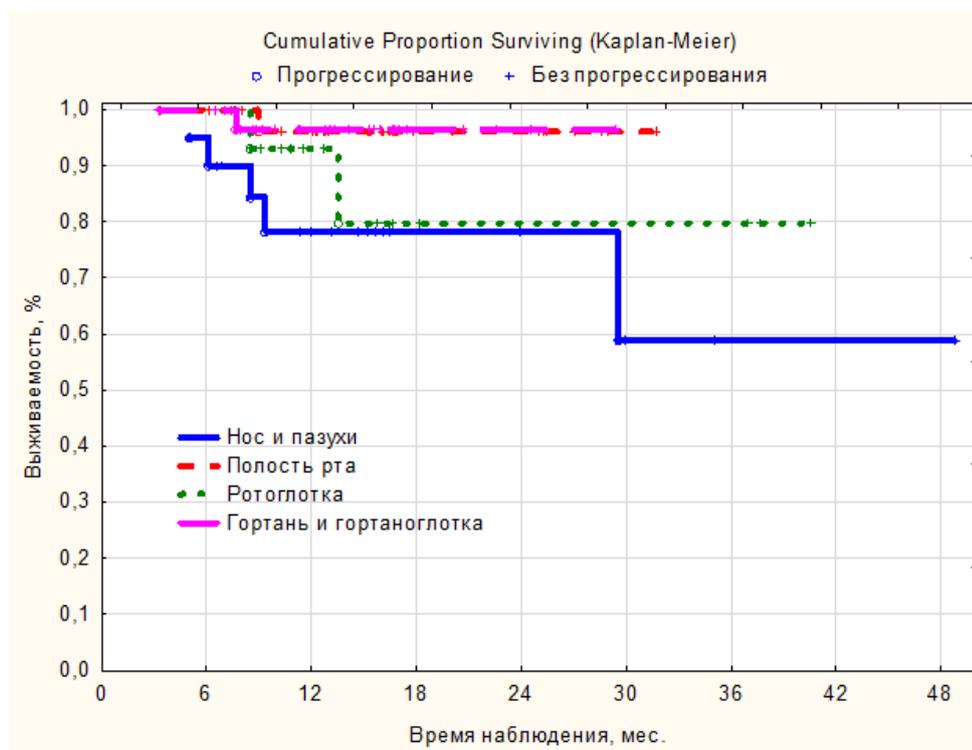


Рисунок 3.18 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от локализации опухоли

При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу для выживаемости без прогрессирования получилась значимая (Хи-квадрат = 36,6, $p=0,0001$) модель, включающая 3 независимых фактора.

Соответственно с полученными результатами, распространение на соседние анатомические области, переход за среднюю линию и проведение большего числа курсов индукционной терапии снижает БРВ, увеличивая вероятность прогрессирования (Таблица 3.29).

Таблица 3.29 – Многофакторный регрессионный анализ по Коксу зависимости ВБП от клинко-морфологических факторов

	В	Стд. ошибка	Вальд	р	HR	95% ДИ	
Распротр на соседние анатомические области	2,085	1,087	3,676	0,055	8,045	0,955	67,782

Продолжение таблицы 3.29

Переход за среднюю линию	1,752	0,835	4,407	0,036	5,768	1,123	29,619
Число курсов индукционной ВАХТ	2,196	0,634	12,013	0,001	8,991	2,597	31,128

Такой фактор, как распространение опухоли на соседние анатомические области, выделенный нами ранее имел достоверное влияние на ВП. Так, при распространении опухоли на несколько анатомических областей, 1 – летняя ВП составила $81,9 \pm 6,8\%$. Тогда как для локализованных в одной анатомической области опухолей этот показатель составил $98,0 \pm 2,0\%$ ($p = 0,055$) (Рисунок 3.19).

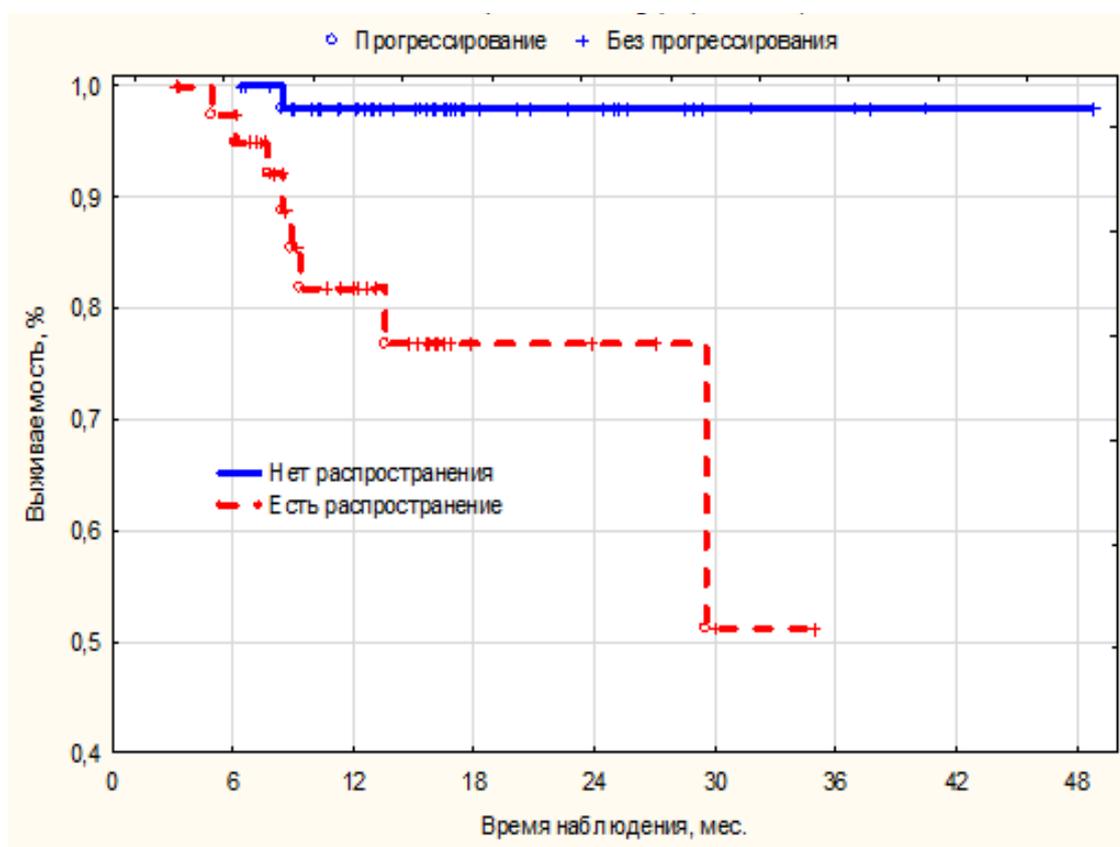


Рисунок 3.19 – Выживаемость без признаков прогрессирования в зависимости от распространения на соседние анатомические области, %

Переход опухолевого процесса за среднюю линию также является важным фактором, влияющим на кровоснабжение опухоли и, соответственно, эффективность лечения.

При распространении опухоли за среднюю линию, 1 – летняя ВБП достоверно снижалась с $97,1 \pm 2,0$ до $75,5 \pm 9,6$ ($p = 0.036$) (Рисунок 3.20).

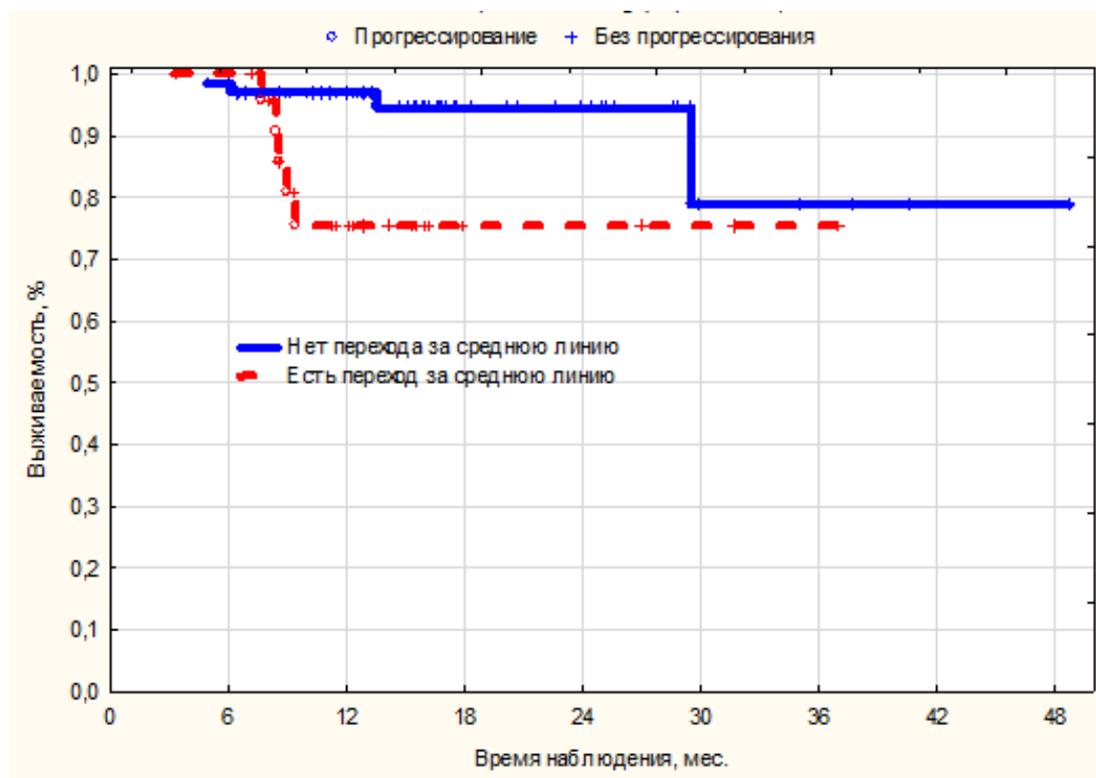


Рисунок 3.20 – Выживаемость без признаков прогрессирования в зависимости от перехода за среднюю линию, %

Данное обстоятельство связано с тем, что выход опухоли за пределы одной анатомической области (с распространением опухоли полости рта на ротоглотку или опухоли гортани на область гортано – или ротоглотки), а также переход опухолевого процесса за среднюю линию – всегда ассоциирован с появлением дополнительных источников артериального кровоснабжения, что приводит к снижению перфузии химиопрепарата в опухолевой ткани, опосредованно снижая эффективность лечения.

Другим важным фактором, влияющим на эффективность лечения, является количество проведенных курсов индукционной РВАХТ. Выявлено что при увеличении количества проведенных курсов лечения с 2х до 4х происходило снижение уровня 1 – летней ВБП с $96,6 \pm 3,4\%$ до $53,3 \pm 24,8\%$ – данные статистически достоверны $p = 0.04$ (Рисунок 3.21).

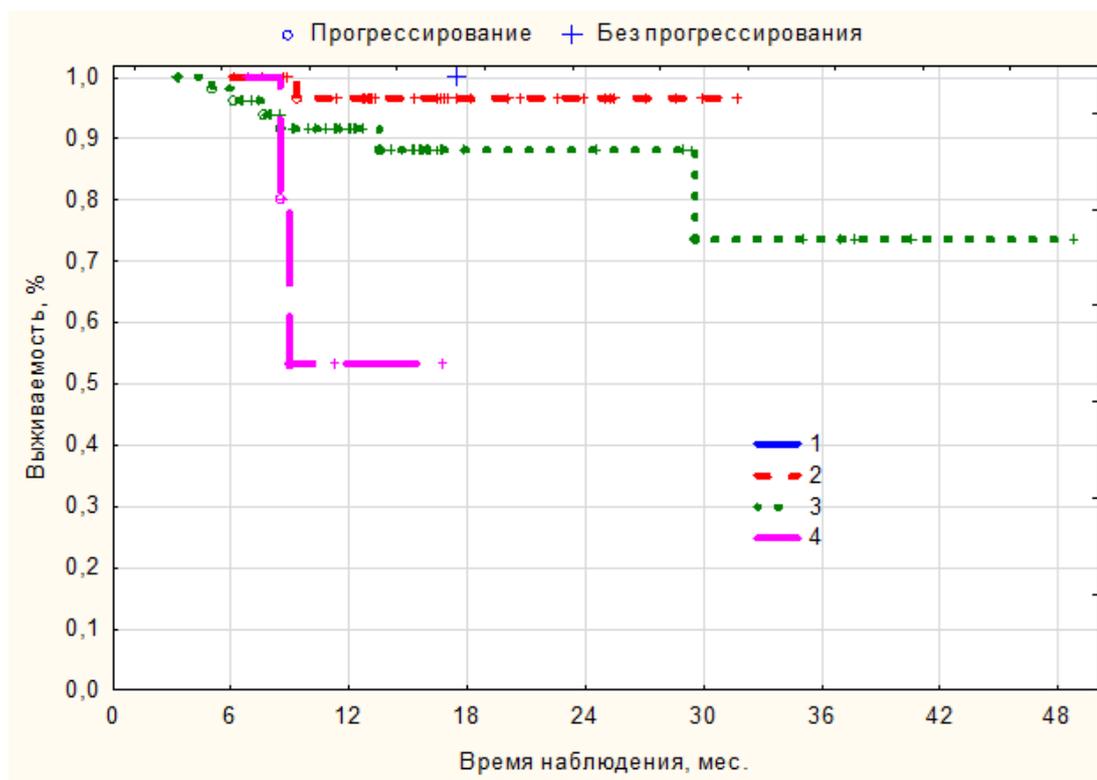


Рисунок 3.21 – Выживаемость без признаков прогрессирования в зависимости от количества проведенных курсов индукционной РВАХТ

Эти данные подтверждают сделанный ранее вывод о том, что при увеличении размеров и распространенности опухолевого процесса, увеличивается количество дополнительных источников артериального кровоснабжения и снижается перфузия химиопрепарата в опухолевом очаге. В связи с этим, при увеличении размера опухоли для достижения выраженного противоопухолевого эффекта требуется проведение большего числа курсов РВАХТ и обработка большего количества артериальных бассейнов.

По данным однофакторного регрессионного анализа по Коксу, клинический эффект после индукционной РВАХТ достоверно влиял на безрецидивную выживаемость пациентов. Так, 1 – летняя выживаемость без прогрессирования также была выше в группе пациентов, достигших ПР на этапе индукционной РВАХТ – $98,4 \pm 1,6\%$, тогда как у пациентов, достигших ЧР – $73,6 \pm 11,5\%$ – различие статистически достоверно – $p=0,00002$ (Рисунок 3.22).

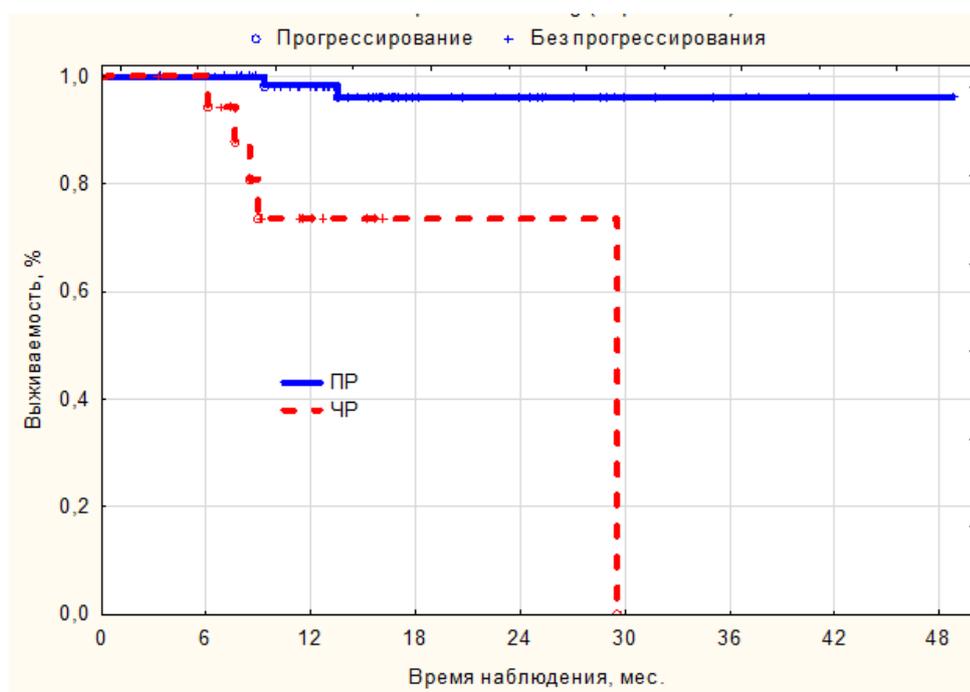


Рисунок 3.22 – Выживаемость без признаков прогрессирования в зависимости от клинического эффекта после индукционной РВАХТ

По данным нашего исследования, частота прогрессирования у пациентов, достигших ПР после индукционной РВАХТ составила 2,8% (2 пациента из 72х), а при достижении ЧР – 31,8% (7 больных из 22х) – различие статистически достоверно ($p < 0.05$).

При анализе отдельно группы пациентов консервативного лечения, частота прогрессии также напрямую зависела от достижения ПР на этапе индукционной РВАХТ. Так, у пациентов, достигших ПР на этапе индукционной РВАХТ, прогрессирование было выявлено в 4,6% (2 пациента из 44 х), тогда как при

достижении ЧР – 28.6% (4 пациента из 14) – различия статистически достоверны – $p < 0.05$ (Таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Частота прогрессирования в зависимости от клинического ответа первичной опухоли

	Все пациенты после индукционной РВАХТ		Консервативная группа после индукционной РВАХТ		Консервативная группа после ХЛТ	
	Частота прогрессии после всего лечения					
Число пациентов	98		62		62	
Клинический ответ						
	Абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР	2/72	2,8	2/44	4,6	3/54	5,6
ЧР	7/22	31,8	4/14	28,6	5/8	62,5
Стаб	2/4	50,0	2/4	50,0	–	–
Итого Прогрессирование	11	11,2	8/62	12,9	8/62	12,9

Так как лечебный патоморфоз является самым объективным прогностическим фактором, нами был произведен анализ частоты прогрессирования в зависимости от данного фактора. В группе пациентов, достигших по данным патоморфологического исследования удаленной опухоли, I – III степени патоморфоза, частота прогрессирования составила 11.1% (1 пациент), в то время как в группе пациентов с патоморфозом IV степени не было ни одного случая прогрессирования заболевания. Однако, различие не имело статистической достоверности – $p=0,265$ (Таблица 3.31).

Таблица 3.31 – Частота прогрессирования в зависимости от патоморфоза в первичной опухоли

Степень патоморфоза	Частота прогрессирования	
Число пациентов	34	
	абс.	%
1-3	1/9	11,1
4	0/25	0
Итого Прогрессирование	1/34	2,9

3.4 Осложнения РВАХТ

Всем пациента на фоне лечения проводился постоянный мониторинг общесоматического состояния, проведение лабораторных и инструментальных методов исследования в динамике.

При анализе побочных эффектов лечения было выявлено, что лишь у 25.3% (25 из 99) пациентов наблюдались явления лейкопении 3 – 4 степени, причем корреляции между количеством проведенных курсов РВАХТ и выраженностью лейкопении выявлено не было. Диарея 3 – 4 степени развивалась у 21.2% (21 из 99) пациентов. Нефротоксичность 1 -й степени выявлена у 3% (3) пациентов, 2 – й степени – только у 1% (1 – го) пациентов. Тошнота и рвота 3й степени были зарегистрированы лишь у 11% (11) пациентов (Таблицы 3.32–3.33).

Однако, при проведении регионарной внутриартериальной полихимиотерапии более выраженными являются такие специфические осложнения, которые связаны с местным воздействием на ткани цитостатического вещества в высокой концентрации, а также с манипуляцией в бассейне общей (ОСА) и внутренней сонной артерий (ВСА).

Таблица 3.32 – Токсичность после РВАХТ

Число пациентов		Число курсов								Всего	
		1		2		3		4			
		4		33		56		6		99	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Тошнота, рвота	0	4	100,0	1	3,0	0	0,0	0	0,0	5	5,1
	1	0	0,0	15	45,5	19	33,9	3	50,0	37	37,4
	2	0	0,0	15	45,5	29	51,8	2	33,3	46	46,5
	3	0	0,0	2	6,1	8	14,3	1	16,7	11	11,1
Лейкопения	0	3	75,0	1	3,0	3	5,4	0	0,0	7	7,1
	1	0	0,0	8	24,2	12	21,4	1	16,7	21	21,2
	2	0	0,0	17	51,5	26	46,4	3	50,0	46	46,5
	3	1	25,0	4	12,1	13	23,2	2	33,3	20	20,2
	4	0	0,0	3	9,1	2	3,6	0	0,0	5	5,1
Алопеция	0	4	100,0	1	3,0	0	0,0	0	0,0	5	5,1
	1	0	0,0	0	0,0	1	1,8	1	16,7	2	2,0
	2	0	0,0	11	33,3	16	28,6	2	33,3	29	29,3
	3	0	0,0	18	54,5	29	51,8	1	16,7	48	48,5
	4	0	0,0	3	9,1	10	17,9	2	33,3	15	15,2
Диарея	0	4	100,0	1	3,0	0	0,0	0	0,0	5	5,1
	1	0	0,0	20	60,6	30	53,6	4	66,7	54	54,5
	2	0	0,0	5	15,2	13	23,2	1	16,7	19	19,2
	3	0	0,0	5	15,2	11	19,6	1	16,7	17	17,2
	4	0	0,0	2	6,1	2	3,6	0	0,0	4	4,0
Нефротоксичность	0	4	100,0	33	100,0	52	92,9	6	100,0	95	96,0
	1	0	0,0	0	0,0	3	5,4	0	0,0	3	3,0
	2	0	0,0	0	0,0	1	1,8	0	0,0	1	1,0

Таблица 3.33 – Специфические осложнения РВАХТ

Число пациентов		Число курсов								Всего	
		1		2		3		4			
		4		33		56		6		99	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Мукозиты, дерматиты	0	3	75,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	3,0
	1	0	0,0	8	24,2	11	19,6	0	0,0	19	19,2
	2	0	0,0	16	48,5	27	48,2	4	66,7	47	47,5
	3	0	0,0	7	21,2	14	25,0	1	16,7	22	22,2
	4	1	25,0	2	6,1	4	7,1	1	16,7	8	8,1
Нейро – сосудистые осложнения	0	1	25,0	32	97,0	54	96,4	6	100,0	93	93,9
	ТИА	1	25,0	1	3,0	0	0,0	0	0,0	3	3,0
	Повреждения сосудов	1	25,0	0	0,0	1	1,8	0	0,0	1	1,0
	Нарушения зрения	1	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0
	Перифер парезы и плегии	0	0,0	0	0,0	1	1,8	0	0,0	1	1,0

Наиболее частым и характерным для регионарной химиотерапии осложнением были мукозиты и дерматиты в зоне, кровоснабжаемой артериальным бассейном, используемом для введения химиопрепарата. У 19.2% (19) пациентов выявлен мукозит 1й степени выраженности, у 47.5% (47) пациентов – 2 й степени, у 22.2% (22) пациентов – 3 й степени и у 8.1% (8) пациентов возникло выраженное повреждение местных тканей в зоне введения химиопрепарата – IV степени. Лишь у 3% (3 из 99) пациентов не было зарегистрировано явлений мукозита или дерматита.

На рисунке 3.23 представлено фото мукозита слизистой оболочки правой боковой поверхности языка IV степени после проведения 3 – х курсов РВАХТ доступом через правую язычную артерию.



Рисунок 3.23 – Мукозит слизистой оболочки правой боковой поверхности языка IV степени

На рисунке 3.24 представлено фото пациента с дерматитом кожи передней поверхности шеи III степени – после регионарного внутриартериального введения цисплатина и доцетаксела в бассейн правой лицевой артерии.



Рисунок 3.24 – Дерматит кожи передней поверхности шеи III степени

Одним из наиболее опасных местных осложнений является хондронекроз гортани. В наше исследование было включено 34 пациента с опухолью гортани и гортаноглотки, 1 – му пациенту провести РВАХТ не удалось из за возникшего технического осложнения. У остальных 33 – х пациентов была оценена местная токсичность после РВАХТ. Выявлено, что у 42.4% (14) пациентов были явления мукозита 3 – 4 степени. Причем у 9.0% (3 – х) пациентов отмечались явления хондронекроза гортани – всем 3м больным произведена санационная ларингэктомия и по результатам гистологического исследования выявлен патоморфоз IV степени (Рисунок 3.25).



Рисунок 3.25 – Хондронекроз гортани после РВАХТ

При анализе выраженности мукозита слизистой оболочки гортани в зависимости от количества проведенных курсов РВАХТ, прямой зависимости между данными факторами не выявлено. Так, мукозит 4й степени развивался у 18.2% больных как в группе, получавшей 1 -2 курса РВАХТ, так и в группе с проведением 3 -4 курсов РВАХТ (Рисунок 3.26).

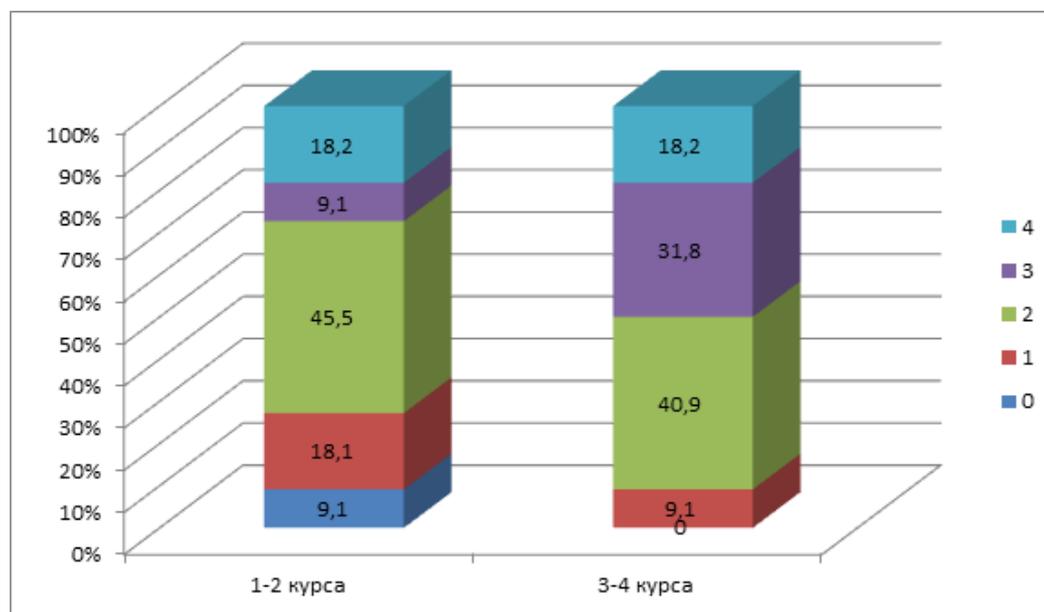


Рисунок 3.26 – Выраженность мукозита слизистой оболочки гортани в зависимости от количества проведенных курсов РВАХТ

Другим специфическим осложнением регионарной химиотерапии, связанным с методикой эндоваскулярного вмешательства на магистральных сосудах области головы и шеи, являются нейро – сосудистые осложнения, встречавшиеся в нашем исследовании у 6.0% (6) пациентов. У 3% (3 – х) пациентов развилась транзиторная ишемическая атака (ТИА) в каротидном бассейне после проведения эндоваскулярного вмешательства, еще у 1% (1) пациентов – явления пареза ветвей плечевого сплетения при введении химиопрепарата в бассейн щитошейного ствола – нижнюю щитовидную артерию. Всем пациенты получали в дальнейшем консервативную сосудистую и нейротропную терапию, на фоне которой отмечалось полное восстановление, без признаков неврологического дефицита (Рисунок 3.27).



Рисунок 3.27 – Ангиограмма с контрастированным щито – шейным стволом слева (красная стрелка)

У 1% (1 – го) пациента во время манипуляции в бассейне верхней щитовидной артерии возникла перфорация сосуда, была установлена имплантируемая спираль с целью гемостаза и пациента выведен из исследования ввиду отсутствия доступа для проведения дальнейшей регионарной химиотерапии (Рисунок 3.28).



Рисунок 3.28 – Состояние после эмболизации правой верхней щитовидной артерии по поводу перфорации (красная стрелка указывает на эмболизирующую спираль в проксимальном отделе правой верхней щитовидной артерии)

Еще у 1% (1 – го) пациента 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. Несмотря на регистрацию частичного ответа опухоли после проведения 1 – го курса лечения, больной был выведен из исследования и в дальнейшем анализе отдаленных результатов, помимо непосредственного клинического эффекта, не принимал (Рисунок 3.29).



А) Правая глазная артерия (красная стрелка)



Б) Правые передняя и задняя этмоидальные артерии (красные стрелки)

Рисунок 3.29 – Химиоинфузия в бассейн глазной артерии

Всего за период наблюдения 5 (5.1%) пациентов было исключено из исследования на этапе индукционной регионарной внутриартериальной полихимиотерапии - ввиду развившихся осложнений, преимущественно местного характера. Так же - 8 (8.1%) пациентам требовался перенос даты лечения на более поздние сроки, то есть не соблюдался ритм лечения, а также 18 (18.2%) пациентам требовалось проведение редукции дозы химиопрепаратов ввиду развившихся осложнений, что также влияло на график и схему проведенного лечения (Таблица 3.34).

Таблица 3.34 – Изменения в графике проведения РВАХТ

	Число курсов								Всего	
	1		2		3		4			
Число пациентов	4		33		56		6		99	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отмена лечения	4	100,0	1	3,0	–	–	–	–	5	5,1
Перенос даты	–	–	1	3,0	6	10,7	1	16,7	8	8,1
Редукция дозы	3	75,0	4	12,1	10	17,9	1	16,7	18	18,2

Таким образом, регионарная внутриартериальная химиотерапия имеет менее выраженный спектр системной токсичности, позволяя проводить радикальное консервативное лечение у соматически отягощенных больных. Однако, при проведении РВАХТ необходимо учитывать возможные местные осложнения и проводить ряд мер по их профилактике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение местно – распространенных формы рака органов головы и шеи является актуальным вопросом для специалистов, занимающихся данной нозологией. Несмотря на прогресс в диагностике и развитии системы профилактических осмотров, в 42% случаев диагноз устанавливается лишь на III – IV стадии заболевания [7, 16].

Современный подход к лечению данной группы пациентов подразумевает комбинированное и комплексное лечение – с включением нескольких синергирующих методов, применением широкого спектра противоопухолевых методик. Несмотря на это, показатель общей 5-летней выживаемости пациентов с местно – распространенными формами заболевания существенно не изменился и за последние 10 лет вырос с 54.7% до 65.9% [132].

Стандартом лечения для большинства локализаций злокачественных опухолей головы и шеи является либо хирургическое вмешательство на первом этапе с последующей адъювантной лучевой терапией, либо же различные варианты радикального химиолучевого лечения.

Применение хирургического вмешательства на первом этапе при большинстве локализаций опухоли приводит к выраженным эстетическим и функциональным нарушениям, таким как нарушение жевания, глотания, артикуляции и дыхания. Это является поводом для постоянного поиска альтернативных органосохранных методик лечения, позволяющих минимизировать травматизацию пациента.

Развитие химиолучевого лечения – в последовательном и конкурентном режиме – позволило добиться сопоставимых с хирургическим лечением показателей выживаемости. Однако, такое лечение имеет весьма высокий спектр токсичности, что сильно ограничивает его применение у пожилых и соматически ослабленных пациентов, составляющих основную когорту больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи.

Фармакологические резервы развития цитостатической противоопухолевой терапии, на сегодняшний день, практически исчерпаны. Для повышения эффективности применяемых в онкологической практике химиопрепаратов требуется существенное повышение толерантной дозы, что недопустимо ввиду развития тяжелых осложнений. Это привело исследователей к поиску путей повышения эффективности лечения не посредством увеличения дозы применяемого препарата, а при помощи повышения биодоступности лекарственной терапии.

Одним из таких подходов становится регионарная внутриартериальная химиотерапия. Современные возможности интервенционной радиологии позволяют проводить прецизионную диагностическую ангиографию с определением доминантных источников кровоснабжения опухоли с их последующей катетеризацией и введением цитостатического агента, что позволяет в разы повысить его биодоступность.

Особенно актуальна данная методика лечения при злокачественных опухолях головы и шеи с связи с тем, что в данной зоне имеются четкие ангиосомы, кровоснабжающие определенные области тканей и органы, что позволяет добиваться суперселективной регионарной перфузии химиопрепарата в капиллярной сети и тканях злокачественной опухоли [114].

Применение РВАХТ при злокачественных опухолях головы и шеи было начато еще в 60 – х годах прошлого столетия. Так, в 1972 году было представлено исследование J.Couture, в котором были проанализированы результаты внутриартериальной химиоинфузии метотрексата и 5 – фторурацила у пациентов раком слизистой оболочки полости рта сT2-T4. Частота объективного ответа после индукционной РВАХТ с применением этих препаратов составила 65%. Однако, у 20% пациентов отмечались такие осложнения, как миграция катетера, а также различного рода сосудисто – неврологические осложнения [55].

В дальнейшем, методика получила широкое развитие в качестве протокола RADPLAT, введенная коллективом автором Robbins et al.. Данный протокол

подразумевал селективное внутриартериальное введение высоких доз цисплатина – до 150 мг/м² на фоне лучевой терапии [139, 140].

Высокая эффективность данной схемы лечения была показана у пациентов с местно – распространенным раком гортани, позволив достигнуть уровня 5 – летней безрецидивной выживаемости 83,3% у пациентов с опухолями cT2 -T3 [29, 125]. Однако, ряд авторов сообщал о таком грозном осложнении, возникающем на фоне лечения, как хондронекроз гортани. Так, в исследовании Yokoуama et.al. сообщалось о 2– х случаях хондронекроза гортани среди 40 включенных в исследование пациентов – 5% пациентов [174].

В последующем, методика РВАХТ стала развиваться в виде регионарной полихимиотерапии. В исследовании T.Furusaka et.al. была продемонстрирована высокая эффективность индукционной РВАХТ с внутриартериальным введением доцетаксела и цисплатина и системной инфузией 5 фторурацила. При этом, спектр токсичности был представлен, преимущественно, местными воспалительными реакциями в зоне введения химиопрепаратов [65].

Целью нашего исследования являлось изучение эффективности данной методики у пациентов с местно – распространенными формами рака органов головы и шеи, а также определение спектра токсичности лечения.

Всего в исследование было 99 больных местно – распространенной формой рака органов головы и шеи. Среднее время наблюдения за больными составило 16,9±8,9 месяцев (от 3,3 до 48,8 месяцев, медиана 15,5 месяцев). У 13 (13.1%) пациентов была выявлена II стадия заболевания, у 40 (40,4%) пациентов – III стадия и у 46 (46,5%) пациентов – IV стадия заболевания.

У 34 (34.4%) был рак слизистой оболочки гортани и гортаноглотки, у 29 (29.3%) больных раком слизистой оболочки полости рта, у 21 (21.2%) пациента было зарегистрировано поражение слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух и у 15 (15.1%) пациентов рак ротоглотки.

В исследование были включены пациенты как с плоскоклеточным – 89 (89.9%) больных, так и с аденокистозным раком – 10 (10.1%). Однако, по данным однофакторного регрессионного анализа по Коксу, зависимости клинического

ответа от данного фактора не выявлено. Учитывая это, а также малую выборку пациентов с аденокистозным раком, в нашем исследовании не проводилось отдельной оценки этой категории пациентов.

1 из 99 пациентов был выведен из исследования на этапе индукционной РВАХТ ввиду развившейся перфорации верхней щитовидной артерии во время манипуляции в ней микрокатетером – химиотерапия данному больному не была проведена, вследствие чего эффективность индукционной РВАХТ оценивалась у 98 пациентов. Еще 4 пациента прошли индукционную РВАХТ и были исключены из исследования ввиду развившихся осложнений или отказа от лечения, поэтому окончательные результаты лечения были оценены лишь у 94 пациентов.

Все пациенты были разделены на 2 группы:

- Группа консервативного лечения – с проведением от 2 х до 4 х курсов индукционной РВАХТ и последующей радикальной лучевой или химиолучевой терапией – в зависимости распространенности первичного опухолевого очага, а также выраженности клинического ответа опухоли после индукционного этапа лечения.
- Группа хирургического лечения – с проведением 2 – 4 х курсов РВАХТ и последующим хирургическим вмешательством и послеоперационной лучевой / химиолучевой терапией – в зависимости от выраженности патоморфологического ответа в опухоли, а также других неблагоприятных морфологических признаков.

В нашем исследовании была продемонстрирована весьма высокая эффективность РВАХТ – частота объективного клинического ответа опухоли (ЧОО) после проведения 1 – 4 х курсов индукционной РВАХТ составила 95.9% для всех больных. При этом у 73.5% (72 х) пациентов развился полный клинический эффект, у 22.4% (22 х) больных – частичная регрессия опухоли, у 4.1% (4 х) пациентов стабилизация опухолевого процесса.

При анализе влияния размера опухоли на выраженность клинического ответа, выявлено что чаще всего достижение ПР на этапе РВАХТ возникало при

опухолях T2 – в 89,5% случаев (17 пациентов) и T3 – в 80,9% случаев (38 пациентов). Гораздо реже полная регрессия достигалась при опухолях, классифицируемых как T4 – в 51,5% случаев (17 пациентов) (различия статистически достоверны $p < 0.05$).

При дальнейшем анализе выраженности клинического ответа опухоли в зависимости от количества проведенных курсов лечения и числа обработанных источников артериального кровоснабжения опухоли, выявлена тенденция к снижению эффективности с увеличением количества курсов и обработанных артериальных бассейнов при РВАХТ для опухолей T2 и T3 – и обратная тенденция для опухолей T4.

Данное обстоятельство, вероятно, связано с тем что, в ряде случаев, при опухолях T2 и T3 происходила субъективная ложно – положительная оценка количества значимых для кровоснабжения опухоли артериальных источников. Соответственно, в ряде случаев происходило необоснованное увеличение количества обрабатываемых артериальных бассейнов и, соответственно, количества проводимых курсов лечения -с разделением дозы химиопрепарата по нескольким артериальным бассейнам и снижением перфузии опухолевого очага. В дальнейшем, с целью объективизации оценки артериального питания опухолевого очага, вероятно необходимо внедрение в рутинную практику более прецизионных методик оценки перфузии опухолевого очага, таких как плоскодетекторная компьютерная томография (ПДКТ). При опухолях же T4 обработка большего числа вероятных источников артериального питания опухоли приводило к повышению эффективности РВАХТ.

Выраженность клинического ответа опухоли на проведение индукционной РВАХТ также различалась в зависимости от локализации злокачественной опухоли. Чаще всего ПР развивалась у пациентов со злокачественной опухолью полости рта – 82,8% (24) пациентов, а также гортани и гортаноглотки – 81,8% (27) пациентов. У пациентов с опухолями ротоглотки и полости носа с придаточными пазухами ПР составляла 73,3% (11) пациентов и 47,6% (10) пациентов, соответственно.

Такая тенденция объясняется наличием при опухолях гортани и опухолях языка изолированного доминантного источника кровоснабжения, что позволяет добиваться адекватной перфузии химиопрепарата в опухолевой ткани и повышает эффективность лечения.

Что касается эффективности РВАХТ в отношении метастазов в регионарных шейных лимфатических узлах, ЧОО после РВАХТ составила 96.8%. Однако, лишь 35.5% (11) пациентов после индукционной РВАХТ зарегистрирована ПР метастазов в лимфатические узлы шеи, тогда как у 61.3% (19) больных отмечена ЧРи у 3.2% (1) пациентов – стабилизация. Эти данные говорят о гораздо меньшем влиянии РВАХТ на регионарные метастазы, в отличие от первичной опухоли.

В хирургическую группу было включено 32 пациента, еще 2м больным из консервативной группы ввиду наличия остаточной опухоли после индукционной РВАХТ была произведена расширенная биопсия. У всех 34 пациентов произведено определение лечебного патоморфоза – у 73,5% (25) пациентов выявлен полный лечебный патоморфоз. Это еще раз подтверждает высокую эффективность индукционной регионарной химиотерапии по описанной нами схеме.

Также была выявлена достоверная корреляция между клиническим и патоморфологическим эффектом – у пациентов, достигших после индукционной РВАХТ полной клинической регрессии, в 85,2% случаев (23 пациента) регистрировался патоморфоз IV степени, в то время как у больных, достигших лишь ЧР после РВАХТ, полный патоморфологический ответ достигался лишь в 28.6%.

Также лечебный патоморфоз являлся объективным фактором прогноза заболевания. Среди пациентов, достигших патоморфоза IV степени – не выявлено ни одного случая прогрессирования заболевания в течение 1го года наблюдения. Тогда как в группе пациентов, достигших I – III степени патоморфоза, частота прогрессирования составила 11.1% (1 пациент). Однако, различие не имело статистической достоверности – $p=0,265$

После окончания лечения, в группе пациентов консервативного лечения ($n=62$) – у 87.1% (54) больных зарегистрирована ПР, у 12.9% (8) больных ЧР. После индукционного этапа этот показатель составлял 71.0% и 22.6%, соответственно. Таким образом, проведение радикального курса химиолучевой терапии после РВАХТ позволяет увеличить частоту полных регрессий на 16.1%. Ни у одного больного не было отмечено стабилизации опухолевого процесса или прогрессирования заболевания после окончания радикального курса ХЛТ. (различие статистически достоверно – $p < 0.023$).

При оценки ПР у пациентов с различными локализациями опухоли была выделена группа пациентов только с местно – распространенными опухолями (сT3 – T4), исключив опухоли T2. В данной выборке наиболее часто ПР выявлялась у пациентов с опухолями гортани и гортаноглотки – 95.0% (19 больных) по сравнению с опухолями полости носа и придаточных пазух – 70.6% (12 пациентов). Эти данные еще раз подтверждают сделанный нами ранее вывод о значимости такого фактора, как наличие изолированного доминантного кровоснабжения опухолевого очага.

Что касается отдаленных результатов лечения, общая 1 – летняя выживаемость (ОВ) для всех 94 пациентов, прошедших полный объем лечения, составила $97,4 \pm 1,8\%$. Показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) для составил $91,6 \pm 3,1\%$ на 1– м году наблюдения и $89,6 \pm 3,5\%$.

Прямого сравнения показателей выживаемости между группами исследования не производилось – ввиду разнородности групп по локализации опухоли, а также по распространенности опухолевого процесса согласно классификации TNM.

При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу для выживаемости без прогрессирования получилась значимая (Хи-квадрат = 36,6, $p=0,0001$) модель, включающая 3 независимых фактора – распространение на соседние анатомические области (коррелирующее с распространенностью опухоли по сT), переход опухоли за среднюю линию и проведение большего числа курсов индукционной терапии – снижали ВБП.

Таким образом, выявлено что при увеличении числа курсов РВАХТ с 2х до 4х приводит к снижению уровня 1 – летней ВБП с $96,6 \pm 3,4\%$ до $53,3 \pm 24,8\%$ – данные статистически достоверны $p = 0.04$.

При распространении опухоли в пределах 1 го анатомического локуса, уровень 1 – летней ВБП составил $98,0 \pm 2,0\%$, тогда как при распространении на несколько анатомических зон этот показатель снижался до $81,9 \pm 6,8\%$ ($p = 0,055$).

При распространении опухоли за среднюю линию, 1 – летняя ВБП также достоверно снижалась с $97,1 \pm 2,0$ до $75,5 \pm 9,6$ ($p = 0.036$)

Данное обстоятельство связано с тем, что выход опухоли за пределы одной анатомической области (с распространением опухоли полости рта на ротоглотку или опухоли гортани на область гортано – или ротоглотки), а также переход опухолевого процесса за среднюю линию – всегда ассоциирован с появлением дополнительных источников артериального кровоснабжения, что приводит к снижению перфузии химиопрепарата в опухолевой ткани, опосредованно снижая эффективность лечения.

При анализе структуры рецидива за период наблюдения $16,8 \pm 8,9$ месяцев, всего у 9.6% (9) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания. Только у 1го (3.1%) пациента группы хирургического лечения развился локальный рецидив. В группе консервативного лечения прогрессирование заболевания выявлено у 12.9% (8 из 62 – х пациентов). Причем в 8,1% (5 пациентов) случаев прогрессирования характеризовалось локальным или локорегионарным рецидивом, в 4.8%% (3 пациента) случаев были выявлены отдаленные метастазы.

За время наблюдения 4.3% (4) пациентов погибли от проявлений заболевания – все из группы консервативного лечения

Анализ побочных эффектов и осложнений, возникших на фоне лечения, показал достаточно умеренную токсичность данного режима РВАХТ. Лишь у 25.3% (25 из 99) пациентов наблюдались явления лейкопении 3 – 4 степени, диарея 3 – 4 степени развивалась у 21.2% (21 из 99) пациентов. Нефротоксичность

1 -й степени выявлена у 3% (3) пациентов, 2 – й степени – только у 1% (1 – го) пациентов. Тошнота и рвота 3й степени были зарегистрированы лишь у 11%.

Данная статистика говорит о выраженном преимуществе регионарной химиотерапии по сравнению с аналогичным режимом системной ПХТ.

Однако, проведение РВАХТ связано с более высоким уровнем местных осложнений – связанных с воздействием на ткани цитостатического вещества в высокой концентрации, а также с манипуляцией в бассейне общей (ОСА) и внутренней сонной артерий (ВСА).

Чаще всего после индукционной РВАХТ по использованной нами схеме возникали мукозиты и дерматиты – в зоне, кровоснабжаемой артериальным бассейном, используемом для введения химиопрепарата. У 19.2% (19) пациентов выявлен мукозит 1й степени выраженности, у 47.5% (47) пациентов – 2 й степени, у 22.2% (22) пациентов – 3 й степени и у 8.1% (8) пациентов возникло выраженное повреждение местных тканей в зоне введения химиопрепарата – IV степени. Лишь у 3% (3 из 99) пациентов не было зарегистрировано явлений мукозита или дерматита.

Одним из наиболее опасных местных осложнений является хондронекроз гортани, отмечавшего у 9.0% (3 х пациентов) в нашем исследовании. Данное осложнение может быть связано как с обтурацией верхней гортанной артерии во время проведения РВАХТ и ишемическим повреждением, так и с воздействием цитостатического агента в высокой концентрации.

Еще одним специфическим осложнением РВАХТ являются нейро – сосудистые осложнения, возникшие у 6.0% (6) пациентов в нашем исследовании. У 3% (3 – х) пациентов развилась транзиторная ишемическая атака (ТИА) в каротидном бассейне после проведения эндоваскулярного вмешательства, еще у 1% (1) пациентов – явления пареза ветвей плечевого сплетения при введении химиопрепарата в бассейн щитошейного ствола – нижнюю щитовидную артерию. Однако, на фоне проведения консервативной сосудистой и нейротропной терапии – отмечалось полное восстановление, без признаков неврологического дефицита.

Таким образом, регионарная внутриартериальная химиотерапия имеет высокую эффективность, менее выраженный спектр токсичности по сравнению с аналогичными режимами системной ПХТ, что позволяет проводить радикальное консервативное лечение у соматически отягощенных больных. Однако, при проведении РВАХТ необходимо учитывать особенности факторов, влияющих на технику и, соответственно, эффективность процедуры регионарной перфузии химиопрепарата. А также учитывать возможные местные осложнения.

ВЫВОДЫ

1. Общая частота объективного ответа после индукционной РВАХТ составила 95.9 %, а частота развития полной клинической регрессии – 73.5 %. В хирургической группе – полный лечебный патоморфоз после РВАХТ наблюдался в 73.5 % случаев, что говорит о высокой эффективности данного режима лечения.

2. С увеличением размера и распространенности опухолевого очага, как правило, увеличивается количество кровоснабжающих его артериальных бассейнов - при этом снижается выраженность клинического ответа – за счет снижения перфузии химиопрепарата в опухолевой ткани – при обработке 1 го артериального бассейна ПР развивалась в 84.4 % случаев, 2 х бассейнов – 75.0 %, 3х бассейнов – 62.1 %.

3. Эффективность РВАХТ в отношении метастазов в лимфатических узлах шеи значительно ниже, чем в отношении первичного опухолевого очага – 35.5 % полных клинических регрессий против 73.5 %.

4. Включение РВАХТ в лечебный план позволяет увеличить эффективность консервативного лечения. Проведение радикальной ЛТ после РВАХТ позволяет повысить частоту полных клинических регрессий на 16.1%, частота развития ПР в группе ХЛТ составила 87.1%.

5. Достижение полной клинической регрессии на этапе РВАХТ достоверно позволяет рассчитывать на эрадикацию первичной опухоли – у пациентов, достигших ПР на этапе индукционной РВАХТ, прогрессирование было выявлено в 4.6 % случаев, тогда как при достижении ЧР – 28.6 % случаев.

6. Проведение химиотерапии в виде регионарной селективной перфузии позволяет в значительной степени снизить системные токсические проявления. Так, лишь у 25.3 % пациентов наблюдались явления лейкопении 3 – 4 степени. Нефротоксичность 1 -й степени выявлена у 3 % пациентов, 2 – й степени – только у 1 % (1 – го) пациентов. Тошнота и рвота 3й степени были зарегистрированы лишь у 11 % пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) при ангиографическом исследовании может позволить более объективно оценивать кровоснабжение опухоли и проводить более эффективное лечение за счет достижения оптимального уровня перфузии химиопрепарата в опухолевой ткани.

2. Наличие изолированного кровоснабжения одной анатомической области (гортани, языка) является благоприятным фактором достижения высокой эффективности РВАХТ.

3. Факторами, снижающими эффективность РВАХТ, являются:
- опухоли T4 согласно классификации TNM
 - распространение опухоли за среднюю линию
 - наличие контралатеральных метастазов cN2c или метастазов cN3 согласно классификации TNM – в связи с низкой общей эффективностью в отношении метастазов в регионарных лимфатических узлах.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАХТ – внутриартериальная химиотерапия
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- ВСА – внутренняя сонная артерия
- Гр – Грей
- ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
- ЗНО – злокачественное новообразование
- ЛТ – лучевая терапия
- МРТ – магнитно резонансная томография
- НСА – наружная сонная артерия
- ОВ – общая выживаемость
- ОСА – общая сонная артерия
- ПДКТ – плоскодетекторная компьютерная томография
- ПР – полная регрессия
- ПХТ – полихимиотерапия
- РВАХТ – регионарная внутриартериальная химиотерапия
- РКТ – рентген компьютерная томография
- РОД – разовая очаговая доза
- СОД – суммарная очаговая доза
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХЛТ – химиолучевая терапия
- ХТ – химиотерапия
- ЧОО – частота объективного ответа
- ЧР – частичная регрессия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айдарбекова, А.А. Эффективность хирургических вмешательств при лечении регионарных метастазов у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / А.А. Айдарбекова, В.Л. Любаев // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 2. – С.11-15.
2. Алиева, С.Б. Варианты и результаты химиолучевой терапии больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки / С.Б. Алиева [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 32-38.
3. Алиева, С.Б. Интенсивность и эффективность химиолучевой терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака глотки и полости рта / С.Б. Алиева [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2013. – Т. 24, № 2. – С. 27-32.
4. Вартамян, А.А. Молекулярные механизмы действия препаратов платины / А.А. Вартамян, М.В. Огородникова // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 12.
5. Водяник, В.В. Опыт клинического использования компьютерной системы планирования облучения HELAX-TMS / В.В. Водяник [и др.] // Материалы III съезд онкологов и радиологов СНГ (25–28 мая 2004). – Минск, 2004. – С. 331.
6. 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.
7. Злокачественные новообразования в России в 2015 году: (заболеваемость и смертность) / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – фил. ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, 2017. – 249 с.

8. Зорина, О.А. Повышение эффективности лечения хронического и агрессивного пародонтита / О.А. Зорина [и др.] // Пульс. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 13-14.
9. Кулинчик, Т.В. Цисплатин: история открытия противоопухолевой активности / Т.В. Кулинчик // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2013. № 1(11). – С. 87-90.
10. Лушников, Е.Ф. Лечебный патоморфоз злокачественных новообразований человека / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба, 2016. – 272 с.
11. Микрофлора полости рта: норма и патология: лекции для студентов стоматол. фак.: учеб. пособие / Е.Г. Зеленова [и др.]; науч. ред. А.Н. Маянский; М-во здравоохранения Рос. Федерации, Нижегород. гос. мед. акад. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2004 (Тип. Вектор-ТиС). – 157 с.
12. Мудунов, А.М. Сравнительная оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: автореферат кандидата медицинских наук: 14.00.14. – Москва, 2002. – 25 с.
13. Овчаренко, Е.Н. Изменение микробиоценоза ротовой жидкости под воздействием кобальтохромовых и никелехромовых сплавов ортопедических конструкций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е.Н. Овчаренко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 1 (45). – С. 39-41.
14. 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.
15. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи руководств / А.И. Пачес. – 5е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2013. – 478 с.
16. Процык, В.С. Внутриаартериальная трансстемпоральная химиотерапия в комплексном лечении рака дна полости рта и языка. Новый методический

подход / В.С. Процык [и др.] // Клиническая онкология. – 2012. – № 6 (2). – С. 119-122.

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

18. Руденко, С.А. Многолепестковый коллиматор / С.А. Руденко, Т.Г. Ратнер // Материалы III съезд онкологов и радиологов СНГ (25–28 мая 2004). – Минск, 2004. – С. 349.

19. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Е. В. Артамонова, П.П. Архири, И.С. Базин [и др.]; под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – 4-е изд., расш. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2018. – 686 с.

20. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году/ под редакцией А.Д. Каприна [и др.]; М-во здравоохранения Рос. Федерации. Рос. Центр информ. технологий и эпидемиол. исслед. в обл. онкологии, Научно-исследовательский онкологический ин-т им. П.А. Герцена; под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. – М.: [б. и.], 2020. – 237 с.

21. Тамарова, Э.Р. Особенности микрофлоры полости рта у больных пародонтитом / Э.Р. Тамарова, А.Р. Мавзютов // Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. – 2013. – № 3. – С. 12.

22. Ткачев, С.И. Современные тенденции в развитии лучевой терапии злокачественных новообразований / С.И. Ткачев // III съезд онкологов и радиологов СНГ (25–28 мая 2004). – Минск, 2004. – С. 353-354.

23. Тюлядин, С.А. Таксаны новые противоопухолевые препараты растительного происхождения с уникальным механизмом действия / С.А. Тюлядин, А.М. Гарин, В.А. Горбунова // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 1993. – № 4-S. – С. 96-101.

24. Чойнзонов, Е.Л. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки / Е.Л. Чойнзонов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 83-87.

25. 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.

26. Adelstein, D. J. A phase III comparison of standard radiation therapy (RT) versus RT plus concurrent cisplatin (DDP) versus split-course RT plus concurrent DDP and 5-fluorouracil (5FU) in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer (SCHNC). An intergroup study / D.J. Adelstein [et al.] // Proc. ASCO. – 2000. – Vol. 19. – P. 411a.

27. Aguiar, Jr P.N. Definitive chemoradiotherapy for squamous head and neck cancer: cisplatin versus carboplatin? A meta-analysis / Jr P.N. Aguiar [et al.] // Future Oncology. – 2016. – Vol. 12, № 23. – P. 2755-2764.

28. 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, № 1. – P. 1-8

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

30. Allen-Mersh, T.G. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases / T.G. Allen-Mersh [et al.] // The Lancet. – 1994. – Vol. 344, № 8932. – P. 1255-1260.

31. Alterio, D. Feasibility of concurrent chemoradiotherapy with high-dose cisplatin after induction TPF chemotherapy in head and neck cancer: a critical review of the literature and the experience of the European Institute of Oncology / D. Alterio [et al.] // Medical Oncology. – 2017. – Vol. 34, № 5. – P. 86.

32. Baghi, M. Usefulness of MRI volumetric evaluation in patients with squamous cell cancer of the head and neck treated with neoadjuvant chemotherapy / M. Baghi [et al.] // Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck. – 2007. – Vol. 29, № 2. – P. 104-108.

33. Bahadur, S. Results of radiotherapy with, or without, salvage surgery versus combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx / S. Bahadur [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* – 2012. – Vol. 116, № 1. – P. 29-32.
34. Belka, C. Biological basis of combined radio-and chemotherapy / C. Belka [et al.] // *Multimodal Concepts for Integration of cytotoxic drugs* / Ed. L.W. Brady [et al.]. – Heidelberg: Springer, 2006. – P. 3-17.
35. Bernier, J. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (# 22931) and RTOG (# 9501) / J. Bernier [et al.] // *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck.* – 2005. – Vol. 27, № 10. – P. 843-850.
36. Berrett, A. Value of angiography in the management of tumors of the head and neck / A. Berrett // *Radiology.* – 1965. – Vol. 84, № 6. – P. 1052-1058.
37. Bhide, S. Results of intensity modulated radiotherapy (IMRT) in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a dose escalation study / S. Bhide [et al.] // *Radiotherapy and Oncology.* – 2007. – Vol. 82. – P. S74-S75.
38. Bocci, G. Comparative pharmacokinetic analysis of 5-fluorouracil and its major metabolite 5-fluoro-5, 6-dihydrouracil after conventional and reduced test dose in cancer patients / G. Bocci [et al.] // *Clinical cancer research.* – 2000. – Vol. 6, № 8. – P. 3032-3037.
39. Bourhis, J. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis / J. Bourhis [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 843-854.
40. Bourhis, J. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional GORTEC trial / J. Bourhis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2873-2878.
41. Brezar, S. K. Synergistic effect of cisplatin chemotherapy combined with fractionated radiotherapy regimen in HPV-positive and HPV-negative experimental pharyngeal squamous cell carcinoma / S. K. Brezar [et al.] // *Scientific reports.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1-9.

42. Brockstein, B.E. Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer [Electronic resource] / B.E. Brockstein, M.D. Vokes. – Mode of access: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-and-recurrent-head-and-neck-cancer>.

43. Cancer Staging Manual [Electronic resource] // American Joint Committee on Cancer. – 2021. – Mode of access: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/default.aspx>.

44. Carvalho, A.L. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database / A.L. Carvalho [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 114. – P. 806-816.

45. Chang, A.E. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases / A.E Chang. [et al.] // *Annals of surgery*. – 1987. – Vol. 206, № 6. – P. 685-693.

46. Chang, C.P. 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 [et al.] // *Cancer epidemiology*. – 2019. – Vol. 63. – P. 101615.

47. Chang, W.M. AKR1C1 controls cisplatin-resistance in head and neck squamous cell carcinoma through cross-talk with the STAT1/3 signaling pathway / W.M. Chang [et al.] // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 1-14.

48. Chao, C.K. Superior Functional outcome with IMRT in locally advanced nasopharyngeal carcinoma / C.K. Chao, M. Cengiz, C.A. Peres // *ASCO*. – San-Francisco, CA., 2001. – Vol. 20, № 1.

49. Chen, C.C. Lymph node ratio as a prognostic factor in head and neck cancer patients / C.C. Chen, J.C. Lin, K.W. Chen // *Radiation Oncology*. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 1-6.

50. Chen, Y.F. Transarterial embolization for control of bleeding in patients with head and neck cancer / Y.F. Chen [et al.] // *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. – 2010. – Vol. 142, № 1. – P. 90-94.
51. Chin, R.K. Salvage Re-irradiation using Intensity-modulated Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck / R.K. Chin, M. E. Daly, P.G. Maxim // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72(1). – P. 420.
52. Clarke, S.J. Clinical pharmacokinetics of docetaxel / S.J. Clarke, L.P. Rivory // *Clinical pharmacokinetics*. – 1999. – Vol. 36, № 2. – P. 99-114.
53. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Electronic resource] / U.S. Department of Health and Human Services. – 2017. – 155 p. – Mode of access:
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
54. Cooper, J.S. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck / J.S. Cooper [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350, № 19. – P. 1937-1944.
55. Couture, J. Intra-arterial infusion—an adjuvant to the treatment of oral carcinoma / J. Couture, L. Deschênes // *Cancer*. – 1972. – Vol. 29, № 6. – P. 1632-1636.
56. Dai, Y.L. State of the art MRI in head and neck cancer / Y.L. Dai, A.D. King // *Clinical radiology*. – 2018. – Vol. 73, № 1. – P. 45-59.
57. Decker, D.A. Adjuvant chemotherapy with high dose bolus cis-diamminodichloroplatinum II (CDD) and 120 hour infusion 5-fluorouracil (5-FU) in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck / D.A. Decker [et al.] // *Proc Am Soc Clin Oncol*. – 1982. – Vol. 1. – P. 195.
58. Denaro, N. Follow-up in head and neck cancer: do more does it mean do better? A systematic review and our proposal based on our experience / N.Denaro, M.C. Merlano, E. G. Russi // *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 287-297.
59. Denaro, N. Follow-up in head and neck cancer: do more does it mean do better? A systematic review and our proposal based on our experience / N. Denaro, M.

C. Merlano, E. G. Russi // *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 287-297.

60. Denis, F. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: Comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC and NCL-CTC scoring systems / F. Denis [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 55. – P. 93-98.

61. Eisbruch, A. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer / A. Eisbruch [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 1999. – Vol. 45, № 3. – P. 577-587.

62. Fernandes, Q. Role of Epstein–Barr virus in the pathogenesis of head and neck cancers and its potential as an immunotherapeutic target / Q. Fernandes [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2018. – Vol. 8. – P. 257.

63. Ferrari, D. The slippery role of induction chemotherapy in head and neck cancer: myth and reality / D. Ferrari [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 7.

64. Furusaka, T. Efficacy of multidrug superselective intra-arterial chemotherapy (docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil) using the Seldinger technique for tongue cancer / T. Furusaka [et al.] // *Acta oto-laryngologica*. – 2012. – Vol. 132, № 10. – P. 1108-1114.

65. Furusaka, T. Efficacy of multidrug superselective intra-arterial chemotherapy (docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil) using the Seldinger technique for tongue cancer / T. Furusaka [et al.] // *Acta oto-laryngologica*. – 2012. – Vol. 132, № 10. – P. 1108-1114.

66. Furusaka, T. Superselective intra-arterial chemoradiation therapy for functional laryngeal preservation in advanced squamous cell carcinoma of the glottic larynx / T. Furusaka [et al.] // *Acta oto-laryngologica*. – 2013. – Vol. 133, № 6. – P. 633-640.

67. Fuwa, N. A combination therapy of continuous superselective intraarterial carboplatin infusion and radiation therapy for locally advanced head and neck carcinoma: a phase I study / N. Fuwa [et al.] // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 2000. – Vol. 89, № 10. – P. 2099-2105.
68. Fuwa, N. Intra-arterial chemoradiotherapy for locally advanced oral cavity cancer: analysis of therapeutic results in 134 cases / N. Fuwa [et al.] // *British journal of cancer*. – 2008. – Vol. 98, № 6. – P. 1039-1045.
69. Galvin, J.M. Intensity modulating and other radiation therapy devices for dose painting / J.M. Galvin, W. De Neve // *Journal of clinical oncology*. – 2007. – Vol. 25, № 8. – P. 924-930.
70. Ghi, M.G. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II–III trial / M.G. Ghi [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28, № 9. – P. 2206-2212.
71. Ghosh, G. Toxicity profile of IMRT vs. 3D-CRT in head and neck cancer: A retrospective study / G. Ghosh, R. Tallari, A. Malviya // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. – 2016. – Vol. 10, № 9. – P. XC01.
72. Ghosh, S. Concurrent chemoradiation with weekly cisplatin for the treatment of head and neck cancers: an institutional study on acute toxicity and response to treatment / S. Ghosh [et al.] // *Asian Pacific journal of cancer prevention*. – 2015. – Vol. 16, № 16. – P. 7331-7335.
73. GLOBCAN 2012 [Electronic resource] // IARC. – 2020. – Mode of access: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
74. Gollin, F.F. Combined therapy in advanced head and neck cancer: a randomized study / F.F. Gollin [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 1972. – Vol. 114, № 1. – P. 83-88.
75. Gouyette, A. Pharmacokinetics of intra-arterial and intravenous cisplatin in head and neck cancer patients / A. Gouyette [et al.] // *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. – 1986. – Vol. 22, № 3. – P. 257-263.

76. Grandis, J.R. Head and neck cancer: meeting summary and research opportunities / J.R. Grandis, J.A. Pietenpol, J.S. Greenberger // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, № 21. – P. 8126-8129.
77. Grau, J.J. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients / J.J. Grau, M. Caballero, E. Verger // *Acta Otolaryngol.* – 2009. – Vol. 129(11). – P. 1294-1299.
78. Gregoire, V. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma / V. Gregoire [et al.] // *Oncologist.* – 2007. – Vol. 12. – P. 555-564.
79. Grégoire, V. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / V. Grégoire [et al.] // *Annals of oncology.* – 2010. – Vol. 21. – P. v184-v186.
80. Grégoire, V. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / V. Grégoire [et al.] // *Annals of oncology.* – 2010. – Vol. 21. – P. v184-v186.
81. Grem, J.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of 5-fluorouracil given as a one-hour intravenous infusion / J.L. Grem [et al.] // *Cancer chemotherapy and pharmacology.* – 2001. – Vol. 47, № 2. – P. 117-125.
82. Gutiontov, S.I. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck surgeons / S.I. Gutiontov [et al.] // *Head & neck.* – 2016. – Vol. 38, № S1. – P. E2368-E2373.
83. Hattori, T. Superselective continuous intra-arterial infusion therapy via superficial temporal artery for head and neck tumors / T. Hattori [et al.] // *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi. Nippon Acta Radiologica.* – 1985. – Vol. 45, № 7. – P. 1056-1058/
84. Higuchi, K. Evaluating dose of cisplatin responsible for causing nephrotoxicity / K. Higuchi, T. Yanagawa // *Plos one.* – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. e0215757.
85. Hodapp, N. The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT) / N. Hodapp //

Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft. – 2012. – Vol. 188, № 1. – P. 97-99.

86. Hohn, D.C. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group trial / D.C. Hohn [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1989. – Vol. 7, № 11. – P. 1646-1654.

87. Holsinger, F.C. Clinicopathologic predictors of distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma / F.C. Holsinger [et al.] // *Abstracts from 5th Int Conf on Head Neck Cancer*. – San Francisco, 2000. – Abstr. 120.

88. Homma, A. Intra-arterial chemoradiotherapy for head and neck cancer / A. Homma [et al.] // *Japanese journal of clinical oncology*. – 2016. – Vol. 46, № 1. – P. 4-12.

89. Horiot, J.C. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial / J.C. Horiot [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 1997. – Vol. 44, № 2. – P. 111-121.

90. Houseman, N. D. The angiosomes of the head and neck: anatomic study and clinical applications / N. D. Houseman [et al.] // *Plastic and reconstructive surgery*. – 2000. – Vol. 105, № 7. – P. 2287-2313.

91. Ikeda, K. Pharmacokinetics of cisplatin in combined cisplatin and 5-fluorouracil therapy: a comparative study of three different schedules of cisplatin administration / K. Ikeda [et al.] // *Japanese journal of clinical oncology*. – 1998. – Vol. 28, № 3. – P. 168-175.

92. Iqbal, M.S. Primary Concurrent Chemoradiation in Head and Neck Cancers with Weekly Cisplatin Chemotherapy: Analysis of Compliance, Toxicity and Survival / M.S. Iqbal [et al.] // *International archives of otorhinolaryngology*. – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 171-177.

93. Jäckel, M.C. Distant metastasis of squamous epithelial carcinomas of the upper aerodigestive tract. The effect of clinical tumor parameters and course of illness / M.C. Jäckel, H. Rausch // *Hno*. – 1999. – Vol. 47, № 1. – P. 38-44.

94. Jaulerry, C. Results of radiation therapy in carcinoma of the base of the tongue / C. Jaulerry [et al.] // *Cancer*. – 1991. – Vol. 67. – P. 1532.
95. Jeremic, B. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial / B. Jeremic [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 1997. – Vol. 43, № 1. – P. 29-37.
96. Jethwa, A.R. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer / A.R. Jethwa, S.S. Khariwala // *Cancer and Metastasis Reviews*. – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 411-423.
97. Kabolizadeh, P. The role of cetuximab in the management of head and neck cancers / P. Kabolizadeh [et al.] // *Expert opinion on biological therapy*. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 517-528.
98. Kenmotsu, H. Pharmacokinetics, dynamics and toxicity of docetaxel: why the Japanese dose differs from the Western dose / H. Kenmotsu, Y. Tanigawara // *Cancer science*. – 2015. – Vol. 106, № 5. – P. 497-504.
99. Kim, J.H. Treatment outcomes of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced sinonasal squamous cell carcinoma: a single-institution study / J.H. Kim [et al.] // *Acta oto-laryngologica*. – 2015. – Vol. 135, № 11. – P. 1189-1195.
100. Ko, E.C. Toxicity profile and clinical outcomes in locally advanced head and neck cancer patients treated with induction chemotherapy prior to concurrent chemoradiation / E.C. Ko [et al.] // *Oncology reports*. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 467-474.
101. Kovács, A.F. Chemoembolization of oral and oropharyngeal cancer using a high-dose cisplatin crystal suspension and degradable starch microspheres / A.F. Kovács, B. Turowski // *Oral oncology*. – 2002. – Vol. 38, № 1. – P. 87-95.
102. Kovacs, A.F. Intra-arterial chemotherapy and chemoembolization in head and neck cancer: Establishment as a neoadjuvant routine method / A.F. Kovacs // *Cancer Ther*. – 2003. – Vol. 1. – P. 1-9.

103. Lau, A. Systemic Therapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma- A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Lau, W.F. Yang, K.Y. Li // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2020. – Vol. 153. – P. 102984.

104. Layland, M. K. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+ / M.K. Layland, D.G. Sessions, J. Lenox // *The Laryngoscope.* – 2005. – Vol. 115, № 4. – P. 629-639.

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

106. Liu, Y.H. Platelet-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte ratios: predictive factors of response and toxicity for docetaxel-combined induction chemotherapy in advanced head and neck cancers / Y.H. Liu, Y.S. Lin // *Journal of the Chinese Medical Association.* – 2019. – Vol. 82, № 11. – P. 849-855.

107. Lorch, J.H. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial / J.H. Lorch [et al.] // *The lancet oncology.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 153-159.

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

109. Mandel, M.A. Use of angiography in outlining solitary solid tumors of the head and neck / M.A. Mandel, C.L. Kiehn, G.F. Sykora // *Plastic and reconstructive surgery.* – 1973. – Vol. 52, № 1. – P. 61-65.

110. Martinez-Trufero, J. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with squamous head and neck cancer with locoregional and/or metastatic relapse after previous platinum-based treatment: final results of Spanish Head and Neck Cancer Group / J. Martinez-Trufero, D. Isla, J.C. Adansa // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27 (15 Suppl). – P. 312.

111. Medellin, H. Angiography in neoplasms of the head and neck / H. Medellin, S. Wallace // *Radiol Clin North Am.* – 1970. – Vol. 8(3). – P. 307-321.
112. Mehanna, H. De-escalation after DE-ESCALATE and RTOG 1016: a head and neck cancer intergroup framework for future de-escalation studies / H. Mehanna [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2020. – Vol. 38, № 22. – P. 2552-2557.
113. Milecki, P. The efficacy of combined treatment (Conformal radiotherapy + Concurrent Chemoradiotherapy) / P. Milecki [et al.] // *3rd World Congress of International Federation of Head and Neck. Oncologic Societies.* – Prague, Czech Republic. 2006. – P. 124.
114. Mitchell, E.L. The angiosome concept applied to arteriovenous malformations of the head and neck / E.L. Mitchell [et al.] // *Plastic and reconstructive surgery.* – 2001. – Vol. 107, № 3. – P. 633-646.
115. Mok, G. Outcomes of intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy for hypopharyngeal cancer / G. Mok [et al.] // *Head and Neck.* – 2015. – Vol. 37. – P. 655-661.
116. Moses, B.L. Comparison of intra-arterial and intravenous infusion of cisplatin for head and neck squamous cell carcinoma in a modified rat model / B.L. Moses [et al.] // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* – 1993. – Vol. 119, № 6. – P. 612-617.
117. Münter, M.W. Changes in salivary gland function after radiotherapy of head and neck tumors measured by quantitative pertechnetate scintigraphy: comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiation therapy with and without Amifostine / M.W. Münter [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* – 2007. – Vol. 67, № 3. – P. 651-659.
118. Mydlarz, W. The role of surgery for HPV-associated head and neck cancer / W. Mydlarz, J. Chan, J. Richmon // *Oral Oncology.* – 2015. – Vol. 51. – P. 305-313.
119. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers V.1.2015 [Electronic resource] // National Comprehensive Cancer Network. – 2020. – Mode of access: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.

120. Nichols, A.C. Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs. trans-oral surgery (ORATOR2): study protocol for a randomized phase II trial / A.C. Nichols [et al.] // *BMC Cancer*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1-13.
121. Nomura, K. Intra-arterial cisplatin with concomitant radiation for advanced hypopharyngeal cancer / K. Nomura [et al.] // *Laryngoscope* – 2013. – Vol. 123. – P. 916-922.
122. Oberson, R. Superselective angiography of the face and neck / R. Oberson [et al.] // *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. – 1972. – Vol. 103, № 28. – P. 992-999.
123. Ohuchi, Y. Transfemoral approach using a 3.5-French catheter system for use in transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: technical assessment / Y. Ohuchi [et al.] // *Hepato-gastroenterology*. – 2011. – Vol. 58, № 107-108. – P. 916-921.
124. Olmi, P. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: Conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy – a multicenter randomized trial / P. Olmi [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 55. – P. 78-92.
125. Ono, T. 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 [et al.] // *Laryngoscope investigative otolaryngology*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 55-65.
126. Pignon, J.P. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients / J.P. Pignon [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 4-14.
127. Posner, M.R. Evolving strategies combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer / M. R. Posner // *Oncologist*. – 2007. – Vol. 12. – P. 967-977.
128. Posner, M.R. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck: evolution of the sequential treatment approach / M.R.

Posner [et al.] // *Seminars in oncology*. – WB Saunders, 2004. – Vol. 31, № 6. – P. 778-785.

129. Powinsky, E.K. The pharmacology of taxol. Selected abstracts from the second National Cancer Institute workshop on taxol and taxus / E.K. Powinsky. – Alexandria, USA, 1992. – P. 13-15.

130. Prabhu, R.S. Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: Implications for adjuvant therapy / R.S. Prabhu [et al.] // *Head & Neck*. – 2015. – Vol. 37. – P. 777-782.

131. Psyrri, A. 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. Psyrri [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28, № 9. – P. 2213-2218.

132. Pulte D. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis / D. Pulte, H. Brenner // *The oncologist*. – 2010. – Vol. 15, № 9. – P. 994-1001.

133. Rapidis, A. Docetaxel in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck / A. Rapidis [et al.] // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2008. – Vol. 4, № 5. – P. 865-886.

134. Rasch, C.R.N. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial / C.R.N. Rasch [et al.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, № 9. – P. 2159-2165.

135. Remmert, S. Lymph node metastasis in head-neck tumors / S. Remmert [et al.] // *Laryngo-rhino-otologie*. – 2001. – Vol. 80, № 1. – P. 27-35.

136. Rettig, E.M. Epidemiology of head and neck cancer / E.M. Rettig, G. D'Souza // *Surgical Oncology Clinics*. – 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 379-396.

137. Richard, J.M. Intra-arterial methotrexate chemotherapy and telecobalt therapy in cancer of the oral cavity and oropharynx / J.M. Richard [et al.] // *Cancer*. – 1974. – Vol. 34, № 3. – P. 491-496.

138. Rivera, F. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial / F. Rivera [et al.] // Expert review of anticancer therapy. – 2009. – Vol. 9, № 10. – P. 1421-1428.
139. Robbins, K.T. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer / K.T. Robbins [et al.] // The American journal of surgery. – 1994. – Vol. 168, № 5. – P. 419-422.
140. Robbins, K.T. Efficacy of targeted chemoradiation and planned selective neck dissection to control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer / K.T. Robbins [et al.] // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 1999. – Vol. 125, № 6. – P. 670-675.
141. Rohde, S. Clinical and histopathological results after local chemoembolization of oral and oropharyngeal carcinoma – comparison with intra-arterial chemoperfusion in Germany / S. Rohde [et al.] // RoFo. – 2006. – Vol. 178. – P. 978-986.
142. Russell, E.J. Functional angiography of the head and neck / E.J. Russell // American Journal of Neuroradiology. – 1986. – Vol. 7, № 5. – P. 927-936.
143. Rwigema, J.C. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously-irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience / Rwigema J.C. [et al.] // Am. J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 33(3). – P. 286-293.
144. Sanders, I.W. Sequential TPF chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer—a retrospective analysis of toxicity and outcomes / I.W. Sanders [et al.] // Scottish medical journal. – 2014. – Vol. 59, № 1. – P. 50-55.
145. Sanli, Y. Update 2018: 18F-FDG PET/CT and PET/MRI in head and neck cancer / Y. Sanli [et al.] // Clinical nuclear medicine. – 2018. – Vol. 43, № 12. – P. e439-e452.
146. Schiff, P.B. Oromotion of microtubule assembly in vitro by taxol / P.B. Schiff, J. Fant, S.B. Horwitz // Nature. – 1979. – Vol. 22. – P. 665-667.

147. Schrijvers, D. Taxanes in the treatment of head and neck cancer / D. Schrijvers, J.B. Vermorken // *Current opinion in oncology*. – 2005. – Vol. 17, № 3. – P. 218-224.

148. Seeburg, D.P. Imaging of patients with head and neck cancer: from staging to surveillance / D.P. Seeburg, A.H. Baer, N. Aygun. // *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*. – 2018. – Vol. 30, № 4. – P. 421-433.

149. Sileni, V.C. Pharmacokinetics and tumor concentration of intraarterial and intravenous cisplatin in patients with head and neck squamous cancer / V.C. Sileni [et al.] // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 1992. – Vol. 30, № 3. – P. 221-225.

150. Song, Q. Cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and Meta-analysis / Q. Song, X. Li, B. Li // *Lin Chuang er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi*= *Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 67-75.

151. Sonis, S.T. Efficacy of palifermin (keratinocyte growth factor-1) in the amelioration of oral mucositis / S.T. Sonis // *Core evidence*. – 2009. – Vol. 4. – P. 199-205.

152. Spence, T. HPV associated head and neck cancer / T. Spence [et al.] // *Cancers*. – 2016. – Vol. 8, № 8. – P. 75.

153. Staar, S. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy: Results of a multicentric randomized German trial in advanced head and neck cancer / S. Staar [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 50. – P. 1161-1171.

154. Sturgis, E.M. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient / E.M. Sturgis, R.H. Miller // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1995. – Vol. 104, № 12. – P. 946-954.

155. Sullivan, R.D. Antimetabolite-metabolite combination cancer chemotherapy. Effects of intra-arterial methotrexate–intramuscular citrovorum factor therapy in human cancer / R.D. Sullivan, E. Miller, M.P. Sikes // *Cancer*. – 1959. – Vol. 12, № 6. – P. 1248-1262.

156. Sulman, E.P. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes / E.P. Sulman [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 73(2). – P. 399-409.

157. Taberna, M. Cetuximab-containing combinations in locally advanced and recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma / M. Taberna, M. Oliva, R. Mesía // *Frontiers in oncology.* – 2019. – Vol. 9. – P. 383.

158. Tang, W.H. Concurrent cisplatin or cetuximab with radiotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis / W.H. Tang, W. Sun, G.X. Long // *Medicine.* – 2020. – Vol. 99, № 36. – P. e21785.

159. Thariat, J. Ten years of advances in head and neck surgery, how does this influence postoperative radiotherapy? / J. Thariat [et al.] // *Bull Cancer.* – 2020. – Vol. 107(7-8). – P. 823-829.

160. Tobias, J.S. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial / J.S. Tobias [et al.] // *The lancet oncology.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 66-74.

161. Tohnai, I. New superselective intra-arterial infusion via superficial temporal artery for cancer of the tongue and tumour tissue platinum concentration after carboplatin (CBDCA) infusion / I. Tohnai [et al.] // *Oral oncology.* – 1998. – Vol. 34, № 5. – P. 387-390.

162. Tomura, N. Chemoembolization of maxillary tumors via the superficial temporal artery using a coaxial catheter system / N. Tomura [et al.] // *Radiat. Med.* – 1998. – Vol. 16. – P. 157-160.

163. Vainshtein, J.M. Chemoselection: a paradigm for optimization of organ preservation in locally advanced larynx cancer / J.M. Vainshtein [et al.] // *Expert review of anticancer therapy.* – 2013. – Vol. 13, № 9. – P. 1053-1064.

164. Vargo, J.A. Stereotactic body radiotherapy as primary treatment for elderly patients with medically inoperable head and neck cancer / J.A. Vargo [et al.] // *Frontiers in oncology.* – 2014. – Vol. 4. – P. 214.

165. Vermorken, J.B. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer / J.B. Vermorken [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357, № 17. – P. 1695-1704.

166. Vermorken, J.B. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC# 24971) / J.B. Vermorken [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22, № 14_suppl. – P. 5508-5508.

167. Wang, G. Molecular basis of cellular response to cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer / G. Wang, E. Reed, Q. Q. Li // *Oncology reports*. – 2004. – Vol. 12, № 5. – P. 955-965.

168. Wang, X.S. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia / X.S. Wang, A. Eisbruch [et al.] // *Journal of radiation research*. – 2016. – Vol. 57, № S1. – P. i69-i75.

169. Watanabe, S. 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 [et al.] // *Japanese journal of radiology*. – 2016. – Vol. 34, № 2. – P. 148-153.

170. Woods, R.L. Methotrexate treatment of squamous-cell head and neck cancers: dose-response evaluation / R.L. Woods, R.M. Fox, M.H. Tattersall // *Br Med J (Clin Res Ed)*. – 1981. – Vol. 282, № 6264. – P. 600-602.

171. Worden, F.P. Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion / F.P. Worden [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119, № 8. – P. 1510-1517.

172. Xiang, M. Survival after definitive chemoradiotherapy with concurrent cisplatin or carboplatin for head and neck cancer / M. Xiang [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2019. – Vol. 17, № 9. – P. 1065-1073.

173. Xiang, M. Survival after definitive chemoradiotherapy with concurrent cisplatin or carboplatin for head and neck cancer / M. Xiang [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2019. – Vol. 17, № 9. – P. 1065-1073.

174. Yokoyama, J. 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. – P. 93-99.

175. Yonenaga, K. Anatomical study of the external carotid artery and its branches for administration of superselective intra-arterial chemotherapy via the superficial temporal artery / K. Yonenaga [et al.] // International journal of clinical oncology. – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 654-659.

176. Yoshizaki, T. Concurrent intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for advanced laryngeal cancer / T. Yoshizaki [et al.] // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. – 2009. – Vol. 118, № 3. – P. 172-178.

177. Yu, W. Acquisition of Cisplatin Resistance Shifts Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Metabolism toward Neutralization of Oxidative Stress / W. Yu [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 1670.

178. Zhong, L. 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 [et al.] // Journal of clinical oncology. – 2013. – Vol. 31, № 6. – P. 744.

179. Zorat, P.L. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-years follow-up / P.L. Zorat [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2004. – Vol. 96. – P. 1714-1717.