

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ И ОТКРЫТАЯ ИЗОЛИРОВАННАЯ ХИМИОПЕРФУЗИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ НА ОБЕЗЬЯНАХ

А.И. Бабич – [ORCID: 0000-0003-2734-0964]

к.м.н., с.н.с.¹

***В.А. Рева** – [ORCID: 0000-0001-6705-9849]

к.м.н.¹, преподаватель²

Е.Н. Ершов – [ORCID: 0000-0002-9572-6802]

к.м.н., преподаватель²

С.В. Орлов – [ORCID: 0000-0001-6080-8042]

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор³

¹ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

192242 Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Будапештская, 3, лит. А

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации

Кафедра военно-полевой хирургии

194044 Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии»

354376 Российская Федерация, Краснодарский край, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, стр. 177

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- изолированная химиоперфузия головы и шеи (ИХПГШ)
- экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)
- первичное злокачественное новообразование (ЗНО)
- опухоли головы и шеи

АННОТАЦИЯ:

Введение: лечение пациентов с первичными злокачественными новообразованиями (ЗНО) головы и шеи остается нерешенной проблемой. Около 70% новообразований нерезектабельны, а одногодичная летальность достигает 90%.

Цель: продемонстрировать возможности применения разработанной нами в эксперименте методики изолированной химиоперфузии головы и шеи (ИХПГШ).

Материал и методы: ИХПГШ проводили с использованием метода экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) на двух нечеловекообразных приматах (павианах-гамадрилах) самцах массой 20 кг, возрастом 12-14 лет. Открытый вариант вмешательства предусматривал выполнение стернотомии, канюляции брахиоцефальных артерий (БЦА) и верхней полой вены (ВПВ) с их последующим пережатием после запуска параллельного ЭКМО. Эндоваскулярный вариант выполнен путем перекрытия БЦА и ВПВ трансфеморально проведенными баллонными катетерами. Канюляция для ЭКМО при этом выполнена чрескожно через подмышечную артерию и вену. Перфузия проводилась в течение 30 минут химиопрепаратом (ХП) карбоплатин в дозе 150 мг, введенным непосредственно в контур.

Результаты: обе процедуры проведены успешно с хорошим непосредственным и отдаленным (30 дней наблюдения) результатом. Через 10, 20 и 30 мин от момента введения ХП в изолированный контур его содержание в контуре в 7-10 раз, 3-3,5 раза и 4-4,5 раза, соответственно, превышало концентрацию в системном кровотоке. В периоперационном периоде витальные функции и лабораторные показатели находились в пределах нормы. Осложнений, связанных с проведением обеих процедур, не наблюдали. Все животные быстро восстанавливались после наркоза без признаков неврологических нарушений.

Выводы: применение изолированной химиоперфузии головы и шеи карбоплатином в эксперименте выполнимо и безопасно. В контуре головы и шеи наблюдается концентрация химиопрепарата, в 3-5 раз превышающая таковую в системном кровотоке, что позволяет проводить более выраженное таргетное воздействие на опухоль. С учетом малоинвазивности и повторяемости процедуры применение эндоваскулярной изолированной химиоперфузии головы и шеи является более перспективным.

Для цитирования. Бабич А.И., Рева В.А., Ершов Е.Н., Орлов С.В. «ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ И ОТКРЫТАЯ ИЗОЛИРОВАННАЯ ХИМИОПЕРФУЗИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ НА ОБЕЗЬЯНАХ» Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2021;15(2): 70–75.

ENDOVASCULAR AND OPEN ISOLATED CHEMOPERFUSION IN TREATMENT OF HEAD AND NECK TUMORS: RESULTS OF PILOT EXPERIMENTS ON MONKEYS

Babich A.I. – [ORCID: 0000-0003-2734-0964]
MD, PhD¹

***Reva V.A.** – [ORCID: 0000-0001-6705-9849]
MD, PhD^{1,2}

Ershov E.N. – [ORCID: 0000-0002-9572-6802]
MD, PhD²

Orlov S.V. – [ORCID: 0000-0001-6080-8042]
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS³

¹ «Saint-Petersburg Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhaneldidze»
3A, Budapeshtskaya str., St. Petersburg, Russia, 192242

²FSBMEI of HE «Kirov Military Medical Academy» of Ministry of Defense of the Russian Federation
Department of War surgery

6, Akademiya Lebedeva str., St. Petersburg, Russian Federation, 194044

³FSBSI «Research Institute of Medical Primatology»

177, Mira str., vil. Veseloe, Sochi, Russian Federation, 354376

KEY-WORDS:

- isolated chemoperfusion of head and neck (ICPHN)
- extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
- primary malignant neoplasms (PMN)
- tumors of head and neck

ABSTRACT:

Introduction: treatment of patients with primary malignant neoplasms (PMN) of head and neck remains an unsolved problem. About 70% of neoplasms are unresectable, and one-year mortality rate reaches 90%.

Aim: was to demonstrate possibilities of using the technique of isolated chemoperfusion of head and neck (ICPHN) developed by us in the experiment.

Material and methods: ICPHN was performed using the method of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) on two non-human primates (hamadryas baboons), 20 kg males, 12–14 years old. The open version of intervention involved performing sternotomy, cannulation of brachiocephalic arteries (BCA) and superior vena cava (SVC) with their subsequent clamping after starting parallel ECMO. The endovascular version was made by overlapping the BCA and SVC with transforamally inserted balloon catheters. Cannulation for ECMO was performed percutaneously through the axillary artery and vein. Perfusion was carried out for 30 minutes with a chemotherapy (CP) drug carboplatin at a dose of 150 mg injected immediately into the circuit.

Results: both procedures were carried out successfully with good immediate and long-term (30 days of follow-up) results. After 10, 20 and 30 minutes from the moment of CP injection into the isolated circuit, its content in the circuit was 7–10 times, 3–3.5 times and 4–4.5 times exceeding the concentration in the systemic circulation, respectively. During the perioperative period, vital functions and laboratory parameters were within normal limits. No complications associated with both procedures were observed. All animals quickly recovered from anesthesia without signs of neurological disorders.

Conclusions: the use of isolated chemoperfusion of head and neck with carboplatin in the experiment is feasible and safe. In the head and neck contour, the concentration of CP is observed, 3–5 times higher than in the systemic circulation, and that allows a more pronounced targeted effect on tumor. Taking into account the minimally invasiveness and repeatability of the procedure, the use of endovascular isolated chemoperfusion of head and neck is more promising.

Введение

В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция роста заболеваемости первичными злокачественными новообразованиями (ЗНО) центральной нервной системы (ЦНС) и другими ЗНО головы и шеи [1]. Это связано, с одной стороны, с увеличением продолжительности жизни, с другой – улучшением качества диагностики и внедрением в каждодневную клиническую практику современных методов визуализации. При этом продолжительность жизни у пациентов с ЗНО ЦНС после установления диагноза редко (не более чем в 10% случаев) превышает 1 год [1,2].

При ЗНО головы и шеи первично резектабельные ново-

образования составляют не более 30%, а остальные, ввиду распространения онкологического процесса, получают только химиотерапевтическое лечение, позволяющее продлить жизнь на срок не более 1 года после установления диагноза [2].

Таким образом, изучение новых методов, способных улучшить результаты лечения данной категории пациентов является актуальным и обоснованным.

Достаточно широко применяемый ранее метод селективной инфузии химиопрепарата через артериальный катетер, подведенный максимально близко к зоне опухоли, не подтвердил своей эффективности в лечении

опухолей ЦНС в крупных международных исследованиях [3,4]. В качестве альтернативы, позволяющей создать максимально высокую регионарную концентрацию химиопрепарата с минимальной его утечкой в системный кровоток и, соответственно, с минимальной системной токсичностью, мы предлагаем метод изолированной химиоперфузии головы и шеи (ИХПГШ) с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Целью данного исследования - продемонстрировать возможности применения разработанного метода ИХПГШ карбоплатином в открытом и эндоваскулярном вариантах на крупных лабораторных животных.

Материал и методы

Исследование проведено на двух нечеловекообразных приматах (павианах-гамадрилах *Papio hamadryas*) самцах массой 20 кг каждый и возрастом 12 и 14 лет в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей от 18 марта 1986 г. на основании решения комитета по биоэтике ФГБУ НИИ медицинской приматологии №60 от 25 января 2021 г.

Метод изолированной химиоперфузии головы и шеи

Суть метода ИХПГШ заключается в достижении полной (или почти полной) сосудистой изоляции области головы и шеи в контуре искусственного кровообращения, который позволяет изолированно перфузировать области головы и шеи на требуемый период воздействия цитотоксического препарата. В этот период в клетках ЗНО создается его максимальная концентрация, и значимого попадания лекарственного препарата в системное русло не происходит. Для этого, после установки перфузионных канюль в артерии и вены головы: брахиоцефальные артерии (БЦА) и верхняя полая вена (ВПВ), выполняется пережатие этих сосудов у устья и запуск параллельного кровообращения через оксигенатор. После стабилизации контура ЭКМО в него вводится целевая доза химиопрепарата, который на протяжении требуемого периода времени циркулирует в нем с последующим удалением, деканюляцией сосудов и завершением операции.

Возможности современной интервенционной радиологии позволяют выполнить такую процедуру не только открытым, но и полностью эндоваскулярным способом. Для этого в нашем исследовании использовали мобильную С-дугу ОЕС Fluorostar (GE, США) с пакетом ангиографии.

Во время проведения ИХПГШ в контур медленно вводили карбоплатин-РОНЦ в дозе 7,5 мг на кг массы тела (в 3 раза выше применяемой для системной полихимиотерапии дозировке). Выбор химиотерапевтического препарата был обусловлен тем, что препарат входит в стандарты традиционного лечения ЗНО ЦНС и

новообразований головы и шеи, широко доступен на рынке, так как производится отечественными предприятиями, и его концентрацию возможно измерить в плазме крови. Длительность ИХПГШ в обоих экспериментах составила 30 минут. Во время процедуры и 2 ч после операции осуществляли инвазивный мониторинг артериального давления в контуре изолированной перфузии и бедренной артерии, после чего животных экстубировали и переводили в виварий. Адекватность перфузии головного мозга оценивали при помощи аппарата Invos™ 5100C Cerebral/Somatic Oxymeter (Somanetics, Medtronic, США). Каждые 10 минут выполняли забор проб крови из контура изолированного кровообращения и системного кровотока для оценки нарушений газов крови и кислотно-основного состояния (аппарат GemPremier 3500, Instrumentation Laboratory, США), а также определения концентрации платины для оценки степени ее утечки из перфузионного контура. Определение активированного времени свертывания осуществляли по необходимости на аппарате Actalys Mini-II (Helena Laboratories, США).

Методика открытой изолированной химиоперфузии головы и шеи

Изолированная химиоперфузия головы и шеи карбоплатином в открытом варианте проводили в условиях общего обезболивания с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких с поддержанием анестезии ингаляцией 1-3 об.% севофлюрана. Седацию животных осуществляли путем применения комбинированного препарата тилетамин с золазепамом. После размещения животного на операционном столе в положении «на спине» и обработки операционного поля растворами антисептиков выполняли срединную стернотомию, отводили краниально левую брахиоцефальную вену, мобилизовали и брали на сосудистые турникеты отходящие от дуги аорты БЦА – брахиоцефальный ствол (БЦС), впоследствии разделяющийся, как правило, на правую подключичную, правую и левую сонные артерии, и отдельно левую подключичную артерию (ЛПА). Затем трансперикардиально мобилизовали ВПВ. После наложения кистетов и проведения системной гепаринизации (из расчета 100 ЕД гепарина на 1 кг массы тела пациента) в БЦС и ЛПА устанавливали возвратные канюли 14-16 Fr, которые соединяли Y-образным коннектором, а в ВПВ вводили заборную канюлю 18-20 Fr (**рис. 1а**). Магистралы подключали к системе Stockert S5 Lite с центрифужным насосом (Германия), оставляя минимальную длину магистралей с целью меньшей потери крови для заполнения контура.

Для пережатия артерий и вен верхних конечностей использовали пневматические манжеты, которые раздували к моменту начала параллельного кровообращения. Изоляция кровообращения достигается пережатием БЦС, ЛПА тотчас в месте отхождения от дуги

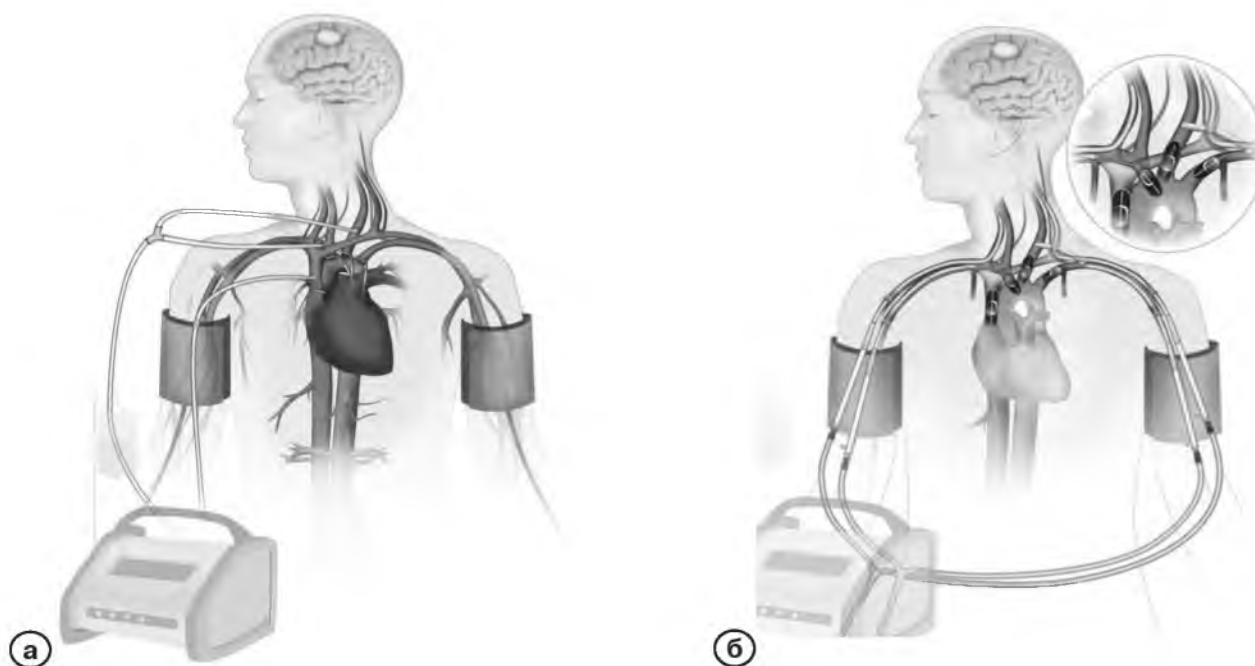


Рис. 1. Схематичное изображение операций открытой (а) и эндоваскулярной (б) изолированной химиоперфузии головы и шеи.

аорты. ВПВ пережимали в месте впадения в правое предсердие. С целью снижения утечки химиопрепарата верхние грудные артерии временно окклюзировали атравматическими зажимами.

По созданному замкнутому изолированному контуру начинали нормотермическую ИХПГШ без использования кардиотомного резервуара. Использование мембранного оксигенатора позволяет достигнуть состояния гипероксии, потенцирующего противоопухолевый эффект комплексной терапии ЗНО. Заканчивали процедуру постепенным возвратом крови из контура ЭКМО в системный кровоток ввиду значимости этого объема крови для гемодинамики животного с расчетным объемом циркулирующей крови около 1,4 л (объем заполнения прайма составлял 300-350 мл). В реальной клинической практике мы рекомендуем вымывание цитостатика из сформированного контура кровообращения путем перфузии специальным раствором, состоящим из 1500 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 500 мл гелофузина и 300 мл эритроцитной взвеси. Вымывание цитостатика проводится для того, чтобы химиопрепарат не попал в общий кровоток после ИХПГШ.

Методика эндоваскулярной изолированной химиоперфузии головы и шеи

Эндоваскулярный вариант ИХПГШ также проводили по оригинальной методике: в тех же условиях общей анестезии под ультразвуковым наведением выполняли пункцию и катетеризацию обеих бедренных артерий и вен с установкой интродьюсеров 6-8 Fr. Через бедренный доступ выполняли ангиографию дуги аорты, определяли анатомию, выясняли основные потенциальные источники утечки химиопрепарата. Последние

(внутренние грудные артерии, грудноакромиальную артерию справа) селективно эмболизировали путем установки спиралей 0,3×5 см (MREye, Cook Medical, США). После этого селективно катетеризовали и устанавливали баллонный катетер в устье БЦС. В устье левой ПКА баллонный катетер заводили через отдельный пункционный доступ к левой подмышечной артерии. Трансфеморально в зону впадения ВПВ в правое предсердие заводили баллонный катетер большого диаметра для окклюзии во время ИХПГШ. После системной гепаранизации по описанной ранее методике выполняли чрескожную пункцию правой подмышечной артерии и вены для установки возвратной (12 Fr) и заборной (15 Fr) канюль с их позиционированием на уровне первого сегмента правой ПКА и ВПВ, соответственно (**рис. 1б**).

Этап перфузии начинается с замыкания перфузионного контура ИХПГШ: возврат венозной крови от головы, шеи, верхних конечностей: кровь из ВПВ → центрифужный насос → правая ПКА. Запускали параллельное кровообращение по этому контуру.

Далее осуществляли сосудистую изоляцию головы:

- на правое и левое плечо накладывали манжеты и нагнетали воздух до давления 300 мм рт. ст.;
- раздували баллоны, установленные в БЦС, левой ПКА и в терминальном отделе ВПВ. Начинали изолированную перфузию головы с объемной скоростью около 300 мл в минуту (30% от минутного объема кровообращения) по сформированному временному контуру.

Длительность ИХПГШ также составила 30 минут, после чего сдували баллоны с последующим возвратом крови из контура в сосудистое русло. Гепарин

нейтрализовали раствором протамина сульфата из расчета 1,5 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ гепарина. Интродьюсеры в бедренных артериях и венах, левой подмышечной артерии удаляли с последующим мануальным гемостазом и наложением давящей повязки на 24 ч. Канюлю из подмышечной вены удаляли с помощью мануальной компрессии, а дефект в подмышечной артерии ушивали через разрез длиной 2 см путем наложения непрерывного обвивного шва нитью Prolene 7/0. Перед извлечением бедренного артериального интродьюсера выполняли контрольную церебральную ангиографию.

Результаты

В обоих случаях выполненных операций удалось успешно провести и завершить вмешательство. Как после пережатия, так и после эндоваскулярной окклюзии магистральных сосудов отмечалось умеренное падение среднего системного артериального давления с 60-80 мм рт. ст. до 35-40 мм рт. ст., что потребовало введения вазопрессоров –норадреналин в дозировке 0,3-0,8 мкг/кг/мин массы тела в час. После стабилизации гемодинамики постепенно снижали дозу вазопрессоров до нуля. Цифры центрального венозного давления, EtCO₂, значения показателей газов крови и кислотно-основного состояния оставались в пределах нормальных значений. Значения церебральной оксиметрии всегда находились выше пороговых значений, что подтверждало достаточный уровень оксигенации головного мозга в ходе процедуры ИХПГШ как в открытом, так и в эндоваскулярном варианте.

Общая длительность открытой операции составила 160 минут, эндоваскулярной – 130 минут. В течение часа после операции у обоих животных восстановился мышечный тонус, выполнена экстубация, животных транспортировали в виварий.

В течение 30 суток послеоперационного периода осложнений у обоих животных не наблюдали. При оценке нервной деятельности врачом-ветеринаром нарушений когнитивных функций и изменения поведенческих особенностей у оперированных животных не выявлено.

Уровень карбоплатина в контуре искусственного кровообращения и системном кровотоке во время ИХПГШ представлен на **рисунке 2**. Отмечена существенная разница в концентрации препарата в изолированном контуре и системном кровотоке, которая со временем нивелировалась (от 10:1 до 3-4:1 к концу эксперимента), наиболее вероятно, вследствие сохраняющейся утечки.

При анализе полученных данных выявлено, что концентрация карбоплатина достоверно не отличалась у животного оперированного открытым способом и животного оперированного эндоваскулярно, что также продемонстрировано на **рисунке 2**.

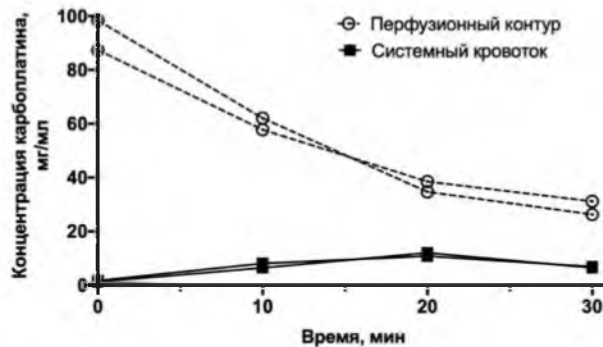


Рис. 2. График соотношения концентрации карбоплатина в контуре перфузии (голова и шея) к системному кровотоку в ходе проведения изолированной химиоперфузии в обоих – открытом и эндоваскулярном – вариантах. Наложение линий демонстрирует отсутствие различий в концентрации платины в ходе операций, проводимых двумя этими способами.

Обсуждение

Впервые о внутриартериальном использовании цитотоксических препаратов (nitrogen mustard) сообщил Klorr С. и соавт. в 1950 году [5]. Об использовании экстракорпорального контура для проведения изолированной химиоперфузии различных органов впервые сообщил Creech О. и соавт., в 1958 г. [6]. В своей работе он приводит результаты применения изолированной перфузии легких, печени, кишечника, таза, конечностей на 24 пациентах, описаны варианты изолированной перфузии.

Впервые о проведении изолированной химиоперфузии головного мозга препаратом тио-тепа в эксперименте (1956 г.) на собаке и, впоследствии, у 4 пациентов (1956-1959 гг.) сообщили Woodhall В. и соавт. в 1963 г. [7]. Применялась следующая методика: через цервикотомный доступ канюлировались обе общие сонные артерии и обе внутренние яремные вены. Позвоночные артерии у 2 пациентов не пережимались, а у 2 пережимались. Пережатие позвоночных артерий выполнялось для предотвращения попадания химиопрепарата в системный кровоток через систему позвоночных вен. Далее мозг охлаждался до 18°С, длительность химиоперфузии составляла от 31 минуты до 2 часов. Использовались различные химиопрепараты (этионион, тиениланалин, метионин сульфоксид). После такого варианта ИХПГШ в раннем послеоперационном периоде умерло 2 пациента: один – вследствие распада метастазов в легких, второй – от прогрессирования неврологических расстройств. При этом, во время патологоанатомического исследования, автором отмечено наличие некротических изменений в метастазах.

Другими авторами [8] в 1963 г. произведена модификация описанной выше технологии перфузии головы и шеи, которая заключалась в том, что подача перфузата

осуществлялась одновременно в обе сонные артерии, а забор крови осуществлялся из обеих внутренних яремных вен, вокруг шеи ниже места канюляции сосудов накладывался резиновый турникет, пережатие внутренних позвоночных вен осуществлялось посредством повышения давления в эпидуральном пространстве путем нагнетания в последнее физиологического раствора до цифр 20 мм вод. ст. Авторы провели химиоперфузию цитоксаном по указанной методике у 11 детей и 14 взрослых с различными первичными и метастатическими заболеваниями головного мозга и области головы и лица. В раннем послеоперационном периоде умерло 4 пациентов. У всех пациентов в послеоперационном периоде развивались явления гематотоксичности, что связано с утечкой химиопрепарата из контура изолированной перфузии, вследствие недостаточно эффективной сосудистой изоляции. В тоже время авторы сообщают о регрессе неврологической симптоматики у 5 пациентов, уменьшении размеров опухоли у 3 пациентов. В работе обоих исследователей сообщается об утечке химиопрепарата на уровне 12-45% и о проблемах, связанных с венозным возвратом вне системы ВПВ. Стоит также отметить, что в вышеперечисленных работах применялись токсичные химиопрепараты, сопровождающиеся крайне высокой системной токсичностью и, как следствие, к высокой частоте летальных исходов. Вероятно, именно это способствовало прекращению изучения метода ИХПГШ в дальнейшем.

Данных о выполнении ИХПГШ путем изоляции контура и канюляции сосудов описанными нами способами в доступной отечественной и зарубежной литературе нами найдено не было. Наши результаты показали, что в ходе ИХПГШ в голове создается максимальная концентрация препарата, в то время как его концентрация в системном кровотоке остается как минимум втрое ниже.

Проведение ИХПГШ открытым способом является травматичной операцией, которую возможно выполнить

лишь однократно, но не регулярно (периодически) как того требует онкологическая практика. Напротив, эндоваскулярная ИХПГШ сопряжена с меньшей травмой и может быть проведена многократно, что обеспечивает возможность регулярного воздействия высоких доз цитостатиков на клетки ЗНО.

Безусловно, наше исследование имеет ряд существенных недостатков, связанных в первую очередь с малым числом наблюдений. Пилотный характер эксперимента, направленный на оценку возможности применения метода, однако, открывает новые горизонты для изучения ИХПГШ в будущем – как на этапе доклинических исследований, так и при реализации в клинике.

Таким образом, нами разработаны методики открытой и эндоваскулярной ИХПГШ, произведена их апробация на низших приматах, предварительно доказана их безопасность. Кроме того, нами показано отсутствие разницы между ИХПГШ, выполняемой открытым и эндоваскулярным способом, в плане изоляции кровообращения, что ввиду меньшей травматичности последнего, позволяет рекомендовать его в качестве метода выбора. Для валидации полученных результатов и уточнения действия высокодозной химиотерапии на ЦНС необходимо, тем не менее, проведение дополнительных исследований.

Выводы

Применение изолированной химиоперфузии головы и шеи карбоплатином выполнимо и безопасно как в открытом, так и в эндоваскулярном вариантах. В контуре искусственного кровообращения (контуре химиоперфузии головы и шеи) при этом наблюдается концентрация карбоплатина как минимум в 3-4 раза превышающая его системный уровень к 20-30 мин перфузии. Ввиду малой инвазивности и повторяемости, применение эндоваскулярного варианта изолированной химиоперфузии головы и шеи является более перспективным и обоснованным. ■

Список литературы/References

1. Vleeschouwer SD. Glioblastoma. Brisbane. *Codon Publications*. 2017; 678.
2. Maghami E. Multidisciplinary Care of the head and neck cancer patient. *Springer International Publishing*. 2018; 282.
3. Srinivasan VM, Lang FF, Chen SR, et al. Advances in endovascular neuro-oncology: endovascular selective intra-arterial (ESIA) infusion of targeted biologic therapy for brain tumors. *J Neurointerv Surg*. 2020; 12(2): 197–203.
4. Newton HB. Intra-arterial chemotherapy of primary brain tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2005; 6(6): 519–530.

5. Klopp CT, Alford TG, Bateman J, et al. Fractionated intra-arterial chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report. *Ann Surg*. 1950; 4: 811–832.

6. Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, et al. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg*. 1958; 4: 616–632.

7. Woodhall B, Hall K, Mahaley S, et al. Chemotherapy of brain cancer: experimental and clinical studies in localized hypothermic perfusion. *Ann Surg*. 1959; 4: 640–651.

8. Feind CR, Herter F, Markowitz A. Improvements in isolation head perfusion. *Am J Surg*. 1963; 5: 777–782.