

**Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

КОНСТАНТИНОВА Юлия Сергеевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ВЕТВЕЙ
НАРУЖНОЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ
С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ
РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

14.01.12 – Онкология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
М.С. Ольшанский

Воронеж – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ (Обзор литературы).....	13
1.1 Роль лучевого лечения в консервативной терапии местно- распространенных опухолей головы и шеи.....	15
1.2 Место лекарственной противоопухолевой терапии в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи.....	18
1.3 Современные представления о химиолучевой терапии при местно- распространенном раке головы и шеи.....	22
1.4 Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении местно- распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	38
2.1 Общая характеристика групп больных.....	38
2.2 Клиническая характеристика пациентов.....	41
2.3 Методы обследования.....	43
2.4 Методики лечения.....	44
2.5 Критерии оценки лечебного эффекта и методы статистической обработки данных.....	55
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ И СРЕДНЕ- ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ (Результаты собственных исследований).....	58
3.1 Анализ непосредственных результатов лечения.....	58

3.2 Одногодичные и двухгодичные результаты химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи при использовании методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии.....	82
3.3 Одногодичные и двухгодичные результаты химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи при использовании методики внутриартериальной суперселективной химиотерапии.....	84
3.4 Одногодичные и двухгодичные результаты химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи при использовании системной полихимиотерапии.....	86
3.5 Сравнительный анализ результатов лечения и переносимости в исследуемых группах.....	88
ГЛАВА 4. ФОРМИРОВАНИЕ АЛГОРИТМА ВЫБОРА ВАРИАНТА ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ.....	99
4.1 Моделирование дерева решений в группах рентгенэндоваскулярных вмешательств и системной полихимиотерапии.....	99
4.2 Программа для ЭВМ «ONCODIAG» в помощь врачу-онкологу.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АС	–	Автоматизированная система
БРВ	–	Безрецидивная выживаемость
ВАХТ	–	Внутриартериальная химиотерапия
ВПЧ	–	Вирус папилломы человека
КТ	–	Компьютерная томография
ЗНО	–	Злокачественные новообразования
ЛТ	–	Лучевая терапия
МРТ	–	Магнитно-резонансная томография
ОВ	–	Общая выживаемость
ОФР	–	Орофарингеальный рак
ПВА	–	Поливинилалкоголь
ПГШ	–	Патология головы и шеи
ПРГШ	–	Плоскоклеточный рак головы и шеи
ПХТ	–	Полихимиотерапия
ПЭТ	–	Позитронно-эмиссионная томография
РОД	–	Разовая очаговая доза
РЭВ	–	Рентгенэндоваскулярные вмешательства
СВАХТ	–	Селективная/суперселективная внутриартериальная химиотерапия
СОД	–	Суммарная очаговая доза
СПЖ	–	Средняя продолжительность жизни
ТД	–	Толерантная доза
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
ХЛТ	–	Химиолучевая терапия
ХТ	–	Химиотерапия
ХЭ	–	Химеоэмболизация
DEB	–	drug-eluting beads

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) является одной из важнейших медико-социальных проблем современной онкологии. Каждый год в мире регистрируется свыше 700 000 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) данной локализации, что составляет около 4,9 % всех впервые выявленных ЗНО в мире, и более, чем в 270 000 случаев ежегодно, пациенты погибают от этого заболевания [73]. В структуре онкологической заболеваемости России ЗНО головы и шеи составили в 2012 году 4,4%; а для мужского населения - 7,9% [39]. Ежегодно в Российской Федерации регистрируются более 80 000 больных данной патологией [21]. Более 90% всех ЗНО головы и шеи относятся к плоскоклеточному раку. Наиболее частыми локализациями являются полость рта, гортань, ротоглотка, гортаноглотка и носоглотка.

Несмотря на то, что практически все случаи плоскоклеточного рака головы и шеи представлены первичными опухолями, или имеющими распространение только в регионарные лимфатические узлы, эта патология имеет высокие уровни рецидивирования и смертности [21]. Подавляющее большинство опухолей, локализованных в области головы и шеи, хорошо визуализируются. Однако, процент выявления ЗНО на III и IV стадиях, существенно не снижается в течение последних 15 лет. По Европейским данным, относительная однолетняя выживаемость при плоскоклеточном раке головы и шеи составляет 72%, относительная пятилетняя выживаемость - 42%. Пятилетняя выживаемость у женщин выше (51%), чем у мужчин (39%).

Сложность и многообразие онкологической патологии органов головы и шеи, значимость данной области с функциональной, социальной и эстетической точек зрения объясняют необходимость комплексного подхода к лечению этих пациентов. Цель специального лечения - не только избавление пациента от ЗНО, но и сохранение, или восстановление качества жизни. Этот подход в последние

годы реализуется с помощью консервативного лечения, способствующего сохранению структуры и функции пораженного органа.

При всех стадиях требуется тщательный мультидисциплинарный подход для выбора наиболее оптимального из существующих методов лечения. Для решения этого вопроса необходима грамотная, хорошо координированная работа врачей-хирургов, радиологов и химиотерапевтов [37].

К сожалению, как отмечалось выше, около 60% больных, обращаются за медицинской помощью уже с III и IV стадиями заболевания. У данной категории пациентов доминирующим вариантом лечения является одновременная химиолучевая терапия, дающая лучшие результаты безрецидивной и общей выживаемости [33]. Но также известно, что высокая токсичность, как системная, так и местная, ограничивает применение данного метода. По этой причине в настоящее время проводятся исследования, посвященные поиску оптимального соотношения «эффективность/токсичность» у пациентов с местно-распространенными опухолями головы и шеи.

Химиотерапия у больных с местно-распространенными формами опухолей головы и шеи долгое время применялась лишь с паллиативной целью. В последние годы данный вид лечения стал равноправным компонентом сочетанного воздействия, наряду с хирургическим и лучевым методами лечения [5].

Химиотерапевтические препараты, такие как цисплатин, карбоплатин, 5-фторурацил, при системном применении показали высокие уровни опухолевого ответа в зависимости от используемой дозы химиопрепаратов. Однако побочные эффекты данных лекарственных веществ в виде нефротоксичности, гепатотоксичности, ототоксичности, существенно ограничивают применение высоких доз. Особенно это касается пожилых пациентов с сопутствующей соматической патологией. Нежелательные побочные эффекты системной химиотерапии можно компенсировать использованием техник селективных воздействий. Данные методики химиотерапии являются весьма актуальными. Последние достижения в области разработки и совершенствования

локорегионарных селективных методов лечения позволили достичь очевидных успехов в лечении опухолей различных локализаций. «Технический успех» применения этих методов по данным различных авторов колеблется от 75% до 90% [9].

Индивидуальные особенности ангиоархитектоники, извитость сосудов, мелкий диаметр аферентов, умеренная, или низкая степень васкуляризации опухоли и наличие стенозирующего поражения в системах общей сонной и наружной сонной артерий являются существенными факторами, влияющими на «технический успех» эндоваскулярного вмешательства. В то же время, высокий риск возникновения кровотечения из опухоли, или уже состоявшееся кровотечение – являются противопоказанием к проведению химиолучевой терапии у многих пациентов с местно-распространенным процессом. Об эффективности метода эндоваскулярной эмболотерапии при лечении пациентов с опухолевым кровотечением упоминалось ранее [13, 33]. Однако, работ, посвященных детальному изучению этого вопроса у больных с конкретной локализацией опухолевого процесса в литературе крайне мало [35, 44, 94].

На сегодняшний день не существует единого подхода к лечению таких пациентов, но наблюдается повышение интереса исследователей к данной проблеме на фоне появления новых новых высокотехнологичных методик эндоваскулярного лечения.

На основании изложенного выше, мы сочли целесообразным провести сравнительный анализ непосредственных и средне-отдаленных (одно- и двухгодичных) результатов химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи с высоким риском кровотечения, у которых была проведена селективная химиоэмболизация ветвей наружной сонной артерии, и пациентов без высокого риска кровотечения, получавших стандартную химиолучевую терапию. Для выяснения вклада в лечебный эффект собственно внутриартериальной химиотерапии дополнительно к эффекту эмболизации, сравнение целесообразно проводить также с результатами лечения пациентов, получавших в схеме химиолучевого лечения

селективную внутриартериальную химиотерапию, но без эмболизации ветвей наружной сонной артерии. Следует отметить, что многие вопросы, касающиеся эффективности внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации в лечении местно-распространенных форм плоскоклеточного рака органов головы и шеи, на сегодняшний день изучены недостаточно. Выше указанное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы

Повышение эффективности химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи на основании внедрения в клиническую практику методики химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии и оптимизации вариантов химиолучевой терапии.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм в растворе цисплатина при лечении пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи с высоким риском опухолевого кровотечения.
2. Провести сравнительный анализ непосредственных, одногодичных и двухгодичных результатов химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы при использовании трёх вариантов лечения: внутриартериальной химиотерапии в сочетании с химиоэмболизацией ветвей наружной сонной артерии, селективной внутриартериальной химиотерапии, системной химиотерапии.
3. Выяснить влияние на результаты локорегионарной терапии пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи таких факторов, как локализация и выраженность первичной опухоли, а также степень поражения регионарных лимфатических узлов.

4. Сформировать алгоритм и разработать автоматизированную систему выбора оптимального варианта терапии для пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи.

Научная новизна

Применение эндоваскулярной методики селективной (суперселективной) эмболизации (химиоэмболизации) мелких ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм. в растворе цисплатина позволяет провести полноценный курс химиолучевой терапии у тяжелого контингента больных с неоперабельным плоскоклеточным раком органов головы и шеи, в частности, при состоявшемся арозивном кровотечении или высоком риске его развития, т.е. с исходно «сомнительным» прогнозом.

Применение методик, включающих селективную объемно-контролируемую внутриартериальную химиотерапию и эмболизацию (химиоэмболизацию) мелких ветвей наружной сонной артерии, у пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи является существенным фактором повышения эффективности лечения: частоты непосредственного объективного ответа опухоли, уровня локорегионарного контроля, а также 2-х летней выживаемости.

Впервые на основании многофакторного анализа обоснован алгоритм выбора варианта химиолучевой терапии пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи в зависимости от первичной локализации и распространенности опухолевого процесса.

Практическая значимость

Разработаны и апробированы методики проведения химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи на основе применения селективной/суперселективной внутриартериальной терапии и химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии, позволяющие повысить качество жизни пациентов с данной патологией, увеличить безрецидивную и общую выживаемость. Использование в практике результатов работы даст

возможность наиболее рационально планировать лечение данной категории пациентов в онкологических учреждениях III уровня оснащенности.

Определен алгоритм выбора варианта химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи в зависимости от первичной локализации и распространенности опухолевого процесса.

Положения, выносимые на защиту

1. Программа современного химиолучевого лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи включает методики селективной/суперселективной внутриартериальной терапии и химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии.
2. Химиолучевая терапия, включающая методику химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии, является эффективным, безопасным и зачастую безальтернативным методом лечения первично инкурабельных пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, включая пациентов с опухолевым кровотечением или высоким риском его возникновения.
3. У пациентов с местно-распространенным раком гортани, языка и орофарингеальной области, имеющих низкий уровень объективного ответа на проводимую химиолучевую с применением селективных методик введения препаратов, а также при регионарном метастазировании следует рассматривать дополнительные опции специального лечения для получения максимального лечебного эффекта.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику БУЗ ВО «Воронежского областного клинического онкологического диспансера». Материалы диссертации используются в семинарских и практических занятиях для студентов и ординаторов на кафедре онкологии, лучевой терапии и лучевой

диагностики Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VIII международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, организуемых Воронежским, Казанским и Курским вузами (Казань, 2014), II всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Лучевая диагностика: проблемы, инновации, решения» (Воронеж, февраль-май 2014), III Международной научной конференции «Медицина и здравоохранение». (Казань, май 2015), 1-м Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые Ночи – 2015» (Санкт-Петербург, июнь 2015), 27-м Европейском конгрессе радиологов (Вена, Австрия, март 2015), VI Ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Междисциплинарный подход к лечению» (Санкт-Петербург, октябрь 2015), IV всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Лучевая диагностика: проблемы, инновации, решения» (Воронеж, февраль-май 2016), XX-м Российском Онкологическом Конгрессе (Москва, ноябрь, 2016).

Апробация диссертационной работы состоялась 08.06.2017 на совместном заседании кафедр онкологии, лучевой и лучевой диагностики, челюстно-лицевой хирургии, госпитальной хирургии Федерального государственного бюджета образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По материалам проведенного исследования опубликовано 19 работ в центральной и международной печати. В том числе 8 статей в журналах,

включенных в перечень периодических научных и научно-практических изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационного исследования. По результатам диссертационного исследования получено авторское свидетельство на программу для ЭВМ: «Oncodiag»: система определения оптимальных вариантов терапии для пациентов с местнораспространенным раком головы и шеи», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017660005 от 13.09.2017, а также удостоверение на секрет производства (ноу-хау) № 1734 от 07.06.2017 «Химиоэболизация ветвей наружной сонной артерии у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 136 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 39 рисунков и 9 таблиц. Список используемой литературы включает 157 источников, из которых 41 публикация отечественных авторов и 116 – зарубежных.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В общей структуре онкологической заболеваемости ЗНО головы и шеи составляют около 20%, занимая 6-е место по распространенности во всем мире [15, 71]. Несмотря на то, что они относятся к так называемым опухолям наружной локализации, в 50-60% случаев их диагностируют на 3-4-й стадии [21, 110]. Поздняя диагностика плоскоклеточного рака и других опухолей головы и шеи является тревожным фактом. Это является общей проблемой для многих стран, включая Россию. Так, например, рак полости рта диагностируют в 3-й стадии у 30%, а в 4-й стадии у 35% пациентов, что суммарно составляет около 2/3 всех случаев этой опухоли [19, 40]. В настоящее время отмечается неуклонный рост числа ЗНО данной локализации. Среднегодовой темп прироста заболеваемости раком головы и шеи составляет 1,33% [27]. Медиана возрастного распределения больных с впервые установленным диагнозом злокачественных опухолей головы и шеи с 2003 по 2013 год увеличилась с 60,3 до 60,8 лет [5, 10]. Показатели летальности достигают 40% и более уже на первом году установления диагноза [21].

Употребление алкоголя и табака являются одним из главных этиологических факторов возникновения плоскоклеточного рака головы и шеи. Кроме того, носительство вируса Эпштейна-Барра коррелирует с развитием рака носоглотки, а инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) коррелирует с развитием рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани. За последнее десятилетие в Японии и странах Западной Европы резко возросла заболеваемость плоскоклеточным раком головы и шеи, ассоциированным с ВПЧ. В последних исследованиях показана роль вируса папилломы человека в улучшении прогноза выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [107].

Достижения современной онкологии позволили добиться значительных успехов в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи [54]. Однако основной

причиной неудач после комбинированного и самостоятельного лечения и, как следствие, смерти больных плоскоклеточным раком головы и шеи является развитие локорегионарных рецидивов [1,2], которые регистрируются на протяжении первых двух лет наблюдений после завершения полного комплекса радикального лечения.

Наиболее частой морфологической формой таких опухолей является плоскоклеточный рак (свыше 90%) [8, 14]. По разным оценкам, ежегодно в мире диагностируют от 400 до 600 тыс. новых случаев плоскоклеточного рака головы и шеи. По Европейским данным, ежегодно регистрируются 139000 новых случаев плоскоклеточного рака головы и шеи. В РФ данный показатель достигает 30 тыс. [39].

Новообразования данной локализации клинически характеризуются нарушениями функции дыхания, потерей голоса, нарушением глотания и могут привести к гибели больного. Характерными особенностями данной патологии являются быстрый инфильтративный рост с инвазией прилежащих анатомических структур, а также раннее и множественное метастазирование в регионарные лимфатические узлы. На момент первичного обращения за медицинской помощью в специализированное онкологическое учреждение, более чем половина пациентов уже имеют поражение регионарных лимфатических узлов. По литературным данным, при раке гортани этот показатель составляет более 60%, при раке языка – 60-80% в зависимости от пораженного отдела, при раке боковой и задней стенки глотки – 50-60%, мягкого неба – более 40% [4, 36]. При этом билатеральные метастазы встречаются более чем у 20% пациентов, а при раке корня языка этот показатель составляет 40% [31].

Отдаленные метастазы при злокачественных опухолях головы и шеи диагностируются несколько реже, в 7-20% случаев. Чаще всего гематогенное метастазирование при данной патологии происходит в легкие, лимфоузлы средостения, печень и кости [7].

Несмотря на то, что почти все локализации онкологических заболеваний головы и шеи являются хорошо доступными для визуальной диагностики,

исключая заболевания придаточных пазух носа и среднего уха, диагностировать их иногда сложно из-за объективных трудностей. Имеются области, выполненные клетчаткой и длительно не деформирующиеся опухолью, развивающейся вследствие этого бессимптомно. В диагностике первичной опухоли, а также регионарных и отдаленных метастазов высокоинформативными методами исследования являются методы лучевой диагностики КТ И МРТ. Их правильное применение в клинической практике позволяет установить стадию и распространенность опухолевого процесса [36, 61]. Однако их чувствительность значительно уступает позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которая имеет процент корреляции с патоморфологическими методами исследований до 97 - 100% [22, 24].

Таким образом, повышение эффективности лечения опухолей головы и шеи является актуальной проблемой современной клинической онкологии, что обусловлено, с одной стороны, относительно высокой частотой встречаемости, а с другой стороны – сложностью терапии местно-распространенных процессов.

1.1 Роль лучевого лечения в консервативной терапии местно-распространенных опухолей головы и шеи

Большой опыт проведения лучевой терапии (ЛТ) в качестве основного консервативного метода лечения местно-распространенных форм опухолей головы и шеи позволил разработать общепризнанные схемы ее использования. Если принимается решение о проведении только ЛТ, то лечебная (радикальная) суммарная очаговая доза (СОД) для плоскоклеточного рака головы и шеи определяется в зависимости от размера опухоли. Так, при категории T₁ она составляет – 60–65 Гр (РОД 2 Гр x 1 раз в день, 5 раз в неделю), при T₂ 65-70Гр, T₃₋₄ – более 70 Гр [3, 11].

Повышение СОД более 70 Гр должно осуществляться в условиях конформного облучения, или сочетания дистанционного и внутритканевого облучения. Весьма желательно и оправдано с радиобиологических позиций

подведение добавочной лучевой нагрузки на опухоль с помощью электронного пучка, генерируемого высокоэнергетическими линейными ускорителями. Обе стороны шеи обрабатываются в СОД 50Гр (РОД 2Гр x 1 раз в день, 5 раз в неделю) [30, 111].

Согласно радиобиологическим данным СОД 50 Гр (РОД 2 Гр x 1 раз в день, 5 раз в неделю) способна обеспечить локальный контроль плоскоклеточного рака головы и шеи при наличии только микроскопических (субклинических) изменений более чем в 90% случаев; СОД 60 Гр: при T₁ - глотки и гортани в 90% случаев; при T₃₋₄ миндаликовой ямки в 50% случаев; СОД 70 Гр обеспечивает локальный контроль: шейных лимфатических узлов размером 1–3 см в 90% случаев, шейных лимфатических узлов, увеличенных в пределах 3–5 см в 70% случаев; при T₂ миндаликовой ямки, надсвязочной части гортани – 90%; при T₃₋₄ миндаликовой ямки в 80% случаев [12, 18, 50].

Из всего вышеизложенного следует, что при радиотерапии рака головы и шеи используются достаточно высокие лучевые нагрузки и облучаются весьма большие объемы тканей, что обуславливает реальную опасность возникновения лучевых повреждений. В связи с этим весьма важно знать значение минимально и максимально толерантных доз для органов и тканей, попадающих в зону радиационного воздействия во время лучевого лечения. Минимально толерантная доза (ТД 5/5) – доза, при подведении которой будет не более, чем 5% тяжелых осложнений в пределах 5 лет после лечения. Максимально толерантная доза (ТД 50/5) – доза, при получении которой регистрируется 50% тяжелых осложнений в течение 5 лет после лечения [47, 52].

Существует ряд факторов, создающих определенные сложности и ограничения в применении ЛТ как основного лечебного метода. Кровообращение органов головы и шеи преимущественно осуществляется из бассейна наружной сонной артерии. При обширном опухолевом поражении близость крупных кровеносных сосудов может стать причиной острого или хронического кровотечения, что является абсолютным противопоказанием к применению данного метода лечения. Кроме того, относительно низкая чувствительность

плоскоклеточного рака к лучевой терапии, неравномерная плотность окружающих тканей, обильная микрофлора ротовой полости, наличие зубных протезов или металлических коронок существенно ограничивают применение ЛТ. При больших местно-распространенных процессах возникает необходимость облучать большой объём ткани, что приводит к увеличению частоты и тяжести местных лучевых реакций. Вышеизложенные причины повышают риск местного рецидива впоследствии при недостаточной дозе облучения, а также риск повреждения нормальных окружающих тканей при превышении дозы облучения. Недостаток топографо-анатомической информации, технологические и дозиметрические ошибки приводят к серьезным погрешностям в расчете СОД. Более 97% локальных и 93% регионарных рецидивов возникают внутри полей облучения, и лишь 3% и 7% соответственно – вне полей облучения [53, 85].

В настоящее время определяются три основных направления повышения эффективности ЛТ: пространственно-временная оптимизация лучевой терапии, развитие технических средств, управление радиочувствительностью с помощью радиомодифицирующих агентов. В результате развития первых двух направлений появились исследования, посвященные эффективности лучевого лечения с модуляцией интенсивности пучка неоперабельного рака головы и шеи [13, 59, 90 105], а также стереотаксической радиохирургии [37, 55]. Большим преимуществом лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка перед конвенциональными методами при облучении являются возможность облучения всей мишени и защита здоровых тканей, окружающих опухоль, таких как позвоночник и спинной мозг. S. Park et al. представили ретроспективный анализ результатов облучения 105 больных с плоскоклеточным раком головы и шеи. Опухоли локализовались на шее, в носоглотке, ротоглотке, околоносовых пазухах, полости рта, гортани, гортаноглотке и околоушной слюнной железе. Средняя доза после первого курса облучения – 62 Гр. Средняя доза повторного облучения составила 59,4 Гр. Для повторного облучения 74 (70 %) больным проводили лучевую терапию с модулируемой интенсивностью пучка. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 37 %, общая – 42 %. Безрецидивная

выживаемость была выше у больных, которых облучали методом модуляции интенсивности пучка по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную ЛТ, – 52 и 20 % соответственно ($p \leq 0,001$). При этом наблюдались тяжелые побочные эффекты III–IV степени, в том числе острые – в 23 %, отдаленные – в 15 % случаев [116].

Таким образом, результаты самостоятельного применения ЛТ для лечения местно-распространенного рака головы и шеи остаются неудовлетворительными [16, 25, 118]. Пятилетняя выживаемость пациентов с раком головы и шеи без учета стадии колеблется от 14% до 30%. При этом медиана выживаемости при III–IV стадиях не превышает 19 месяцев [20, 134]. Спустя 24 месяца после окончания лечения местные рецидивы развиваются более чем в 50% случаев, а гематогенные метастазы в 20-30% случаев [114, 154]. Кроме того, регионарные метастазы гораздо менее чувствительны к лучевой терапии по сравнению с первичной опухолью, и этот факт негативным образом отражается на результатах лечения [17, 120]. К примеру, показатели двухлетней выживаемости у пациентов с раком языка с категорией N_0 составляют более 56%, а при N_{1-3} не более 19% [62].

В связи с тем, что надежды клиницистов на улучшение отдаленных результатов лечения ЗНО головы и шеи с помощью различных методов нестандартного подведения дозы облучения оправдались далеко не полностью, в протоколы лечения таких больных начали включать химиотерапию [23, 29, 119, 153, 154]. Согласно рандомизированному исследованию, у пациентов с неоперабельными опухолями головы и шеи добавление к облучению цисплатина с 5-фторурацилом достоверно увеличивает 3-летнюю выживаемость с 10% до 24% [157].

1.2 Место лекарственной противоопухолевой терапии в лечении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи

Современный арсенал противоопухолевой химиотерапии имеет огромное количество препаратов, которые с успехом применяются в лечении опухолей

различных локализаций и гистологических структур. Противоопухолевую активность при плоскоклеточных опухолях головы и шеи проявляют препараты платины, метотрексат, блеомицин, 5-фторурацил и таксаны.

При монокимиотерапии в основном используются препараты платины [28, 38]. Эффективность монокимиотерапии не превышает 40% полных и частичных регрессий. Это обусловлено тем, что избирательность современных противоопухолевых средств основана на преимущественном накоплении их в быстро пролиферирующих тканях, таких как опухолевая ткань, паренхима печени и почек, а также слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и ткани костного мозга, или на повышенной потребности тканей, давших начало злокачественному росту, в определенном метаболите. Проявления системной токсичности, обусловленные влиянием противоопухолевых препаратов на нормальные ткани, не позволяют применять их в дозах, необходимых для полного подавления злокачественного роста. Применение нескольких препаратов, влияющих на различные фазы деления опухолевой клетки и вызывающих различные системные осложнения, которые не превышают таковое при монокимиотерапии, позволило суммировать терапевтический, противоопухолевый эффект лечения. При полихимиотерапии удалось повысить эффективность лечения в виде полных и частичных регрессий до 70% [48, 70, 75, 81].

Наиболее распространенной комбинацией цитостатиков является цисплатин с 5-фторурацилом (PF-схема: 100 мг/м² цисплатина в первый день и 1000 мг/м²/сут. 5-фторурацила с 120-часовой инфузией с 1 по 5 день). Используя карбоплатин вместе с длительной инфузией фторурацила, можно добиться 63% общей регрессии и 31% полной регрессии. Также применяются модификации схемы PF, заключающиеся во фракционировании курсовой дозы цисплатина на 5 дней, или в добавлении в схему модулятора-антидота фторурацила или метотрексата (повышая его дозу), тем самым снижая токсическое действие антиметаболита на организм. Это позволяет повысить количество полных регрессий до 57%. В более поздних исследованиях эта схема показала

значительно меньшую эффективность - 29% полных регрессий и высокую токсичность в виде эпителиитов и лейкопений [17, 18, 25].

Препараты платины (цисплатин, карбоплатин, платидиам) остаются безусловными лидерами при ХТ плоскоклеточного рака головы и шеи. Действие цисплатина на опухолевые клетки не зависит от фазы цикла деления клетки. Сравнительный анализ фармакологического действия карбоплатина и цисплатина показал, что преимущество в эффективности лечения остается за последним, токсичность разная, однако приемлема у обоих препаратов. Пятилетняя выживаемость пациентов при использовании цисплатина составила 49%, а при использовании карбоплатина – 25% [11].

Другим препаратом, который в течение длительного времени используется в химиотерапии опухолей головы и шеи, является 5-фторурацил. Биодоступность его при болюсном введении является малопредсказуемой за счет короткого периода полураспада (5-20 минут) и быстрой катаболической деградации (до 85%), что диктует необходимость его длительной инфузии.

Частота ответов первичного опухолевого очага на комбинацию 5-фторурацила с цисплатином составляет 50-80% в зависимости от режимов введения. Однако, достигнутые результаты являются временными и требуют проведения последующего оперативного вмешательства, либо ЛТ [46, 49, 129].

Отмечены синергирующие, модифицирующие свойства одновременного применения двух антиметаболитов: метотрексата и 5-фторурацила с кумулятивным эффектом. При неоперабельных и рецидивных плоскоклеточных опухолях головы и шеи предложена схема полихимиотерапии PMF, включающая цисплатин, метотрексат и фторурацил, которая позволила добиться объективного непосредственного эффекта у 48% пациентов [23].

В последнее десятилетие появился ряд новых противоопухолевых препаратов, относящихся к группе таксанов – паклитаксел, доцетаксел, таксотер. Ряд исследований показал более высокую эффективность их использования, особенно в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом [45, 99, 106, 117, 119]. В рандомизированном исследовании, сравнивающем комбинацию цисплатина с

фторурацилом и цисплатина с паклитакселом, выявлено, что уровень объективных ответов при использовании таксанов достигает 40 %, однако медиана выживаемости остается на уровне 6–9 мес и значимых отличий по сравнению с контролем не наблюдалось [115].

Существуют отдельные исследования, касающиеся способности таксанов снижать радиорезистентность опухолей [43, 74, 83]. По данным разных источников, использование таксанов в схемах индукционной химиотерапии обеспечивает частоту объективных ответов опухоли от 70% до 100% [96, 126, 150].

О высокой токсичности схем химиотерапии, включающих таксаны и лейковорин, сообщается одновременно в нескольких работах. Авторы рекомендуют назначение пациентам антибиотиков, кортикостероидов и колониестимулирующих факторов в профилактических целях [76, 121].

В последние годы появилось новое направление в лечении плоскоклеточного рака – таргетная терапия, когда действие препаратов направлено против рецепторов эпидермального фактора роста опухоли [46, 51, 140, 147]. Проведено несколько крупных международных рандомизированных исследований по оценке эффективности таргетной терапии цетуксимабом при больных с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи [65, 103, 135, 138]. Основные достижения при добавлении цетуксимаба к полихимиотерапии с использованием цисплатина и 5-фторурацила в качестве первой линии были продемонстрированы в недавно завершеном Европейском исследовании III фазы (EXTREME). Лечение получили 442 пациента с плоскоклеточным раком головы и шеи. Медиана выживаемости была значительно больше у больных, получавших цетуксимаб в сочетании с полихимиотерапией, по сравнению группой, где использовалась только полихимиотерапия, – 10,1 мес против 7,4 мес. Добавление цетуксимаба к стандартной схеме полихимиотерапии обеспечило увеличение выживаемости больных без прогрессирования болезни почти в 2 раза – 5,6 мес против 3,3 мес. Анализ безопасности показал, что

добавление цетуксимаба не увеличивало количества побочных эффектов, свойственных стандартной полихимиотерапии [149, 151].

1.3 Современные представления о химиолучевой терапии при местно-распространенном раке головы и шеи

Попытки лечения местно-распространенных форм плоскоклеточного рака головы и шеи с целью улучшения показателей выживаемости и одновременным сохранением качества жизни привели к тому, что стандартом консервативной терапии на современном этапе стала химиолучевая терапия (ХЛТ). В последние годы ХЛТ с различными вариантами последовательности лучевого и лекарственного воздействия является достойной альтернативой хирургических методов лечения данной патологии.

Такой подход объясняется феноменами «независимой цитотоксичности» и «пространственной кооперации» повреждающих факторов, приводящих, в конечном счете, к гибели клеток. Давно отмечено, что эффект от одномоментного воздействия ионизирующего облучения и цитостатиков значительно превосходит эффект от раздельного их применения. Однако единого мнения об оптимальных комбинациях ХЛТ пока не существует [49, 78, 84, 101].

На протяжении двух последних десятилетий накоплен значительный клинический опыт использования ХТ, назначаемой одновременно с лучевой терапией, либо последовательно.

Эффективность применения ХТ у не леченных ранее больных на первом этапе комбинированного лечения связана с тем, что кровоснабжение опухоли и ее метаболизм еще не нарушены оперативным вмешательством или лучевой терапией. Проведение химиотерапии на первом этапе позволяет прогнозировать эффективность дальнейшего лечения, определить показания к лучевой терапии и избежать обширных операций [72, 77]. Теоретической предпосылкой проведения неoadьювантной ХТ у больных местно-распространенным процессом является суждение о возможности достижения более высокой частоты объективных

ответов при достижении более высокой концентрации цитостатиков в ткани опухоли. Последнее, как полагают, возможно в случае, если сосуды, питающие опухоль, не изменены в результате ранее проведенного лучевого или хирургического лечения. Кроме того, уменьшение объема первичного опухолевого очага создает лучшие условия для хирургического лечения или лучевой терапии. Применение неoadъювантной ХТ непосредственно повышает эффективность последующего лучевого лечения за счет радиосенсибилизации опухоли, заключающейся в гипоксии опухолевой ткани, синхронизации митотического цикла жизнеспособных клеток. Необходимо отметить, что максимальную радиосенсибилизацию опухоли можно получить при одновременной химиолучевой терапии, однако при этом суммируется не только эффективность лечения, но и токсичность, вызывая серьезные осложнения в виде эпителиитов (30-60%), тромбо- и лейкопений III-IV степени (25-50%), а показатель смертности от осложнений достигает 5-20% [98; 142].

«Золотым» стандартом лечения больных с распространенными формами ПРГШ является разработанный в университете Детройта режим неoadъювантной ХТ: цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день; 5-фторурацил 1000 мг/м² внутривенно – пролонгированная инфузия с 1-го по 5-й день. Согласно данным рандомизированных исследований II фазы, при использовании неoadъювантной ХТ объективный ответ достигается в 60-90% случаев. При этом в 20-50% случаев наблюдали полную регрессию. Включение лейковорина в стандартный режим ХТ цисплатин/5-фторурацил увеличивает частоту тяжелых побочных эффектов, преимущественно мукозитов, которые явились причиной летальных исходов у нескольких больных [42].

С. Jaulerry и соавт (1991) обобщили результаты двух рандомизированных исследований, включающих 208 больных, в которых сравнивались эффективность одного радиационного воздействия с использованием двух режимов химиотерапии (цисплатин, виндезин, блеомицин, митомицин С или цисплатин, фторурацил, виндезин), назначаемых до начала облучения неоперабельным пациентам, страдающим злокачественными опухолями головы и шеи. Хотя

увеличение показателей выживаемости не наблюдалось, тем не менее химиолучевое лечение сокращало число отдаленных метастазов в 2 раза по сравнению с радиотерапией, ($p < 0,05$) [84]. Аналогичные данные в группе из 158 человек были получены в Southwest Oncology Group в США, где до начала хирургического и лучевого лечения больным с резектабельными распространенными опухолями головы и шеи назначались цисплатин, метотрексат, блеомицин и винкристин [85].

Применение одновременной химиолучевой терапии с одной стороны, повышает частоту объективных ответов опухоли на терапию, но с другой стороны сопряжено с повышенным уровнем показателей токсичности.

J. Bourhis и J.P. Pignon провели метаанализ работ, касающихся одновременного химиолучевого лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. По их данным, увеличение 5-летней выживаемости действительно происходит (в среднем на 4%), однако, в наибольшей мере (до 8%, $p < 0,001$) при одновременном использовании радиационного воздействия и химиотерапии [51, 52, 53, 117].

По данным исследования S. Staar с соавт. (2001), ЛТ в режиме нестандартного фракционирования на фоне цисплатина, вводимого в качестве радиосенсибилизатора, обеспечивает лучшие показатели одногодичной выживаемости пациентов, чем без цисплатина - 60% и 40%, соответственно. Однако более половины пациентов (51%) в экспериментальной группе нуждались в наложении паллиативной гастростомы, по сравнению с 25% пациентов в контрольной группе [139].

В исследовании D.J. Adelstein с соавт. (2000) сообщалось, что введение цисплатина в 1-й, 22-й и 43-й дни лучевой терапии обеспечивает увеличение общей 3-летней выживаемости пациентов по сравнению с самостоятельной ЛТ с 23% до 37%. Однако, показатели токсичности 3-4 ст. возрастают с 52% до 89% [42].

В публикациях P. Olmi с соавт. (2003) отмечено, что ЛТ на фоне введения цисплатина как с расщеплением курса ЛТ, так и без него, улучшают показатели безрецидивной выживаемости, не оказывая при этом влияния на показатели

общей выживаемости пациентов. При этом отмечалось существенное увеличение местной токсичности [114].

Denis F. с соавт. (2013) представили результаты введения карбоплатина в дозировке 70 мг/м² на 1-й, 4-й и 7-й неделе ЛТ и одномоментной инфузии 5-фторурацила в течение 96 часов (600 мг/м²) у 226 пациентов с опухолями головы и шеи против стандартной ЛТ. Продемонстрировано увеличение показателей локо-регионарного контроля -48% против 25% в контрольной группе, общей 5-летней выживаемости - 22% против 16%, безрецидивной выживаемости - 27% против 15%, соответственно. Однако, вместе с тем, отмечено существенное увеличение в экспериментальной группе частоты токсических реакций 3-4 ст. - 56% против 30%, и тяжелых мукозитов - 71% против 39%, соответственно. Уровень частоты гематогенного метастазирования составил 23% и 32%, соответственно [59].

R.K. Chin et al. (2008) оценили эффективность химиолучевого лечения у больных с рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи различной локализации: носоглотки, полости носа, ротоглотки, полости рта, основания черепа. Химиотерапия проводилась с использованием различных препаратов: цисплатина, гефитиниба, таксола, цетуксимаба. Средняя суммарная доза ЛТ составила 54 Гр (30–66 Гр). Двухлетний локальный контроль и общая выживаемость составили 35 и 51 % соответственно. Острые лучевые реакции III–IV степени отмечены в 22 % случаев. Отдаленные постлучевые изменения III и IV степени, включая остеорадионекроз, аспирационную пневмонию и сепсис, наблюдались у 4 больных [55].

В последнее время отчетливо нарастает тенденция к использованию многокомпонентных схем ХЛТ. Однако, многие авторы отмечают большой процент местных и системных осложнений при применении такого подхода [75, 81]. Согласно данным А. Рассagnella с соавт. (2006), ЛТ оказывается менее эффективной на фоне двухкомпонентной схемы химиотерапии (цисплатин+5-фторурацил), по сравнению с трехкомпонентной схемой TRF. Частота полных ответов опухоли составляет 20% и 64%, соответственно. При этом отмечается, что

токсичность многокомпонентной схемы довольно высока: гранулоцитопении отмечались в 56% случаев, нейтропении – в 7,5 %, явления дисфагии – 20%, мукозиты 4ст. в 42% случаев [26, 86, 115].

Таким образом, в настоящий момент нельзя сделать однозначного вывода о целесообразности использования многокомпонентных схем ХЛТ в лечении пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи.

1.4 Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи

Следует отметить, что в создании принципиально новых, высокоактивных антибластических препаратов существенных успехов пока не достигнуто. Кроме того, на современном этапе развития фармакологии создать противоопухолевый препарат, обладающий высокой избирательностью непосредственно к опухолевой ткани, не удастся. Современные цитостатики воздействуют на все высоко пролиферирующие, размножающиеся ткани, то есть кроме опухоли на слизистую оболочку пищеварительного тракта, ткани печени, почек, эндокринных желез, костного мозга и паренхиму легких, вызывая серьезные осложнения. Из-за развития соматических осложнений применить системную химиотерапию в таких дозах, в которых она вызывала бы полный регресс опухоли, невозможно.

Многие исследователи связывают улучшение результатов ХТ с совершенствованием методов введения цитостатиков. В течение последних 30 лет в мировую клиническую практику были внедрены различные методы рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения, которые позволили локализовать, концентрировать препараты непосредственно в тканях опухоли и снизить их распространение на здоровые органы и ткани организма. Спектр патологий, при которых успешно используются рентгенэндоваскулярные вмешательства (РЭВ) стал достаточно широким. РЭВ исключительно хорошо зарекомендовали себя и в онкологической практике. В частности, это относится к выбору тактики и метода лечения кровотечений различной локализации, так как

лечение аррозивных кровотечений из распадающихся опухоли головы и шеи является значительной медицинской проблемой [6, 32, 69,152]. Другим важным аспектом РЭВ является возможность использования в локорегионарной терапии опухолей. С целью максимального снижения токсичности и увеличения противоопухолевого действия было предложено внутрисосудистое введение химиопрепаратов [58, 97]. Предпосылкой для высокой адсорбции химиопрепаратов регионарными тканями является медленный ток крови в капиллярной системе в условиях высокой концентрации вводимого цитостатика. Введение химиопрепаратов в регионарную артерию позволяет в 3–4 раза повысить их концентрацию в зоне опухоли [91, 95, 122].

В зависимости от путей введения регионарная химиотерапия делится на несколько видов: аппликационная, инъекционная, внутриволостная, эндолимфатическая и внутриартериальная. Из вышеперечисленных методов регионарной химиотерапии только эндолимфатический и внутриартериальный методы создают оптимальные условия контакта цитостатиков со всеми опухолевыми клетками, что является основным принципом эффективной противоопухолевой химиотерапии.

Целесообразность использования внутриартериальной химиотерапии в лечении опухолей органов головы и шеи при различной локализации первичного очага подтверждена работами ряда авторов [57, 63, 79].

Robbins et al. разработал протокол химиотерапии рака головы и шеи, в котором использовалось интраартериальное введение высоких доз цисплатина, под прикрытием нейтрализующего агента - тиосульфата натрия. В ходе исследования фазы I было установлено, что цисплатин можно вводить пациентам с местно-распространенным раком головы и шеи при интенсивности дозы 150 мг / м² 1 раз в неделю. На следующем этапе к инфузии высоких доз цисплатина была добавлена лучевая терапия. Схема, называемая RADPLAT, состояла из внутриартериального цисплатина (150 мг / м²) на фоне одновременного болюсного введения тиосульфата натрия (9 г) внутривенно, затем еще по 12 г в

течение каждые 12 ч (в общей сложности четыре раза); и одномоментного облучения по 2 Гр / фракция, до 35 раз в течение 7 недель [126, 127].

Kano et al. [87] провели СВАХТ 13 больным раком языка (T2-4a) по схеме RADPLAT и сообщили о 5-летнем локальном контроле и общей выживаемости 92,3 и 90,9%, соответственно, для всех пациентов. Кроме того, все выжившие пациенты отмечали нормальное глотание без кормления через назогастральный зонд или гастростому и сохранение речи без трахеостомы после лечения.

Что касается рака гортани, RADPLAT показал хорошие результаты, достигая 80-100% локорегионарного контроля [66, 91, 140, 157]. Однако Yokoуama и Furukawa [157] сообщили, что у 2 из 40 пациентов с раком гортани, получавших лечение по схеме RADPLAT, развился ларингеальный некроз. Они пришли к выводу, что доза цисплатина должна составлять 50-100 мг / м² за цикл. Другие исследователи сообщали об использовании цисплатина в дозе 75-100 мг / м² [66, 91].

Nomura et al. [112] сообщили о 43 пациентах с раком подскладочного пространства гортани, получивших химиолучевую терапию по схеме RADPLAT. В течение среднего периода наблюдения в течение 34 месяцев общая выживаемость за 3 года и 3-летние показатели местного контроля для всех пациентов составили 52,2 и 81,6% соответственно. Ни один пациент не умер из-за токсичности лечения. У 1 пациента зафиксирован церебральный инфаркт (n = 1) и еще у 1 пациента отмечен ларингеальный некроз (n = 1), что привело к ларингэктомии.

Furusawa et al. [63] оценили показания для RADPLAT у пациентов с раком гипофаринкса. 5-летняя общая выживаемость составила 51,3%, а уровень 5-летнего местного контроля составил 81,6% для всех пациентов. Было отмечено статистически значимое различие в общей выживаемости между пациентами с категорией N0-1 (n = 14) и N2b-3 (n = 27). Половина смертельных исходов у пациентов, включенных в исследование, была результатом развития отдаленных метастазов. 5-летний местный контроль и общая выживаемость были значительно лучше у пациентов с односторонним поражением лимфатических коллекторов, чем у пациентов с двусторонним поражением. Все пациенты с заболеванием T4b

(n = 3) умерли от основного заболевания в течение 2 лет. Исследователи пришли к выводу, что RADPLAT у пациентов с раком гипоглотки наиболее эффективен в случаях с категориями T3-4a и N0-1.

Mitsudo et al. [104] сообщили об опыте ретроградной суперселективной интраартериальной химиотерапии и параллельной лучевой терапии (СОД=60 Гр). Сто двенадцать пациентов с раком полости рта III и IV стадий получали суперселективную интраартериальную химиотерапию (доцетаксел по 10 мг / м² 1 раз в неделю, суммарная доза 60 мг / м²; цисплатин 5 мг / м² 1 раз в день, суммарная доза 150 мг / м²) на фоне одновременной лучевой терапии (до СОД=60 Гр) в течение 6 недель. Первичный ответ был достигнут в 98 (87,5%) из 112 случаев. Пятилетняя выживаемость и местные контрольные показатели составили соответственно 71,3 и 79,3%. Мукозиты 3-4 степени наблюдалось у 92 % пациентов.

Весьма существенным является определение уровня селективности вмешательства, более точное определение сосуда, питающего опухоль. Селективное эндолимфатическое введение химиопрепарата в настоящее время ограничено в связи техническими и анатомическими трудностями катетеризации мелких лимфатических сосудов, поэтому наиболее удобным и доступным методом регионарной химиотерапии при опухолях головы и шеи является селективная внутриартериальная терапия. Этот вид терапии доказал свою высокую эффективность и, по мнению одного из основоположников локорегионарной терапии К.Р. Aigner о нем нужно обязательно помнить специалистам в области лечения патологии головы и шеи. Работ посвященных изучению роли селективности внутриартериальных вмешательств в настоящее время немного – об этом упоминают П.Г. Таразов, В.П. Сокуренок и др. [33, 35].

Методика суперселективной внутриартериальной химиотерапии заключается в селективной катетеризации артериального сосуда, непосредственно питающего опухоль (для ЗНО головы и шеи такими сосудами являются ветви наружной сонной артерии: верхнечелюстная артерия, лицевая артерия, вертельная артерия и более периферийные их ветви), с последующим введением

в катетер противоопухолевых химиопрепаратов. Таким образом, весь объем вводимого лекарства в первичной концентрации попадает в капиллярную сеть опухоли, обуславливая значительное повышение концентрации препарата в тканях опухоли и снижение концентрации препарата в здоровых органах и тканях организма по сравнению с внутривенной инфузией. Определение концентрации химиопрепаратов в опухоли при внутривенном и внутриартериальном введении показало, что уровень адриобластина в 2,1 раза выше, блеомицина – в 2,5 раза, метотрексата – в 4,7 и 5-фторурацила – в 22,7 раза выше при внутриартериальном введении, чем при системном [129].

Свободное медленное течение крови в капиллярном русле опухоли в сочетании с высокой концентрацией вводимого цитостатика создают возможность высокого уровня адсорбции химиопрепаратов региональными тканями и опухолевыми клетками. Ряд авторов свидетельствуют, что при внутриартериальной инфузии с одновременным снижением общего токсического действия химиопрепарата расширяется спектр его противоопухолевого действия. Резистентные клетки опухоли при системном введении химиопрепаратов оказываются чувствительными к ним при внутриартериальной инфузии [68, 125, 130]. Катетеризация наружной сонной артерии (НСА) для проведения инфузии цитостатиков при опухолях головы и шеи ранее традиционно производилась с помощью открытого оперативного доступа к каротидному синусу с его дальнейшей пункцией и установкой катетера в НСА, при этом часто возникали осложнения, связанные с техникой катетеризации [67, 109].

На определенном этапе развития внутриартериальной химиотерапии (ВАХТ) широко использовался хирургический доступ к поверхностной височной артерии с ее пункцией со стороны поражения и ретроградное низведение катетера на определенную глубину в НСА. Такой доступ значительно снизил объем хирургического вмешательства и количество осложнений, связанных с катетеризацией, и позволил добиться повышения эффективности химиотерапевтического лечения рака опухолей верхних дыхательных путей [60, 146].

Однако с помощью вышеуказанного метода ВАХТ невозможно добиться высокоселективной инфузии цитостатиков в артерии, непосредственно кровоснабжающие ткань опухоли. По этой причине до настоящего времени рентгенэндоваскулярные вмешательства достаточно редко применялись в терапии опухолей головы и шеи. С появлением современной ангиографической техники, отработке методик ретроградной катетеризации, появлении множества катетеров фабричного производства, позволяющих быстро, высокоселективно и относительно безопасно устанавливать катетеры в тонкие сосуды, наблюдается тенденция к более широкому применению метода [56, 90, 102, 113, 124, 148].

Имеются данные об эффективности локальной гипертермии в лечении рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи в сочетании с различными методами противоопухолевого воздействия. Чойнозов и соавт. применяли локальную гипертермию с длительной внутриартериальной химиотерапией (метотрексат, блеомицетин и платидиам) при лечении нерезектабельного рака орофарингеальной зоны. Локальную гипертермию осуществляли на аппарате «Яхта 3» с температурой в зоне нагревания 43°C в течение 60 мин. При внутриартериальном введении цитостатиков, по сравнению с внутривенным, отмечено существенное улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения: полная регрессия опухоли наблюдалась у 32,3 % больных, однолетняя выживаемость составила 48,4 и 13 % соответственно [41].

Регионарная химиотерапия с эмболизацией кровеносных сосудов или без нее может проводиться как одновременно с лучевой терапией, так и последовательно. Могут использоваться два основных вида артериальных доступов: трансфеморальный и темпоральный, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [64, 66, 93, 108, 128, 133, 137, 145].

Интересны исследования японских авторов, которые с помощью ретроградной трансемпоральной катетеризации ветвей наружной сонной артерии коаксиальным микрокатетерным комплексом «один в одном» провели высокоселективную внутриартериальную полихимиотерапию 34 больным плоскоклеточным раком гортани. У 30 больных был получен непосредственный

полный регресс опухоли (88%) и у 2 пациентов – частичный регресс (6%) [146]. Авторы отмечают, что в группе больных, которым не удалось провести суперселективную катетеризацию ветвей наружной сонной артерии, непосредственно питающих опухоль, катетер устанавливался в наружную сонную артерию, и показатели непосредственного регресса опухоли были ниже.

Ikushima с соавт. (2007) сообщили о 100%-ной регрессии метастазов в регионарные лимфоузлы при суперселективной инфузии цисплатина в дозе 50 мг/м² в комбинации с ЛТ у больных раком полости рта против 50% при инфузии в наружную сонную артерию с последующей ЛТ [82].

С одной стороны, инфузии в поверхностную височную артерию оптимальны, однако при этом возникают технические сложности катетеризации, дислокации и окклюзии катетера, высок риск местных воспалительных осложнений [80, 92, 146]. С другой стороны, трансфеморальная катетеризация сопровождается меньшим риском осложнений, но имеет высокий процент возникновения неврологической симптоматики [141]. N. Fuwa с соавт. (2000) проводили одновременную ЛТ на фоне длительных инфузий карбоплатина в язычные и лицевые артерии из темпорального доступа. Показатели 2-, 3- и 5-летней общей выживаемости были высокими (73%, 63% и 59% соответственно). Однако дислокация и окклюзия катетера из 41 эндоваскулярного вмешательства имела место в 7 и 2 случаях соответственно. Кроме того, терапию ограничивала гематологическая токсичность [66].

Наиболее эффективной оказалась регионарная химиотерапия с последующей лучевой терапией. Из 43 больных у 18 (41,9%) получена полная регрессия опухоли, у 15 (34,9%) – регресс опухоли более чем на 50%, 27 больных (62,8%) прожили без рецидивов и метастазов от 9 мес. до 3,5 лет [88].

Одномоментное проведение регионарной химиотерапии и ЛТ сопровождается высокими показателями местной токсичности. Согласно исследованиям K.N. Robbins (2000, 2005, 2011), высокий уровень опухолевого ответа (80%) и высокие показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости (38,8% и 53,6%, соответственно) при схеме лечения, основанной на

«декадозовом эффекте цисплатина» сопровождаются большими рисками развития токсических реакций 4 степени (44-61%) [91, 92, 93, 94].

При внутриартериальной селективной полихимиотерапии рака одними из наиболее часто возникающих осложнений являются некроз и капиллярные кровотечения из опухолевой ткани, язвенный эпителиит слизистых оболочек в области проведения инфузии. Согласно исследованию А.Ф. Kovacs с соавт. (2012) у 3 пациентов из 213 больных раком головы и шеи при внутриартериальной химиотерапии наблюдались парезы лицевого нерва, еще у 4 – кожные некрозы. Такие побочные явления требуют корректирующего лечения и являются преходящими, а в ряде случаев требуют снижения доз препаратов и приостановки курса химиотерапии. На этот факт указывают и другие исследователи [95]. Однако ряд многочисленных исследований показывает, что курсовые дозы цитостатиков при селективной ВАХТ могут быть снижены в 1,5-2 раза в зависимости от селективности катетеризации по сравнению с внутривенными дозами без снижения эффективности лечения. Данные литературы свидетельствуют, что проявления общей токсичности при внутриартериальной селективной полихимиотерапии встречаются в единичных случаях и носят умеренный характер развития [131].

В качестве одного из технических приемов, способствующих повышению локальной концентрации химиопрепарата, является метод селективной (суперселективной) эмболизации (химиоэмболизации) опухолевых сосудов, который в настоящее время официально включен Министерством здравоохранения Российской Федерации в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи. Особенно актуально это положение у больных с высоким риском возникновения кровотечения или уже с состоявшимся кровотечением. Вместе с тем химиоэмболизация до настоящего времени редко применяется в комбинированном лечении опухолей головы и шеи [132].

Эмболизация подразумевает введение в питающие артерии различных окклюзирующих агентов для того, чтобы вызвать ишемический некроз опухоли. С целью эмболизации различные авторы используют различные материалы. При

использовании рассасывающихся материалов (как правило, одного из видов гемостатической губки) окклюзия сохраняется 2-4 недели. Этого периода достаточно для возникновения ишемического повреждения. Затем происходит реканализация артерий, что делает возможным осуществление следующего курса лечения. При эмболизации нерассасывающимися материалами (частицы поливинилалкоголя, различные микросферы) ишемия сохраняется дольше, однако происходит окклюзия части артерий, что затрудняет выполнение повторных процедур и снижает их эффективность. В настоящее время эмболизация в изолированном виде используется крайне редко, в основном в качестве предоперационной процедуры [6]. Ниже представлена модифицированная таблица, иллюстрирующая результаты химиоэмболизации опухолей головы и шеи.

Базовые принципы эмболотерапии обсуждались ранее [35]. Существуют противоположные точки зрения на эффективность эмболизации и химиоэмболизации при комбинированном химиолучевом лечении. Особенно дискуссионным остается вопрос о влиянии на эффективность лучевого и химиолучевого лечения. Вместе с тем было получено фармакокинетическое обоснование этого подхода [34, 106].

Химиоэмболизация (ХЭ) сочетает эффекты ВАХТ и эмболизации. Наиболее часто используют ХЭ с помощью лекарственно-насыщаемых микросфер (DEB = drug-eluting beads). При данной методике химиопрепарат смешивают с DEB, которые представляют собой четко калиброванные (от 30-50 до 500-700 мкм) нерассасывающиеся полиэтиленовые пористые микросферы. Полученные лекарственно-насыщенные микросферы также вводят как можно селективней в питающие сосуды опухоли. При DEB-ХЭ время воздействия химиопрепарата на опухоль возрастает с нескольких часов до нескольких дней (табл. 1). Кроме этого, такая методика позволяет стандартизировать методику ХЭ [32].

Однако, мало опубликованных работ, касающихся данной темы, и выполнены они на небольших группах пациентов. Дозы препаратов, используемых в исследованиях низкие, а информации о частоте побочных

эффектов недостаточно, результаты лечения в основном представлены частично. Таким образом, объективно судить об эффективности данного метода при местнораспространенном раке головы и шеи довольно сложно [136, 155].

В исследовании S. Rohde с соавт. (2006) продемонстрировано усиление противоопухолевой эффективности при сочетании регионарной химиотерапии и эмболизации сосудов кристаллической суспензией цисплатина. Определение концентраций цисплатина в опухоли и плазме крови показало, что при химиоэмболизации концентрация цисплатина в опухоли в 5 раз выше, чем при инфузии (180 мкм против 37 мкм соответственно). При этом уровень ответа первичной опухоли составил 73% против 43% соответственно [132, 133].

Таблица 1.

Результаты химиоэмболизации опухолей головы и шеи

Источник литературы (число больных)	Химиопрепарат/ Эмболизат	Ответ на лечение		Побочные эффекты
		ПО, %	ЧО, %	
Y. Okamoto et al., 1985 (n=11)	Цисплатин 40-60 мг/ МЭЦ	63%		Локальные боли 100%
T. Kato et al., 1998 (n=28)	Цисплатин/ МЭЦ	28%		Нет данных
N. Tomura et al., 1998 (n=19)	Карбоплатин 100 мг/ МЭЦ	20%		Локальные боли 60%
H. Li et al., 1999 (n=7)	Цисплатин 13,6 мг/ Альбуминовые микросферы	Нет данных		Нет данных
Ю.В. Суворова и др., 2002 (n=12)	5-фторурацил 700 мг/м ² , метотрексат 40 мг/м ² / Фрагменты спиралей	58%		Нет данных
Kovacs A. et al, 2003 (n=88)	Цисплатин 150 мг/м ²	32%	42%	5-летняя ОВ 62%
Rohde S. et al., 2006 (n=103)	Цисплатин 150 мг/м ²	47%		

МЭЦ – микрокапсулы из этилцеллюлозы, ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ.

По данным отечественных исследований, общая эффективность последовательного использования ВАХТ и облучения составляет 57% (в том числе 10% полных ответов). Если ВАХТ дополняли эмболизацией питающих сосудов, то этот показатель увеличивается до 84%; показатели 1- и 2-летней выживаемости составляют 76% и 50% [33].

Нельзя обойти вниманием паллиативное лечение больных раком головы и шеи при помощи химиоэмболизации. Она оказалась чрезвычайно полезной и эффективной при лечении инкурабельных пациентов [99]. У таких пациентов, с рецидивирующим местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи стабилизация должна быть расценена как успех проводимой терапии. В отдельных случаях удается добиться ремиссии на достаточно длительный период (13 мес.). Одной из серьезных проблем при лечении инкурабельных пациентов с опухолями головы и шеи является кровотечение, которое часто развивается на фоне другого проводимого лечения (чаще всего лучевого). Одним из методов борьбы с кровотечениями является селективная эмболизация артерий, питающих опухоль.

Проведение химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии может быть сопряжено с развитием характерных для процедуры осложнений. Наиболее распространенные осложнения включают в себя параличи черепно-мозговых нервов, некрозы кожи или слизистых оболочек, а также непреднамеренные сосудистые окклюзии [123]. Процедурные осложнения могут быть подклассифицированы на основе клинической значимости и воздействия на малые и серьезные осложнения. Серьезные осложнения редко при экстракраниальных локализациях опухоли. Однако в 3-6% сообщалось о инсульте и внутримозговом кровоизлиянии, сопряженных с процедурой химиоэмболизации [89].

Подводя итог, можно с уверенностью сказать, что ХЛТ становится общепризнанным стандартом лечения местно-распространенных злокачественных опухолей органов головы и шеи. Возрастающий в последние годы интерес к органосохраняющим способам терапии местно-распространенных

опухолей головы и шеи, в том числе с использованием рентгенэндоваскулярных вмешательств, открывает большие возможности для улучшения качества жизни больных без ущерба для общей и безрецидивной выживаемости. В отличие от обширных калечащих оперативных вмешательств, при большой распространенности злокачественного процесса неминуемо приводящих к инвалидизации больных, ХЛТ не приводит к потере функции голосообразования, глотания и дыхания. Однако многочисленные исследования свидетельствуют об отсутствии единого стандарта и множестве альтернативных комбинаций и методов ЛТ и ХТ [143, 144, 156]. Стоит отметить, что несмотря на значительное количество публикаций, посвященных теме рентгенэндоваскулярных вмешательств в лечении местно-распространенного рака головы и шеи, многие вопросы остаются без ответа.

Сложность и разнообразие опухолевой патологии в совокупности с анатомо-функциональными и эстетическими особенностями головы и шеи определяют необходимость комплексного подхода к разработке и решению сложной проблемы – лечению этой категории больных с применением самых современных методик.

Определение роли и места рентгенэндоваскулярных вмешательств, а также изучение их терапевтических возможностей, поиск путей повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи является актуальной проблемой современной клинической онкологии. Использование в онкологической практике результатов работы даст возможность более рационально планировать лечение данного контингента пациентов.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика групп больных

В настоящее исследование включены 130 пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, пролеченных за период с июня 2013 г. по июнь 2015 года. По локализации опухоли пациенты распределялись следующим образом: 88 (68%) – с первичной локализацией опухоли в гортани, 30 (23%) - орофарингеальным раком, 12 (9%) - раком языка. Все пациенты включались в исследование при отсутствии противопоказаний и после подписания добровольного информированного согласия, утвержденного этическим комитетом.

По вариантам лечения больные были разделены на три группы. Всем больным проводилась индукционно-одновременная ХЛТ с применением лучевой терапии в режиме обычного фракционирования дозы. В двух основных группах в дополнение к лучевой терапии одновременно проводили внутриартериальную химиотерапию с/без химиоэмболизации, и системную химиотерапию в контрольной группе, соответственно. В две основные группы было включено: 41 пациент (группа I - ХЭ) и 46 пациентов (группа II - ВАХТ), а также 43 пациентов включили в контрольную группу (группа III – системная ПХТ). Пациенты были сопоставимы по возрасту и стадии опухолевого процесса (рис 1).

Возраст пациентов варьировал от 30 до 84 лет, в том числе в 64% случаев диагноз был установлен у пациентов трудоспособного возраста от 30 до 60 лет. Абсолютное большинство пациентов составляли мужчины – 124 человек (96,4%) (табл. 2; табл. 3; рис. 2).

Отбор пациентов проводился по следующим критериям:

- тщательная морфологическая верификация плоскоклеточного рака;
- местно-распространенный процесс III и IVA стадии $T_{2-4}N_{0-2}M_0$;
- отсутствие в анамнезе других онкологических заболеваний;

- отсутствие отдаленных гематогенных метастазов;
- возраст старше 18 лет;
- отсутствие конкурентной патологии в стадии декомпенсации.

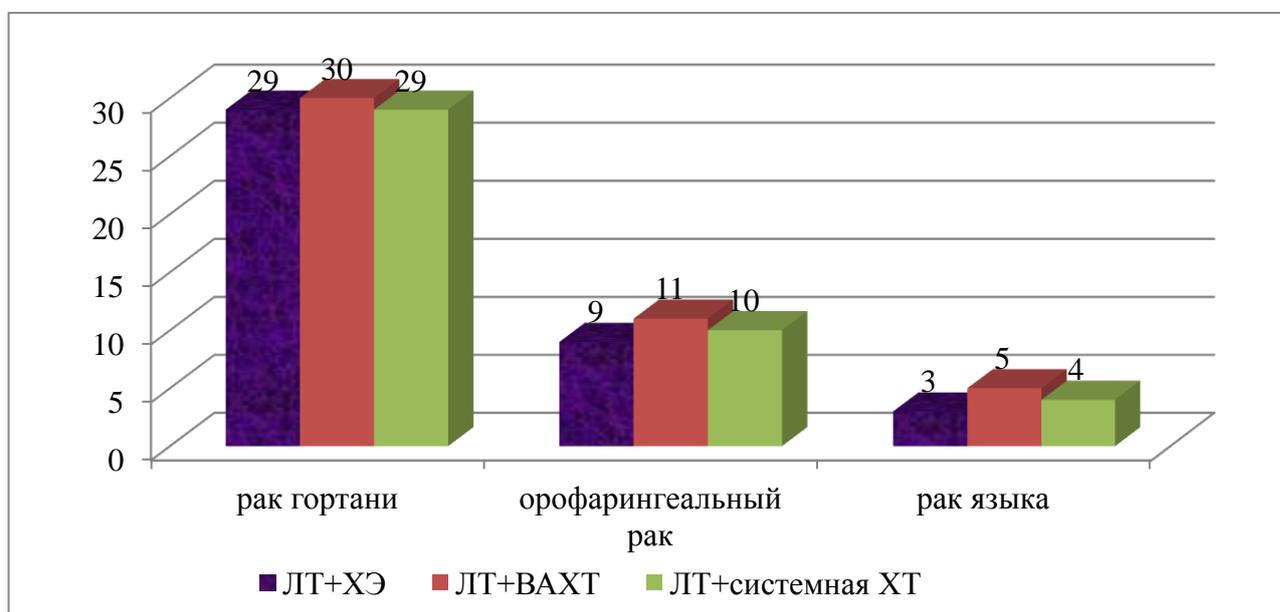


Рисунок 1. Распределение больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи в зависимости от локализации опухоли и методики лечения

Основными клиническими симптомами ЗНО у пациентов основных и контрольной групп были боли в горле и полости рта, затруднения при глотании, осиплость голоса, ощущение инородного тела, нарастающее затруднение дыхания, неприятный запах изо рта, наличие объемных образований на шее.

Причинами запущенности опухолевого процесса были не только несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью, но и скрытое течение опухолей некоторых локализаций, анатомические особенностями этих зон, отсутствие онкологической настороженности специалистов первичного звена и, как следствие - длительная терапия по поводу ошибочно установленных диагнозов.

Таблица 2.

Распределение больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи по полу и возрасту

Возраст	Мужчины (n/%)		Женщины (n/%)		Всего больных (n/%)	
	N	%	N	%	N	%
Моложе 40 лет	3	2,4	0	0	3	2,4
41-50	17	13,3	1	0,8	18	13,8
51-60	56	43,7	1	0,8	57	43,8
61-70	36	27,8	2	1,5	38	29,2
Старше 70 лет	12	9,5	2	1,5	14	10,8
Всего больных	124	96,7	6	4,6	130	100

Таблица 3.

Распределение больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи в двух основных и контрольной группах с учетом возраста

Группа	Возраст, лет										Всего	
	< 40 лет		41-50		51-60		61-70		>70 лет		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Группа I	0	0	7	5,5	20	15,4	10	7,8	4	3,1	41	31,6
Группа II	1	0,8	5	3,8	22	16,9	13	10	5	3,8	46	35,3
Группа III	2	1,6	6	4,6	14	10,8	16	12,3	5	3,8	43	33,1

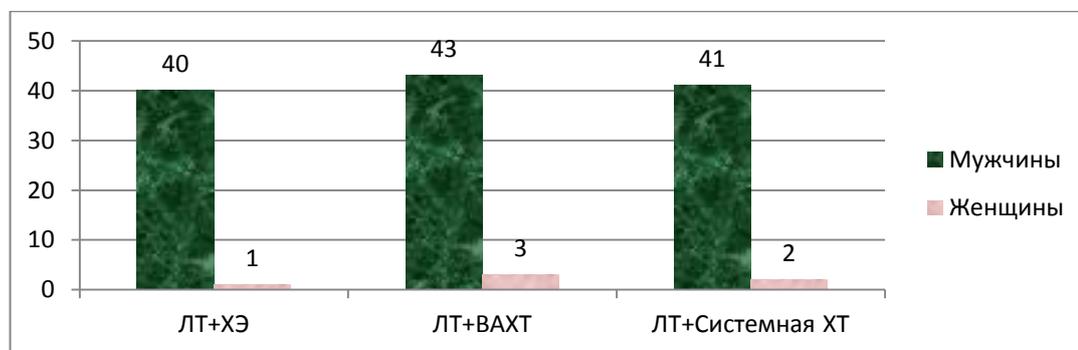


Рисунок 2. Распределение больных по полу в группах лечения

2.2 Клиническая характеристика пациентов

Из 130 пациентов у 88 был диагностирован рак гортани (68%), у 30 - орофарингеальный рак (23%), у 12 - рак языка (9%). Распределение пациентов с учетом локализации первичной опухоли представлено в табл. 2.3. Общее состояние пациентов было ≤ 2 баллов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Анализ данных морфологических исследований показал, что у 90 (69,2%) пациентов ЗНО были представлены плоскоклеточным ороговевающим раком, у 40 (30,8%) – неороговевающим раком (табл. 4). Соотношение высокодифференцированных форм к умеренно- и низкодифференцированным составило 1:1,5:1.

Таблица 4.

Распределение пациентов по локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	Число больных, n (%)
Гортаноглотка	16 (12,3%)
Ротоглотка	14 (10,8%)
Язык	12 (9,2%)
Гортань	88 (67,7%)

Метастазы в регионарные лимфоузлы на этапе первичного обращения пациентов за медицинской помощью были обнаружены в 48,4 % случаев, в том числе одностороннее поражение (N_1) – в 46,9 %, двустороннее поражение (N_2) – в 1,5 % случаев. Пациенты с N_0 составили 51,6% (табл. 5).

За исключением двух пациентов с раком гортани IVA стадии, у всех пациентов из двух основных и контрольной групп, была диагностирована III стадия опухолевого процесса. Проведенный анализ позволил дать комплексную оценку клинического материала во всех группах. Больные в сравниваемых группах были сопоставимы по возрасту и стадиям опухолевого процесса.

Распределение было однотипным и статистически достоверно однородным ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 6.

Таблица 5.

Распространенность поражения регионарных лимфатических узлов

Локализация	N ₀		N ₁		N ₂ (n/%)		Всего (n/%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гортаноглотка	4	3,1	12	9,2	0	0	16	12,3
Ротоглотка	4	3,1	10	7,7	0	0	14	10,8
Язык	4	3,1	8	6,2	0	0	12	9,3
Гортань	55	42,3	31	23,8	2	1,5	88	67,6
Итого	67	51,6	61	46,9	2	1,5	130	100

Таблица 6.

Распределение больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи в сравниваемых группах по локализации опухоли и стадиям опухолевого процесса

Параметры		Группа I (n/%)	Группа II (n/%)	Группа III (n/%)
St	III	41/31,6	46/35,3	43/33,1
T	T ₁	0/0	0/0	1/0,8
	T ₂	4/3,1	4/3,1	1/0,8
	T ₃	37/28,5	41/31,5	41/31,5
	T ₄	0/0	1/0,8	0/0
N	N ₀	16/12,3	27/20,8	24/18,5
	N ₁	24/18,5	18/13,8	19/14,6
	N ₂	1/0,8	1/0,8	0/0
Локализация опухоли	Гортаноглотка	2/1,6	8/6,2	6/4,6
	Ротоглотка	7/5,4	3/2,4	4/3,1
	Язык	3/2,4	5/3,8	4/3,1
	Гортань	29/22,3	30/23,1	29/22,3

$p < 0,05$

2.3 Методы обследования

Для оценки распространенности опухолевого процесса использовались стандартные физикальные и лабораторно-инструментальные методы исследования (осмотр, бимануальная пальпация, УЗИ периферических лимфатических узлов, непрямую ларингоскопию, орофарингоскопию, фиброларингоскопию), а также современные неинвазивные лучевые диагностические методы - МРТ и/или спиральную КТ. Эффект лечения оценивали также не только клинически, но с применением современных методов медицинской визуализации, включая эндоскопические методики, а также КТ, или МРТ. Так как исключительно клиническая оценка приводит к некоторой недостоверности результатов, связанной с завышением частоты непосредственных ответов, в том числе полных, а использование вышеуказанных методов предоставляет более объективную картину, и частота полных ремиссий, оцененных этими диагностическими методами, существенно снижается. Кроме того, оценить реальное соотношение частоты полных и частичных ответов на ХЛТ при опухолях данных локализаций затруднительно в связи с длительным стиханием ранних лучевых реакций.

Основными рентгенологическими признаками опухолевого процесса являлись: сужение просвета и деформация органа, инфильтрация клетчаточных пространств, деструкция прилежащих костных структур.

Лимфоузлы, имеющие размеры более 20 мм в диаметре и/или некроз в центре, а также с потерей овальной формы и/или жировой капсулы расценивались как метастатические.

Обязательную гистологическую верификацию диагноза с установлением степени дифференцировки опухолевых клеток проводили в патоморфологической лаборатории после инвазивных диагностических манипуляций.

Стадия заболевания устанавливалась в соответствии с критериями международной классификации TNM (7-е издание 2011 г.).

Показатели общего (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ) и биохимического (АсАт, АлАт, глюкоза, креатинин, билирубин, ЛДГ, ЩФ, фибриноген, общий белок) анализов крови, а также основные показатели свертывающей системы крови контролировались 1 раз в 10 дней на протяжении всего периода лечения.

2.4 Методики лечения

В работе использован метод индукционно-одновременной ХЛТ в 3-х различных вариантах (сочетаниях) совместно с:

- регионарной селективной/суперселективной химиотерапией с химиоэмболизацией ветвей наружной сонной артерии (группа I);
- регионарной селективной/суперселективной химиотерапией (группа II);
- системной химиотерапией (группа III).

В рамках индукционно-одновременной ХЛТ проводилось облучение по радикальной программе до СОД = 68-70 Гр (в режиме стандартного фракционирования дозы РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю) на фоне лечения цисплатином в комбинации с 5-фторурацилом. Индукционная химиотерапия проводилась в стандартном режиме РФ. У каждого пациента в зависимости от выраженности побочных явлений и осложнений, а также клинического эффекта проведенной терапии число курсов индукционной химиотерапии разнилось. Пациенты с более распространенными опухолями получали больше курсов индукционной химиотерапии, с целью достижения лучшего лечебного эффекта. Во время проведения одновременной химиолучевой терапии проводилась монотерапия цисплатином 100 мг/м^2 внутривенно, капельно каждые три недели во время всего курса лучевой терапии.

При планировании нашего исследования, мы старались учесть тот факт, что в нашей стране самыми распространенными препаратами для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи являются 5-фторурацил и производные

платины. Используемые нами в группах I и II дозировки препаратов платины (цисплатин 90-100 мг/м²) были сопоставимы с таковыми в исследованиях других авторов. Возможных точных дозировок 5-фторурацила для относительно кратковременного интраартериального введения в литературе обнаружено не было. По этой причине за основу были взяты общепринятые дозы для системной химиотерапии (от 750-1000 мг/м²). Внутриартериально при этом вводилась в течение 2-х часов доза 250-500 мг/м², а оставшаяся доза 5-фторурацила вводилась внутривенно в течение последующих 24 часов. Таким образом, ВАХТ, проводимая по нашей методике, была менее агрессивная, чем описанная зарубежными авторами.

Все пациенты контрольной III группы получали цисплатин 100 мг/м² внутривенно, капельно в 1 день и 5-фторурацил по 1000 мг/м² струйно с 1 по 4-й день 21-го дневного курса на фоне гидратационной и антиэметической терапии.

Соблюдались следующие условия введения химиопрепаратов. Первое введение проводили при следующих значениях лабораторных показателей: гранулоциты > 1,5x10⁹/л, тромбоциты > 100x10⁹/л и сывороточный креатинин < 132 мкм/л (или расчетный клиренс креатинина > 60 мл/мин). При необходимости дозы препаратов редуцировали в соответствии с критериями токсичности NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria версия 4.03, 2010 г.) В случае, если значение тромбоцитов было менее 100x10⁹/л или лейкоцитов менее 3x10⁹/л второе введение откладывалось на неделю. После восстановления показателей крови до нормальных значений проводили введение в прежних дозах. Дозы редуцировали на 50%, если количество лейкоцитов составляло от 2,0x10⁹/л до 2,9x10⁹/л или тромбоцитов от 75x10⁹/л до 99x10⁹/л. При значениях лейкоцитов < 2,0x10⁹/л или тромбоцитов < 75x10⁹/л введение отменяли. Также оценивали уровень креатинина, если показатель был > 132 мкм/л второе введение цисплатина откладывали. Проводили дезинтоксикационную терапию, после окончания которой повторно контролировали уровень креатинина. Введение цисплатина в дозе 100 мг/м² проводили, если показатель креатинина был ≤ 132 мкм/л. Дозу вводимого цисплатина уменьшали до 50 мг/м², если показатель

креатинина варьировал в интервале от 141 мкм/л до 167 мкм/л, а клиренс креатинина ≤ 35 мл/мин. Если значение креатинина было более 167 мкм/л введение цисплатина не проводили.

Количество курсов ХТ варьировало от двух и более, что определялось степенью регресса опухоли и уровнем показателей крови.

2.4.1 Методика лучевой терапии при раке головы и шеи

Дистанционную 3-D конформную лучевую терапию проводили на линейном ускорителе Elekta Agility фирмы Philips, с использованием фотонного излучения с энергией 6 МэВ. Облучение проводили в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю.

Во время предлучевой подготовки, при выборе объема облучения и реализации плана лучевой терапии руководствовались рекомендациями ESTRO (Европейской ассоциации терапевтических радиологов и онкологов).

Предлучевую подготовку проводили в положении лежа на спине с использованием подголовника. Иммобилизацию головы и шеи проводили с помощью индивидуальной термопластической маски. С помощью рентгенконтрастных меток и лазерных центраторов отмечали референсную (опорную) плоскость. Затем на компьютерном томографе Philips Brilliance BigBore проводили сканирование с шагом 3 мм от уровня средней черепной ямки до грудинно-ключичного сочленения.

Анализ данных осмотра, отофарингоскопии и КТ позволял обозначить основной (визуализированный) объем опухоли (GTV). Клинический объем мишени (CTV) включал не только визуально определяемую опухоль, но и зоны регионарного и субклинического распространения (2 см от визуально определяемой границы). Планируемый объем облучаемых тканей (PTV) включил GTV, CTV и отступ на 0,5 см от границ ранее оговоренных объемов облучения на возможные погрешности при проведении повторных сеансов лучевой терапии. После оконтуривания объема опухоли и критических органов в системе Elekta

Focal данные передавались в систему планирования лучевой терапии Elekta Monaco.

Реализацию полученного плана лучевой терапии, включающего клинический объем опухоли и зоны регионарного лимфоттока, проводили до СОД 50 Гр. Затем после повторной топографии и планирования, уменьшали размеры полей облучения, с учетом регрессии опухоли. Клинически определяемый первоначальный объем опухоли в области исходной локализации первичного очага получал 68 – 70 Гр. Клинически увеличенные, пораженные опухолью лимфатические узлы облучались до СОД 60 Гр.

На планирующей системе Elekta XiO проводили дозиметрическое планирование лучевой терапии. Выбор оптимального плана лечения и его качество проводили с помощью гистограмм доза-объем с учетом рекомендаций QUANTEC. Изодозное распределение удовлетворяло двум основным требованиям: 95%-ная доза охватывала не менее 95% PTV и нагрузка на критические органы не превышала рекомендованную QUANTEC.

Точность и воспроизводимость положения пациента в ходе лучевого лечения контролировали с помощью системы объемной рентгеновской визуализации (XVI – X-ray volume imaging). В процессе лечения в течение трех первых дней, а затем еженедельно проводили верификацию полей облучения с помощью XVI. Имобилизация с применением термопластической маски и использование XVI позволило снизить риск погрешностей укладки во время проведения процедуры облучения.

При возникновении мукозитов, кожных реакций или лейкопении 3-4 степени, допускались вынужденные перерывы в лечении. Продолжительность перерывов не превышала 14 дней. В случае выраженных эпителиев без лейкопении, если после ХТ прошло 3 недели, химиоинфузию повторяли во время перерыва. Таким образом, даже во время перерывов в лучевой терапии пациент получал специализированное лечение в виде химиотерапии. Локорегионарная терапия позволяла снизить риск побочных эффектов.

2.4.2 Методика селективной/суперселективной внутриартериальной химиотерапии

Внутрисосудистые вмешательства проводили в условиях рентгеноперационной на ангиографе Artis Zee MP (Siemens) с использованием современных 4-5F (1F=0,3 мм) катетеров и проводников различных фирм. Первым этапом и неотъемлемой частью любой эндоваскулярной процедуры в нашем исследовании было ангиографическое исследование (диагностическая ангиография) для достижения максимальной селективности. При этом добивались достаточного контрастирования сосудов в «зоне интереса» или проекции определяемой ранее другими методами опухоли (КТ, УЗИ, ФЛС). Однако с нашей точки зрения, селективность катетеризации есть необходимый, но явно недостаточный компонент, поскольку у всех пациентов имелись индивидуальные различия ангиоархитектоники, а также особенности афферентных сосудов, питающих опухоль. Например, мы встречали случай питания опухоли гортани, располагающейся на левой вестибулярной складке из контрлатеральной правой верхней щитовидной артерии при редуцированной аналогичной артерии слева. Кроме того, у всех пациентов существовали индивидуальные отличия в скорости кровотока. В зависимости от диаметра афферентного сосуда и скорости кровотока в нём, индивидуально для каждого пациента подбиралась скорость внутриартериальной инфузии, при которой не отмечалось заброса препарата в нецелевое русло.

Перед исследованием лечащий врач составлял эпикриз, в котором указывал цель и объем планируемой процедуры. Накануне вмешательства проводился осмотр больного, уточнялся аллергологический анамнез (непереносимость новокаина, йодсодержащих препаратов). Больному объясняли цель и задачи планируемого вмешательства, согласованные с лечащим врачом и отраженные в предангиографическом эпикризе. За 30 – 40 мин до исследования выполняли премедикацию 1 мл 2%-го раствора промедола, 0,5 мл 0,1%-го раствора атропина и 1 мл 1%-го раствора димедрола. Кроме того, в течение 1—2 ч перед

выполнением манипуляции больным проводилась регидратация путем внутривенного введения 1—1,5л растворов Рингера, глюкозы и хлористого натрия. Эндovasкулярные процедуры осуществлялись под местной инфильтрационной анестезией 20мл 1,0%-м раствором новокаина или лидокаина. В процессе исследования при необходимости вводились обезболивающие, спазмолитические или седативные препараты.

Процедуру осуществляли в положении больного лежа на спине на столе ангиографического комплекса. После обработки кожи раствором йода и этилового спирта и отграничения паховой области стерильной простыней, пальпаторно определяли локализацию бедренной артерии по ее пульсации. Пункцию выполняли таким образом, чтобы место вхождения иглы, в сосуд проекционно совпадало с головкой бедренной кости, что проверяли с помощью рентгеноскопии.

Пункцию бедренной артерии выполняли по методу Сельдингера. При выраженном атеросклерозе, измененной анатомии, резкой извитости сосудов, а также, если планировалась длительная процедура со сложными манипуляциями, в бедренной артерии устанавливали интрадьюсер соответствующего размера.

После катетеризации наружной сонной артерии делали серию снимков с введением 10-15 мл 60%-го раствора ультрависта, 60%-го и 76%-го урографина или омнипака.

На ангиограммах оценивали характер и источники кровоснабжения опухоли. При поражении ротоглотки и полости рта инфузию проводили в язычные артерии и ветви лицевых артерий с двух сторон, а в случаях распространения опухоли в нижние отделы глотки или в полость носа, верхнечелюстные пазухи, верхнюю челюсть - в верхнегортанную, верхнещитовидную или верхнечелюстные артерии. Для химиоинфузии применяли цисплатин и 5-фторурацил, растворенные в 80-100 мл 0,9%-го раствора NaCl, которые вводили со скоростью 5- 10 мл/мин. Сначала вводили препараты платины, далее без перерыва - 5-фторурацил. При использовании

цисплатина различных фирм производителей учитывали pH среды и при его низких значениях выполняли дополнительную делюцию раствора.

После удаления катетера осуществляли гемостаз пальцевым прижатием места пункции до полной остановки кровотечения (5-20 мин), затем накладывали давящую повязку на 6 ч и назначали постельный режим до следующего утра. После завершения процедуры пациентам проводили постгидратацию путем внутривенного введения растворов Рингера, хлористого натрия и маннитола.

У всех пациентов удалось выполнить селективную катетеризацию общих и наружных сонных артерий и суперселективную катетеризацию ветвей наружной сонной артерии, питающих опухоль и кровоснабжающих регионарные лимфатические узлы (рис. 3, 4).

Эффективность внутрисосудистого вмешательства оценивали клинически, а через 10-14 дней выполняли КТ и/или МРТ области первичной опухоли и шеи.

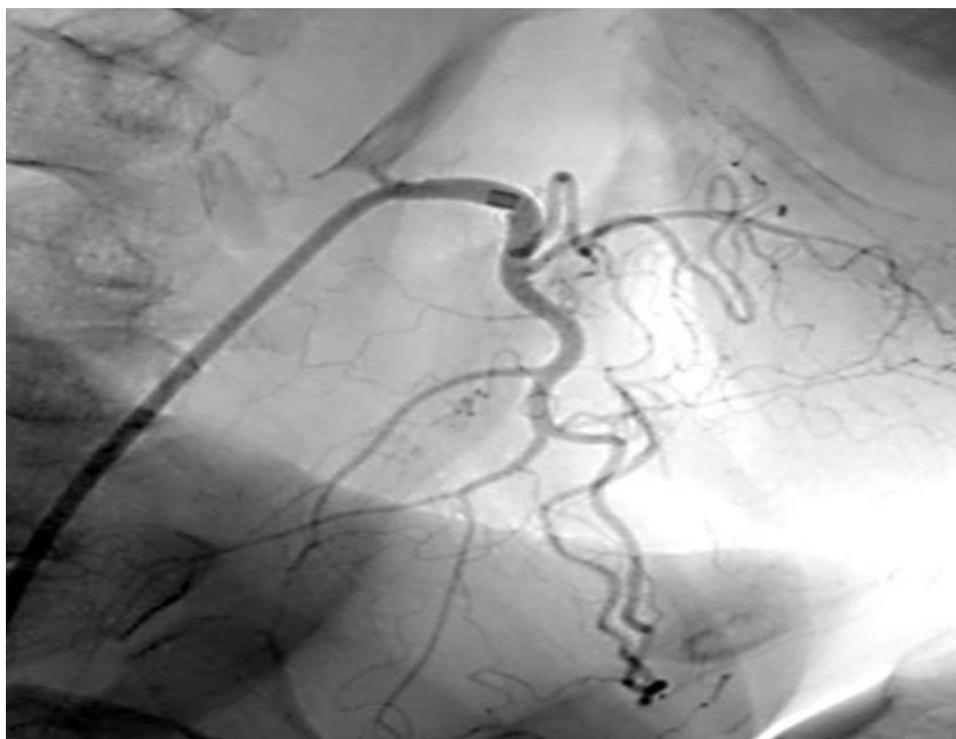


Рисунок 3. Селективная ангиограмма больного Т.,
54 года, рак ротоглотки T3N1M0,
определяются участки патологической неоваскуляризации

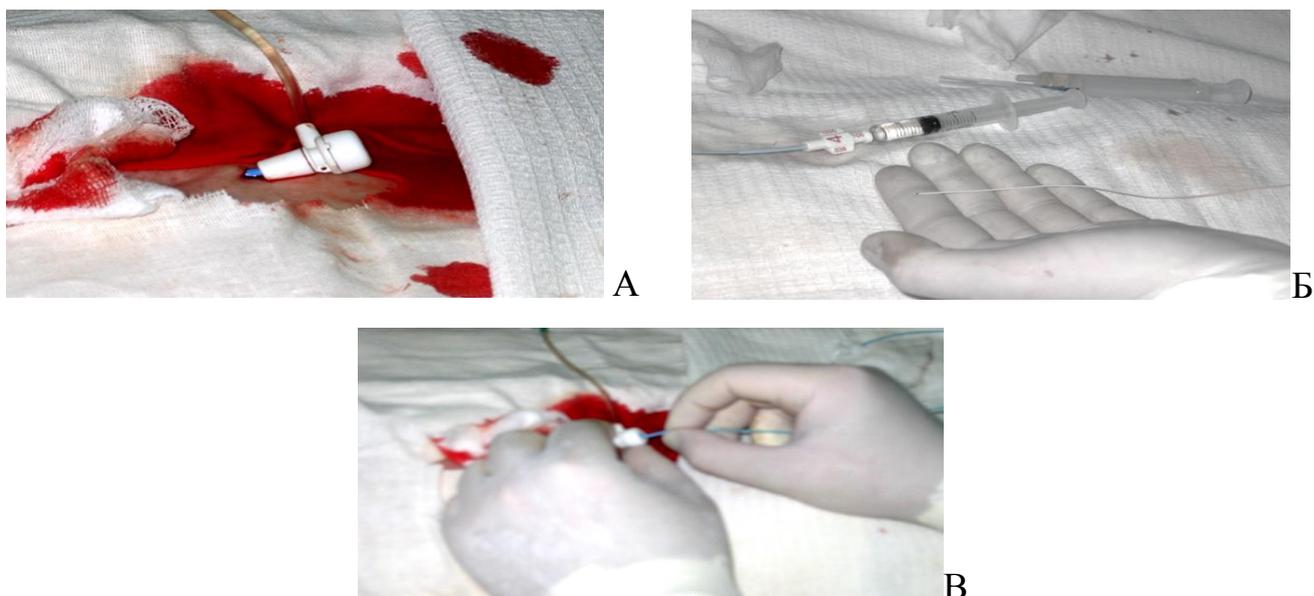


Рисунок 4. Этапы выполнения эндоваскулярного вмешательства по поводу рака ротоглотки. Обозначения: А - под местной анестезией интрадюсер 5F установлен в правой бедренной артерии; Б - ангиографический катетер и микрокатетер для внутриартериальной химиоинфузии; В – катетер JR 4F через интрадюсер проводится в бедренную артерию, нисходящую аорту, дугу аорты, общую сонную и наружную сонную артерию

2.4.3 Методика химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии

Показанием к эмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии являлось наличие эпизодов кровотечения из местно-распространенной опухоли головы и шеи, или высокий риск возникновения кровотечения. При этом учитывали техническую возможность проведения селективной эмболизации. Учитывая различия методик эмболотерапии и множество существующих эмболизирующих материалов, мы остановились на следующей методике, которой далее придерживались у всех пациентов.

Под местной анестезией Sol.Lidocaini 2%-2,0 ml из правого феморального доступа пунктировали общую бедренную артерию, а затем выполняли её

катетеризацию по методу Сельдингера интрадюсером 5F. Для селективной катетеризации и ангиографии использовали катетер JR 5F, внедряемый через интрадюсер в бедренную артерию, и далее, ретроградно последовательно проводимый в подвздошную артерию, нисходящую аорту, дугу аорты. Поскольку преимущественная локализация опухолевого процесса уже была известна по данным проведенной ранее неинвазивной диагностики, катетер помещали в устье общей сонной артерии на стороне поражения. После проведения катетера в проекцию треугольника Пирогова выполняли ангиографию области бифуркации общей сонной артерии в косой проекции 35-45° с повернутой головой пациента в противоположную сторону на 45°. Этот маневр позволяет достигнуть максимального разведения контуров сосудов и получению их четкого контура при минимальном дискомфорте для пациента. Все ангиографические съёмки проводили в режиме DSA (дигитальной субтракционной ангиографии) при ручном введении нейонного контрастного вещества (ультравист-370) со скоростью 1,5-2,0 мл/с. После оценки бифуркации общей сонной артерии (ОСА) и устья наружной сонной артерии (НСА), катетер проводили в проксимальный отдел НСА и выполняли еще одну серию снимков в режиме DSA со скоростью 6 f/s и ручном введении контраста со скоростью 1,5 мл/с. В случае, если выявлялась область патологического контрастирования, или характерные для кровотечения «лужицы» и «пятна» контраста, катетер сразу проводили суперселективно в сосуды, питающие эту область, выполнялась ангиография, эмболотерапия, а затем, после контрольной ангиографии – внутриартериальная химиоинфузия. Если кровотечения на момент проведения эндоваскулярного вмешательства не отмечалось, то вначале проводили суперселективную катетеризацию и ангиографию верхней щитовидной, язычной и лицевой артерии на стороне поражения (рис. 5).

Поскольку плоскоклеточный рак является умеренно васкуляризированной опухолью, не всегда удастся выявить область патологического контрастирования, и суперселективная катетеризация и ангиография всех основных ветвей НСА является необходимым условием поиска доминантного источника

кровообращения опухоли. Так как проекция опухоли уже известна на основании ранее проведенной визуальной оценки (орофарингоскопии, непрямой ларингоскопии) и лучевых методов диагностики, то выбирался наиболее крупный артериальный сосуд, идущий в проекции опухоли. При орофарингеальном раке это в большинстве случаев была лицевая артерия. При поражении нёбной дужки и нёба удавалось выявить восходящую нёбную артерию и после её суперселективной катетеризации выявлялась характерная патологическая васкуляризация в проекции опухоли. При раке гортани всегда катетеризировали верхние щитовидные артерии с обеих сторон. При поражении гортаноглотки кроме верхних щитовидных артерий катетеризировали также нижнюю щитовидную артерию на стороне поражения. При поражении языка, в случае, если имелся рак языка, или рак ротоглотки с распространением на корень языка, важным моментом была суперселективная ангиография как язычной, так и лицевой артерии. Как правило, при поражении корня языка отмечались мелкие ветви, идущие к корню языка от лицевой артерии.

Определение источника кровотечения кровообращения опухоли всегда было достаточно трудным, поэтому мы учитывали все потенциальные источники кровообращения на стороне поражения. Ниже в таблице представлены основные ветви наружной сонной артерии в бассейне которых выполнялась эмболотерапия.

Всего у 41 пациента в I группе было выполнено 118 эндоваскулярных вмешательств, включавших суперселективное введение химиопрепарата цисплатина и эмболизацию мелких артериальных ветвей в системе наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя (ПВА), размером 350-500мкм. Среднее число эмболизационных вмешательств составило 2,8 в расчете на одного пациента. Мы не ставили задачу полного прекращения кровотока в артерии, поэтому использовали частицы ПВА среднего калибра. В отличие от авторов, использовавших концентрат цисплатина для внутриартериальной химиоэмболизации, мы поставили задачу – выяснить, как влияет непосредственно эмболизация мелких ветвей наружной сонной артерии твёрдыми частицами ПВА

350-500мкм на возможность проведения химиолучевой терапии, и каким образом она влияет на результаты лечения.

Таблица 7.

Ветви наружной сонной артерии, в которых выполнялась химиоэмболизация цисплатином с частицами поливинилалкоголя 350мкм

Артерия – ветвь НСА	Число эмболизаций / вмешательств в данном сосуде	Число пациентов, которым выполнено вмешательство в данном сосуде
верхняя щитовидная	83	31
лицевая артерия	19	7
восходящая нёбная	3	3
язычная	12	5
нижняя щитовидная	1	1

Поскольку частицы ПВА могут вызвать обструкцию просвета микрокатетера, имеющего размеры 2,4-2,8F, во всех случаях мы старались максимально селективно провести диагностический катетер 4-5F с целью безопасного выполнения эмболотерапии. Только в трёх случаях потребовалось использовать микрокатетер. У двух пациентов с поражением языка и у одного пациента с опухолью гортани.

Внутриартериальная химиотерапия у всех пациентов I группы проводили с учётом критериев, изложенных в разделе, посвященному лечению пациентов II группы.

После внутриартериальной химиотерапии и эмболизации ветвей наружной сонной артерии, катетер промывали и удаляли. Интрадюзер удаляли в конце процедуры и выполняли гемостаз путем мануальной компрессии места пункции. На место пункции накладывали асептическую давящую повязку и больного перевозили в отделение.

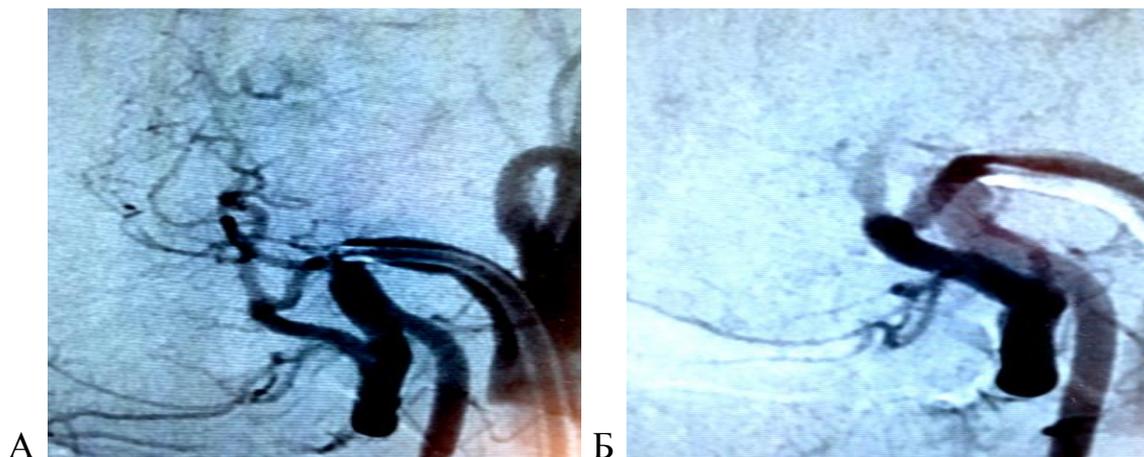


Рисунок 5. Ангиограммы больного М., 43 года, рак языка T3N1M0. Обозначения: А – определяется гипervasкулярное патологическое образование в проекции боковой поверхности языка; Б – определяется культя артерии после эмболизации.

Эффективность внутрисосудистого вмешательства оценивалась клинически, а через 10-14 дней после второго, или третьего вмешательства, выполняли КТ и/или МРТ области первичной опухоли и шеи. Непосредственным показателем эффективности химиоэмболизации у больных с опухолевым кровотечением было визуально определяемое прекращение кровотечения. Гемостатический эффект был достигнут в 100% случаев.

2.5 Критерии оценки лечебного эффекта и методы статистической обработки данных

Эффективность терапии оценивалась на основании следующих критериев: частота непосредственного объективного ответа; показатели безрецидивной и прямой общей выживаемости; медиана безрецидивной и общей выживаемости; уровень локо-регионарного контроля; показатели средней продолжительности жизни (СПЖ).

Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями RECIST 1.1.

Классификация ответа опухоли по системе RECIST 1.1:

1. Полный ответ (CR – complete response) – исчезновение всех опухолевых очагов на срок не менее четырех недель.
2. Частичный ответ (PR – partial response) – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%.
3. Стабилизация заболевания (SD – stabilization disease) – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20% до 30%.
4. Прогрессирование заболевания (PD – progression disease) – увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов.

Нежелательные и побочные явления проведенного лечения оценивались по критериям токсичности NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria версия 4.03.2010).

Непосредственные и ближайшие результаты лечения больных оценивались через 1,5 – 2 месяца после окончания лечения при посещении поликлиники ВОКОД, а отдаленные результаты на основании данных, полученных во время контрольных обследований при очередном посещении поликлиники ВОКОД за время диспансерного наблюдения.

Диспансерное наблюдение за больными проводилось в поликлиническом отделении БУЗ ВО ВОКОД с периодичностью один раз в три месяца в течение первого года наблюдения, один раз в шесть месяцев - в течение второго, ежегодно – с третьего года наблюдения.

Все данные о больных, вошедших в исследование, заносились в сводную таблицу Microsoft Excel 2010 и обрабатывались с помощью общепринятых методов вариационной статистики с использованием стандартных пакетов программ статистического анализа Statistica 10 (StatSoft. Inc.) с учетом международных рекомендаций для медицинских исследований. Количественные

характеристики с нормальным распределением описывались при помощи средних величин, сравнение их проводилось при помощи t-критерия Стьюдента; характеристики с ненормальным распределением описывались при помощи медианы, сравнивались при помощи непараметрического U-критерия Мана-Уитни. Качественные бинарные характеристики сравнивались при помощи построения таблиц сопряженности и расчета критерия Пирсона и χ -квадрат, для малых групп дополнительно использовался точный критерий Фишера. Общая и безрецидивная выживаемость оценивались при помощи метода Каплан-Мейера. Пациенты, выбывшие из-под наблюдения, цензурировались. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до даты прогрессирования (локо-регионарного или отдаленного). Общая выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти или даты последнего визита к врачу. Зависимость полученных результатов от определенного фактора оценивалась на основании многофакторного дисперсионного анализа ANOVA. В работе приведены ошибки средних (t) и вероятности (p) для оценки различий сравниваемых величин. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Таким образом, можно сделать вывод, что больные, включенные в исследование, относились к группе неблагоприятного прогноза с высоким риском прогрессирования заболевания. Все основные клиническо-морфологические характеристики, влияющие на прогноз, являлись сопоставимыми, что позволяет проводить сравнительный анализ.

ГЛАВА III. ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ И СРЕДНЕ-ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

(Результаты собственных исследований)

В сравнительный анализ результатов лечения было включено 130 первичных больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, получивших три различных варианта химиолучевого лечения в соответствии с принципом формирования групп, указанным выше в разделе материал и методы.

Все пациенты получили лучевую терапию ДЛТ до СОД 66-70Гр в зависимости от локализации опухоли, её размеров, степени вовлеченности регионарных лимфоузлов. Подробно методика лучевой терапии изложена выше в разделе материал и методы. Все пациенты завершили химиолучевое лечение и были включены в анализ.

3.1 Анализ непосредственных результатов лечения

Непосредственные результаты лечения оценивались с помощью ларинго - и орофарингоскопии, а также данных КТ и/или МРТ пораженной анатомической зоны и УЗИ регионарных лимфоузлов. Сравнение частоты непосредственного объективного ответа опухоли на проводимую терапию в разных группах представлено в таблице 7.

В I и II группах непосредственный технический успех эндоваскулярных вмешательств, выполняемых из правого феморального доступа под местной анестезией, был достигнут в 100% случаев. Для катетеризации левой общей сонной артерии в 17,24 % случаев у 15 из 87 пациентов потребовалось последовательное использование двух различных по форме катетеров – Sim-3 и JR 4F. Замена катетеров осуществлялась по длинному 260 см. гидрофильному проводнику. Использование микрокатетеров 2,7F потребовалось всего в 4-х случаях.

Таблица 8.

Частота непосредственного ответа первичной опухоли в зависимости от используемой методики химиотерапии в комплексе химиолучевого лечения

Ответ	полный		стабилизация		прогрессирование	
	n	%	n	%	n	%
Методика						
I группа (n=41)	11	26,8	3	7,3%	1	2,4
II группа (n=46)	16	34,8	3	6,6%	1	2,2
III группа (n=43)	8	18,6	7	16,3%	1	2,3

Из представленных данных видно, что в I группе пациентов (n= 41), у которых проводилась редукция артериального кровотока в области опухоли путём эмболизации частицами ПВА 350мкм дистальных ветвей целевого сосуда, в дополнение к внутриартериальной ХТ, полный ответ опухоли по завершении химиолучевого лечения был зафиксирован в 26,8% случаев (n = 11), частичный ответ в 63,5 % случаев (n = 26), стабилизация в 7,3% случаев (n =3), прогрессирование в 2,4% случаев (n = 1). Таким образом, общая частота объективных ответов у пациентов I группы составила 90,3%. Следует отметить, что исходно у 43,9% (n = 18) пациентов I группы проведение лучевой терапии представлялось невозможным в связи с уже состоявшимся опухолевым кровотечением, а у 56,1% (n = 23) пациентов - сомнительным в связи с высоким риском его развития.

Во II группе пациентов (n=46), получавших селективную внутриартериальную ХТ, полный ответ опухоли по завершении химиолучевого лечения был зафиксирован в 24,8% случаев (n = 16), частичный ответ в 56,4 % случаев (n = 26), стабилизация в 6,6% случаев (n =3), прогрессирование в 2,2% случаев (n = 1). Общая частота объективных ответов у пациентов II группы составила 91,2%.

В III группе пациентов (n = 43), получавших стандартную системную химиотерапию одновременно с лучевой терапией, полный ответ опухоли по завершении химиолучевого лечения был зафиксирован в 18,6% случаев (n = 8), частичный ответ в 62,8% случаев (n = 27), стабилизация в 16,3% случаев (n =7),

прогрессирование в 2,3% случаев ($n = 1$). Общая частота объективных ответов у пациентов III группы составила 81,4%.

Анализ полученных данных показал, что частота объективных ответов в I и II группах была достоверно выше, чем в III группе: 90,3 %, 91,2% и 81,4%, соответственно, ($p < 0,05$). Таким образом, частота объективных ответов опухоли при использовании локорегионарных внутриартериальных методик была достоверно выше, чем при использовании стандартной ХТ с внутривенным путем введения химиопрепаратов.

Вместе с тем, непосредственные результаты лечения в I группе при использовании методики химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии не превышали таковые во II группе, когда использовали только селективную внутриартериальную химиотерапию: 90,3% против 91,2%, соответственно, ($p = 0,032$). Это обстоятельство указывает на важную роль метода селективной внутриартериальной объемно-контролируемой химиоинфузии, обеспечивающего преимущество над системной химиотерапией в комплексе химиолучевого лечения.

Нами был проведен анализ влияния числа проводимых курсов ХТ на результаты лечения. Во всех группах пациентам проводилось минимум два курса ХТ, три цикла было выполнено у 84 (64,6 %) больных, более трех циклов по показаниям - у 8 больных (6,15 %). Таким образом, абсолютное большинство получило три цикла ХТ, независимо от способа введения препарата. Преимущество большего числа циклов ХТ проявилось в тенденции к повышению частоты объективных ответов опухоли: 76,3% при использовании двух циклов и 92,4% при использовании трёх и более циклов ХТ, ($p = 0,01$). В том числе, были выявлены достоверные отличия в частоте полных ответов: 18,5 % при использовании двух циклов ХТ и 30,5 % при использовании трёх и более циклов ХТ, соответственно, ($p < 0,05$).

Указанные факты иллюстрированы на диаграмме (рис. 6).

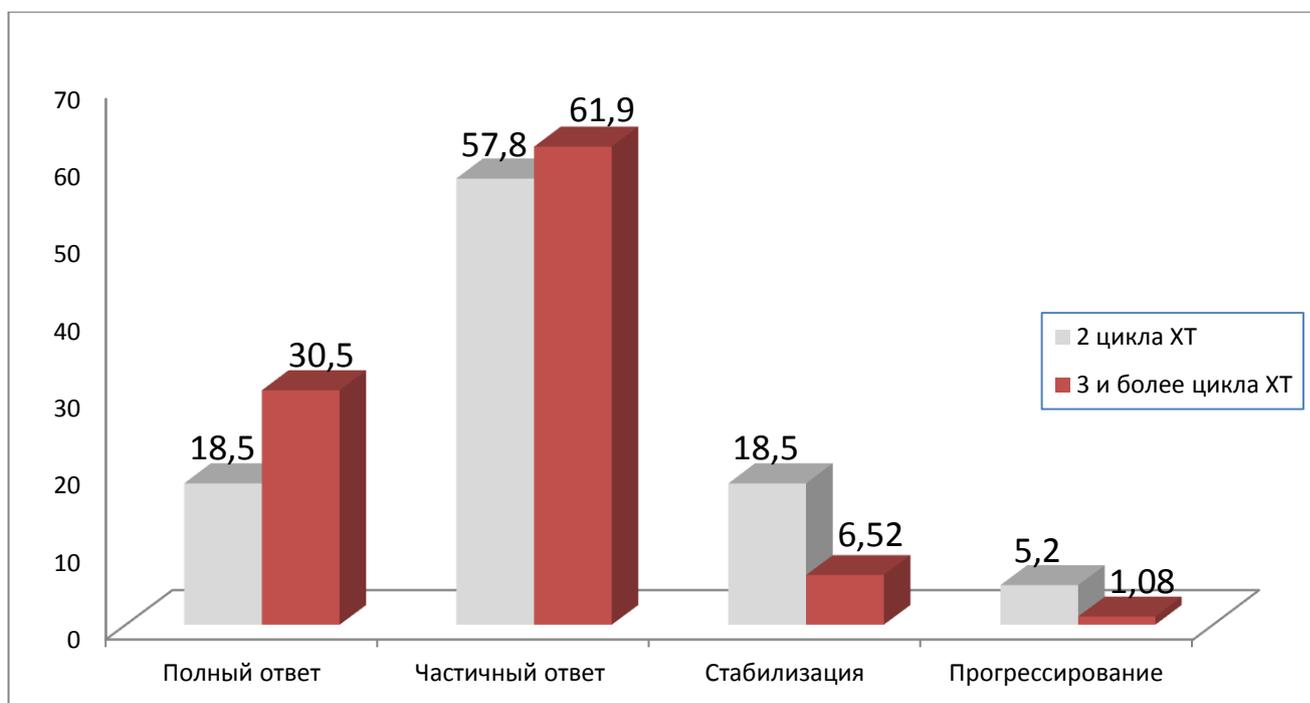


Рисунок 6. Частота непосредственного ответа опухоли в зависимости от числа проведенных циклов химиотерапии во время химиолучевого лечения

Первичная локализация опухоли оказала достоверное влияние на непосредственные результаты химиолучевого лечения. Во II группе частота объективного ответа при локализации первичной опухоли в гортаноглотке составила 12,5%, при локализации опухоли в гортани 93,3%, в ротоглотке - 66,6% и на языке 60%, соответственно. В III группе не было отмечено полных и частичных ответов при локализации первичной опухоли на языке (0%), а при других локализациях частота объективных ответов составила: 82,7% при раке гортани, 75% при раке ротоглотки, и 100% при раке гортаноглотки, соответственно, ($p < 0,05$).

Во всех группах частота объективного ответа на химиолучевое лечение при локализации опухоли в гортани была достоверно выше, чем при локализации опухоли на языке, или ротоглотке, ($p < 0,05$).

При оценке степени регресса исходно патологически измененных лимфоузлов N1 в зависимости от используемой методики химиотерапии различия

между группами оказались недостоверными: сумма полных и частичных ответов составила в I, II и III группах 88%, 89,5% и 73,8%, соответственно, ($p = 0,72$).

Таким образом, непосредственные результаты химиолучевого лечения с использованием селективных внутриартериальных методик введения химиопрепаратов в нашем исследовании оказались достоверно выше по сравнению с обычным внутривенным системным введением химиопрепаратов, ($p < 0,05$).

В химиолучевом лечении местно-распространенных опухолей головы и шеи важным клиническим параметром является продолжительность и интенсивность протокола лечения. От количества химиопрепаратов, их сочетания и кратности введения на индукционном и одновременном этапе лечения зависит выраженность нежелательных явлений и длительность перерывов в лечении. Усиление нежелательных эффектов от суммарного действия химиотерапии и лучевой терапии также приводит к вынужденным перерывам в лечении.

При проведении химиолучевой терапии не всегда удается в полном объеме выдержать запланированный протокол лечения, это связано с возникающими в ходе лечения нежелательными явлениями и осложнениями. Данный факт требует уточнения, в связи с чем целесообразно для уточнения длительности лечения ввести показатель медианы продолжительности курса химиолучевой терапии.

Для этой цели у всех пациентов отдельно учитывалось время прохождения индукционных курсов химиотерапии и число полученных циклов, а также реальное время прохождения лучевой терапии. Проведя подробный анализ расчётов, сделан вывод, что большая часть пациентов (86%) завершили лечение в соответствии с принятой программой исследования и указанными выше сроками.

В ряде случаев в связи с длительно продолжающимися реакциями перерывы в лечении были длительными. Однако, как правило, через две, две с половиной недели у большинства пациентов реакции, связанные с проведением химиолучевой терапии стихали. При проведении всей запланированной программы химиолучевой терапии общая продолжительность лечения включала период индукционного этапа лечения и период одновременной химиолучевой

терапии. За все время лечения при проведении 2 курсов индукционной химиотерапии общее время лечения в среднем составило 108 дней.

Не менее важным параметром программы химиолучевой терапии является интенсивность проводимой терапии. На индукционном этапе данный параметр зависел от вида и числа лекарственных препаратов, циклов химиотерапии. На этапе одновременного химиолучевого лечения кроме указанных ранее параметров имеет значение сочетание лекарственных препаратов с лучевой терапией (суммарной очаговой дозой, методикой проведения лучевой терапии).

Закономерное увеличение частоты нежелательных явлений и осложнений связано с усилением интенсивности химиолучевой терапии. Побочные явления проводимого лечения неблагоприятно сказываются на течении основного заболевания. Существенным моментом для оценки преимуществ локорегионарных методик химиотерапии явился сравнительный анализ токсичности в разных группах. При оценке токсичности лечения использовались критерии кооперативной группы исследователей NCIC CTCAE v3.0-4.0.

Поскольку во всех 3-х группах пациенты получали похожую химиолучевую терапию, анализ местных осложнений при использовании различных методик химиотерапии представляет отдельный интерес.

Местные реакции наблюдались в ходе химиолучевого лечения во всех группах. К моменту завершения терапии мукозиты и дисфагия разной степени выраженности были отмечены у 100% (n=130), наблюдаемых пациентов. Однако, необходимости в наложении гастростомы, или установке назогастрального зонда, не возникло ни у одного пациента, несмотря на высокую частоту развития дисфагии.

Причинами редукции доз препаратов являлись радиоэпителииты 3-4 степеней выраженности, отмечавшаяся у 24,3% (n=10) пациентов I группы, 13,0% (n=6) пациентов II группы, и 34,8% (n= 15) пациентов III группы, соответственно, (p=0,003). Тяжелых побочных эффектов в виде нейро- и ототоксичности ни у одного из исследуемых пациентов отмечено не было.

Таким образом, наблюдаемые ранние осложнения химиолучевой терапии со стороны кожных покровов и слизистых оболочек были характерными. Однако, в группе III, где использовалась системная химиотерапия, побочные реакции были более выраженными по сравнению с группами I и II, где использовали локорегионарные методики.

Медиана продолжительности всего лечения при отсутствии осложнений составила 3,7 месяца, а при наличии осложнений – 4,7 месяца. Данные показатели были схожими как во всех исследуемых группах.

Гематологическая токсичность зависела от пути введения химиопрепарата.

Лейкопения 3-4 степени развилась в 9,8% случаев у больных I группы, в 6,5% случаях во II группе, и в 18,6% случаев в III группе, ($p = 0,036$), рисунок 7.

Анемия 1-2 степени была отмечена в 14,6% случаев в I группе, в 6,5% случаев во II группе, и в 16,2% случаев в III группе, соответственно, ($p=0,003$), рисунок 8.

Тромбоцитопения 1 степени (рис. 3.5) отмечалась в 19,5 % случаев в I группе, в 13% случаев во II группе, и в 14% случаев в III группе, соответственно, ($p>0,05$), рисунок 9.

Таким образом, в исследуемых группах были обнаружены достоверные различия в частоте развития лейкопении и анемии в зависимости от методики введения химиопрепарата, однако достоверных различий в степени выраженности тромбоцитопении обнаружено не было.

Как следует из представленных выше данных, частота гематологической токсичности при использовании локорегионарных селективных методик была ниже, чем при использовании стандартной химиотерапии с внутривенным путём введения химиопрепаратов.

Нефротоксичность, характерная для всех схем ХТ на основе производных платины, оценивалась на основании анализа уровней креатинина и мочевины в сыворотке крови: (рис. 10 и рис. 11). Коррекция дозы цисплатина в сторону уменьшения от исходной дозы проводилась на основании повышения этих

показателей в 19,5 %, 13,04 % и 34,8 % случаев, в I, II и III группах, соответственно, различия достоверные ($p = 0,0004$). Видно, что при внутривенном системном введении цисплатина достоверно чаще наблюдались случаи редукции дозы цисплатина.

Гепатотоксичность во всех сравниваемых группах оказалось умеренно выраженной (рис. 12, 13, 14).

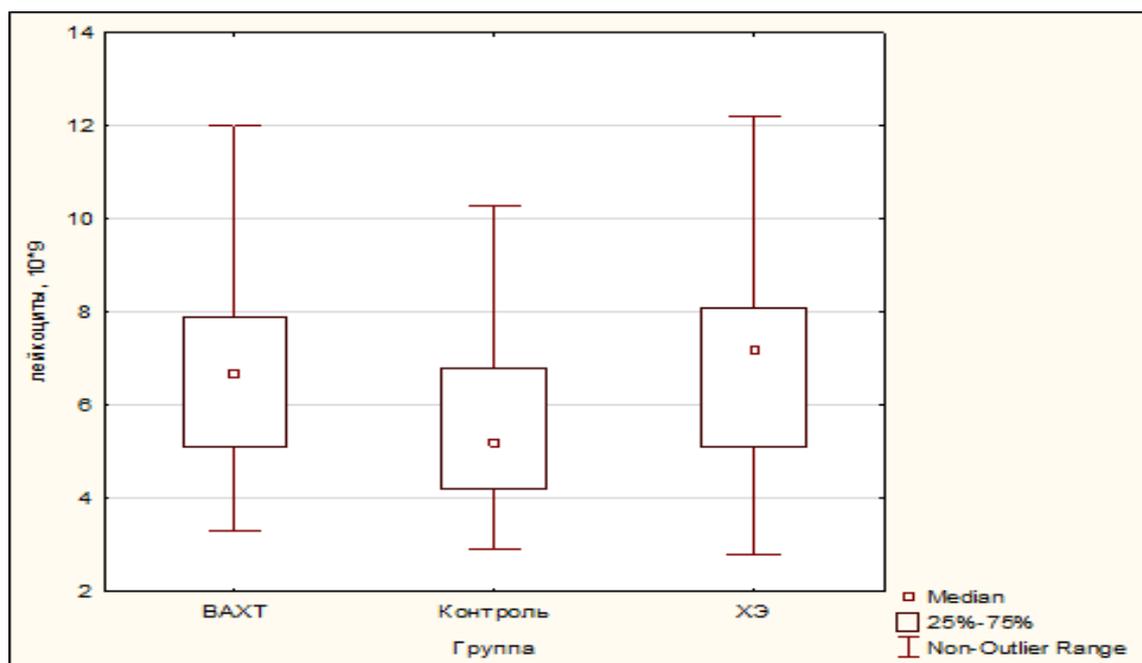


Рисунок 7. Выраженность лейкопении при использовании в схеме химиолучевого лечения различных методик химиотерапии.

Обозначения: I группа - (ХЭ), II группа - (ВАХТ),

III группа - (контроль) системная ХТ

Повышение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови наблюдалось в 39%, 30,4% и 34,8%, случаев, в I, II и III группах, соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, нежелательные эффекты химиотерапии цисплатином в группах I и II, где применялись локорегионарные методики лечения, достоверно не превышали таковых показателей в III группе.

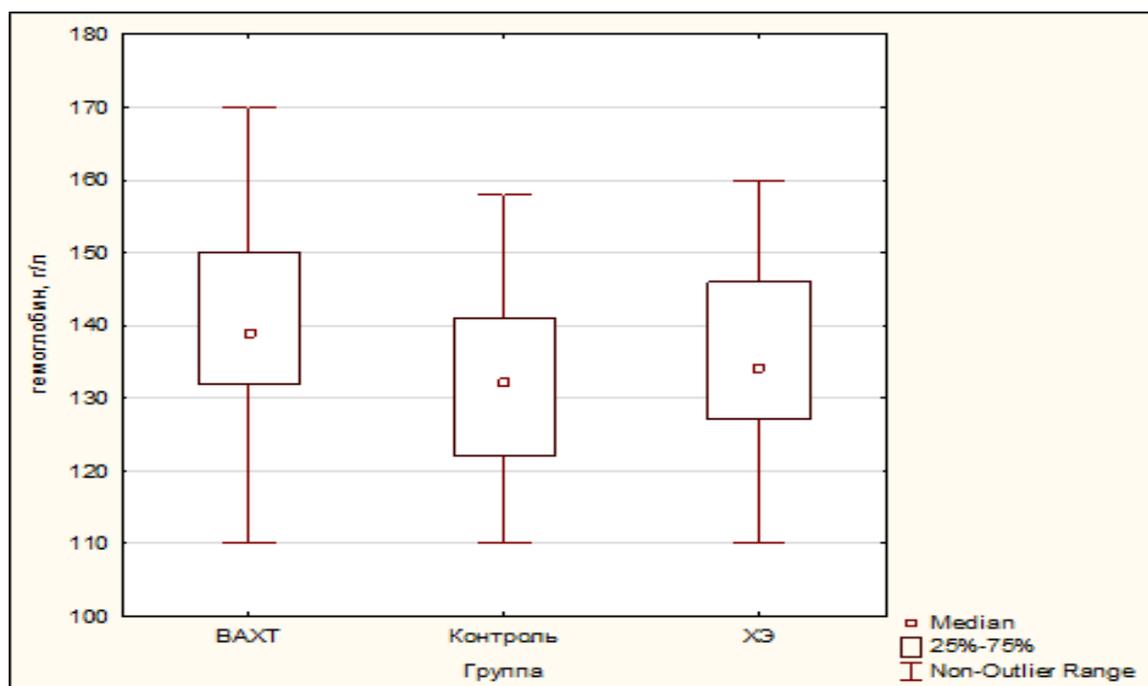


Рисунок 8. Выраженность анемии при использовании в схеме химиолучевого лечения различных методик химиотерапии.

Обозначения: те же, что на рис. 7

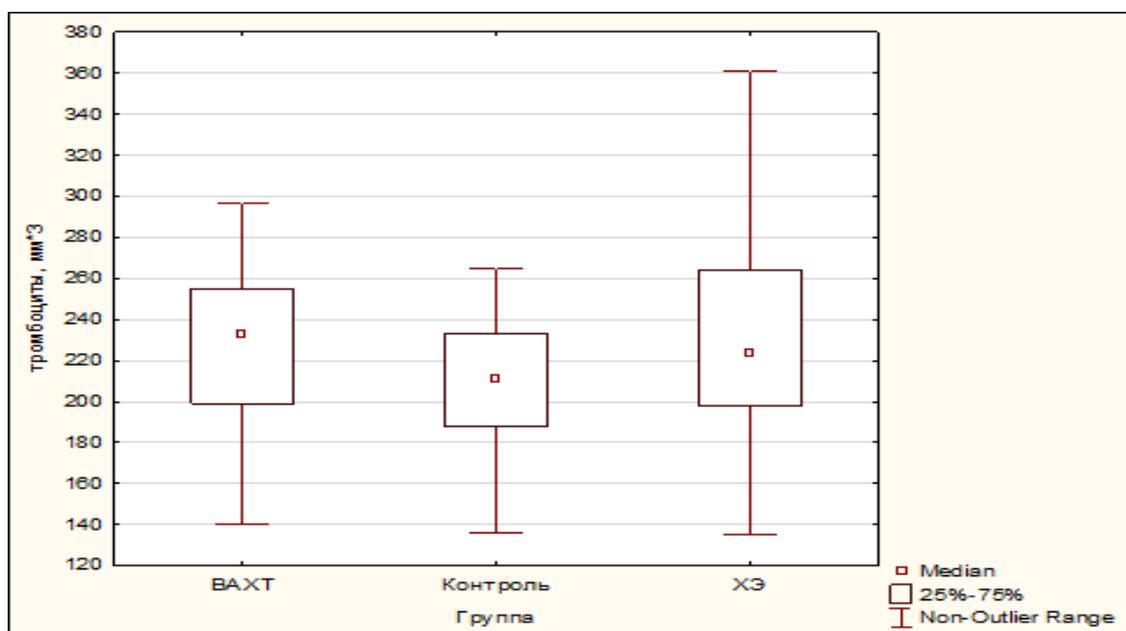


Рисунок 9. Выраженность тромбоцитопении при использовании в схеме химиолучевого лечения различных методик химиотерапии.

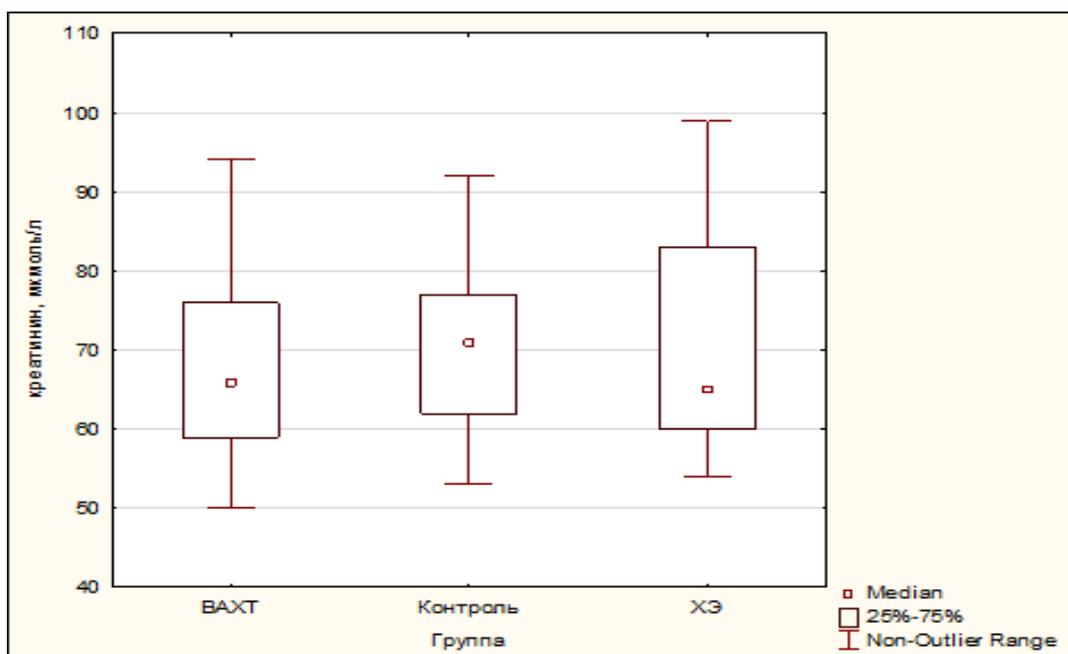


Рисунок 10. Уровень креатининемии при использовании в схеме химиолучевого лечения различных методик химиотерапии.

Обозначения: I группа - (ХЭ), II группа - (ВАХТ), I

II группа - (контроль) системная ХТ

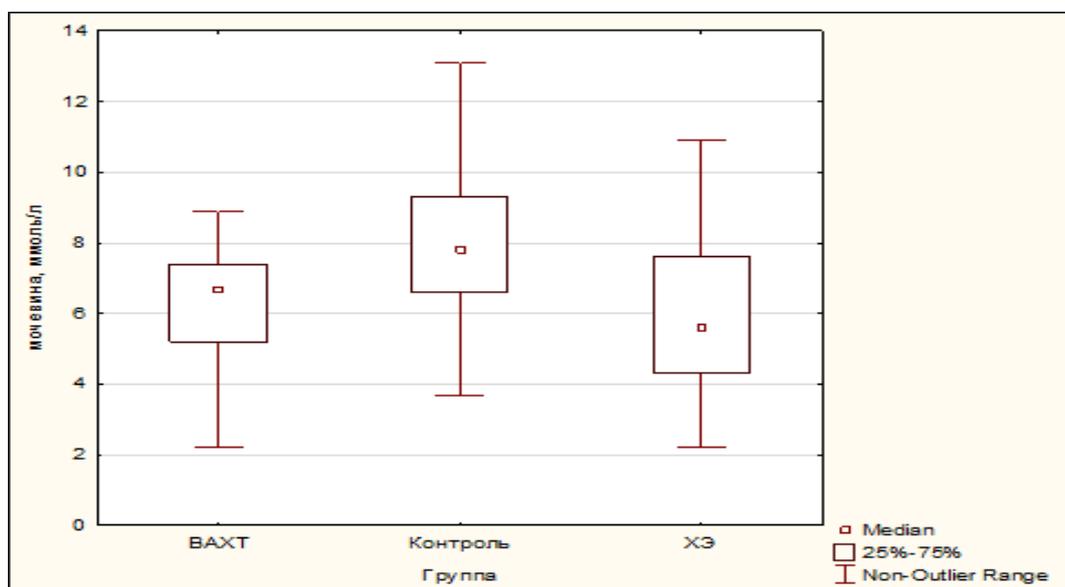


Рисунок 11. Уровень азотемии (повышение мочевины венозной крови) при использовании в схеме химиолучевого лечения различных методик химиотерапии

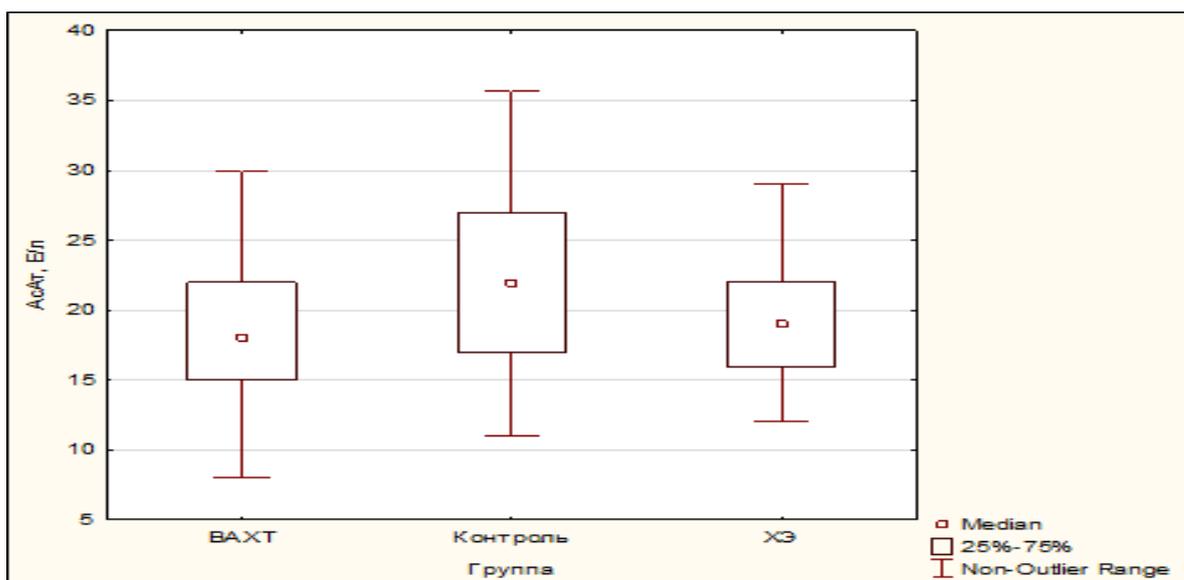


Рисунок 12. Уровень аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ) при использовании в схеме химиолучевого лечения различных методик химиотерапии. Обозначения: I группа - (XЭ), II группа - (BAXT), III группа - (контроль) системная ХТ

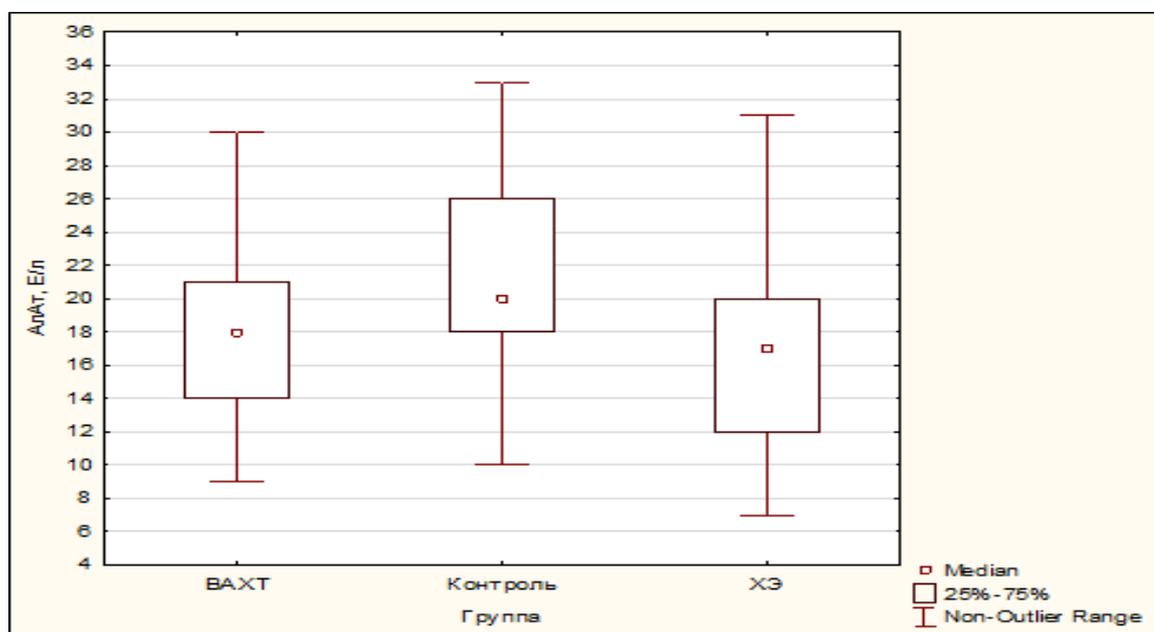


Рисунок 13. Уровень аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) при использовании в схеме химиолучевого лечения различных методик химиотерапии. Обозначения: те же, что на рис. 12

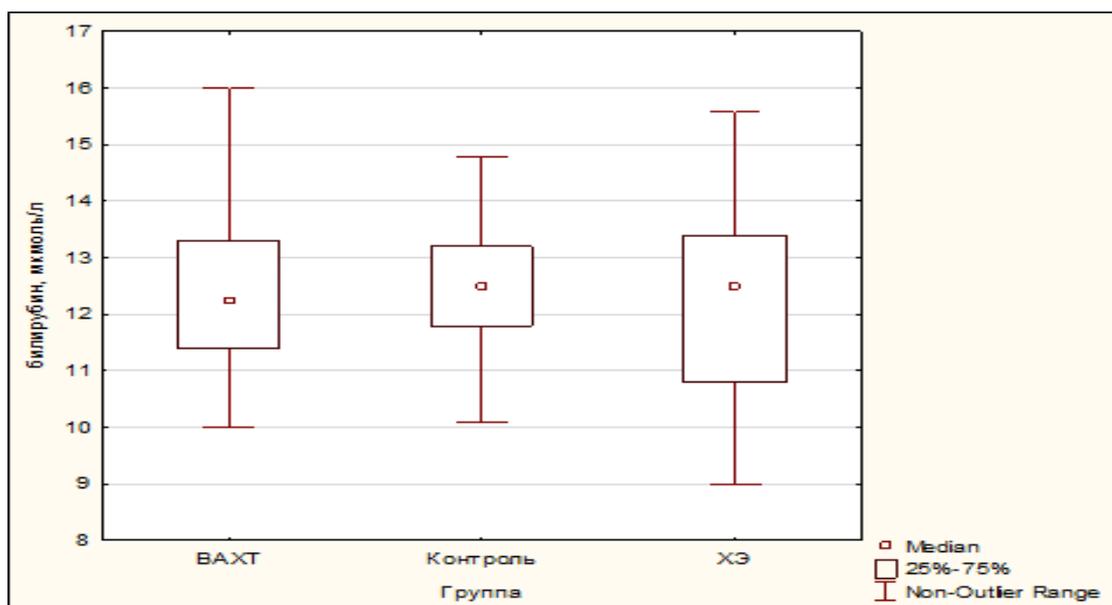


Рисунок 14. Уровень билирубинемии в сыворотке крови при использовании в схеме химиолучевого лечения различных методик химиотерапии. Обозначения: те же, что на рис. 12, 13.

Анализ субъективных ощущений пациентов, вместе с тем, влияющих на качество их жизни, показал следующее. В течение нескольких суток после проведения эндоваскулярных вмешательств, все пациенты в I и II группах отмечали субъективное улучшение самочувствия в связи с уменьшением явлений дисфагии, дисфонии, болевого синдрома, неприятного запаха изо рта. При стандартном химиолучевом лечении в III группе такие субъективные ощущения пациенты отмечали не ранее 5 дня от начала лечения. Данный факт, безусловно важен, поскольку улучшение качества жизни может потенциально служить основанием для применения селективных методик химиотерапии в качестве паллиативной помощи исходно инкурабельным пациентам с большой распространенностью процесса, сопутствующей соматической патологией, или при рецидивах ранее пролеченных опухолей головы и шеи.

Проведенное нами исследование показало, что селективная внутриартериальная химиотерапия в сочетании с эмболизацией мелких ветвей наружной сонной артерии частицами ПВА 350мкм. на фоне лучевой терапии является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с местно-

распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи при наличии у них в анамнезе эпизодов опухолевого кровотечения, или высоким риске его возникновения. У 43,9 % (n=18) пациентов I группы химиоэмболизация была выполнена до проведения ЛТ по причине эпизодов опухолевого кровотечения. Следует особо подчеркнуть, что исходно проведение лучевой терапии у таких пациентов являлось невозможным, а при её начале результаты представлялись сомнительными. Селективная эмболизация мелких ветвей целевых сосудов частицами ПВА-350мкм. позволяет снизить риски кровотечения, и в подавляющем большинстве случаев остановить аррозивное кровотечение, но при этом, как правило, не возникает нарушения магистрального кровотока и не возникает значительной ишемии органа. С этих позиций теоретические рассуждения о вреде эмболизации, вследствие снижения оксигенации и уменьшении эффективности лучевой терапии являются несостоятельными. Остановка и профилактика аррозивного кровотечения, выполняемая при помощи селективных методик и частиц ПВА размером 350мкм. дает шанс на проведение у этих же пациентов в последующем внутриартериальной химиотерапии. Мы не ставили перед собой задачу тотального исключения из кровотока какой-либо анатомической зоны. В случае, если у пациента возникало повторное кровотечение его также можно было остановить при помощи эмболотерапии. Все последующие повторные эндоваскулярные вмешательства у пациентов I группы завершались химиоэмболизацией афферентных сосудов, выявляемых в ходе предварительного ангиографического исследования. Резонность поэтапного исключения сосудистых афферентов, мы связали с необходимостью проведения дальнейшей селективной внутриартериальной химиотерапии и лучевой терапии у этих пациентов. В качестве яркой иллюстрации правильности такого подхода приводим ниже клиническое наблюдение.

Пациент Т., 1961г.р., житель сельской местности, механизатор, считает себя больным с февраля 2013 года, когда появилась осиплость голоса, боль в глотке при глотании. При фиброларингоскопии 11.02.2013 выявлено новообразование ротоглотки, взята биопсия. По данным гистологического

исследования - плоскоклеточный неороговевающий рак. Диагноз: Рак ротоглотки ст. 3, T₃N₁M₀. От лечения пациент категорически отказался. В начале марта 2013 г. открылось кровотечение из опухоли. В районной больнице 09.03.2013г. произведена интубация трахеи и тампонада глотки, кровотечение временно остановлено. Был доставлен в областную больницу, где 11.03.2013 под общей анестезией произведена селективная ангиография ветвей НСА, выявлен источник кровотечения и произведена эмболизация левой верхней щитовидной артерии частицами ПВА 350мкм. Кровотечение остановлено. При осмотре глотки 05.04.2013г. обе валекулы заняты бугристой опухолью с переходом на глоточную поверхность надгортанника и корень языка. На шее с обеих сторон в поднижечелюстной области увеличенные до 2-3 см. лимфоузлы. С 09.04.2013г. по 12.04.2013г. был проведен курс системной полихимиотерапии по схеме PF – отмечена незначительная регрессия опухоли (около 10%). От оперативного и лучевого лечения пациент опять отказался. В связи с возникновением повторного кровотечения из опухоли в районной больнице 17.06.2013г. повторно произведена интубация трахеи и тампонада глотки и решен вопрос о переводе пациента из районной больницы в областной онкодиспансер для проведения по жизненным показаниям селективной эмболизации опухолевых сосудов. На рисунке 15 показано, что после селективной эмболизации левой верхней щитовидной артерии сохраняется кровотоки в этой артерии через коллатерали с контрлатеральной правой стороны вплоть до места окклюзии сосуда. Кратко протокол рентгенохирургического вмешательства приводим ниже.

Диагноз: Рак ротоглотки ст. 3, T₃N₁M₀, состояние после селективной эмболизации левой верхней щитовидной артерии по поводу кровотечения из опухоли (18.03.2013г.), после курса системной ПХТ по схеме PF, рецидив кровотечения из опухоли (17.06.2013г.). Обозначения: толстая сплошная стрелка – ангиографический катетер 5F, установленный в устье правой верхней щитовидной артерии; тонкая сплошная стрелка и надпись в.щ.а. – верхняя щитовидная артерия; тонкие сплошные стрелки и подпись к.т.д. – крико-

тиреоидная дуга, дающая коллатерали; пунктирная стрелка - левая верхняя щитовидная артерия, окклюзированная ранее в проксимальном отделе.

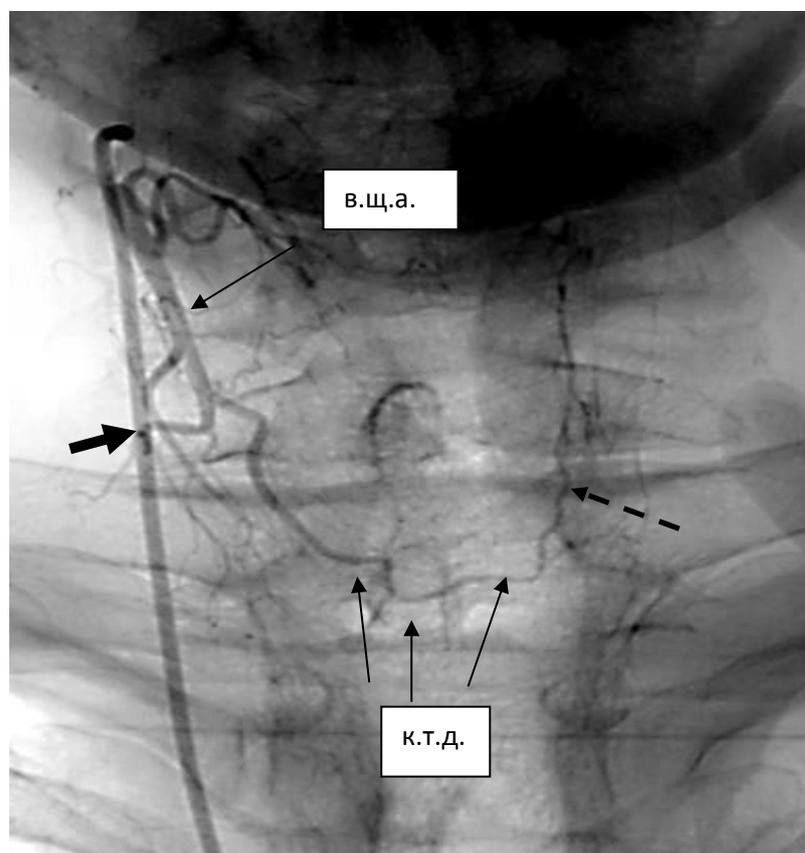


Рисунок 15. Селективная ангиограмма правой верхней щитовидной артерии пациента Т., 1961 г.р

Протокол №19 от 25.06.2013г.: В рентгеноперационной после обработки операционного поля под местной анестезией S.Lidocaini 2% 2,0 ml пунктирована правая общая бедренная артерия и по методике Сельдингера установлен интрадьюсер 6F. Выполнена аортография дуги аорты: выявлен I тип дуги аорты, стенозирующего поражения общих сонных артерий (ОСА) не отмечено, область бифуркации с обеих сторон не изменена. Катетер JR 5F на гидрофильном проводнике 0.035” проведен в левую наружную сонную артерию. Отмечена окклюзия левой верхней щитовидной артерии (в.щ.а.) после ранее выполненного

вмешательства. Выполнена селективная катетеризация дополнительной тонкой ветки, идущей к глотке от лицевой артерии. Селективно внутриартериально медленно введены последовательно цисплатин 15мг. и 5-фторурацил 250мг. Замена катетера. Катетер V135 JR 5F проведен в левую наружную сонную артерию. Устье левой в.щ.а. отходит на уровне бифуркации ОСА. Отмечается контрастирование сосудов гортани с выраженными коллатералями к контрлатеральной (левой) стороне, вплоть до места окклюзии левой в.щ.а. Выполнена внутриартериальная химиоинфузия (цисплатин 50мг. и 5-фторурацил 250мг.) в устье правой в.щ.а., с последующей дополнительной эмболизацией дистального русла правой в.щ.а. и коллатералей при помощи частиц поливинилалкоголя (PVA 350-500мкм.) Катетер JR 5F проведен в левую подключичную артерию. Выявлен критический стеноз левой позвоночной артерии в устье с выраженным кальцинозом. Катетер проведен в боковую артерию шеи и выполнена химиоинфузия цисплатин 15мг. После чего, катетер перемещен в левую нижнюю щитовидную артерию (рис. 16). Выполнена суперселективная ангиография. Отмечено накопление контраста в мелких сосудах вдоль стенки глотки. Осуществлена внутриартериальная химиоинфузия цисплатин 20мг и 5-фторурацил 500мг., дополненная эмболизацией дистальных ветвей левой нижней щ.а. при помощи поливинилалкоголя (PVA-350-500мкм.). При контроле отмечено значительное снижение интенсивности контрастирования гортанных артерий и ветвей, идущих к глотке. Катетер и интрадьюсер удалены. Выполнен гемостаз в месте пункции бедренной артерии путём мануальной компрессии. Наложена тугая асептическая повязка на место пункции. Больной переведен в отделение.

Через 2 недели после рентгенэндоваскулярного вмешательства у данного пациента начата лучевая терапия. В процессе ДГТ по достижении СОД 36Гр отмечено уменьшение опухоли на 50%, но 16.08.2013г у этого пациента вновь возник рецидив кровотечения из опухоли. Ему в очередной раз выполнили селективную ангиографию и установили, что источником кровотечения

является правая нижняя щитовидная артерия. Была выполнена дополнительная эмболизация левой нижней щитовидной артерии. Достигнут стойкий гемостатический эффект. После нормализации клинических показателей лучевая терапия была продолжена. Однако, в связи с выраженным лучевым эпителиом 26.11.2013 г. ДЛТ была временно приостановлена по достижении СОД 52Гр. Через 2 недели продолжена ДЛТ по радикальной программе (рис. 17).

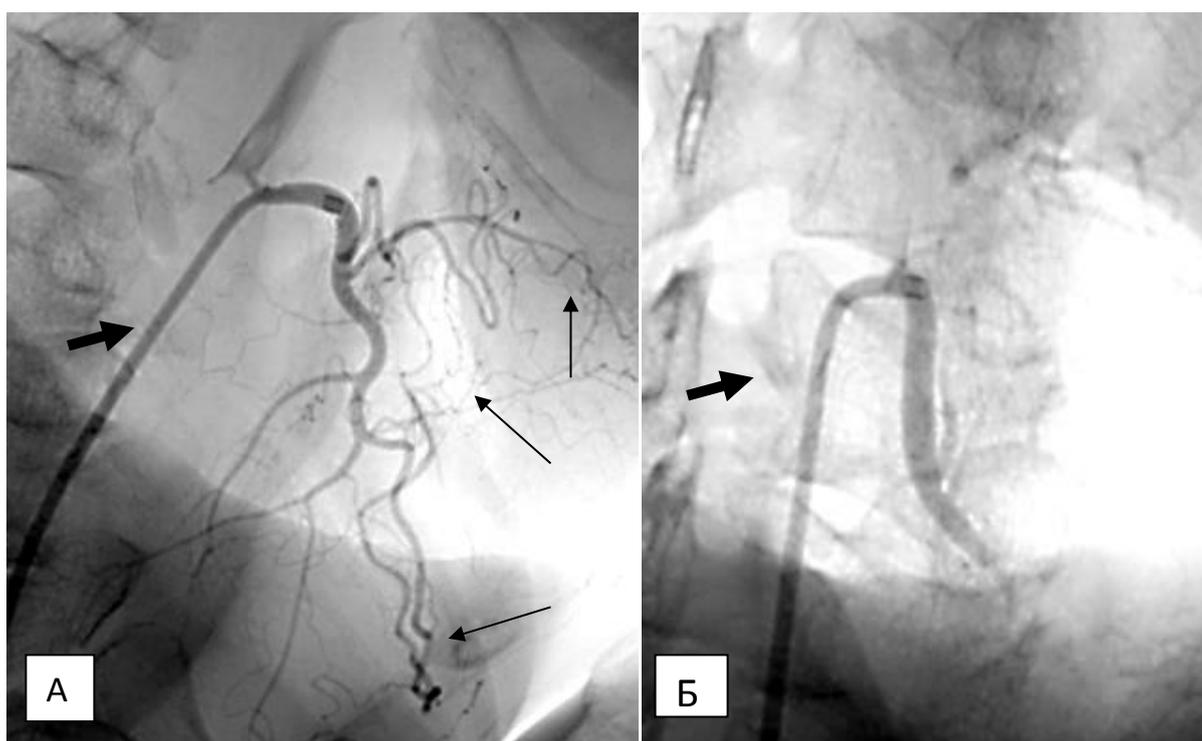


Рисунок 16. Ангиограмма правой верхней щитовидной артерии того же пациента до (А) и после (Б) её суперселективной эмболизации. Обозначения: толстая стрелка – ангиографический катетер, установленный суперселективно в проксимальном отделе правой верхней щитовидной артерии; тонкие – коллатерали к левой верхней щитовидной артерии

К сожалению, личностные аспекты у такого тяжелого контингента больных мешают нормальной реализации лечебного процесса. Этот пациент прожил всего 14 месяцев. Но, если бы не проводимая несколько раз дистальная

эмболизация ветвей НСА и левой подключичной артерии, химиолучевое лечение у этого пациента было бы невозможным, кроме того он мог бы уже несколько раз умереть за это время от кровотечения, а не от прогрессирования опухоли. Роль метода селективной химиоэмболизации ветвей наружных сонных артерий в данном наблюдении показана достаточно ярко.

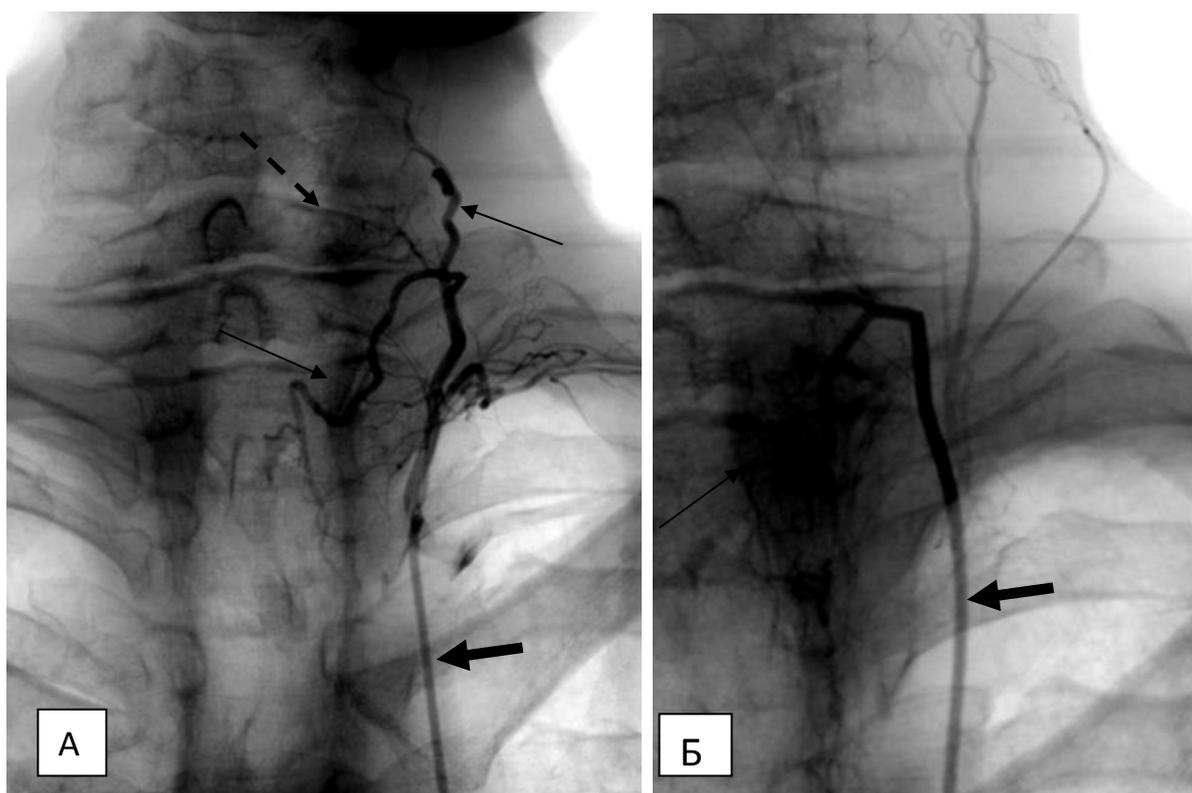


Рисунок 17. Ангиограмма левой нижней щитовидной артерии того же пациента до (А) и после (Б) её суперселективной эмболизации.

Обозначения: толстая сплошная стрелка – ангиографический катетер, установленный в проксимальном отделе левой нижней щитовидной артерии; тонкие сплошные стрелки – ветви к гортани и к глотке. Область патологического контрастирования – указана пунктирной стрелкой

Другой иллюстрацией возможностей методов эмболизации и химиоэмболизации опухолевых сосудов является наблюдение ранее опубликованное нами.

Ниже приведен клинический случай лечения местно-распространенного рака языка с применением методики селективной химиоэмболизации опухолевых сосудов у молодого пациента, признанного инкурабельным и находящегося в тяжёлом состоянии в связи с постгеморрагической анемией вследствие аррозивного кровотечения.

Пациент М., 42 года, в марте 2014 года доставлен из хосписа с диагнозом: рак языка ст. III T3N1M0, кровотечение из опухоли, постгеморрагическая анемия (Hb = 32г/л). Из анамнеза известно, что считал себя больным с августа 2013 года. В ноябре 2013 года обследован, верифицирован плоскоклеточный ороговевающий высококодифференцированный рак. Впоследствии до марта 2014 года за специализированной медицинской помощью не обращался. Только 5 марта 2014 года госпитализирован в реанимационное отделение районной больницы с кровотечением из опухоли языка. Учитывая молодой возраст пациента и отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии, принято решение о попытке остановки кровотечения с помощью суперселективной эмболизации опухолевых сосудов. 14 марта 2014 года проведен первый этап лечения, включающий катетеризацию и селективную ангиографию общих и наружных сонных артерий, а также ветвей наружных сонных артерий с обеих сторон. Далее после селективной внутриартериальной химиоинфузии 100 мг цисплатина в устье обеих язычных артерий проведена эмболизация опухолевых сосудов из системы левой язычной артерии. С использованием коаксиальной системы катетеров, через направляющий диагностический катетер JR 4F был заведён микрокатетер 2,7F. Через микрокатетер была проведена суперселективная эмболизация опухолевых сосудов частицами поливинилалкоголя (ПВА), размерами 350мкм (рис. 18).

Путём суперселективной эмболизации частицами ПВА 350мкм. сосудов, питающих опухоль, была достигнута полная остановка кровотечения, но при этом был сохранен магистральный кровоток в левой язычной артерии, что дало возможность проведения в последующем у этого пациента повторных курсов

внутриартериальной химиотерапии через левую язычную артерию. При оценке состояния пациента после проведенного лечения отмечалась клинически значимая положительная динамика, субъективное улучшение самочувствия, что позволило планировать дальнейшую терапию (рис. 19).

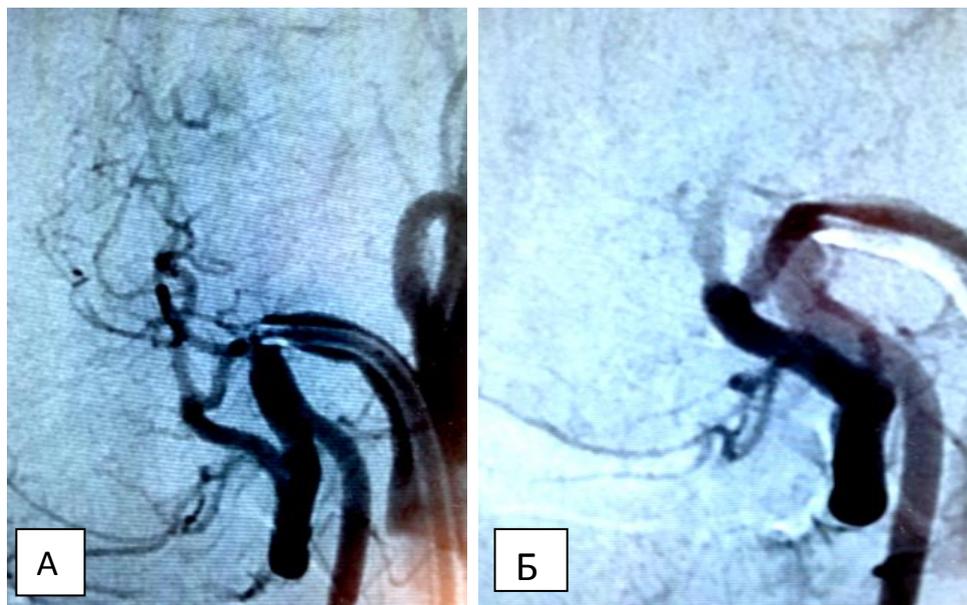


Рисунок 18. Ангиограммы больного М., 42 года, рак языка Т3N1M0 (фронтальная проекция, съёмка в режиме дигитальной субтракции):

А – определяется гипervasкулярное патологическое образование в проекции боковой поверхности языка (отмечено стрелками); Б – васкуляризация в проекции опухоли отсутствует, просвет язычной артерии сохранен

17 апреля 2014 года было проведено второе вмешательство - селективная внутриартериальная химиоинфузия 100 мг цисплатина в левую язычную артерию. Учитывая отсутствие кровотечения из опухоли, нормализацию показателей анализов крови (Hb - 110 г/л), удовлетворительное общесоматическое состояние пациента, принято решение о возможности

проведения ДГТ в классическом режиме фракционирования по 2 Гр 5 дней в неделю. К 27 мая 2014 года была достигнута СОД = 30 Гр, и произведён третий этап селективной внутриартериальной химиотерапии. Отмечена положительная динамика, уменьшение размеров опухоли и полная эпителизация опухолевой язвы.

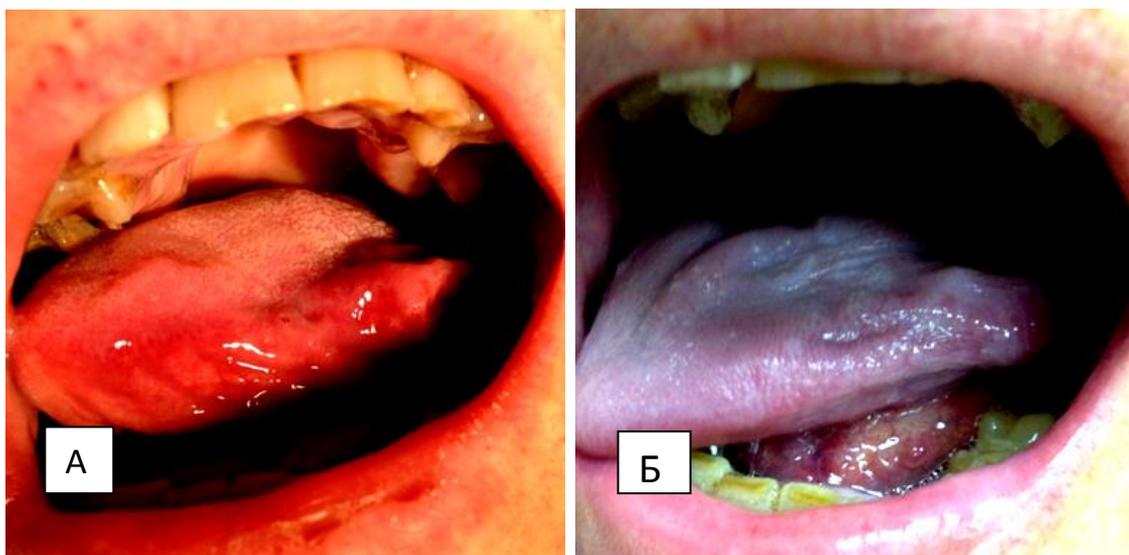


Рисунок 19. Больной М, 43 года, с опухолью языка, осложненной опухолевым кровотечением (Т3N1M0) и постгеморрагической анемией: А – на латеральной поверхности языка визуализируется опухоль с распадом; Б – эффект после первого этапа суперселективной химиоэмболизации опухолевых сосудов

Путём эмболотерапии была достигнута полная остановка кровотечения, но при этом был сохранен магистральный просвет левой язычной артерии, что дало возможность проведения в последующем повторных курсов внутриартериальной химиотерапии через левую язычную артерию. При оценке состояния пациента после проведенного лечения отмечалась клинически значимая положительная динамика, субъективное улучшение самочувствия, что позволило планировать дальнейшую терапию.

17 апреля 2014 года было проведено второе вмешательство - селективная внутриартериальная химиоинфузия 100 мг цисплатина в левую язычную артерию. Учитывая отсутствие кровотечения из опухоли, нормализацию показателей анализов крови (Hb-110г/л), удовлетворительное общее соматическое состояние пациента, принято решение о возможности проведения ДГТ в классическом режиме фракционирования по 2 Гр 5 дней в неделю. К 27 мая 2014 года была достигнута СОД = 30 Гр, и проведён третий этап селективной внутриартериальной химиотерапии, дополненный химиоэмболизацией мелких дистальных ветвей. Отмечена положительная динамика, уменьшение размеров опухоли и полная эпителизация язвы.

25 июня 2014 был аналогичным образом выполнен четвёртый этап селективной внутриартериальной химиотерапии, и 18 июля 2014 полностью завершён курс лучевой терапии на СОД = 68 Гр. В целом отмечена положительная динамика. При внешнем осмотре данных за опухоль на боковой поверхности языка нет. Пациент выписан под наблюдение районного онколога с нормальными показателями анализов крови.

Спустя 8 месяцев при плановом осмотре у пациента на шее слева был выявлен конгломерат патологически изменённых лимфоузлов, размерами до 8 см в наибольшем измерении. В то же время, при осмотре левой половины языка и ротоглотки данных за опухоль не обнаружено. Радикальная операция была невозможна исходно, так как лимфаденопатия распространялась на подчелюстную область и по данным КТ наблюдалось сдавление конгломератом изменённых лимфоузлов наружной сонной артерии. С паллиативной целью пациент был направлен для проведения очередного курса селективной внутриартериальной химиоинфузии.

31 марта 2015 года был выполнен пятый этап селективной внутриартериальной химиоинфузии, после чего при помощи частиц ПВА 350мкм осуществлена химиоэмболизация сосудов, идущих к метастазам в лимфоузлы шеи слева, но уже из системы левой подключичной артерии. При контрольной

КТ, сделанной через две недели после вмешательства – отмечена незначительная динамика.

7 мая 2015 года предпринята последняя попытка проведения эндоваскулярного вмешательства, не принеся, к сожалению, значительного успеха. Отмечен продолженный рост.

Спустя 20 месяцев с момента первичного установления диагноза пациент скончался от прогрессирования основного заболевания.

В данном клиническом наблюдении полученный результат можно считать несомненным успехом, так как лечение пациентов с распадающимися опухолями органов головы и шеи с аррозивными кровотечениями представляет сложнейшую проблему современной онкологии. В подавляющем большинстве подобных случаев пациенты получают исключительно симптоматическую терапию. В то же время, медиана выживаемости пациентов контрольной группы с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи у которых исходно возможно было проведение стандартной химиолучевой терапии составила всего 11 месяцев. Таким образом, у исходно инкурабельного молодого пациента, доставленного из хосписа со значением гемоглобина 32 г/л, после селективной химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии не только стало возможным проведение химиолучевой терапии, но и срок дожития (продолжительность жизни) был на 9 месяцев выше, чем медиана выживаемости пациентов исходно не имевших высокого риска кровотечения и получавших стандартную химиолучевую терапию.

Этот случай убедительно демонстрирует большие возможности и преимущества селективных эндоваскулярных вмешательств в лечении тяжелых и ослабленных больных с кровотечением из опухоли. Селективная эндоваскулярная химиоэмболизация мелких ветвей наружной сонной артерии может успешно применяться в комплексной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи языка. Такая терапия должна быть индивидуализированной. Роль эндоваскулярной эмболотерапии при кровотечениях из распадающихся опухолей трудно переоценить.

Оценивая результаты лечения пациентов I группы, следует отметить, что ни у одного пациента не было отмечено выраженных явлений постэмболизационного синдрома, выражающихся, как описывали другие авторы, в подъеме температуры тела до 38°C и болевым синдромом. Также не было зафиксировано после химиоэмболизации дистальных артериальных ветвей целевого сосуда частицами ПВА 350мкм. некрозов мягких тканей анатомических областей, соответствующих зонам кровоснабжения эмболизируемых артерий.

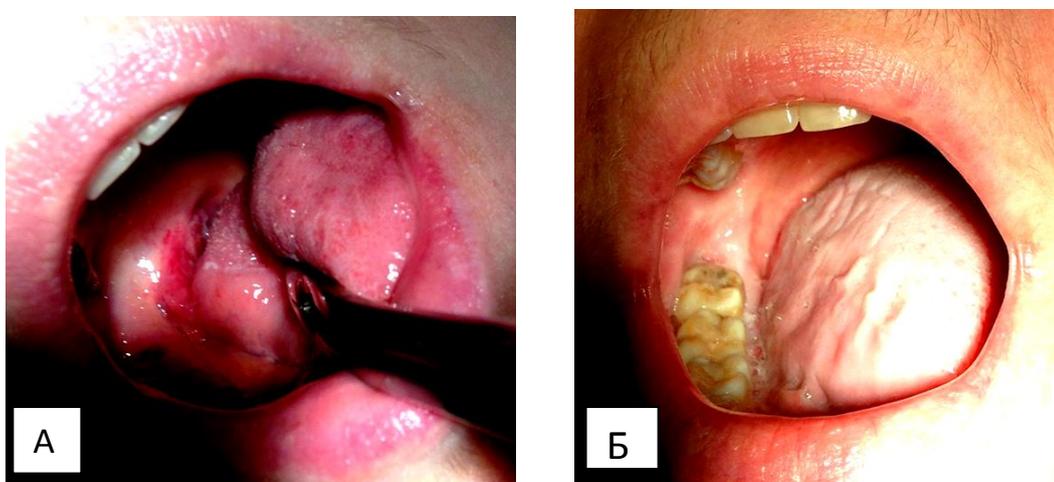


Рисунок 20. Эффект селективной внутриартериальной химиотерапии при раке ротоглотки (T3N1M0).

Больной Ш., 54 года. А – до начала лечения;
Б – эффект через 10 дней после индукционного этапа селективной внутриартериальной химиотерапии

Мы наблюдали только временное изменение цвета кожных покровов. Не наблюдали также нарушений мозгового кровообращения, описываемых другими авторами. Тщательное аккуратное соблюдение техники селективного эндоваскулярного вмешательства и профилактика воздушной эмболии обеспечили стабильность результатов при минимальном риске осложнений. Кроме того, ни у одного из пациентов I и II групп не было отмечено значительных отеков подкожно-жировой клетчатки лица и шеи на стороне поражения, которые

отмечали другие авторы. Возможно это объясняется тем, что мы учитывали рН буфера в препарате «Цисплатин», который отличается у различных производителей. При разведении препарата физиологическим 0.9% раствором натрия хлорида в соотношении 1:5, как правило, у пациентов не возникало болезненных ощущений при внутриартериальной химиоинфузии. Также на субъективную переносимость внутриартериальной химиотерапии цисплатином в наших наблюдениях влияла объемная скорость инфузии. В зависимости от диаметра афферентного сосуда и скорости кровотока в нём, индивидуально у каждого пациента подбиралась скорость инфузии, при которой минимизировался заброс препарата в нецелевое русло. Таким образом, у всех пациентов осуществлялась целевая внутриартериальная объёмно-контролируемая перфузия, когда основная часть химиопрепарата попадала в локорегионарное сосудистое русло.

Непосредственный эффект химиотерапии по методике селективной объёмно-контролируемой внутриартериальной химиоинфузии у одного из пациентов II группы представлен на рисунке 20.

3.2 Одногодичные и двухгодичные результаты химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи при использовании методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии

Срок наблюдения за пациентами I группы составил до 27 месяцев. После окончания терапии 2 года и более (от 24 до 27 мес.) прожили 34,1 % (n= 14) пациентов. При этом 31,7 % (n= 13) пациентов находились в состоянии полной клинической ремиссии и не получали специальную терапию. Один пациент из данной группы (2,4 %) получал специальную терапию по поводу рецидива заболевания, выявленного на сроке наблюдения 27 месяцев.

Умерли 24,3% (n=10) пациентов 1 группы. У всех умерших причиной смерти послужило прогрессирование опухолевого процесса, которое развилось в

сроки от 3 до 27 месяцев после завершения химиолучевого лечения. Гематогенные метастазы без признаков местного прогрессирования не были зафиксированы ни у одного больного в процессе наблюдения. Метакронных опухолей, после проведения химиолучевого лечения по данной методике также зафиксировано не было.

Показатели общей выживаемости пациентов I группы оказались следующими: годовичная выживаемость 82,9 %, двухлетняя выживаемость 75,6%. Медиана общей выживаемости составила $18,5 \pm 0,5$ мес. Годовичная выживаемость без прогрессирования составила 78 %, а двухлетняя – 75 %. Медиана времени до прогрессирования составила $17,9 \pm 0,5$ мес.

При анализе результатов лечения было обнаружено, что исходы заболевания в I группе в наших наблюдениях не зависели от поражения регионарных лимфатических узлов, и методика селективной химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии была в равной степени эффективна у всех категорий больных. Так, из 16 пациентов с категорией N_0 более одного года прожили 11 пациентов (68,8%), а более двух лет – 4 пациента (25%). Из 24 пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов категории N_1 , и одного пациента с N_2 , более года прожили 18 пациентов (72%), более двух лет – 11 пациентов (44%), ($p > 0,05$), различия статистически недостоверные (рис. 21).

Первичная локализация опухоли у пациентов I группы оказала существенное влияние на 2-х летние результаты лечения: при поражении гортани общая двухлетняя выживаемость составила 79,3%, при орофарингеальном раке - 77,7%, а при раке языка - 33,3% ($p < 0,05$). Это проиллюстрировано выше (рис. 3.17). Таким образом, в I группе была выявлена достоверная зависимость 2-х летних исходов в зависимости от первичной локализации опухоли.

По данным настоящего исследования, для пациентов I группы местно-распространенное поражение языка явилось неблагоприятным фактором отдаленного прогноза. Исходя из полученных данных, очевидно, что

целесообразно проводить анализ результатов лечения опухолей головы и шеи с учетом локализации первичного очага.

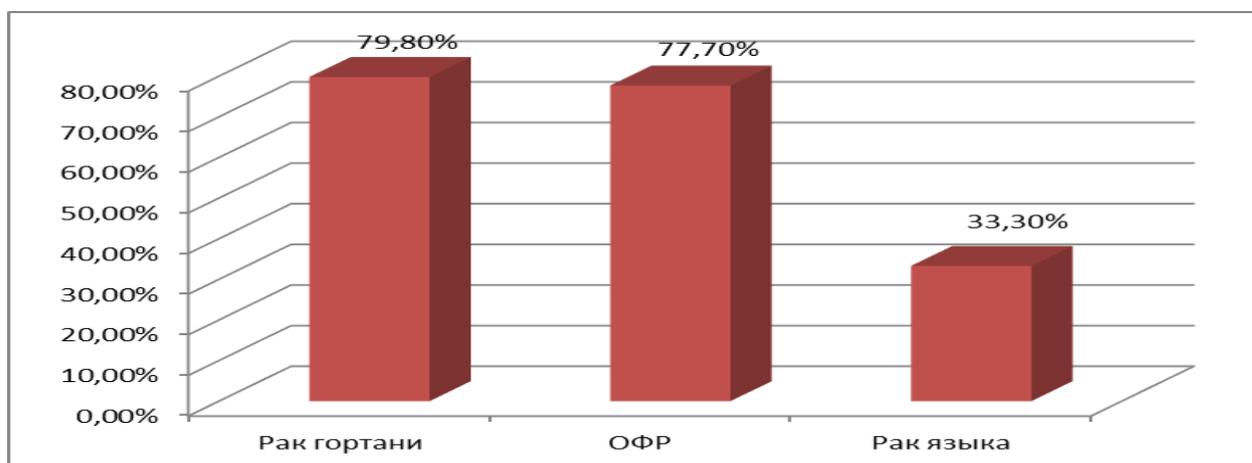


Рисунок 21. Общая выживаемость пациентов с первичной локализацией опухоли в гортани, ротоглотке, языка при использовании в схеме химиолучевого лечения методики селективной эмболизации ветвей НСА

3.3 Одногодичные и двухгодичные результаты химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи при использовании методики внутриартериальной химиотерапии

Срок на наблюдения за пациентами II группы составил до 34 месяцев. После окончания лечения 2 года и более прожил 1 пациент (2,2%), который находился в состоянии полной клинической ремиссии. Из 46 пациентов II группы умерло 10 (21,7%), у всех причиной смерти послужило локо-регионарное прогрессирование опухолевого процесса, которое развилось в сроки от 5 до 18 месяцев после проведенного противоопухолевого лечения.

Два пациента (4,3%) получали специальную терапию по поводу рецидива основного заболевания, выявленного на сроках наблюдения 5 и 11 месяцев, соответственно. В дальнейшем у них наблюдалась клиническая ремиссия. Таким образом, выявленные рецидивы у данных больных не привели к летальному исходу от основного заболевания за период наблюдения.

Гематогенные метастазы без признаков местного прогрессирования не были зафиксированы ни у одного больного. Метакронных опухолей, возникших после проведения данного варианта химиолучевого лечения, ни у одного из пациентов II группы зафиксировано не было.

Показатели общей выживаемости пациентов II группы оказались следующими: годовичная общая выживаемость - 86,9 %, двухлетняя – 78,2%. Медиана общей выживаемости составила $16,3 \pm 0,5$ мес. Годовичная выживаемость без прогрессирования была равна 80,4%, двухлетняя выживаемость без прогрессирования - 73,9% (таб. 3.3). Медиана времени до прогрессирования составила $15,4 \pm 0,5$ мес.

При анализе средне-отдаленных результатов лечения было обнаружено, что исходы заболевания во II группе не зависели от поражения регионарных лимфатических узлов, и используемая нами методика внутриартериальной химиотерапии была в равной степени эффективна у всех подкатегорий больных по указанному критерию. Так, из 27 пациентов с категорией N_0 более одного года прожили 21 пациент (77,8 %), более двух лет – 1 пациент (3,7 %). Из 19 больных с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов, соответствующим категориям N_1-N_2 , более одного года прожили 16 пациентов (84,2 %), более двух лет – ни одного пациента (0), различия между подгруппами N_0 и N_{1-2} статистически недостоверные ($p > 0,05$).

Первичная локализация опухоли оказала следующее влияние на средне-отдаленные результаты химиолучевой терапии у пациентов II группы: при поражении гортани общая 2-летняя выживаемость составила 86,6 %, при орофарингеальном раке - 72,7 %, при раке языка – 40 %, ($p < 0,05$) (рис. 22).

Таким образом, во II группе была выявлена достоверная зависимость 2-х летних результатов химиолучевого лечения от первичной локализации опухоли. По данным настоящего исследования, поражение различных отделов языка является неблагоприятным фактором отдаленного прогноза.

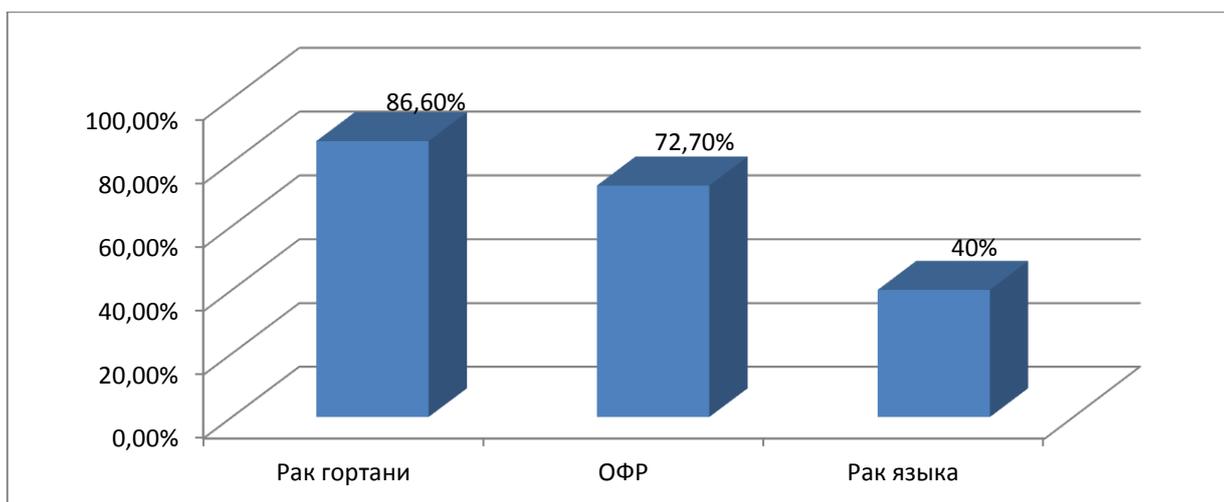


Рисунок 22. Общая 2-х летняя выживаемость пациентов, в схеме химиолучевого лечения которых использовали селективную внутриартериальную химиотерапию, в зависимости от первичной локализации опухоли: в гортани, орофарингеальной зоне, языке

3.4 Одногодичные и двухгодичные результаты химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи при использовании стандартной методики химиотерапии

Срок наблюдения за пациентами III группы составил до 32 месяцев. После окончания терапии 2 года и более (от 24-х до 32 мес.) прожили 9 человек (20,9%), все пациенты за время наблюдения находились в состоянии полной клинической ремиссии. Умерло 20 человек (46,5%), у всех причиной смерти послужило локо-регионарное прогрессирование опухолевого процесса, которое развилось в сроки от 2-х до 18 месяцев после завершения химиолучевого лечения.

Два пациента из III группы (4,7%) получали специальную терапию по поводу рецидива основного заболевания, выявленного через 5 и 10 месяцев после завершения химиолучевого лечения, соответственно. В дальнейшем у них наблюдалась клиническая ремиссия. Таким образом, выявленные рецидивы у данных больных не привели к летальному исходу от основного заболевания за период наблюдения.

Гематогенные метастазы без признаков местного прогрессирования не были зафиксированы ни у одного больного в процессе наблюдения. Метахронных опухолей, ни у одного из пациентов III группы также зафиксировано не было.

Показатели общей выживаемости пациентов III группы оказались следующими: годовичная общая выживаемость – 69,7%, двухлетняя – 53,4%. Медиана общей выживаемости составила $11,0 \pm 0,5$ мес. Годовичная выживаемость без прогрессирования была равна 51,1 %, двухлетняя выживаемость без прогрессирования - 48,8 %. Медиана времени до прогрессирования составила $8,0 \pm 0,5$ мес. (рис. 23).

При анализе средне-отдаленных результатов лечения пациентов III группы было обнаружено, что двухлетние результаты находятся в прямой достоверной зависимости от степени поражения регионарных лимфатических узлов. Из 24 пациентов с категорией N_0 , более одного года прожили 12 человек (50%), более двух лет – 7 человек (29,1%). Из 19 пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов, соответствующим категории N_1 – 10 человек (52,6%) и 2 человека (10,5%) соответственно ($p < 0,05$). Общая 2-х летняя выживаемость пациентов без поражения лимфоузлов составила 66,6%, с категорией N_1 - 42,1%, ($p < 0,05$).

Первичная локализация опухоли у пациентов III группы оказала следующее влияние на средне-отдаленные результаты химиолучевого лечения: при поражении гортани общая 2-х летняя выживаемость составила 42,3%, при орофарингеальном раке – 90%, а при раке языка – 0, ($p < 0,05$) (рис. 23).

Таким образом, в контрольной III группе была выявлена также как в I и II группах достоверная зависимость 2-х летних результатов от первичной локализации опухоли. Исходя из полученных данных, целесообразно проводить анализ результатов химиолучевого лечения опухолей головы и шеи с учетом локализации первичного очага. Наиболее неблагоприятные исходы отмечались во всех группах при поражении языка.

3.5 Сравнительный анализ результатов лечения в исследуемых группах

При анализе результатов химиолучевого лечения в трех исследуемых группах были выявлены достоверные преимущества при использовании локорегионарных методов лечения (химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии и внутриартериальной селективной химиотерапии) по сравнению со стандартной системной ПХТ. Следует, однако, при этом отметить, что исходно в I группе у пациентов был высокий риск кровотечения, или оно уже состоялось, и роль эмболизации ветвей наружной сонной артерии на первом этапе состояла не только в обеспечении гемостаза, но и в реализации единственного шанса на возможность проведения лучевого лечения в последующем. Именно поэтому мы выбрали методику дистальной эмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм, исключающую значительную ишемию в области опухоли и сохраняющую магистральный кровоток в целевой артерии. Методика внутриартериальной химиоинфузии в I и II группах была одинаковой.

Повторные эмболизации ветвей наружной сонной артерии проводились при необходимости у пациентов I группы в дополнение к внутриартериальной химиотерапии при рецидивах кровотечения и функционированием новых коллатералей. Медиана числа таких вмешательств составила 2,8. Это свидетельствует о более высоких рисках и исходно более сомнительном прогнозе у пациентов I группы. Вместе с тем, достоверных различий по критериям выживаемости между пациентами I и II групп выявлено не было (рис. 24).

Так, показатели одногодичной выживаемости составили 82,9 % - в I группе, где использовалась химиоэмболизация ветвей наружной сонной артерии, 86,9 % - во II группе где использовалась селективная внутриартериальная химиотерапия, и 69,7 % - в III группе, где проводили стандартную внутривенную химиотерапию. Показатели общей 2-х годичной выживаемости в I, II и III группах составили: 75,6%, 78,2% и 53,4%, соответственно ($p = 0,01$).

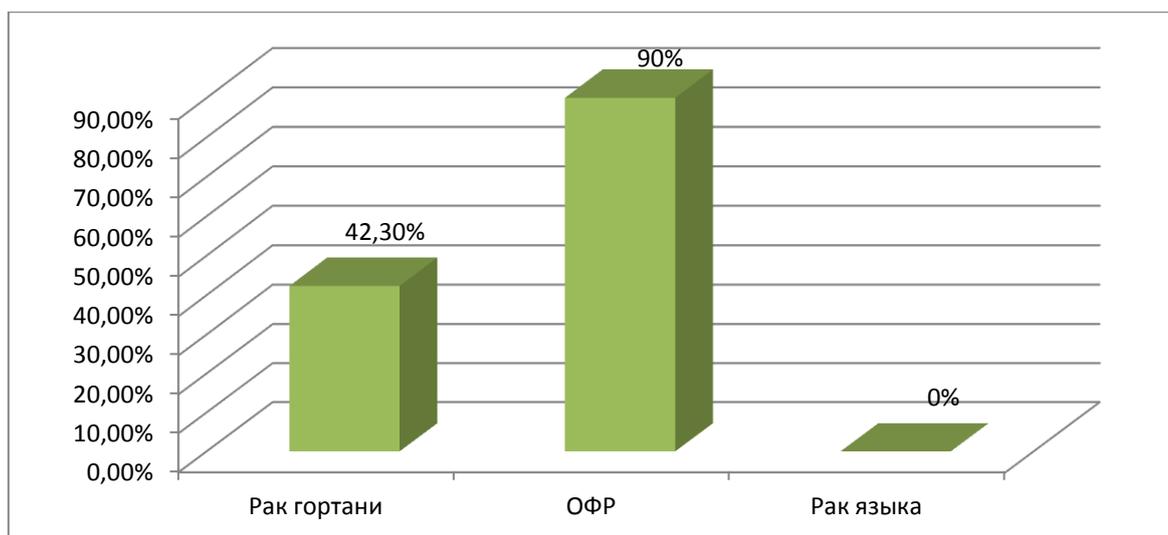


Рисунок 23. Общая 2-х летняя выживаемость пациентов III группы, пролеченных с использованием стандартной схемы химиолучевого лечения, в зависимости от первичной локализации опухоли: в гортани, орофарингеальной зоне, языке

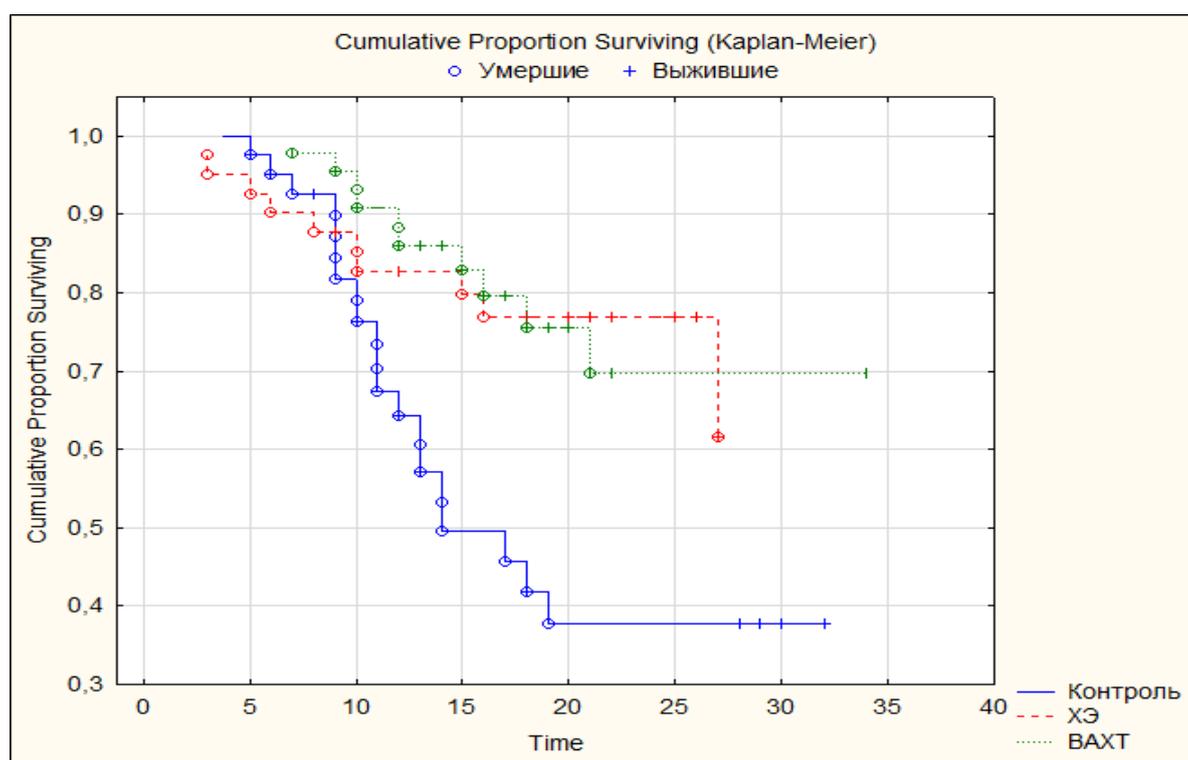


Рисунок 24. Общая выживаемость пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи в зависимости от используемой в комплексе химиолучевого лечения методики химиотерапии

По показателю медианы общей выживаемости, результаты в I и II группах оказались предпочтительнее, чем в III группе: $18,5 \pm 0,5$ мес. и $16,3 \pm 0,5$ мес. против $11 \pm 0,5$ мес., соответственно, ($p=0,01$). Однако, несмотря на небольшое преимущество методики химиоэмболизации, выраженное в абсолютных значениях, различия между I и II группами были статистически недостоверными ($p>0,05$).

Преимущества селективных внутриартериальных методик лечения были выявлены и по уровню безрецидивной выживаемости: показатели одногодичной безрецидивной выживаемости составили 78% в I группе и 80,4% во II группе, против 51,1% в III группе, а показатели 2-х летней безрецидивной выживаемости составили: 75% и 73,9% против 48,8%, в I и II группах против III группы, соответственно, ($p=0,003$). При этом статистически достоверных различий между группами I и II выявлено не было (рис. 25).

Медиана времени до прогрессирования составила $17,9 \pm 0,5$ мес. в I группе и $15,4 \pm 0,5$ мес. - во II группе, против $8,0 \pm 0,5$ мес. в III группе контроля. При этом статистически достоверных различий между I и II группами выявлено не было, несмотря на небольшое преимущество методики эмболизации по абсолютному значению показателю ($p>0,05$).

У пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы (т.е. с категорией N₁-N₂) полученные различия по всем трем группам не достигли порога достоверности, ($p>0,05$) и, свидетельствуют от том, что 2-х летняя эффективность любого варианта химиолучевого лечения при местно-распространенных опухолях головы и шеи с регионарным метастазированием достаточно низкая (рис. 26; рис. 27). Радикальность терапии у пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы носит весьма условный характер независимо от способа введения химиопрепаратов.

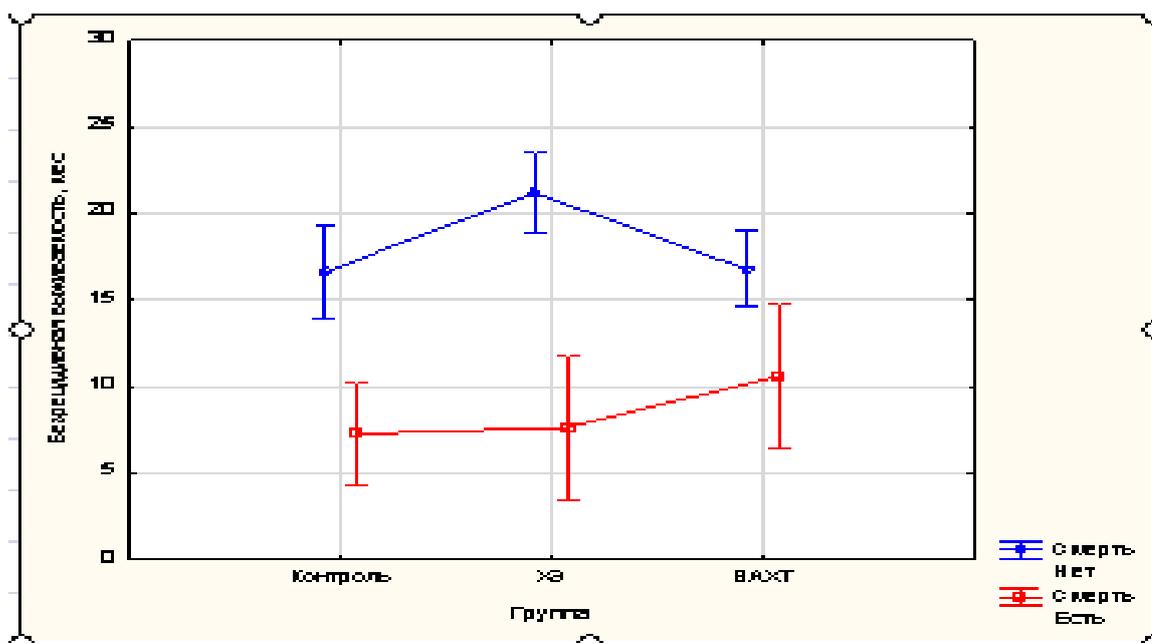


Рисунок 25. Безрецидивная выживаемость пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи в зависимости от используемой в комплексе химиолучевого лечения методики химиотерапии. На основе многофакторного дисперсионного анализа ANOVA

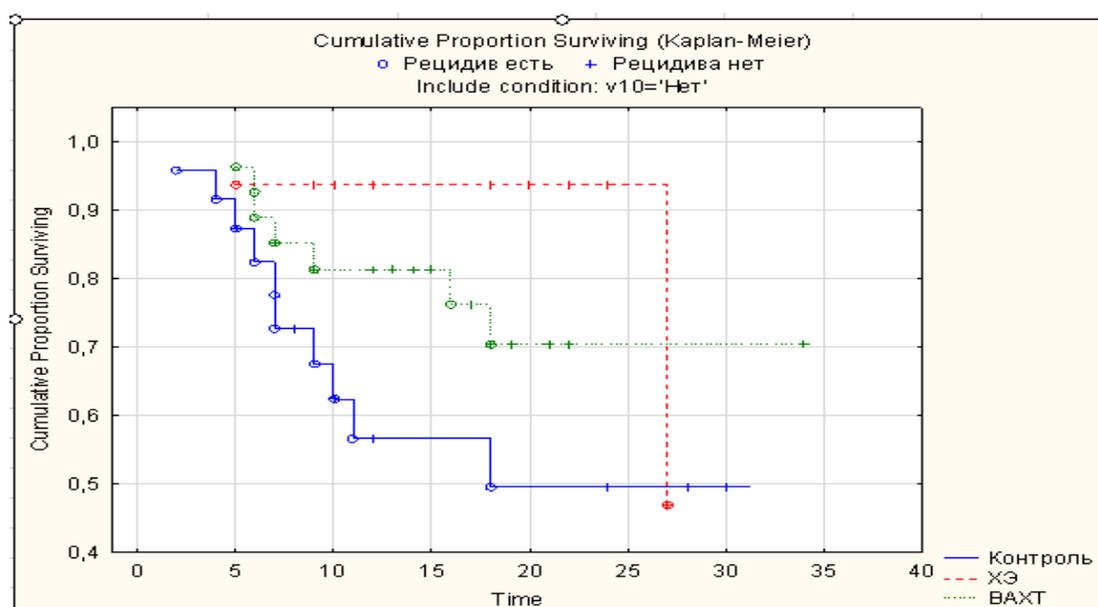


Рисунок 26. Безрецидивная выживаемость пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи и вовлечением лимфоузлов в соответствии с категорией N_0 в зависимости от используемой методики химиотерапии

Первичная локализация опухолевого процесса также оказала некоторое влияние на исходы заболевания при различных методиках введения цитостатиков. Так, по сравнению с системным введением химиопрепаратов различия в показателях общей 2-х летней выживаемости больных раком гортани проявили тенденцию к улучшению при использовании локорегионарной терапии. Общая 2-х летняя выживаемость больных раком гортани в I и II группах по сравнению с III группой составила: 79,3%, 86,6% и 42,3%, соответственно, ($p < 0,05$) (рис. 28; рис. 29).

Преимущества локорегионарных внутриартериальных методик химиотерапии перед системной полихимиотерапией наблюдались и у пациентов с поражением языка. Так показатели 2-х летней общей выживаемости в I, II и III группах составили 33,3 %, 40 % и 0 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 30; рис. 31).

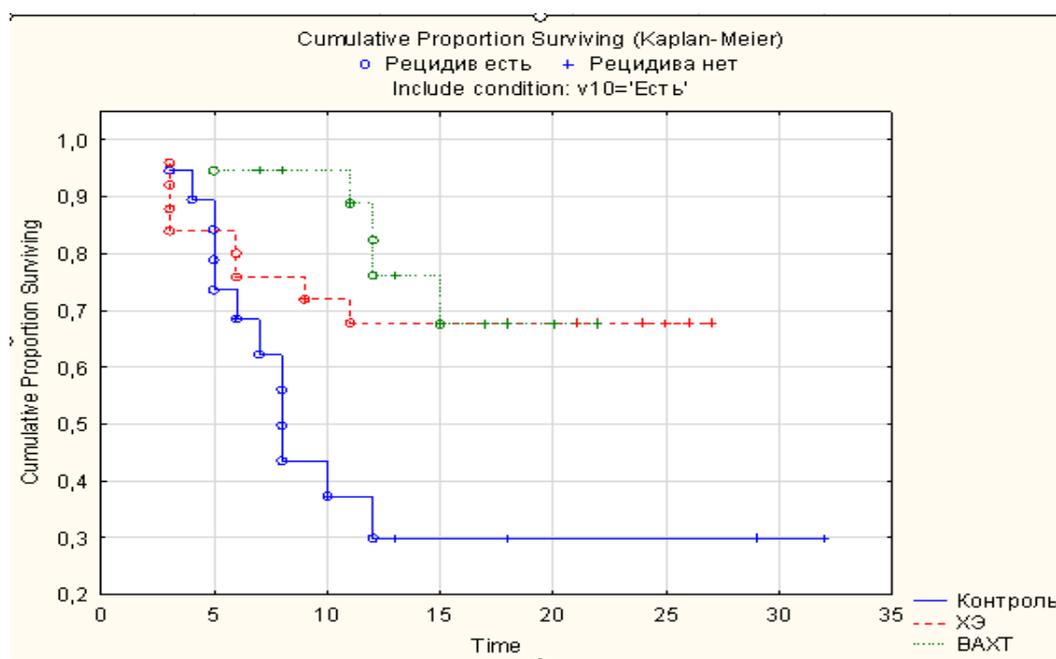


Рисунок 27. Безрецидивная выживаемость пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи и вовлечением лимфоузлов в соответствии с категориями N_{1-2} в зависимости от используемой в комплексе химиолучевого лечения методики химиотерапии

Однако, как видно из представленных данных, эффективность всех методик химиолучевого лечения при первичной локализации опухоли в различных отделах языка крайне низкая. По данным настоящего исследования, поражение языка является неблагоприятным фактором отдаленного прогноза при химиолучевом лечении.

У пациентов с локализацией опухоли в орофарингеальной области достоверных различий в 2-х летней общей выживаемости между группами I и II не выявлено: 77,2% против 72,7%, ($p>0,05$), но в III группе данный показатель составил 90%, однако различия также не достигли порога достоверности, ($p>0,05$) (рис. 32; рис. 33).

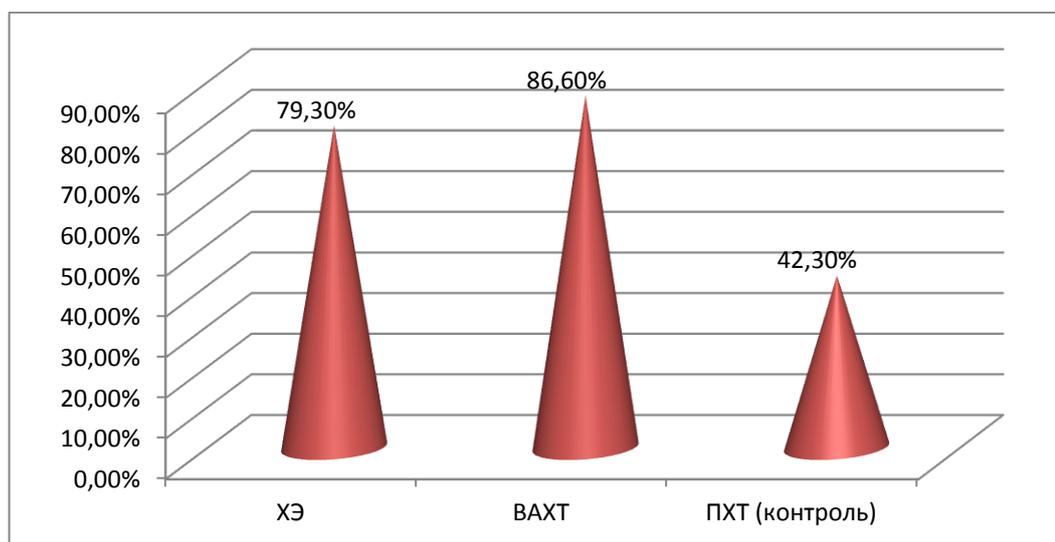


Рисунок 28. Общая 2-х летняя выживаемость больных раком гортани в зависимости от используемого метода химиотерапии

Одним из доводов в пользу системной химиотерапии с внутривенным путем введения химиопрепаратов считается утверждение, что при данной методике осуществляется воздействие на все ткани и органы человека, и снижается частота регионарного и отдаленного метастазирования. Вместе с тем, результаты настоящего исследования показали, что применение эндоваскулярных методов лечения не повышает частоты возникновения гематогенных метастазов в течение двухлетнего периода наблюдения.

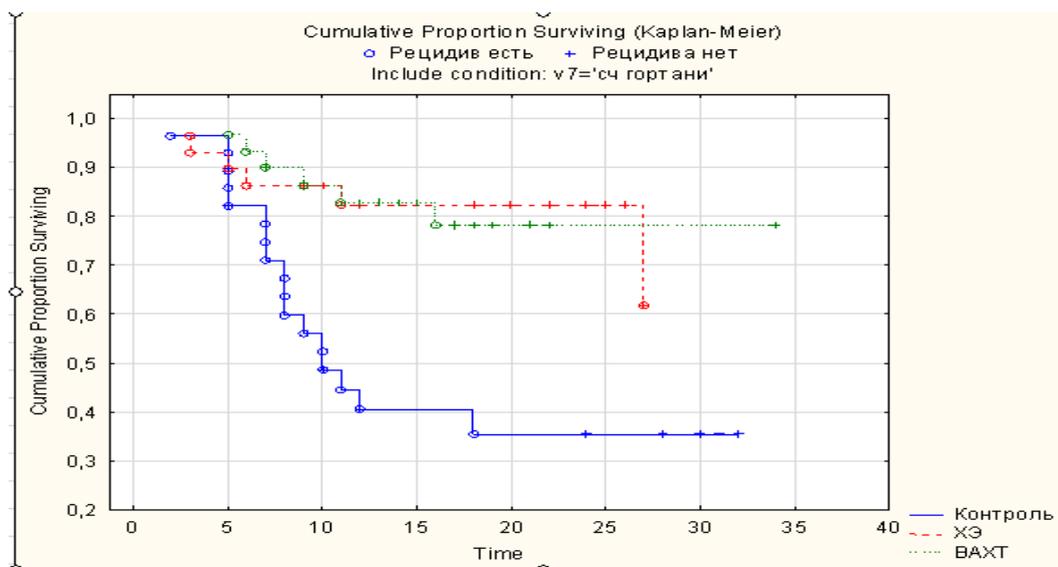


Рисунок 29. Безрецидивная выживаемость больных раком гортани в зависимости от используемого метода химиотерапии

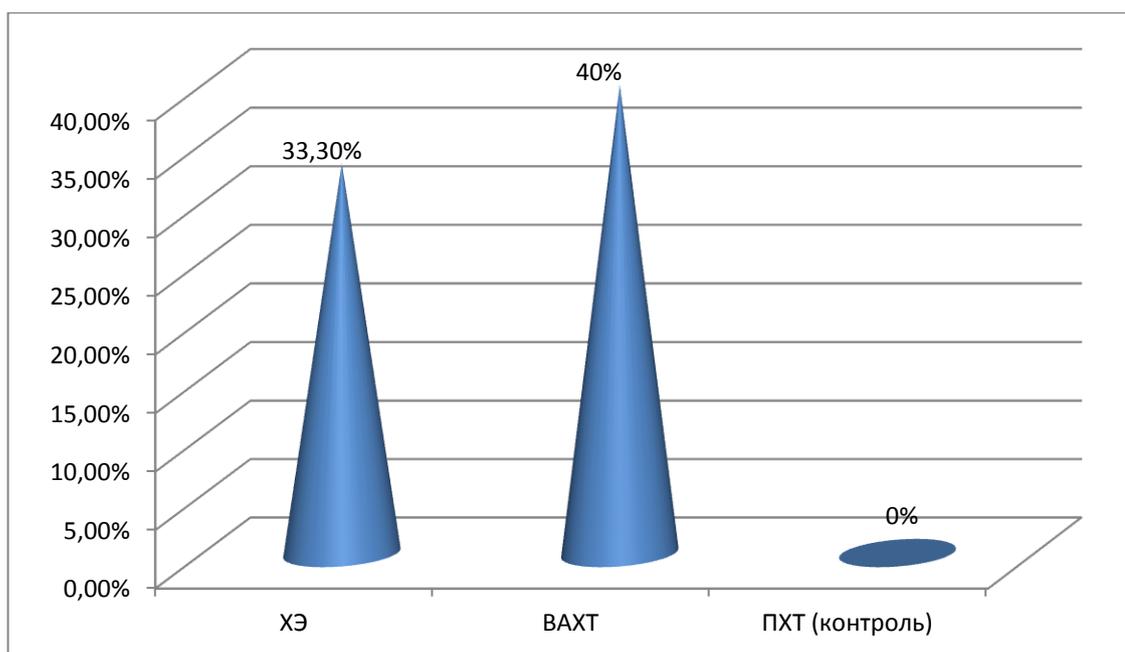


Рисунок 30. Различия в 2-х летней общей выживаемости в I, II и III группах у пациентов с ЗНО языка при использовании в комплексе химиолучевого лечения различных методик химиотерапии

Нами были оценены поздние изменения, возникающие спустя более, чем 100 дней после окончания химиолучевой терапии.

Постлучевых изменений кожных покровов тяжелых степеней (III-IV) не было зафиксировано ни у одного пациента из всех трех групп.

Наибольшее количество жалоб было на состояния, значительно снижающие качество жизни в реабилитационном периоде. Все пациенты предъявляли жалобы на сухость во рту и изменение вкусовых ощущений. В большинстве случаев, указанные явления регрессировали в течение первого года после окончания лечения.

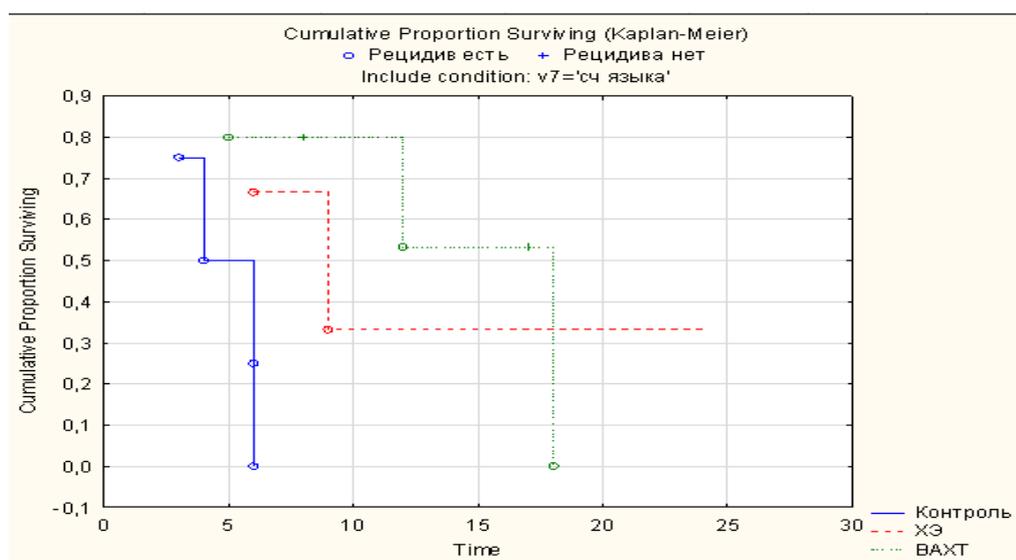


Рисунок 31. Безрецидивная выживаемость пациентов с ЗНО языка при использовании в комплексе химиолучевого лечения различных методик химиотерапии

Атрофия слизистых, обусловленная постлучевыми изменениями нормальных тканей гортани, глотки и полости рта, имела место у всех пациентов (100%) через полгода после проведения химиолучевого лечения. Изменения I-II степени были одинаково выражены во всех трех группах, достоверных различий по указанному критерию не наблюдалось. Ни у одного пациента не было отмечено развития атрофии III степени.

Явлений остеонекроза нижней челюсти, а также развития лучевого миелита ни у одного пациента за период наблюдения отмечено нами не было.

Таким образом, достоверных различий по количеству и степени выраженности поздних осложнений после химиолучевого лечения в I, II и III группах обнаружено не было. Вместе с тем, следует отметить, что все наблюдаемые поздние осложнения, безусловно, негативно влияли на качество жизни пациентов.

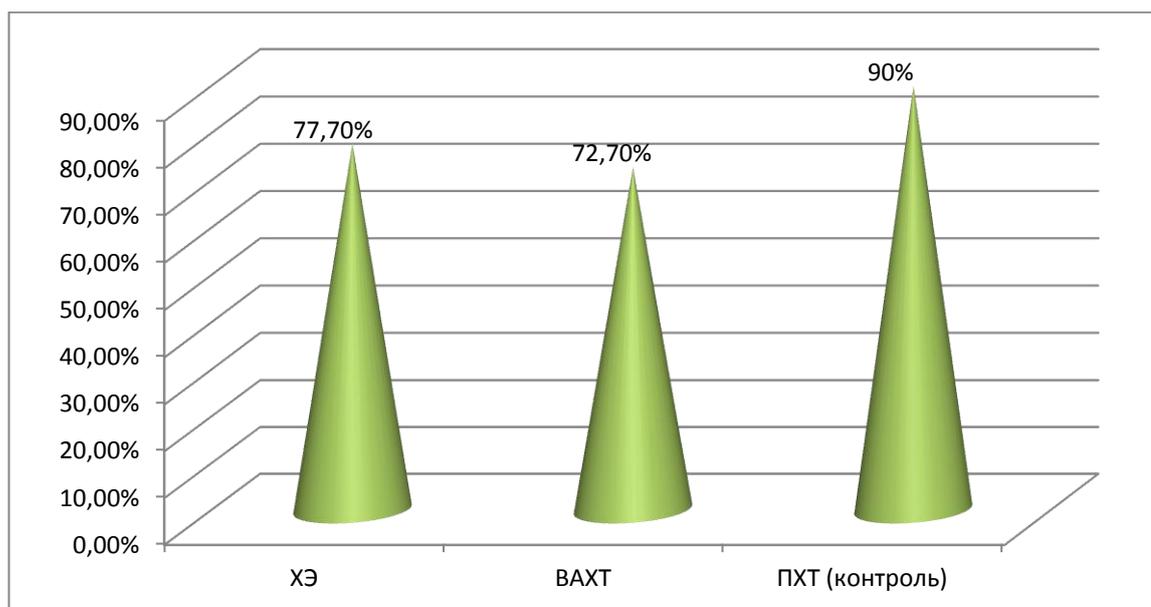


Рисунок 32. Показатели 2-х летней общей выживаемости в I, II и III группах у пациентов с ЗНО oroфарингеальной области при использовании в комплексе химиолучевого лечения различных методик химиотерапии

Факторы, оказывающие влияние на исход онкологических заболеваний головы и шеи, изучаются в течение достаточно длительного времени. В настоящий момент прогностически наиболее значимыми считаются поражение регионарных лимфоколлекторов, и первичная локализация опухоли. Указанные факторы оказали влияние и на результаты нашего исследования

Локализация первичной опухоли в различных отделах языка оказалась фактором неблагоприятного отдаленного прогноза по сравнению с локализациями опухоли в гортани и ротоглотке.

При наличии регионарного метастазирования в лимфатические коллекторы (N_1-N_2) при всех локализациях первичной опухоли 2-х летняя выживаемость оказалась низкой независимо от применяемой методики химиолучевого лечения. По нашим данным, у пациентов с регионарным распространением опухолевого процесса (N_1-2) эффективность одновременной химиолучевой терапии независимо от способа введения химиопрепаратов была ниже, чем у пациентов с категорией N_0 . Причем пациенты, имеющие большую категорию T , но с «интактными» лимфоузлами показали лучшие результаты лечения, чем пациенты с меньшей категорией T , но с N_1-2 . Двухлетние результаты химиолучевого лечения у пациентов с поражением лимфатических узлов оказались неудовлетворительными при всех способах лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что регионарное метастатическое поражение – абсолютно неблагоприятный прогностический фактор.

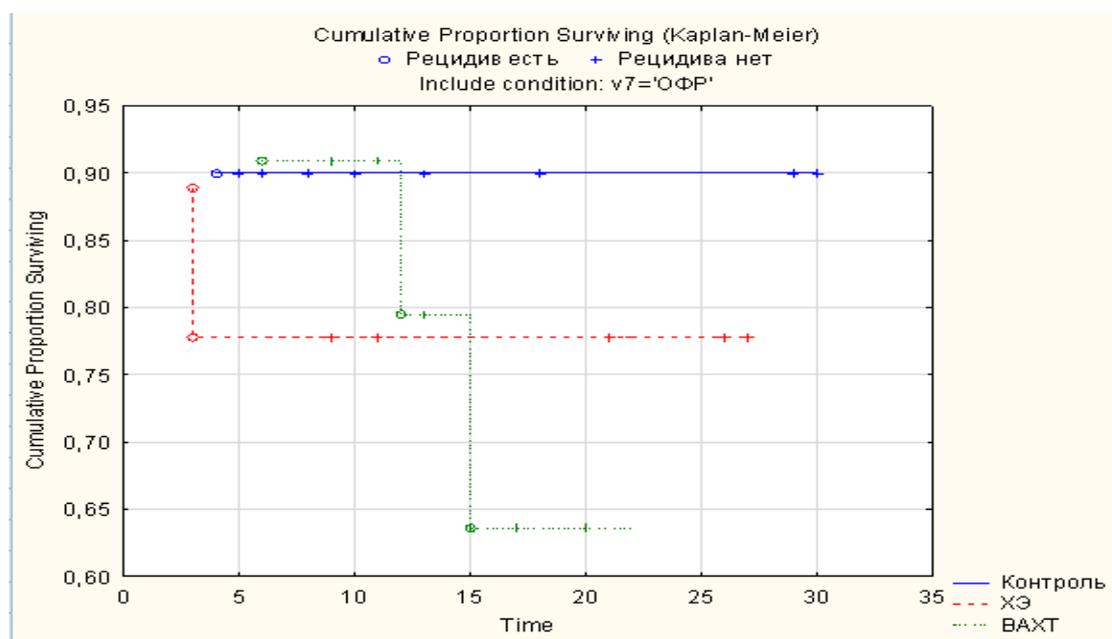


Рисунок 33. Безрецидивная выживаемость пациентов с ЗНО
орофарингеальной области

Таким образом, при анализе факторов, оказывающих влияние на исход опухолевого процесса, была выявлена достоверная обратная зависимость между

степенью поражения лимфатических узлов, первичной локализацией опухоли и выраженностью непосредственного опухолевого ответа. Результаты нашего исследования в этом вопросе совпали с большинством представленных литературных данных. На наш взгляд, следует придерживаться дифференцированного подхода, включающего тщательный отбор пациентов и определение четких показаний для селективных внутрисосудистых вмешательств, но даже у ослабленных онкологических больных, имеющих высокий риск неблагоприятного исхода, локорегионарные методы лечения являются более предпочтительными. Эмболизация ветвей наружной сонной артерии частицами ПВА является одной из таких эффективных лечебных опций

ГЛАВА IV. ФОРМИРОВАНИЕ АЛГОРИТМА ВЫБОРА ВАРИАНТА ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

4.1 Моделирование дерева решений в группах рентгенэндоваскулярных вмешательств и системной полихимиотерапии

На основании полученных в ходе исследования данных для всех групп сравнения было смоделировано дерево решений – эффективный анализ Data Mining, позволяющий эффективно решать задачи классификации, регрессии, прогнозирования и выявить факторы, повышающие риск летального исхода для каждой популяции пациентов. В основе работы дерева решений лежит процесс рекурсивного разбиения исходного множества объектов на подмножества, которые ассоциированы с классами. Деревья решений способны решать такие задачи, в которых отсутствует априорная информация о виде зависимости между исследуемыми данными. Иерархическое строение дерева классификации - одно из наиболее важных его свойств. В нашем исследовании был использован пакет STATISTICA 10.0.

В статистическом анализе данных, дерево решений может быть использовано в качестве математического и вычислительного метода, чтобы описать, классифицировать и обобщить набор данных, которые могут быть записаны следующим образом:

$$(x, Y) = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_k, Y)$$

Зависимая переменная Y является целевой переменной, которую необходимо проанализировать, классифицировать и обобщить. Вектор x состоит из входных переменных x_1, x_2, x_3 и т. д., которые используются для выполнения этой задачи. В нашем исследовании целевые переменные имеют непрерывные значения, и деревья решений позволяют установить зависимость целевой

переменной от независимых (входных) переменных. Цель состоит в том, чтобы создать модель, которая предсказывает значение целевой переменной на основе нескольких переменных на входе.

В нашем случае построение деревьев решений не требовали предположений о статистическом распределении значений признаков. Для определения меры эффективности деревьев решений мы использовали тестовое множество – набор примеров, которые ранее не использовались при построении дерева решений. Пропуская набор тестовых примеров через построенное дерево решений, вычислялось, для какого процента примеров класс был определен правильно. Это позволяло оценить качество всего классификатора и качество решения задачи классификации отдельных ветвей в дереве.

Для реализации дерева решений в нашем исследовании был использован алгоритм CART. Алгоритм разработан в целях построения бинарных деревьев решений, то есть тех деревьев, каждый узел которых при разбиении «дает» только двух потомков. Алгоритм действует путем разделения на каждом шаге множества примеров ровно напополам – по одной ветви идут те примеры, в которых правило выполняется (правый потомок), по другой – те, в которых правило не выполняется (левый потомок). Таким образом, в процессе «роста» на каждом узле дерева алгоритм проводит перебор всех атрибутов и выбирает для следующего разбиения тот, который максимизирует значение показателя, вычисляемого по математической формуле и зависящего от отношений числа примеров в правом и левом потомке к общему числу примеров.

По дереву решений группы ХЭ можно предположить, что в случае, если показатель RECIST меньше 60%, то пациент попадает в зону риска смерти (вероятность 50%), если больше или равен 60%, то риск летального исхода уменьшается до 8% (рис. 34).

На основании представленных данных для группы ВАХТ, можно предположить, что в случае, если показатель RECIST меньше 60%, то пациент попадает в зону риска смерти (вероятность 53,3 %), если больше или равен 60%, то риск летального исхода уменьшается до 6,5 % (рис. 35).

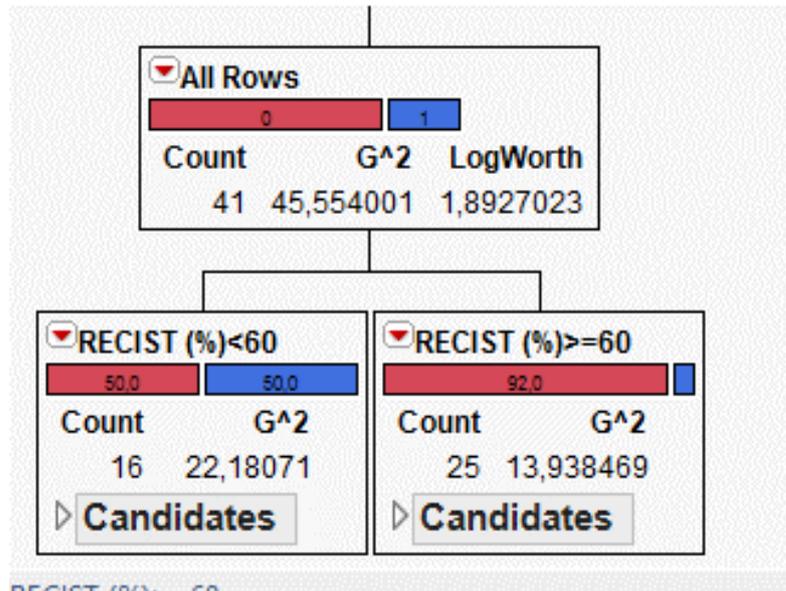


Рисунок 34. Дерево решений для группы I

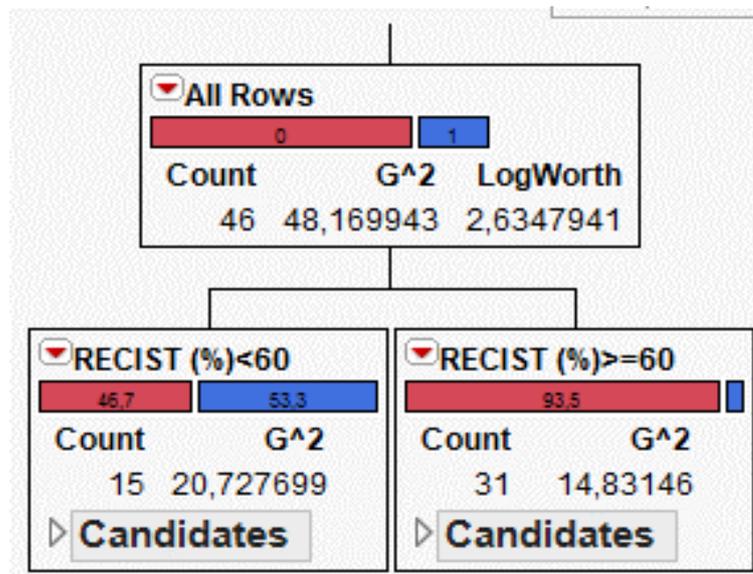


Рисунок 35. Дерево решений для группы II

По дереву решений группы контроля можно предположить, что в случае, если показатель RECIST меньше 40%, то пациент попадает в зону риска смерти. А также, если уровень лейкоцитов в ОАК больше или равен 4,8, а уровень билирубина в биохимическом анализе крови меньше 12,8 мкмоль/л, то вероятность риска смерти уменьшается (рис. 36).

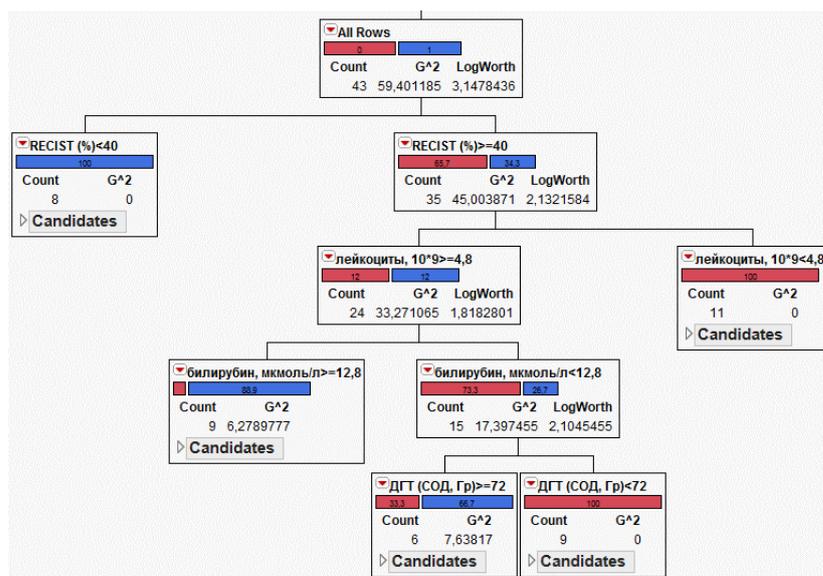


Рисунок 36. Дерево решений для группы III

4.2 Программа для ЭВМ «ONCODIAG» - в помощь врачу-онкологу

В последнее время в здравоохранении на передний план выдвигается роль компьютера как современного средства связи, обеспечивающего более эффективную организацию лечебно-диагностического процесса. Наша работа была направлена на решение некоторых проблем, связанных с определением оптимальной тактики лечения у пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи в зависимости от наличия или отсутствия у них тех или иных неблагоприятных прогностических факторов.

С этой целью на основании проведенного в исследовании анализа данных о безрецидивной и общей выживаемости, факторах неблагоприятного прогноза в зависимости от первичной локализации опухоли и степени распространенности, оценки вероятного риска смерти согласно дереву решений, нами предложен следующий алгоритм выбора варианта оптимизированных методик ХЛТ пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи (рис. 37).

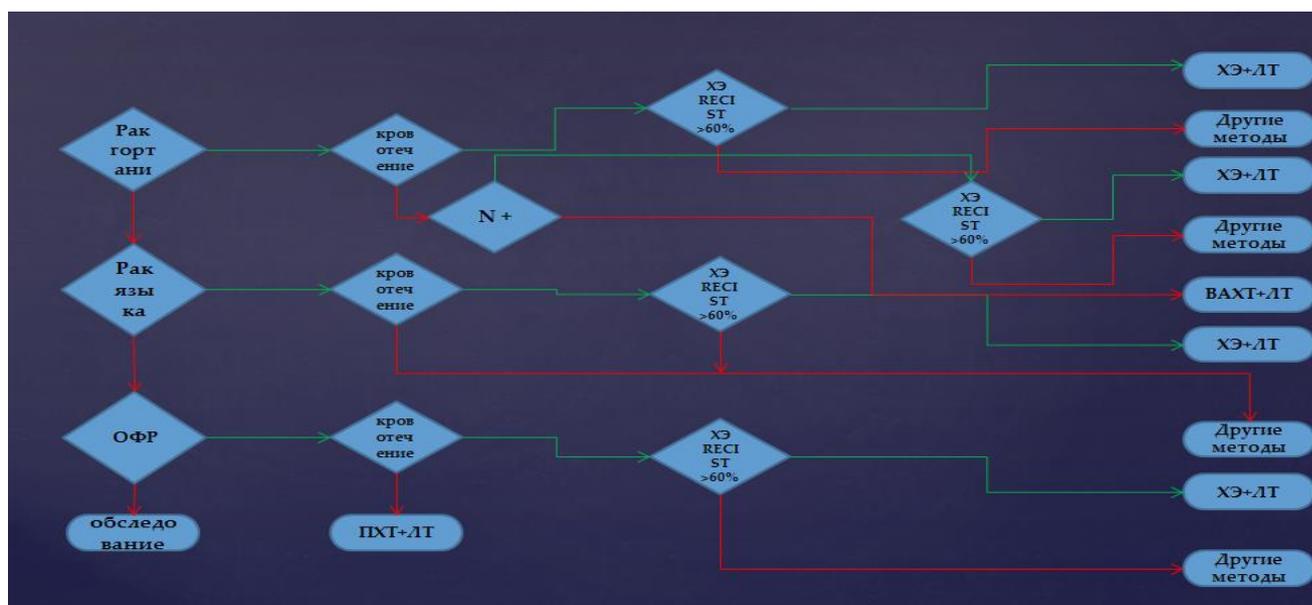


Рисунок 37. Базовый алгоритм выбора варианта оптимизированных методик ХЛТ пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, положенный в основу программы для ЭВМ «Oncodiag»

На основе обоснованных в диссертационном исследовании критериев, повышающих риск летального исхода для данной популяции пациентов, сформирована система анализа неблагоприятных факторов и оптимальных методик терапии в зависимости от их наличия или отсутствия у пациентов.

Факторы:

1. Кровотечение из распадающейся опухоли (или высокий риск его возникновения) – фактор абсолютно неблагоприятного прогноза для пациента, на первичном этапе ограничивающий применение всех лечебных методик, кроме химиоэмболизации (ХЭ).
2. У пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы (т.е. с категорией N1-N2) эффективность любого консервативного химиолучевого лечения достаточно низкая. Таким образом, поражение лимфоузлов служит неблагоприятным прогностическим фактором.

3. Первичная локализация опухолевого процесса (гортань, язык, орофарингеальная зона) также оказала некоторое влияние на исходы заболевания при различных методиках введения цитостатиков.
4. Степень ответа первичной опухоли на проводимую терапию оценивалась по критериям RECIST и также служила прогностически значимым фактором. При RECIST менее 60 % прогноз расценивался, как неблагоприятный и требовал рассмотрения других методов терапии в дополнение к предложенным.

В качестве возможных вариантов консервативной терапии для пациентов с местно-распространенным ПГРШ в базовом алгоритме предлагаются следующие опции:

1. Химиоэмболизация с одновременной ЛТ (ХЭ+ЛТ).
2. Внутриаартериальная химиотерапия с одновременной ЛТ (ВАХТ+ЛТ).
3. Системная (внутривенная) полихимиотерапия с одновременной ЛТ (ПХТ+ЛТ).
4. Другие методы лечения (при неэффективности вышеперечисленных методик).
5. Дообследование (при неясном диагнозе).

На основании базового алгоритма нами была разработана система определения оптимальных вариантов терапии для пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи «Oncodiag». Программа позволяет практикующему врачу-онкологу автоматизировано, на основе заданного алгоритма (рис. 38) планировать лечение данной категории пациентов, основываясь на базовых принципах доказательной медицины и исходя из наличия или отсутствия у пациента тех или иных критериев.

Технические характеристики программы представлены в таблице 8. АС «Oncodiag» работает под управлением ОС Microsoft Windows XP/7/8/10, использует для соединения и обмена данными протокол TCP/IP, использует свой протокол, как надстройку над TCP/IP для передачи данных и команд. Серверная часть хранит базу данных пользователей, имеющих доступ к системе и обеспечивает аутентификацию пользователей согласно имеющимся записям. Серверная часть поддерживает соединение до 1000 пользователей одновременно. Клиентская часть хранит базу данных адресов серверов для подключения. Для

хранения информации используется база данных формата MDB (Microsoft Access). Для доступа к базам данных Microsoft Access 97 требуется наличие установленного ядра работы с БД Microsoft JET DAO версии 3.5. В качестве средства разработки использовалась интегрированная среда разработки Borland Delphi 5, включающая редактор исходных текстов, компилятор, компоновщик и отладчик.

Разработанная автоматизированная система (АС) определения оптимальных вариантов терапии для пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи «Oncodiag» может быть внедрена в рутинную практику отделений патологии головы и шеи онкологических диспансеров и использоваться специалистами как стационарного, так и амбулаторного звена.

Таблица 9.

Технические характеристики программы для ЭВМ «Oncodiag»

Тип реализующей ЭВМ	IBM PC-совмест. ПК
Вид и версия операционной системы	клиентская часть: Microsoft Windows XP/7/8/10
Язык программирования	C# (C Sharp)
Объем программы	13 Кб

Программа предназначена для автоматизации работы, связанной с определением стратегии лечения местно-распространенных форм плоскоклеточного рака головы и шеи, что вызывает наибольшее затруднение на первичном этапе планирования терапии (в связи с отсутствием на современном этапе единого стратегического подхода к лечению данной категории больных).

На основании вводимых врачом данных о пациенте, программа позволяет выбрать оптимальную тактику для каждой конкретной клинической ситуации (рис. 38; рис. 39).

HeadNeckOncoTreat

Симптомы

Разновидность рака: Не определена

Наличие кровотечения: Нет

ХЭ RECIST более 60%: Нет

N+: Нет

ВАХТ RECIST более 60%: Нет

Обработать

Методика лечения

Рисунок 38. Вид стартовой страницы «Oncodiag»

HeadNeckOncoTreat

Симптомы

Разновидность рака: Рак гортани

Наличие кровотечения: Да

ХЭ RECIST более 60%: Нет

N+: Нет

ВАХТ RECIST более 60%: Нет

Обработать

Методика лечения

Рисунок 39. Поля для ввода данных «Oncodiag»

Основной автоматизированный анализ по нашей методике проводится у первичных больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани, языка, ОФР.

Цель разработанной автоматизированной системы оптимизировать процесс лечения больного за счет ускорения и повышения качества принятия решения, исключения субъективных ошибок при определении стратегии лечения заболевания.

Компьютерная программа «Oncodiag» - это очередной шаг в развитии единой автоматизированной стратегии лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи в отечественной онкологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современных представлений и стандартов лечения местно-распространенного рака плоскоклеточного рака головы и шеи показывает, что данная патология имеет ограниченные опции терапии. Рассматриваемые в работе локализации представляют анатомически сложную область, что обуславливает специфичность клинического течения и подходов к лечению развивающихся здесь злокачественных опухолей. Опыт отечественных и зарубежных авторов показывает, что хирургическое лечение местно-распространенного рака головы и шеи с пред- и послеоперационной лучевой или химиотерапией сопровождается выраженными анатомо-физиологическими дефектами и нарушением ряда важных функций, в частности акта глотания, жевания, речи, дыхания, что ограничивает использование данной тактики в том числе и по субъективным причинам. Зачастую пациенты воздерживаются от предложенного оперативного лечения, которое сопровождается возможностью утраты голоса, необходимостью длительного зондового питания, повторных пластических вмешательств и фактически полностью инвалидизирует больного. В связи с вышеизложенными фактами, большинство пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи подлежат химиолучевой терапии, которая позволяет достигать приемлемых результатов по выживаемости, сопоставимых с хирургическим лечением, одновременно максимально сохраняя функции органа. Приоритетным направлением химиолучевого лечения является поиск лечебных опций, позволяющих повысить его эффективность. Современное техническое оснащение рентгеноперационных, микрокатетеры, доступность контрастных препаратов делает возможным селективное и суперселективное внутриартериальное введение химиопрепаратов. Эффективность и преимущества селективных эндоваскулярных методов доказывают работы не только отечественных, но и зарубежных авторов. Однако, работ, посвященных детальному изучению этого вопроса у больных с конкретной локализацией

опухолевого процесса в литературе крайне мало. Этот факт определил цели и задачи нашей работы.

В настоящем исследовании целью являлось повышение эффективности химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи на основании внедрения в клиническую практику методики химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии и оптимизации вариантов химиолучевой терапии. На основании изученных литературных данных были поставлены задачи исследования, которые заключались в оценке эффективности и безопасности методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм в растворе цисплатина при лечении местно-распространенного рака головы и шеи с высоким риском опухолевого кровотечения, проведении сравнительного анализа непосредственных, одногодичных и двухгодичных результатов трех вариантов лечения, уточнении влияния на результаты локорегионарной терапии таких факторов, как локализация и выраженность первичной опухоли, степень поражения регионарных лимфатических узлов, а также в разработке автоматизированной системы выбора оптимального варианта химиолучевой терапии для пациентов с данной патологией .

В исследование было включено 130 пациентов, у 88 из которых был диагностирован рак гортани (68%), у 30 - орофарингеальный рак (23%), у 12 - рак языка (9%). По вариантам лечения больные были разделены на три группы. Всем больным проводилась индукционно-одновременная ХЛТ с применением лучевой терапии в режиме обычного фракционирования дозы. Все пациенты завершили химиолучевое лечение и были включены в анализ.

В две основные группы было включено: 41 пациент (группа I - химиоэмболизация) и 46 пациентов (группа II – внутриартериальной химиотерапии), а также 43 пациента включили в контрольную группу (группа III – системная ПХТ). Следует отметить, что исходно у 43,9% (n = 18) пациентов I группы проведение лучевой терапии представлялось невозможным в связи с уже

состоявшимся опухолевым кровотечением, а у 56,1% (n = 23) пациентов - сомнительным в связи с высоким риском его развития. Показанием для включения пациентов в группу эмболизации являлось не только наличие эпизодов опухолевого кровотечения или высокого риска его возникновения, но и техническая возможность ее проведения.

Преимущество рентгенэндоваскулярных методик лечения подтверждено не только непосредственным эффектом, но и отдаленными результатами. Общая частота объективных ответов у пациентов I и II группы составила 90,3% и 91,2% соответственно, когда у пациентов с внутривенной химиотерапией в III группе (контрольной) полный ответ наблюдался только в 81,4% случаев, $p < 0,05$. Вместе с тем, непосредственные результаты лечения в I группе при использовании методики химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии не превышали таковые во II группе, когда использовали только селективную внутриартериальную химиотерапию. Это обстоятельство указывает на важную роль метода селективной внутриартериальной объемно-контролируемой химиоинфузии, обеспечивающего преимущество над системной химиотерапией в комплексе химиолучевого лечения. Известно, что большинство исследователей на ранних этапах развития метода ВАХТ использовали менее селективную катетеризацию, при которой химиоинфузия осуществлялась в общую или наружную сонную артерию. Однако, относительно недавно на модели введения цисплатина в общую сонную артерию перед бифуркацией, было показано, что две трети вводимой дозы химиопрепарата утекают в систему внутренней сонной артерии, а в артериальные ветви, снабжающие преимущественно область расположения опухоли ротоглотки, попадает всего около 5% от внутриартериально вводимой дозы химиопрепарата. О важности повышения локальной концентрации платины уже говорилось.

В течение нескольких суток после проведения эндоваскулярных вмешательств, все пациенты в I и II группах отмечали субъективное улучшение самочувствия в связи с уменьшением явлений дисфагии, дисфонии, болевого синдрома, неприятного запаха изо рта. При стандартном химиолучевом лечении в

III группе такие субъективные ощущения пациенты отмечали не ранее 5 дня от начала лечения.

Нами не получено статистически достоверных различий в частоте нежелательных явлений при использовании рентгенэндоваскулярных методов лечения, по сравнению с внутривенным введением химиопрепаратов. Токсические реакции не служили препятствием для завершения химиолучевой терапии и своевременное назначение противовоспалительного и антибактериального лечения, небольшие вынужденные перерывы между циклами способствовали скорейшему купированию нежелательных явлений. Гематологические токсические реакции высоких градаций (3-4 степени), требующие интенсивной гемостимулирующей терапии, развились в 9,8% случаев у больных I группы, в 6,5% случаях во II группе, и в 18,6% случаев в III группе. Нефротоксичность, характерная для всех схем ХТ на основе производных платины, составила 19,5 %, 13,04 % и 34,8 % случаев, в I, II и III группах, соответственно. Проведенный анализ позволяет нам утверждать, что предложенные нами методики не более токсичны, чем системная терапия с внутривенным путём введения химиопрепарата ($p > 0,05$).

При анализе одно- и двухгодичных результатов химиолучевого лечения в трех исследуемых группах были выявлены достоверные преимущества при использовании локорегионарных методов лечения (химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии и внутриартериальной селективной химиотерапии) по сравнению со стандартной системной ПХТ. Показатели одногодичной выживаемости составили 82,9 % - в I группе, где использовалась химиоэмболизация ветвей наружной сонной артерии, 86,9 % - во II группе где использовалась селективная внутриартериальная химиотерапия, и 69,7 % - в III группе, где проводили стандартную внутривенную химиотерапию. Показатели общей 2-х годичной выживаемости в I, II и III группах составили: 75,6%, 78,2% и 53,4%, соответственно ($p = 0,01$). Показатели одногодичной безрецидивной выживаемости составили 78% в I группе и 80,4% во II группе, против 51,1% в III группе, а показатели 2-х летней безрецидивной выживаемости составили: 75% и

73,9% против 48,8%, в I и II группах против III группы, соответственно ($p=0,003$). При этом статистически достоверных различий между группами I и II выявлено не было. Основной причиной смерти пациентов во всех исследуемых группах было местное прогрессирование процесса, т.е. способ введения препарата, в конечном счете, не влиял на доминирующую причину смерти. Однако частота возникновения локо-регионарного рецидива в группах I и II была почти в два раза ниже по сравнению с группой контроля. Что касается частоты возникновения отдаленных метастазов, то она не различалась в зависимости от способа введения лекарственного агента.

Абсолютное повышение 2-х летней выживаемости при химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии частицами ПВА 350мкм над стандартной химиотерапией в комплексе химиолучевого лечения составило 22,2%, а при использовании селективной внутриартериальной химиотерапии 24,8% соответственно. Максимальные различия между группами наблюдались на втором году наблюдения $p = 0,02298$. При этом исходно в I группе у пациентов был высокий риск кровотечения, или оно уже состоялось, и роль эмболизации ветвей наружной сонной артерии на первом этапе состояла в том числе и в реализации единственного шанса на возможность проведения лучевого лечения в последующем. Именно поэтому мы выбрали методику дистальной эмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм, исключаящую значительную ишемию в области опухоли и сохраняющую магистральный кровоток в целевой артерии. Таким образом, химиоэмболизацию можно относить к терапии выбора, не имеющей прочих альтернатив, у инкурабельных пациентов с распадающимися или травмированными опухолями головы и шеи.

Факторы, оказывающие влияние на исход онкологических заболеваний головы и шеи, изучаются в течение достаточно длительного времени. Наиболее значимыми прогностическими и клиническими факторами, определяющими последующую эффективность проводимой химиолучевой терапии в нашем исследовании, являлись: поражение регионарных лимфоколлекторов, локализация

опухоли, а также степень ответа на терапию первичного опухолевого очага согласно критериям RECIST. Так, локализация первичной опухоли в различных отделах языка оказалась фактором неблагоприятного отдаленного прогноза по сравнению с локализациями опухоли в гортани и ротоглотке. У пациентов с регионарным распространением опухолевого процесса (N1-2) эффективность химиолучевой терапии независимо от способа введения химиопрепаратов была ниже, чем у пациентов с категорией N0. Причем пациенты, имеющие большую категорию T, но с «интактными» лимфоузлами показали лучшие результаты лечения, чем пациенты с меньшей категорией T, но с N1-2. Показатели непосредственного ответа опухоли по критериям RECIST на проводимую химиолучевую терапию оказались достоверно положительно ($p = 0,003$) связанными с отдаленными результатами терапии. Причем для групп с loco-регионарными методиками введения химиопрепарата данный фактор был более значимым, чем для группы с системной ПХТ, что указывает на прогностическую значимость первого этапа лечения. На наш взгляд, следует придерживаться дифференцированного подхода, включающего тщательный отбор пациентов и определение четких показаний для селективных внутрисосудистых вмешательств. Описания четкого алгоритма выбора варианта оптимизированных методик ХЛТ пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, мы в литературе не встречали. На основе обоснованных в диссертационном исследовании критериев, повышающих риск летального исхода для данной популяции пациентов, сформирована автоматизированная система анализа неблагоприятных факторов и оптимальных методик терапии в зависимости от их наличия или отсутствия у пациентов. Данная автоматизированная система в виде программы для ЭВМ была нами запатентована.

Эндоваскулярные методики селективной (суперселективной) эмболизации (химиоэмболизации) мелких ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм. в растворе цисплатина могут дать шанс на проведение полноценного химиолучевого лечения у больных с исходно «сомнительным» прогнозом. Известно, что кровотечение из сосудов, питающих

опухоль, является противопоказанием к проведению химиотерапии и лучевой терапии. Поэтому эндоваскулярные терапевтические опции, дающие шанс на спасение и продление жизни таким больным, являются весьма актуальными и меняют критерии «инкурабельности». Предложенный вариант локорегионарной терапии относительно удовлетворительно переносится пациентами. Частота гастроинтестинальной токсичности, гематологической токсичности и местных специфических реакций достоверно не отличается от таковых при стандартной химиолучевой терапии.

Хорошая переносимость и приемлемая токсичность открывают широкие перспективы для использования данного метода. Он эффективен не только у пациентов с впервые установленным диагнозом рака головы и шеи, как часть химиолучевого лечения. Селективная эндоваскулярная эмболизация и химиоэмболизация опухолевых сосудов являются перспективным методом лечения больных местно-распространенным раком данной локализации, когда другие методы лечения невыполнимы, или малоэффективны. Соматическая тяжесть больных в большинстве случаев не является фактором лимитирующим выполнение эндоваскулярного вмешательства, что подчёркивает преимущества интервенционных радиологических методик при лечении крайне тяжёлого и ослабленного контингента онкологических больных.

Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что предложенная эндоваскулярная методика селективной (суперселективной) эмболизации (химиоэмболизации) мелких ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм. в растворе цисплатина, согласно показаниям, перспективна и может широко применяться в программе химиолучевого лечения нерезектабельного местно-распространенного рака головы и шеи.

ВЫВОДЫ

1. Селективная химиоэмболизация ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм в растворе цисплатина у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи при состоявшемся опухолевом кровотоке или высоком риске его возникновения обеспечивает локальный гемостаз и дает возможность провести последующую лучевую терапию в полном объеме. Предложенная методика последовательного выключения афферентных сосудов опухоли в сочетании с селективной внутриартериальной химиотерапией в комплексе химиолучевого лечения обеспечивает достоверное повышение 2-х летней выживаемости по сравнению с обычной системной химиотерапией (75,6%, против 53,4 %, $p = 0,01$), является относительно безопасной процедурой и не сопровождается повышением частоты местной и общей токсичности.

2. Непосредственный ответ опухолей головы и шеи на одновременную химиолучевую терапию при использовании селективных внутриартериальных методик был более значим согласно критериям RECIST, чем при использовании обычной системной полихимиотерапии ($p=0,003$). Показатели одногодичной выживаемости в трёх исследуемых группах составили: 82,9%, 78,2% и 53,4% соответственно ($p=0,01$). По показателям 2-х летней общей выживаемости (75,6% в I группе и 78,2% во II группе) и безрецидивной выживаемости (75% в I группе и 73,9% во II группе) методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии и селективной внутриартериальной химиотерапии имели приблизительно равную эффективность ($p > 0,05$), но были достоверно выше аналогичных показателей в III группе больных (53,4% и 42,3%), получавших обычную системную химиотерапию ($p = 0,003$).

3. Выявлена достоверная зависимость непосредственных и отдаленных результатов лечения от первичной локализации опухоли, размеров самой опухоли и степени поражения лимфатических узлов. Наилучшие результаты получены при

локализации первичной опухоли в гортани. Общая 2-х летняя выживаемость у больных раком гортани в I, II и III группах составила 79,3%, 86,6% и 42,3% соответственно ($p < 0,05$). Поражение языка явилось неблагоприятным фактором отдаленного прогноза. При этом общая 2-х летняя выживаемость составила 33,3%, 40% и 0 в I, II и III группах, соответственно ($p < 0,05$). У пациентов без регионарного метастазирования в регионарные лимфатические узлы N_0 сочетанная химиолучевая терапия с применением методик селективной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии была наиболее оптимальна. При метастазировании в регионарные лимфоузлы N_{1-2} методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии и селективной внутриартериальной химиотерапии не имели достоверных преимуществ в 2-летней выживаемости и не изменяли частоту отдаленного метастазирования по сравнению с системной полихимиотерапией ($p > 0,05$).

4. Сформирован алгоритм и разработана компьютерная программа АС «Oncodiag» для определения оптимальных вариантов терапии пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии опухолевого кровотечения или высоком риске его возникновения на первом этапе лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи целесообразно выполнять химиоэмболизацию мелких ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя на стороне поражения с поэтапным исключением афферентных сосудов, питающих опухоль.

2. Методику химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии частицами полвинилалкоголя, размерами 350-500мкм. в растворе цисплатина, можно рассматривать также как эффективный метод лечения, облегчающий такую тягостную симптоматику, как гнилостный запах из рта, нарушение дыхания и глотания, снижение потребности в анальгетиках у пациентов с исходно «сомнительным» прогнозом.

3. Для достижения максимальной эффективности и снижения частоты нежелательных явлений при применении селективных эндоваскулярных методик химиотерапии и химиоэмболизации ветвей наружных сонных артерий необходимо учитывать индивидуальную ангиоархитектонику и объёмную скорость кровотока в целевом сосуде у каждого конкретного пациента.

4. Разработанный алгоритм выбора оптимальной методики химиолучевой терапии у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, реализованный в виде компьютерной программы АС «Oncodiag», может быть использован практикующими врачами-онкологами в онкологических учреждениях 3 уровня для планирования лечения на основании принципов доказательной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айдарбекова, А. А. Комбинированное лечение регионарных метастазов у больных раком гортаноглотки / А. А. Айдарбекова // Наука и новые технологии. – 2006. – № 3-4. – С. 152-154.
2. Айдарбекова, А. А. Современная стратегия лечения регионарных метастазов при раке гортани, гортаноглотки, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки : дис. ... д-ра мед. наук / А. А. Айдарбекова. – Москва, 2007. – 286 с.
3. Айдарбекова, А. А. Тактические подходы к лечению регионарных метастазов у больных раком гортани, гортаноглотки, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / А. А. Айдарбекова [и др.] // Современная онкология. – 2006. – Т. 8. – № 3. – С. 21-27.
4. 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.
5. Алиева, С. Б. Химиолучевая терапия местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки : дис. ... д-ра мед. наук / С. Б. Алиева. – Москва, 2013. – 169 с.
6. Артериальная химиоэмболизация в комбинированном лечении злокачественных опухолей языка и верхней челюсти: предварительные результаты / Ю. В. Суворова [и др.] // Вестник рентгенологии. – 2002. – № 2. – С. 23-28.
7. Бадалян, А. Г. Объем опухоли как фактор прогноза при химиолучевой терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака рото- и гортаноглотки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Г. Бадалян. – Москва, 2015. – 25 с.

8. Варианты и результаты химиолучевой терапии больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки / С.Б. Алиева [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 32-38.
9. Внутриартериальная 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.
10. Гарин, А. М. Опухолевые заболевания / А. М. Гарин, М. Р. Личиницер, А. И. Воробьев // Справочник практикующего врача. – Москва: Эксмо, 2008. – Т. 2. – С. 527-573.
11. Гейдаров, А. Х. Превентивные методы воздействия на зоны регионарного метастазирования при комбинированном лечении рака подвижной части языка II-III стадии (T2N0M0-T3N0M0): автореферат дис. ... канд. мед. наук / А. Х. Гейдаров. – Москва, 1994. – 22 с.
12. Гладилина, И. А. Клинико-морфологический анализ отдаленных результатов лучевого и химиолучевого лечения неоперабельного рака ротоглотки / И. А. Гладилина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2000. – № 4. – С. 26-28.
13. Гранов, А. М. Интервенционная радиология в онкологии: пути развития и технологии / А. М. Гранов, М. И. Давыдов // СПб.: Фолиант, 2013. – 560 с.
14. Грецова, Н. В. Состояние диагностики злокачественных новообразований в России в 2008 году / Н. В. Грецова [и др.] // Материалы VII съезда онкологов России. – Москва, 2009. – С. 32-33.
15. Давыдов, М. И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. – Москва, 2013. – 279 с.
16. Дмитриев, С. П. Регионарная химиотерапия злокачественных опухолей головы и шеи (обзор литературы) / С. П. Дмитриев, Д. А. Чичеватов, Е. Н. Синев // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – № 1(23). – С. 66-70.
17. Енгибарян, М. А. Паллиативное лечение больных с местнораспространенными регионарными метастазами злокачественных опухолей

- органов головы и шеи с использованием термохимиотерапии / М. А. Енгибарян // Опухоли головы и шеи. – 2014. – № 3. – С. 37-39.
18. Жарков, О. А. Эффективность хирургического лечения больных раком полости рта и ротоглотки после радикальной лучевой терапии : дис. ... канд. мед. наук / О. А. Жарков. – Москва, 2007. – 133 с.
 19. Иванов, В. М. Современные тенденции в лечении рака слизистой полости рта / В. М. Иванов, О. В. Иванова, М. В. Шейкин // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8. – № 1. – С. 98-104.
 20. 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.
 21. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – Москва, 2015. – 250 с.
 22. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки / Е.Л. Чойнзонов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 83-87.
 23. Космынин А.А. Роль неоадьювантной таргетной терапии в лечении больных местно-распространенным раком орофарингеальной зоны : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Космынин. – Москва, 2013. – 20 с
 24. Лушников Е.Ф. Лечебный патоморфоз злокачественных новообразований человека / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – Обнинск : МРНЦ им. А.Ф. Цыба, 2016. – 272 с.
 25. Мухамедов, М. Р. Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани / М. Р. Мухамедов, О.В. Черемисина // Российская оториноларингология. – 2012. – № 3. – С. 78-84.

26. Общая терминология критериев нежелательных явлений [Электронный ресурс]. – URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2013-06-14_QuickReference_5x7.pdf
27. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи: руководство / А. И. Пачес. – 5-е изд., доп. и перераб. – Москва: Практическая медицина, 2013. – 478 с.
28. Переводчикова, Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова. – Москва, 2015. – 698 с.
29. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи / Л.В. Болотина [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, Спецвып. 2. – С. 55-63.
30. Процык, В. С. Шейная лимфодиссекция с выявлением сторожевого лимфатического узла у больных раком полости рта и ротоглотки [Электронный ресурс] / В.С. Процык [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2013. – № 4 (12). – Режим доступа: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/10517/shijna-limfodisekciya-z-viyavlennyam-storozhovogo-limfatichnogo-vuzla-u-xvorix-na-rak-porozhnini-rota-ta-rotoglotki>.
31. Романов И.С. Вопросы лечения рака полости рта / И.С. Романов, Л.П. Яковлева // Фарматека. – 2013. – № 8. – С. 21-25.
32. Сдвижков, А. М. Использование внутриартериальной регионарной химиотерапии в комплексном и паллиативном лечении больных с опухолями головы и шеи / А. М. Сдвижков, В. И. Борисов, И. В. Солдатов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2001. – № 2–3. – С. 38.
33. Сокуренок, В. П. Обоснование выбора лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком ротоглотки и полости рта III- IV стадии: дис. ... д-ра мед. наук / В. П. Сокуренок. – Санкт-Петербург, 2010. – 237 с.
34. Таблицы QUANTEC (количественного анализа эффектов нормальных тканей в клинике) [Электронный ресурс]. – URL: <http://radio-oncology.com/vracham/quantec>

35. Таразов, П. Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций / П. Г. Таразов // Практическая онкология. – Том 16. - № 4. – 2015. – С. 131-139.
36. Терновой, С. К. Томографические методы диагностики – лицо современной радиологии / С. К. Терновой, В. Е. Сеницын // Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. – Москва, 2007. – С. 3-7.
37. Ткачев, С. И. Роль лучевой терапии в органосохраняющем лечении новообразований / С. И. Ткачев [и др.] // Материалы IX Российского онкологического конгресса. – Москва, 2005. – С. 91-93.
38. Чижевская, С. Ю. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки / С. Ю. Чижевская, Е. Л. Чойнзонов // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 4 (24). – С. 127-132.
39. Чиссов, В. И. Онкология: национальное руководство / В. И. Чиссов, М. И. Давыдов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 576 с.
40. 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.
41. Чойнзонов, Е. Л. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки / Чойнзонов Е.Л. [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 5-12.
42. 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.
43. Adelstein, D. J. The role of induction chemotherapy in treatment of locally advanced head and neck cancer / D. J. Adelstein, M. LeBlanc // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 2624-2628.

44. Aigner, K. R. Induction chemotherapy / K. R. Aigner, F. O. Stephens. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. – 365 p.
45. Almeyda, R. Is surgical debridement and topical 5 fluorouracil the optimum treatment for woodworkers' adenocarcinoma of the ethmoid sinuses? A case-controlled study of a 20-year experience / R. Almeyda, J. Capper // *Clin Otolaryngol.* – 2008. – Vol. 33. – P. 435-441.
46. Argiris, A. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer / A.Argiris, M. V. Karamouzis // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29(9). – P.1140-1145.
47. 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.
48. Baur, M. Docetaxel/cisplatin as first-line chemotherapy in patients with head and neck carcinoma: A phase II trial / M. Baur [et al.] // *Cancer.* – 2002. – Vol. 94. – P. 2953-2958.
49. 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.
50. Biagioli, M. C. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer / M. C. Biagioli [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 69(4). – P. 1067-1073.
51. Bourhis, J. A Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck / J. Bourhis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24(18). – P. 2866-2872.
52. 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.

53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Clinical outcomes of retrograde intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for elderly oral squamous cell carcinoma patients aged over 80 years old / Y. Hayashi [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2017. – № 12. – P. 112.
57. Comparative study of superselective intraarterial chemoradiotherapy versus radical surgery on distant metastasis for advanced oral cancer / W. Kobayashi [et al.] // *J. of Oral Oncology.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 7
58. Computational fluid dynamics study of intra-arterial chemotherapy for oral cancer / H. Kitajima [et al.] // *Biomed. Eng. Online.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 57.
59. 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.
60. Facial nerve paralysis after super-selective intra-arterial chemotherapy for oral cancer / S. Sugiyama [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 46, № 6. – P. 682-686.
61. Feng, M. Computed Tomography Number Changes Observed During Computed Tomography – Guided Radiation Therapy for Head and Neck Cancer / M. Feng [et al.] // *Int. J. of Radiation Oncology, Biology, Physics.* – 2015. – Vol. 91. – № 5. – P. 1041-1047.

62. Fortin, A. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancer? / A. Fortin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 4107-4116.
63. Furusawa, J. Indications for superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy in cases of hypopharyngeal cancer / J. Furusawa [et al.] // *Auris Nasus Larynx.* – 2015. – Vol. 42. – P.443-448.
64. Furutani, K. Continuous selective intraarterial chemotherapy in combination with irradiation for locally advanced cancer of the tongue and tongue base / K. Furutani [et al.] // *Oral. Oncol.* – 2002. – Vol. 38. – P. 145-152.
65. Fury, M. G. A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m² for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer/ M.G. Fury [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2012. – Vol. 10(11). – P. 1391-1398
66. Fuwa, N. A combination therapy of continuous superselective intra-arterial carboplatin infusion and radiation therapy for locally advanced head and neck carcinoma / N. Fuwa [et al.] // *Cancer.* – 2000. – Vol. 89. – № 10. – P. 2099-3105.
67. Fuwa, N. A Novel External Carotid Arterial Sheath System for Intra-arterial Infusion Chemotherapy of Head and Neck Cancer. / N. Fuwa [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2017. – Vol. 40. – №7. – P. 1099-1104.
68. Fuwa, N. Intra-arterial chemoradiotherapy for locally advanced oral cavity cancer: Analysis of therapeutic results in 134 cases / N. Fuwa [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 98. – P. 1039-1045.
69. Gemmete, J. J. Usefulness of percutaneously injected ethylene-vinyl alcohol copolymer in conjunction with standard endovascular embolization techniques for preoperative devascularization of hypervascular head and neck tumors: technique, initial experience, and correlation with surgical observations / J. J. Gemmete [et. all] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 961-966.
70. Gibson, M. K. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an

- intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group / M. K. Gibson [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23(15). – P. 3562-3567.
71. GLOBAN 2012 [Electronic resource] // IARC. – Enable URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
72. Gourin, C. G. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue / C. G. Gourin, J. T. Johnson // *Head Neck.* – 2001. – Vol. 23. – P. 653-660.
73. 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.
74. 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.
75. Haddad, R. I. Rate of complete pathological responses (pCR) to docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) induction chemotherapy in patients with newly diagnosed, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) (ASCO Ann. Meeting Proc.) / R. I. Haddad [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – № 16. – Part I. – Suppl. 1. – Abstr. 5511.
76. Hall, S. Adherence to and uptake of clinical practice guidelines: lessons learned from a clinical practice guideline on chemotherapy concomitant with radiotherapy in head-and-neck cancer / S. Hall [et al.] // *Current Oncology.* – 2015. – Vol. 22. – P. 61-68.
77. Hamoir, M. Neck dissection after chemoradiotherapy. When, how and for which patients? / M. Hamoir // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Vol. 82. – Suppl. 1. – P. 8.
78. Hasegawa, M. Prediction of concurrent chemoradiotherapy outcome in advanced oropharyngeal cancer / M. Hasegawa [et al.] // *Int. J. of Oncology.* – 2014. – Vol. 45. – № 3. – P. 1017-1026.
79. Hayashi, Y. Clinical outcomes of retrograde intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for elderly oral squamous cell carcinoma patients aged over 80 years old / Y. Hayashi [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2017. – № 12. – P. 112.

80. Hiraiwa, T. The Safety of Super-Selective Intra-Arterial Infusion Chemotherapy for Induction with Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil for Oral Cancer / T. Hiraiwa [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2015. – Vol. 42. – № 11. – P. 1385-1389.
81. Hoffmann T.K. Systemic therapy strategies for head-neck carcinomas: Current status [Resource electronic] / T.K. Hoffmann // *GMS Curr. Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* – 2012. – Vol. 11. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3544206/>
82. Ikushima, I. Superselective arterial infusion for squamous cell carcinomas of oral cavity: Histopathologic effects on metastasis neck lymph nodes / I. Ikushima [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 269-275.
83. Inohara, H. Phase 2 Study of Docetaxel, Cisplatin, and Concurrent Radiation for Technically Resectable Stage III-IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck / H. Inohara [et al.] // *Int. J. of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2015. – Vol. 91. – № 5. – P. 934-941.
84. Iyer, N. Randomized Trial Comparing Surgery and Adjuvant Radiotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Advanced, Nonmetastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: 10-Year Update and Subset Analysis / N. Iyer [et al.] // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121. – № 10. – P. 1599-1607.
85. Jaulerry, C. Results of radiation therapy in carcinoma of the base of the tongue / C. Jaulerry [et al.] // *Cancer*. – 1991. – Vol. 67. – P. 1532.
86. Jegermic, B. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial / B. Jegermic [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1458-1464.
87. Kano, S. Superselective arterial cisplatin infusion with concomitant radiation therapy for base of tongue cancer / S. Kano [et al.] // *Oral Oncol.* – 2011. – Vol. 47. – P. 665-670.

88. Kitagawa, Y. Prospective comparison of I8F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and ⁶⁷Ga scintigraphy) in assessment of combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma / Y. Kitagawa [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2013. – Vol. 44. – P. 198-206.
89. Kobayashi, W. Comparative study of superselective intraarterial chemoradiotherapy versus radical surgery on distant metastasis for advanced oral cancer / W. Kobayashi [et al.] // *J. of Oral Oncology.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 7
90. Kohyama, K. Selection of recipient vessels for free flap following intra-arterial chemoradiotherapy / K. Kohyama [et al.] // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2017. – Vol. 70. – P. 25-30.
91. Kovacs, A. F. Chemoembolization using cisplatin crystal as neoadjuvant treatment of oral cancer / A. F. Kovacs // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2005. – Vol. 20. – P. 267-279.
92. 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.
93. Kovacs, A. F. Intra-arterial induction high-dose chemotherapy with cisplatin for oral and oropharyngeal cancer: Long-term result / A. F. Kovacs // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 90. – P. 1323-1328.
94. Kovacs, A. F. Long-term quality of life after intensified multi-modality treatment of oral cancer including intra-arterial induction chemotherapy and adjuvant chemoradiation / A. F. Kovacs, U. Stefenelli, G. Thorn // *Annals of Maxillofacial Surgery.* – 2015. – Vol. 5. – Issue 1. – P. 26-31.
95. Kovács, A. F. The effect of intraarterial high-dose cisplatin on lymph nodes in oral and oropharyngeal cancer / A. F. Kovács, N. Döbert, K. Engels // *Indian J. Cancer.* – 2012. – Vol. 49. – P. 230-235.
96. La, T. H. Le Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer / T. H. La [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 74. – № 5. – P. 1335-1341.

97. Locoregional tumor therapy / E.V. Cutsem [et al.]. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015. – 161 p.
98. 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.
99. 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 platinumbased 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.
100. Mason, K. A. Radiation interactions with taxanes, old and new / K. A. Mason // Radiat. Res. – 2005. – Vol. 163. – P. 705-706.
101. Medina, J. A. A phase II study of concomitant boost plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas / J. A. Medina [et al.] // Radiother. Oncol. – 2006. – Vol. 79. – P. 34-38.
102. Minamiyama, S. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for T2-4N0 tongue cancer: control of occult neck metastasis / S. Minamiyama [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2017. – Vol. 124. – № 1. – P. 16-23.
103. Misiukiewicz, K. Controversies and role of HPV16 in recurrent/metastatic squamous cell cancers of the head and neck / K. Misiukiewicz, M. Bonomi // Ann. Oncol. – 2014. – Vol. 25(8). – P. 1667-1668.
104. Mitsudo, K. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer: analysis of therapeutic results in 112 cases / K. Mitsudo [et al.] // Radiother Oncol. – 2014. – Vol. 34. – P. 306-310.

105. 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.
106. Molinary, R. Prognostic factors in cancer of the oral cavity and anterior oropharynx treated with preliminary neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by surgery / R. Molinary [et al.] // *Intra-arterial chemotherapy in Head and Neck Cancer – Current Result and Future Perspectives* / ed. A. Eckardt. – Reinbek: Einhorn-Press Verlag, 1999. – P. 148-161.
107. 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.
108. Nakashima, T. Selective (intra-arterial), rapid infusion chemo-radiotherapy to preserve the larynx in advanced laryngeal carcinoma: preliminary results / T. Nakashima [et al.] // *J Laryngol Otol* – 2009. – Vol.123. – P. 30-4.
109. Narayanan, S. Association of high carotid bifurcation and thyrolinguofacial trunk: a rare variation [Electronic resource] / S. Narayanan [et al.] // *Anat Sci Int*. – 2017. – Enable URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28555289>.
110. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers V.1.2015 [Electronic resource] // National Comprehensive Cancer Network. – Enable URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
111. New ASTRO Guideline Established Standart of Care for Curative Treatment of Oropharyngeal Cancer With Radiation Therapy. 2017 [Electronic resource] // *The ASCO Post*. - Enable URL: <http://www.ascopost.com/News/55524>
112. Nomura, K. Intra-arterial cisplatin with concomitant radiation for advanced hypopharyngeal cancer / K. Nomura [et al.] // *Laryngoscope* – 2013. – Vol. 123. – P. 916-922.
113. Ohmae, M. Superselective intra-arterial chemotherapy for oral cancer by subcutaneous implantation of an intra-arterial catheter and an infusion reservoir: A new chemotherapy method to improve the quality of life and curative effect / M. Ohmae [et al.] // *J. of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 15. – P. 609.

114. 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.
115. Paccagnella, A. Randomized phase II trial of concomitant CT/RT versus TPF followed by concomitant CT/RT in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LASCCHN) (ASCO Ann. Meeting Proc.) / A. Paccagnella [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – № 18. – Part I. – Abstr. 5518.
116. Park, S. Phase II study of oral S-1 in pretreated patients with recurrent or metastatic head and neck cancer / S. Park, S. Lee, J. Park // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26 (15 Suppl). – P. 692.
117. Pignon, J. P. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data / J. P. Pignon, J. Bourhis, L. Designe // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 949-955.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Qian, X. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy for advanced head and neck cancer: a meta-analysis of the 5-year efficacy and safety / X. Qian [et al.] // *Springer Plus.* – 2015. – Vol. 4. – P. 1-8.
122. Rasch, C. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial / C. Rasch [et al.] // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – P. 2159-2165.

123. Rasch, C. R. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: results of a randomized phase 3 trial / C. R. Rasch // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116. – P. 2159-65.
124. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for T2-4N0 tongue cancer: control of occult neck metastasis / S. Minamiyama [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2017. – Vol. 124, № 1. – P. 16-23.
125. Robbins, T. Supradose Intra-arterial Cisplatin and Concurrent Radiation Therapy for the Treatment of Stage IV Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Is Feasible and Efficacious in a Multi-Institutional Setting: Results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615 / T. Robbins [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – № 7. – P. 1447-1454.
126. Robbins, K. T. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer / K. T. Robbins [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1994. – Vol. 168. – P. 419-421.
127. 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.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1999. – Vol. 125. – P. 670-675.
128. Robbins, K. T. Efficacy of targeted supradose cisplatin and concurrent radiation therapy for advanced head and neck cancer. The Memphis Experience / K.T. Robbins [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 38. – P. 263-271.
129. Robbins, K. T. Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer / K. T. Robbins [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 113-120.
130. Robbins, K. T. Reply to Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: Is there a verdict? / K. T. Robbins, S. B. Howell // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117. – P. 874-875.

131. Robbins, K. T. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: Analysis of 213 patients / K. T. Robbins [et al.] // *Head Neck*. – 2000. – Vol. 22. – P. 68-69.
132. 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.
133. Rohde, S. Intra-arterial high-dose chemotherapy with cisplatin as part of a palliative treatment concept in oral cancer / S. Rohde [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1804-1809.
134. 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.
135. Salesiotis, A. N. Molecular markers predictive of response and prognosis in the patient with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: evolution of a model beyond TNM staging / A. N. Salesiotis, K. J. Cullen // *Curr. Opin. Oncol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 229-239.
136. Selective intraarterial chemoradiation therapy for oropharyngeal carcinoma with high-dose cisplatin / R. Nishio [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* – 2011. – Vol. 29, № 8. – P. 570-575
137. Simulation of haemodynamic flow in head and neck cancer chemotherapy / S. Rhode [et al.] // *Biomed. Eng. Online*. – 2011. – Vol. 10. – P. 104.
138. Specenier, P. Targeted therapies in head and neck cancer / P. Specenier, J. B. Vermorcken // *Target Oncol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 73-78.
139. 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.

140. Stewart, J. S. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected] / Stewart J.S. [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27(6). – P. 1864-1871.
141. Sugiyama, S. Facial nerve paralysis after super-selective intra-arterial chemotherapy for oral cancer / S. Sugiyama [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 46. – № 6. – P. 682-686.
142. 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.
143. Suzuki, T. Effectiveness of superselective intra-arterial chemoradiotherapy targeting retropharyngeal lymph node metastasis / T.Suzuki [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* - 2016 – Vol. 273. – P. 3331-3336.
144. Taki, S. Combined modality therapy for laryngeal cancer with superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy / S. Taki [et al.] // *Int J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 17. – P. 441-446.
145. Thomas, C. T. Radiation modifiers: Treatment overview and future investigations / C. T. Thomas [et al.] // *Hematology/oncology clinics of North America* / ed. L.A. Kachnic [et al.]. – Saunders, 2006. – P. 119-139.
146. 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.
147. Trigo, J. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): result of a phase II study / J. Trigo, R. Hitt, P. Korawalewski // *Proc. ASCO.* – 2004. – Vol. 23. – P. 5502–5514.
148. Tsurumara, D. Efficacy of intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancer using coaxial catheter technique: Initial experience / D. Tsurumara [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2007. – Vol. 30. – P. 207-211.

149. Vermorken, J. B. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial / J. B. Vermorken [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25 (4). – P. 801-807.
150. Vermorken, J. B. Medical treatment in head and neck / J. B. Vermorken // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – Suppl. 2. – P. 258-264.
151. Vermorken, J. B. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy / J. B. Vermorken, J. Trigo, R. Hitt // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25(16). – P. 2171-2177.
152. Vokes, E. Current treatment and promising investigations in multidisciplinary setting / E. Vokes // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – Suppl. 6. – P. 25-30.
153. Vokes, E. E. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer / E. E. Vokes [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2000. – Vol.18(8). – P. 1652-1661.
154. Wang C.J. Current concepts of organ preservation in head and neck cancer/ C.J. Wang, R. Knecht // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 268, № 4. – P. 481-487.
155. 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.
156. Yoshizaki, T. Intra-arterial chemotherapy less intensive than RADPLAT with concurrent radiotherapy for resectable advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study / T. Yoshizaki [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2007. – Vol.116. – P.754-761.

157. 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.