

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ СУПЕРСЕЛЕКТИВНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА РОТОГЛОТКИ

И.П. Мошуров – главный врач БУЗ ВО «ВОКОД», заведующий кафедрой онкологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко^{1,2}

***М.С. Ольшанский** – заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ ВО «ВОКОД», профессор кафедры госпитальной хирургии ВГМУ им.Н.Н. Бурденко^{1,2}

С.А. Стикина – врач радиолог БУЗ ВО «ВОКОД»; аспирант кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ВГМУ им.Н.Н. Бурденко^{1,2}

А.Н. Редькин – заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ВГМУ им.Н.Н.Бурденко

Ю.С. Константинова - аспирант кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ВГМУ им.Н.Н.Бурденко

Н.А. Знаткова – заместитель главного врача по радиологической и химиотерапевтической помощи БУЗ ВО «ВОКОД»

¹БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

394036 Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Вайцеховского, 4

²ФГБОУ «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

394036 Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- рак ротоглотки
- химиолучевая терапия
- внутриартериальная химиотерапия

РЕЗЮМЕ:

Цель: провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов химиолучевого лечения нерезектабельного местно распространенного рака ротоглотки с использованием стандартной химиолучевой терапии с внутривенным путем введения химиопрепарата и индивидуализированной объемно-контролируемой суперселективной внутриартериальной химиотерапии.

Материалы и методы: в исследование включено 43 пациента с нерезектабельным раком ротоглотки. В 1 группу вошли 24 пациента. Схема лечения включала 3-4 курса селективной внутриартериальной химиотерапии (ВАХТ), цисплатином 90 мг/м², вводимым селективно в артерию, питающую опухоль. Одновременно с ВАХТ начинали 3D конформную лучевую терапию в режиме классического фракционирования (2 Гр, 5 дней в неделю) до радикальной дозы 72 Гр. Схема лечения 2 группы, из 19 пациентов, включала внутривенную инфузию цисплатина 100 мг/м² в 1, 22 и 43 день, одновременно с проведением облучения, в том же режиме.

Результаты: в 1 группе осложнений при проведении 86 эндоваскулярных вмешательств не наблюдали. Не выдержали протокол лечения и были исключены из исследования 5 пациентов. Медиана наблюдения составила 21 ± 2,3 месяца в 1 группе и 36 месяцев во 2 группе. Из 19 пациентов, выдержавших протокол лечения, в группе ВАХТ у 19 (100%) наблюдался полный ответ первичного очага. Во 2 группе этот показатель составил 53% (10 пациентов, φ = 6,820 при p<0,05). В 1 группе полный ответ исходно измененных N1 лимфоузлов отмечен у всех 8 пациентов (100%). У 9 из 10 пациентов с N2 полный ответ был достигнут в срок до 10 мес. после завершения лечения, что подтверждено данными ПЭТ-КТ. Общая однолетняя выживаемость в 1 группе 95%, во 2 группе 79% (различия не значимы OR= 4,8; φ = 1,51; p = 0,05). Двухлетняя выживаемость 90% и 58% соответственно (p<0,05).

Заключение: предложенная методика ВАХТ перспективна, однако необходимо её дальнейшее изучение.

Для цитирования: И.П. Мошуров, М.С. Ольшанский, С.А. Стикина, А.Н. Редькин, Ю.С. Константинова, Н.А. Знаткова «Индивидуализированная суперселективная внутриартериальная химиотерапия в комплексном химиолучевом лечении неоперабельного рака ротоглотки». Журнал Диагностическая и интервенционная радиология. 2017; 11(2): 46-52

INDIVIDUALIZED SUPERSELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN COMPLEX CHEMORADIATION TREATMENT FOR UNRESECTABLE OROPHARYNGEAL CANCER

Moshurov I.P. – MD, PhD, professor^{1,2}

***Olshansky M.S.** – MD, PhD, professor^{1,2}

Stikina S.A. – MD^{1,2}

Redkin A.N. – MD, PhD, professor²

Konstantinova Ju.S. – MD²

Znatkova N.A. – MD, PhD¹

¹Voronezh regional cancer clinic

4, Vayzsekhovskiy st., Voronezh, Russian Federation, 394036

²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

10, Studencheskaya st, Voronezh, Russian Federation, 394036

KEY-WORDS:

- oropharyngeal cancer
- chemoradiation therapy
- intra-arterial chemotherapy

ABSTRACT:

Aim: was to proceed comparative analysis of immediate and long-term results of chemoradiation treatment of unresectable local-spread oropharyngeal cancer with use of standart chemoradiation therapy with intravenous chemoinjection and individual volume-controlled superselective intraarterial chemotherapy.

Materials and methods: 43 patients with unresectable oropharyngeal cancer were included in trial comparing intra-arterial (IA) and intravenous (IV) chemoradiation. IV chemoradiation (n=19 patients) comprised 3-4 times of 100 mg/m² cisplatin infusion on days 1, 22, 43 combined 2Gy x 5 days fractions with total radiation dose 72Gy. The IA chemoradiation group (n=24) comprised 3 or 4 x 90 mg/m² cisplatin administered in the tumor-feeding artery by personified volume-controlled targeted perfusion. The induction IA chemotherapy was given one day before radiation. Then IA chemotherapy conducted regularly 22, 43, 64 days followed radiation.

Results: we made 86 IA procedures and had no IA-related death or procedure related complications. Five patients of IA group were excluded from long term analysis because of non-completed protocol. The median follow-up was 21±2.3 months in IA group and 36 months in all patients in IV therapy group. In 19 patients received IA chemoradiotherapy protocol - 100% complete response (CR) and in IV chemoradiotherapy - only in 10 (53%) of 19 patients ($\varphi = 6,820$, $p < 0.05$). CR was noted in 8 patients with N1 lymph-nodes and in 9 of 10 patients with N2 lymph nodes in IA therapy group. Initial lymph nodes regress more than 80-90% was observed and follow up improvement was confirmed by PET-CT. One-year overall survival (OS) rates were 95% and 79%, respectively in IA and IV groups (not significant OR = 4,8; $\varphi = 1,51$; $p = 0,05$), but two year OS rates were 90% and 58%, respectively ($p < 0,05$). These data are encourage but further follow-up results need to be investigated.

Введение

Злокачественные новообразования ротоглотки хорошо доступны для визуальной диагностики. Но, несмотря на это, большинство пациентов обращаются впервые к врачу уже с распространенным процессом [1, 2]. В 90-95% случаев опухоли ротоглотки представлены плоскоклеточным раком эпителиального происхождения. Возможности хирургического лечения при местно распространенных опухолях ротоглотки III и IV стадий ограничены, и основным методом лечения является химиолучевая терапия с различной последовательностью лучевого и лекарственного воздействия. Она зависит от локализации опухоли и предполагаемой степени возможных функциональных нарушений. Химиотерапия, проводимая одновременно с облучением, позволяет улучшить локорегиональный контроль, увеличить общую и безрецидивную выживаемость [2-6]. Однако, общая и местная токсичность лимитируют проведение химиотерапии в полном объеме, что приводит к нежелательной редукции дозы химиопрепаратов и перерывам в лучевом лечении. Это приводит к тому, что в среднем через два года в 50-60% случаев развивается локорегиональный рецидив, а в 20-30% – отдаленное метастазирование [2, 7]. Для улучшения результатов лечения рассматривается возможность использования внутриартериальной химиотерапии, а также химиоэмболизации опухолевых сосудов [2, 7-10].

Метод внутриартериальной химиотерапии (ВАХТ) имеет многолетнюю историю, но до сих пор осталось много вопросов, связанных с техникой проведения вмешательств, показаниями, возможностью сочетания ВАХТ

с другими методами лечения. Недостаточно изучено влияние селективности катетеризации на результаты лечения [7].

Целью данной работы было провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов химиолучевого лечения нерезектабельного местно-распространенного рака ротоглотки с использованием стандартной химиолучевой терапии с внутривенным путем введения химиопрепарата и индивидуализированной объёмно-контролируемой суперселективной внутриартериальной химиотерапии.

Материал и методы

В исследование включено 43 пациента с впервые выявленным и нерезектабельным в связи с обширностью распространения опухолевым процессом ротоглотки, пролеченных в нашей клинике за период с 2012 г. по июнь 2015 г. До начала специфического лечения все пациенты были обследованы в соответствии со стандартом обследования больных злокачественными новообразованиями головы и шеи и консультированы радиологом, химиотерапевтом и хирургом.

С июня 2013 г. больные с нерезектабельным раком ротоглотки в нашей клинике получали в схеме химиолучевого лечения 1-2 курса индукционной селективной внутриартериальной химиотерапии (ВАХТ) и далее на фоне лучевой терапии еще 2-3 курса одновременной ВАХТ. Пациенты включались в исследование после подписания добровольного информированного согласия, утвержденного этическим комитетом. В 1 группу

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных

Группа больных		1 (группа наблюдения)	2 (группа контроля)
Количество больных		24	19
Пол	Мужчины	22	17
	Женщины	2	2
Возраст		61±18	64±19
Статус по шкале ECOG		≤2 баллов	≤2 баллов
Стадия заболевания	III	14(58%)	11(58%)
	IV	10(42%)	8(42%)
TNM	T ₁	-	-
	T ₂	9(37%)	7(37%)
	T ₃	11(46%)	9(47%)
	T ₄	4(17%)	3(16%)
	N _x	6(25%)	1(5%)
	N ₁	8(33%)	8(42%)
	N ₂	10(42%)	10(53%)

(наблюдения) вошли 24 пациента. Гистологически во всех случаях был верифицирован плоскоклеточный рак. Общая характеристика больных и распределение по стадиям заболевания представлена в **таблице 1**.

Селективная ВАХТ проводилась в рентгеноперационной. Во всех случаях предварительно выполнялась селективная ангиография ветвей обеих наружных сонных артерий из правого феморального доступа с использованием катетеров JR 4F, гидрофильных J-образных проводников различных производителей и нейонного контраста, вводимого мануально.

После выявления доминантной артерии, кровоснабжающей опухоль, с использованием коаксиальной микрокатетерной техники осуществлялась ее суперселективная катетеризация и проводилась локорегионарная терапия. В среднем пациенты получали 90 мг/м² цисплатина при расчете площади поверхности тела по формуле Мостеллера (от 1,41 м² до 2,22 м²). Перед началом химиоинфузии у каждого пациента определяли индивидуальную скорость кровотока в целевом сосуде. Продолжительность введения цисплатина составляла от 35 до 50 минут, скорость инфузии равнялась скорости кровотока в перфузируемом сосуде. После цисплатина внутриартериально вводили 5-фторурацил 750 мг в течение 45-60 минут. В завершение процедуры проводили инъекцию в опухолевые сосуды концентрата цисплатина в объеме 10 мл (5мг). В 3-х случаях после выявления множественных источников кровоснабжения опухоли расчётную дозу химиопрепарата распределяли соответственно числу доминантных афферентных артерий и химиоинфузию проводили в каждую из этих артерий. Дополнительно после ВАХТ проводили длительную внутривенную инфузию 5-фторурацила в дозе 750 мг.

В ближайшие 24-48 ч. после ВАХТ начинали 3-D конформную лучевую терапию в режиме классического

фракционирования 2 Гр×5раз в неделю до достижения планируемой дозы 68-72 Гр (для GTV). Предварительно у всех пациентов проводилась топометрическая подготовка и физико-дозиметрическое планирование. По достижении дозы 44-50 Гр у всех пациентов проводились повторная топометрия и планирование с учетом уменьшения размеров опухоли. Доза, подведенная к регионарным лимфатическим узлам, варьировала от 46 Гр до 50 Гр, при профилактическом облучении, и при наличии остаточных увеличенных лимфоузлов до 60-66 Гр. Средняя продолжительность курса химиолучевой терапии составила 3 месяца. Во время лучевой терапии ВАХТ повторяли 2-3 раза. Всего было проведено 86 внутриартериальных вмешательств. Интервал между курсами ВАХТ составлял 21 день.

Во 2-ю (контрольную) группу вошли 19 больных раком ротоглотки, получивших стандартное химиолучевое лечение за период с января 2012 г. по июнь 2013 г. Общая характеристика больных и распределение по стадиям заболевания представлена в **таблице 1**. Всем пациентам внутривенно вводились цисплатин 100 мг/м² в первый день и 5-фторурацил по 1000 мг/м² каждый 1-й, 2-й, 3-й и 4-й день курса на фоне гидратационной и антиэметической терапии. Распределение по стадиям заболевания. Различия по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям и распределение по стадиям в обеих группах были статистически недостоверными – p>0,05.

Кроме химиолучевой терапии, двум пациентам во 2-й группе были выполнены «спасительные» операции: электрорезекция половины языка и операция Крайла. Остальные 17 человек получили химиолучевое лечение в самостоятельном варианте. Схема лучевой терапии соответствовала схеме, проведенной у пациентов 1 группы.

Срок наблюдения за пациентами 1 группы после окончания лечения составил от 24 до 28 мес., в среднем 26 ± 2 мес. Срок наблюдения за пациентами 2 группы (контрольной) более трех лет. Оценка состояния пациентов проводилась ежемесячно при осмотре на протяжении 6 мес. после окончания лечения, далее с интервалом 3 мес. с использованием лабораторных методов, УЗИ и КТ с контрастированием.

Критериями оценки эффективности лечения служили показатели объективного клинического эффекта, безрецидивная однолетняя и двухлетняя выживаемость. При статистической оценке результатов лечения использовался критерий Фишера. При оценке эффективности проводимой терапии использовались критерий RECIST 1.1 для классификации ответа опухоли.

Результаты и обсуждение

Все пациенты 1-й группы удовлетворительно перенесли химиолучевую терапию. Никаких осложнений во время проведения эндоваскулярных вмешательств не отмечено. Технический успех составил 100%. Во всех случаях удалось установить катетеры суперселективно в афферентном сосуде, питающем опухоль, избежав при этом ее спазма. В 5 случаях при сложных анатомических вариантах отхождения левой общей сонной артерии использовали катетеризацию катетером Sim с последующей заменой катетера на длинном проводнике, и последующим коаксиальным проведением микрокатетера. Подбор оптимальной скорости внутриартериальной инфузии в дополнение к суперселективной катетеризации афферентного сосуда позволили минимизировать нецелевую утечку химиопрепарата. Известно, что большинство исследователей на ранних этапах развития метода BAXT использовали менее селективную катетеризацию, при которой химиоинфузия осуществлялась в общую или наружную сонную артерию. Ранее, 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 [11, 12]. Поэтому, мы целенаправленно во всех случаях использовали суперселективную катетеризацию артериальной ветви, преимущественно кровоснабжающей анатомическую область локализации опухоли. Термин «targeted chemoradiation», предложенный разработчиками метода RADPLAT (акроним RADiation and PLATinum), наилучшим образом описывает сущность такого лечения [12-14]. Однако, в отличие от авторов, использовавших «декадозовый эффект» цисплатина ($150 \text{ мг/м}^2 \times 4$ раза с интервалом 7 дней) на фоне системной нейтрализации циркулирующей в крови цисплатина, длительным внутривен-

ным введением раствора тиосульфата натрия в дозе $9-12 \text{ мг/м}^2$ [9,12], мы использовали более низкую дозу цисплатина (в среднем 90 мг/м^2) и при этом не требовалась системная нейтрализация цисплатина. Вместе с тем, у каждого пациента скорость внутриартериального введения химиопрепарата мы индивидуально подбирали таким образом, чтобы она не превышала объёмную скорость кровотока в целевом сосуде. Одновременно с этим, концентрация внутриартериально вводимого раствора цисплатина (5 мг/мин) повышалась в среднем в 50 раз по сравнению с концентрацией, рекомендуемой для внутривенного введения ($0,1 \text{ мг/мин}$). Описания такой индивидуализированной таргетной объёмно-контролируемой внутриартериальной химиоинфузии, мы в литературе не встречали. В последние годы за рубежом также появляются сторонники использования низкодозовой BAXT, которая не ухудшает результатов лечения, но менее токсична, чем метод RADPLAT [15].

У всех 24 пациентов 1-й группы, уже через сутки после BAXT отмечалась положительная динамика, выражавшаяся в снижении интенсивности болей, отказе от наркотических анальгетиков, улучшении функции глотания. Такого быстрого ответа на лечение не наблюдалось во 2-й группе. Улучшение состояния через 5 дней от начала лучевого лечения отмечали только 9(47%) пациентов, $p < 0,001$.

Умеренно выраженные проявления гастроинтестинальной токсичности в первые двое суток наблюдали у 19 из 24(79%) пациентов, 1-й группы. Они купировались дополнительным введением антиэметиков. Среди пациентов, завершивших протокол химиолучевого лечения, у всех присутствовала гастроинтестинальная токсичность 2-3 стадии после второго и последующего курсов химиотерапии. Частота данного побочного эффекта была одинаковой 100% как в группе пациентов, получавших системную химиотерапию с внутривенным путём введения цисплатина, так и в группе пациентов, получавших BAXT, $p > 0,05$.

Гематологические токсические реакции высоких степеней (3 степени), требовавшие интенсивной гемостимулирующей терапии, отмечались у 2-х из 24(8%) пациентов в 1-й группе. Во 2-й группе они возникли в одном случае (5%), различие недостоверно, $p > 0,05$. Другие авторы отмечали несколько более высокую частоту токсических реакций при использовании внутриартериальной химиотерапии на фоне лучевого лечения [9, 12, 13]. Ретроспективный анализ в контрольной группе в нашем случае не позволяет категорично утверждать, что локорегионарная внутриартериальная химиотерапия более токсична, чем системная терапия с внутривенным путем введения химиопрепарата.

Местные лучевые реакции 2-3 степени в виде эпителиитов и стоматитов наблюдали у всех больных 1 группы в процессе лечения. Они резко усиливались через 10 дней после химиоинфузии, что возможно объяснить

Таблица 2. **Результаты химиолучевой терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака ротоглотки**

Группы больных	Кол-во больных	Закончили полный курс лечения	CR	PR	SD	Выживаемость 1 год	Выживаемость 2 год
1 группа (наблюдения)	24	19	18(95%)	1(5%)	-	18(95%)	17(90%)
2 группа (контроля)	19	19	9(47%)	6(32%)	4(21%)	15(79%)	11(58%)

суммарным усилением побочных эффектов двух специфических методов лечения. Особенно интенсивно проявлялись местные лучевые реакции у тех пациентов, которые не прекращали курения, после начала химиолучевой терапии. У всех пациентов 2 группы к концу лечения специфический мукозит и эпителиит имел сливной характер. Таким образом, достоверных различий в частоте возникновения местных реакций в ответ на химиолучевую терапию между группами также не получено.

Следует отметить, что токсические реакции не служили препятствием для завершения всего курса химиолучевой терапии и своевременное назначение противовоспалительного и антибактериального лечения, в небольших вынужденных перерывах между циклами способствовали скорейшему купированию нежелательных реакций. Таким образом, нами не получено статистически достоверных различий в частоте неблагоприятных побочных эффектов при проведении селективной ВАХТ по предложенной нами методике по сравнению со стандартной схемой PF во время химиолучевого лечения.

Общие результаты лечения пациентов 1 и 2 группы представлены в **таблице 2**.

Примечание: CR (complete response) – полный ответ опухоли; PR (partial response) – частичный ответ; SD (stabilization disease) – стабилизация.

Из 24 пациентов 1 группы одну пациентку с исходно неоперабельным процессом после проведения 4-х курсов ВАХТ и достижения СОД (суммарной очаговой дозы) 54Гр удалось прооперировать. Данные ПЭТ КТ, выполненных спустя 2 месяца, не показали наличия метаболически активной ткани, что может говорить о благоприятном прогнозе и полной эрадикации опухоли. На роль неoadъювантной химиотерапии в улучшении результатов хирургического лечения орофарингеального рака указывали и другие авторы [8]. У 5 пациентов с незавершенным лечением СОД составила от 18Гр до 50Гр, а число курсов ВАХТ составило от 1 до 3. Несмотря на хорошие непосредственные результаты и явный регресс опухоли уже после 1-2 курсов внутриартериальной химиотерапии эти пациенты самостоятельно прервали лечение. В последующем 2 пациента прожили 11 и 21 месяцев, соответственно, а оставшиеся 3 пациента живы до настоящего времени, но отмечается прогрессирование опухолевого процесса.

Полная регрессия первичного очага отмечена у всех 19(100%) пациентов 1 группы, завершивших химио-

лучевое лечение, а во 2 группе только у 10(53%) пациентов. С учётом сдвига переменных при анализе разницы частот полного ответа первичного очага в обеих группах при использовании критерия Фишера ($\phi = 6,820$ при $p < 0,05$), достоверно чаще отмечался полный ответ первичного очага при использовании локорегионарной терапии.

Полная регрессия измененных исходно N1 лимфоузлов была достигнута у всех 8(100%) пациентов в 1-й группе, что подтверждено данными УЗИ и КТ. У 9 из 10 пациентов 1-й группы с исходными размерами измененных лимфоузлов 4 см и более, регрессия лимфоузлов по окончании лечения составила 80-90%, и при дальнейшем динамическом наблюдении в сроки до 10 месяцев у всех отмечали дальнейшее уменьшение лимфоузлов. Отсутствие опухолевого процесса у этих пациентов было подтверждено данными ПЭТ-КТ. Во 2 группе полной регрессии измененных лимфатических узлов удалось добиться только у 9(47%) из 19 пациентов.

Таким образом, частота полного ответа со стороны лимфоузлов составила 95% в 1 группе и 47% во 2 группе, соответственно, $p < 0,01$.

Среди пациентов 1 группы, завершивших полностью химиолучевое лечение, умерли 2 пациента. У 1 пациента с IV стадией T3N2M0 рака ротоглотки после полного курса химиолучевой терапии отмечен полный ответ опухоли. Однако, в связи с развитием второго заболевания – центрального рака лёгких, пациент прожил всего 13 месяцев. У второй пациентки с IV стадией T2N2M0 рака ротоглотки удалось достичь полной регрессии первичной опухоли и 80% регрессии регионарных лимфоузлов. Однако, спустя месяц после завершения лечения, во время обследования на КТ диагностировали метастаз в легкие, и пациентка прожила только 9 мес.

Общая двухлетняя выживаемость составила в 1 группе 90%, а во 2-й группе 58%, соответственно, $p < 0,05$. Именно это обстоятельство является наиболее важным, поскольку при обсуждении результатов применения внутриартериальной химиотерапии высказывались сомнения в возможности обеспечения длительного противоопухолевого эффекта и преимущества в выживаемости. Наши наблюдения с использованием индивидуализированного подхода к каждому пациенту, учетом индивидуальных анатомо-физиологических особенностей, и оригинальной методики селективной внутриартериальной химиотерапии, по-видимому,

позволяют обеспечить преимущества в отдаленной выживаемости.

Заключение

При оценке роли внутриартериальной химиотерапии в комплексе химиолучевого лечения неоперабельного рака ротоглотки необходимо отмечать – учитываются ли при этом индивидуальные анатомо-физиологические особенности конкретного пациента. Путь введения химиопрепарата оказывает существенное влияние на результаты лечения в тех случаях, когда основывается на этих индивидуальных особенностях. Целевая доставка химиопрепарата к опухоли, обеспечиваемая суперселективной катетеризацией афферентных артерий, питающих опухоль, и объёмно-контролируемой химиоинфузией, учитывающей индивидуальные особенности кровообращения в конкретном анатомическом регионе у каждого конкретного пациента, позволяет повысить концентрацию цисплатина, доставляемого к опухоли, в 50 раз по сравнению со стандартным внутривенным путем введения, но при этом суммарная общая доза химиопрепарата 90 мг/м² не превышает, а даже несколько ниже, стандартно используемой 100 мг/м² для системной химиотерапии. Селективные эндоваскулярные индивидуализированные вмешательства могут дать шанс на проведение радикального хирургического лечения у больных,

считавшихся исходно неоперабельными. Представленный метод может быть альтернативой технически более сложной и рискованной процедуре RADPLAT при лечении неоперабельных пациентов. 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. Полный контроль за первичным очагом 100% против 53%, и измененными лимфатическими узлами 95% против 47% достоверно чаще достигался в группе локорегионарной терапии, $p < 0,05$. По показателю одногодичной обшей выживаемости 95% и 79% (OR = 4,8; $\phi = 1,51$ при $p = 0,05$ в зоне незначимости) различия между селективной ВАХТ и стандартной внутривенной химиотерапией статистически недостоверны. На втором году наблюдения эти различия 90% и 58%, соответственно, стали достоверными, $p < 0,05$. Таким образом, селективная таргетная внутриартериальная объёмно-контролируемая инфузия химиопрепаратов обеспечила лучший локорегионарный контроль и лучшую двухлетнюю выживаемость по сравнению со стандартной химиотерапией в комплексе химиолучевого лечения исходно неоперабельного рака ротоглотки. Предложенная методика является перспективной, однако, необходимо дальнейшее изучение вопроса. ■

Список литературы/References

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: (рук-во 5-е изд., доп. и перераб.) М.: Практическая медицина. 2013; 478С.
Paches A.I. Opukholi golovy i shei [Head and neck cancer]. Moscow. 2013; 478 [In Russ].
2. Корытова Л.И., Сокуренок В.П., Масленникова А.В. Современные тенденции в терапии местнораспространенного рака ротоглотки и полости рта. СПб.: Фолиант. 2011; 112 С.
Korytova L.I., Sokurenko V.P., Maslennikova A.V. Sovremennye tendentsii v terapii mestnorasprostrannennogo raka rotoglotki i polosti rta [Current trends in the treatment of locally advanced cancers of the oropharynx and oral cavity]. Saint Petersburg. 2011; 112. [In Russ].
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, 4-е изд., расширенное и дополненное (Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой) М.: Практическая медицина, 2015; 154-158.
Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy [Guidelines for chemotherapy of tumor diseases]. Moscow. 2015; 154-158 [In Russ].
4. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Романов И.С. и др. Варианты и результаты химиолучевой терапии больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2012; 57 (3): 32-38.
Alieva S.B., Tkachev S.I., Romanov I.S. et al. Varianty i rezultaty khimioluchevoy terapii bolnykh s mestnorasprostrannym ploskokletochnym rakom glotki [Modifications and results of chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the pharynx]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost*. 2012; 57 (3): 32-38 [In Russ].
5. Pignon J. P., Bourhis J., Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*. 2000. 355(9208):949-55.
6. Browman G.P., Hodson D.I., Mackenzie R.J. et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck*. 2001; 23(7):579-89.
7. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная

радиология в онкологии: научно-практическое издание. СПб.: ООО Фолиант. 2013; 560С.

Granov A.M., Davydov M.I. Interventsionnaya radiologiya v onkologii [Interventional radiology in oncology]. Saint Petersburg. 2013; 560 [In Russ].

8. Kovacs A.F. Intraarterial induction high-dose chemotherapy with cisplatin for oral and oropharyngeal cancer: Long-term result. *Br. J. Cancer*. 2004. 90(7): 1323–1328.

9. Robbins K. T., Kumar P., Harris J. et al. 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. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(7):1447-54.

10. Ольшанский М.С., Знаткова Н.А., Стикина С.А., и др. Суперселективная внутриартериальная химиоинфузия и химиоэмболизация опухолевых сосудов при химиолучевом лечении неоперабельного рака ротоглотки. *Злокачественные опухоли*. 2016;4: 190-191.

Olshanskiy M.S., Znatkova N.A., Stikina S.A., Redkin A.N., Sukhochev E.N., Zdobnikov V.B., Konstantinova Yu.S. et al. Superselective himioinfuziya and intraarterial chemoembolization of tumor blood vessels with chemoradiation therapy for inoperable cancer of the oropharynx.

Trudy XX Rossiyskogo onkologicheskogo kongressa «Zlokachestvennye opukholi» [Proc. XX Ros. Cancer congress «Malignant tumors»]. Moscow. 2016;4: 190-191 [In Russ].

11. Rhode S., Paul M. C., Martens E. et al. Simulation of haemodynamic flow in head and neck cancer chemotherapy. *Biomed. Eng. Online*. 2011; 10.1186/1475-925X-10-104.

12. Kumar P., Robbins K.T. Treatment of advanced head and neck cancer with intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy: the “RADPLAT” protocol. *Curr. Oncol. Rep.* 2001;3(1):59-65.

13. Robbins K.T., Kumar P., Regine W.F. et al. Efficacy of targeted supradose cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer: The Memphis experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38(2):263-71.

14. Robbins K.T., Kumar P., Wong FS, et al. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. *Head Neck*. 2000; 22(7):687-93.

15. Yoshizaki T., Wakisaka N., Muro S. et al. Intra-arterial chemotherapy less intensive than RADPLAT with concurrent radiotherapy for resectable advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2007;116(10):754-61.