

И.Е. Седаков, Н.Г. Семикоз, Ю.В. Остапенко, А.Г. Гончар, А.В. Бондарь, Р.Е. Горovenko

Комбинированное лечение нерезектабельных опухолей головы и шеи с применением лучевой терапии в сочетании с регионарной химиотерапией

Республиканский онкологический центр им. проф. Г. В. Бондаря, Донецк

Статья посвящена лечению нерезектабельных эпителиальных опухолей головы и шеи. Подробно изложен опыт применения лучевой терапии в сочетании с селективной регионарной химиотерапией как метода комбинированного лечения. Полная регрессия опухоли была отмечена в 5,3%; частичная – в 80,4%; стабилизация опухолевого процесса – в 10,7%; прогрессия опухолевого процесса – в 3,6%. Изложены данные о зафиксированных побочных эффектах лечения, их степени тяжести и схемах их лечения. Подведены предварительные итоги результатов использования выбранной методики и ее преимуществ.

Ключевые слова: нерезектабельные эпителиальные опухоли головы и шеи, внутриартериальная регионарная химиотерапия, лучевая терапия, антибиотикотерапия

В последние годы в Украине отмечается увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи (губа, полость рта, глотка, гортань). По данным национального канцер-регистра Украины в 2012 году зарегистрировано более 8 000 новых случаев при данной локализации, среди которых опухоли полости рта составляют – 30,9%, глотки – 27,8%, гортани – 29,3%, губы – 11,9%. Прирост заболеваемости в 2012 году определялся на уровне 1,6% у мужчин и 2,7% у женщин. Аналогичная тенденция наблюдается во многих промышленно развитых странах мира. В структуре смертности данная локализация злокачественных опухолей входит в десятку среди мужского населения и занимает 12 место среди женского [6].

Отличительной особенностью опухолей головы и шеи (за исключением опухолей придаточных пазух носа) является наружная локализация, что в большинстве случаев делает их доступными осмотру и инструментальному обследованию. Несмотря на это, более половины пациентов обращаются за помощью с запущенным местнораспространенным опухолевым процессом, относящимся к III – IV стадиям и нередко сопровождающимся деструкцией мягких тканей и костей лицевого черепа. Около 9% пациентов имеют отдаленные метастазы. Общее состояние

больных зачастую отягощено присоединившейся вторичной инфекцией [2,3].

Согласно последним данным, среди впервые обратившихся пациентов, III-IV стадии опухолевого процесса выявлены в 70,1% злокачественных новообразований глотки, 57% заболеваний гортани, 44,3% онкопатологии полости рта. Наиболее низкий показатель 8,2% отмечается у пациентов с опухолями губы, что обусловлено возможностью визуализации патологического процесса самим пациентом и, как следствие, более ранним обращением за медицинской помощью [6].

Ведущее место среди злокачественных новообразований головы и шеи занимает плоскоклеточная карцинома, составляющая около 90% всех случаев заболеваний. В последние годы в мире наблюдается рост заболеваемости плоскоклеточным раком головы и шеи (SCCHN), о чем свидетельствует статистика Всемирной базы данных онкологической заболеваемости GLOBOCAN 2012. Только в Европе ежегодно регистрируется около 143 000 новых случаев рака головы и шеи и более 68 000 смертей от него. Однако, несмотря на значительную распространенность заболевания, существующие возможности лечения данной категории пациентов достаточно ограничены [14].

Основным методом лечения злокачественных образований головы и шеи на ранних стадиях является радикальное хирургическое лечение, а при невозможности его выполнения – лучевая терапия в сочетании с химиотерапией [1,17].

Следует отметить, что радикальное хирургическое лечение удается провести не более 30% больных. Низкий показатель резектабельности объясняется высокой вероятностью неполного удаления опухоли вследствие распространенности процесса, а также сложностью операции, нередко приводящей к глубокой косметической и функциональной инвалидизации пациента. Вмешательства в данной зоне, ввиду анатомических особенностей, относятся к числу высокотравматичных и калечащих и могут быть выполнены только на ранних стадиях опухолевого процесса. При этом развитие рецидивов из-за нерадикаль-

но выполненной операции часто сводит на нет все старания хирургов [4].

Одним из основных методов лечения онкопатологий головы и шеи является лучевая терапия, применяемая почти у 90% пациентов в схеме комбинированного лечения и более чем у 70% как самостоятельный метод [9]. Стандарты применения дистанционной лучевой терапии в нашей стране значительно меняются в последнее время. Терапевтические гамма-установки сменяются линейными ускорителями элементарных частиц. Принятое ранее стандартное фракционирование дозы по 2 Гр/день 5 дней в неделю постоянно пересматривается. Появляются новые методы дробления дозы, мульти-, гиперфракционирования, позволяющие при меньшей суммарной очаговой дозе (СОД) подводить большую дозу по изоэффекту. Основной целью всех изменений и модификаций лучевой терапии является получение максимальной концентрации дозы точно в опухоли при сведенном к минимуму воздействии радиации на окружающие ткани и органы. Такой подход соответствует понятию конформной лучевой терапии, включающей в себя предлучевую подготовку: выполнение компьютерной томографии, 3D планирование облучения опухолевого очага, расчет подводимой дозы, симуляцию облучения на линейном ускорителе, а также собственно лучевую терапию [18,29].

Значительную роль по широте применения имеет лучевая терапия в сочетании с химиотерапией, как в режиме радиосенсибилизации, так и в качестве двух самостоятельных методов, с применением таких химиопрепаратов как препараты платины, фторурацил, метотрексат, блеомицин [10-13,20-22,24,25].

Появившееся в последнее время таргетные препараты такие как, цетуксимаб - ингибитор эпидермального фактора роста (EGFR), обещают новый виток в борьбе с эпителиальными опухолями головы и шеи, однако на практике, они не являются панацеей, а их высокая стоимость резко ограничивает возможность применения в наших реалиях [1].

Несмотря на свое разнообразие, перечисленные методы лечения злокачественных новообразований головы и шеи часто не обеспечивают требуемый результат и не всегда являются доступными для широкого применения в нашей стране ввиду нехватки финансового и технического обеспечения.

По данным национального канцер-регистра Украины в 2012 году продолжительность жизни пациентов менее 1 года после установления диагноза составила 46,1% при злокачественных новообразованиях глотки, 40,5% - ротовой полости, 26,6% - гортани. Такая высокая смертность

в первую очередь обусловлена запущенностью опухолевого процесса на момент начала лечения, а также незначительной эффективностью существующих способов лечения распространенного рака головы и шеи [6].

Необходимость разработки новых методов лечения онкопатологии головы и шеи делает особо актуальным поиск новых способов воздействия на опухоль путем комбинирования доступных противоопухолевых средств. Целью нашего исследования явилось достижение максимального уменьшения размера опухоли, что, с учетом локализации, должно приводить к уменьшению осложнений, улучшению качества жизни пациентов и в некоторых случаях обеспечивать возможность выполнения хирургического вмешательства. По нашему мнению, одним из перспективных направлений может стать комбинация лучевой терапии и селективной регионарной внутриартериальной химиотерапией в сочетании с антибиотикотерапией [7,8,15,16,19,20,28].

Материалы и методы

В ККЛПУ «Донецкий областной противоопухолевый центр» в период с 2005 года по 2012 год было пролечено 840 пациентов с нерезектабельными опухолями головы и шеи (629 мужчин и 211 женщин). Все пациенты до начала лечения имели морфологически верифицированный диагноз. Наиболее часто среди злокачественных опухолей синоназального тракта определялась ороговевающая и неороговевающая синоназальная плоскоклеточная карцинома, представленная такими вариантами как веррукозная карцинома, базалоидная, папиллярная и саркоматоидная. Распространенность синоназальной плоскоклеточной карциномы (ороговевающей и неороговевающей) составила 70,8% всех опухолей синоназального тракта и 3% всех злокачественных опухолей головы и шеи. Далее по частоте встречаемости были выявлены: 13,1% - неходжкинские лимфомы (преимущественно диффузная В-крупноклеточная и NK/T-клеточная лимфома синоназального типа), 6,3% - аденокарцинома кишечного типа, 4% - синоназальная нейроэндокринная карцинома, 3% - ольфакторная нейробластома, 1% - синоназальная недифференцированная карцинома, 1% - плазмоцитомы, 0,5% - меланома, 0,3% - рабдомиосаркома. Злокачественные опухоли носоглотки составили 16,5% всех злокачественных опухолей головы и шеи и были представлены ороговевающей, неороговевающей и недифференцированной формами назофарингеальной карциномы. Из всех опухолей гортани в 91,5% случаев была диагностирована плоскоклеточная карцинома (ороговевающая, неороговевающая, веррукозная, папиллярная, базалоидная, саркоматоидная форма), в 7% - нейроэндокринная карцинома (высоко-, умеренно- и низкодифференцированная), в 1,45% - хондросаркома, в 0,05% - мукоэпидермоидная карцинома. Опухоли полости рта были представлены в 98,7% плоскоклеточной карциномой и ее вариантами, в 1,29% - рабдомиосаркомой (язык), в 0,01% - саркомой Капоши.

В исследуемую группу вошли 56 пациентов с эпителиальными нерезектабельными опухолями головы и шеи, в подавляющем большинстве (92,1%) имеющие плоскоклеточный рак.

Участниками стали 42 пациента мужского пола ($75 \pm 6,6\%$) и 14 женского ($25 \pm 6,1\%$), что является отражени-

ем более широкой распространенности данной патологии среди мужчин.

Возраст пациентов колебался от 39 до 80 лет. Средний возраст составил $56,2 \pm 2,7$ лет.

В соответствии с Международной классификацией TNM 6-е издание [5], распределение по стадиям было следующим:

Пациенты с I (T1N0M0) и II (T2N0M0) стадиями опухолевого процесса не принимали участия в исследовании.

III (T3N0M0, T1-3N1M0) стадия опухолевого процесса была выявлена у 16 пациентов ($28,6 \pm 5,9\%$), из которых у 15 ($93,8 \pm 5,9\%$) имело место метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов на стороне поражения (N1).

У 40 больных ($71,4 \pm 6,1\%$) опухоль относилась к IV (T4N0-1M0, T любая N2-3M0) стадии. В эту группу вошли пациенты с опухолями любого размера, в том числе распространяющимися на прилежащие структуры и поражающими регионарные лимфатические узлы, как на стороне поражения, так и лимфатические узлы с противоположной стороны, размеры которых могли превышать 6 см в диаметре.

Больные с отдаленными метастазами в исследование не вошли.

Среди 56 больных, у 18 ($32,1 \pm 2,3\%$) был рак языка, у 27 ($48,2 \pm 3,3\%$) - рак других отделов полости рта и ротоглотки; у 3 ($5,3 \pm 2,1\%$) - рак губы, у 5 ($8,9 \pm 2,4\%$) - рак гортани, и еще у 3 пациентов ($5,3 \pm 2,1\%$) была поражена полость носа, параназальные синусы и носоглотка. Мета-

статическое поражение регионарных лимфатических узлов имело место у 55 пациентов ($98,2 \pm 7,2\%$); а у 37 ($66 \pm 5,1\%$) опухоль распространялась на соседние структуры.

На первом этапе лечения пациентам выполнялась хирургическая операция, заключающаяся в постановке внутриартериального катетера в одну из ветвей наружной сонной артерии на стороне опухолевого поражения или катетеризации сосудов с двух сторон в случае распространения опухоли на противоположную сторону [29].

Доступ к сосудам осуществлялся под эндотрахеальным наркозом через сонный треугольник шеи (trigonum caroticum) путем произведения разреза кожи длиной 7-8 см вдоль верхнего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы (рис. 1, 2).

После рассечения поверхностной фасции, платизмы, собственной фасции, проводилось выделение общей сонной артерии, её бифуркации, внутренней сонной артерии и затем наружной сонной артерии с ее ветвями 2-го порядка (рис. 3, 4).

Катетеризация выделенного сосуда проводилась в зависимости от локализации опухоли. Выделенный сосуд 2-го порядка располагался на специальной магнитной площадке и фиксировался в ее паз. На сосудорасширителе регулировалась гайкой выставлялся необходимый диаметр катетера, производилась пункция сосуда сосудистым расширителем и разведение его до нужного диаметра, после чего в образовавшееся отверстие на необходимую глубину вводился катетер. Катетер фиксировался к дистальной части сосуда шелковой лигатурой 3-0 (рис. 5, 6).



Рисунок 1. Треугольники шеи (по Р.Д. Синельникову):
1 - trigonum submandibular; 2 - trigonum Pirogovi; 3 - trigonum caroticum; 4 - trigonum omotracheale; 5 - trigonum omoclaviculare; 6 - trigonum colli laterale; 7 - fossa retromandibularis



Рисунок 2. Рассечение кожи и подкожной клетчатки



Рисунок 3. Выделение общей сонной артерии

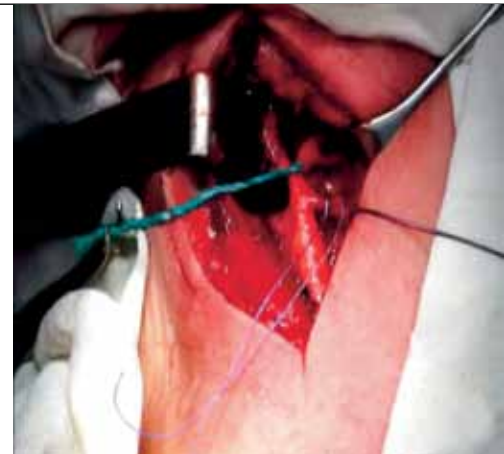


Рисунок 4. Этап мобилизации ветвей наружной сонной артерии

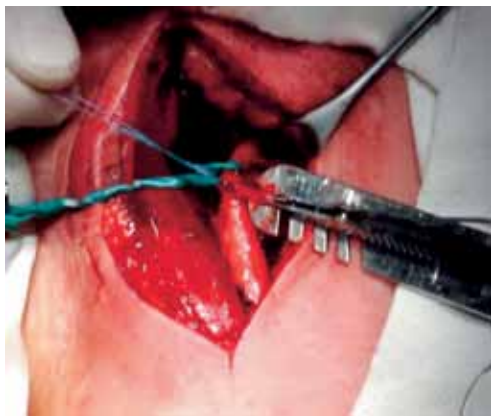


Рисунок 5. Катетеризация ветви наружной сонной артерии на магнитной площадке с помощью сосудистого расширителя



Рисунок 6. Вид послеоперационной раны после катетеризации ветви наружной сонной артерии



Рисунок 7. Пациентка П., 75 лет. Рецидивный плоскоклеточный рак нижней губы. Контроль правильности постановки катетера



Рисунок 8. Пациент Ч., Плоскоклеточный рак корня языка справа. Хромоскопия бассейна наружной сонной артерии после катетеризации.



Рисунок 9. Ангиосцинтиграфия лицевой артерии

Контроль правильности постановки катетера осуществлялся путем введения в катетер 1-5 мл водного стерильного раствора метиленового синего. Положение катетера в сосуде считалось правильным, когда происходило окрашивание опухоли и окружающих ее тканей. В случае отсутствия данного эффекта, производилась регулировка катетера по глубине (рис 7).

После достижения необходимого результата рана дренировалась, ушивалась послойно; катетер дополнительно фиксировался к коже отдельными шелковыми швами. После окончания данных процедур, катетер заполнялся раствором гепарина из расчета 1000 ЕД гепарина (1 мл) на 4 мл 0,9% физиологического раствора. На рисунке 8

приведен пример хромоскопии бассейна наружной сонной артерии после катетеризации: видна окрашенная правая половина языка, верхнее небо справа.

Выбор сосуда для катетеризации определялся в зависимости от локализации опухоли. Так, у пациентов с раком языка для катетеризации использовалась язычная артерия. Лицевая и верхнечелюстная артерии были использованы у пациентов с опухолями полости носа и придаточных пазух, а также у пациентов с опухолью полости рта в зависимости от локализации опухоли. Для верхнечелюстной артерии иногда проводилась ее ретроградная катетеризация с использованием доступа через височную артерию.

Особое внимание необходимо уделить качеству анестезиологического пособия, учитывая, что наличие нерезектабельной опухоли головы и шеи может нередко вызывать трудности с интубацией трахеи. Так, при опухолях языка, слизистой полости рта, глотки и гортани опухоли могут закрывать вход в трахею, сильно ее деформировать или смещать. В связи с этим обязательным дооперационным обследованием пациента является ларингоскопия, бронхоскопия; а при планировании анестезии должна быть учтена вероятность необходимости интубации трахеи под визуальным контролем бронхоскопа.

В первые сутки после операции во внутриартериальный катетер начиналось введение антибиотиков по схеме 1000 мг цефтриаксона на 50 мл физиологического раствора. Инфузия проводилась с помощью шприцевого инфузомата со скоростью 2 мл в час. Проведение регионарной химиотерапии на основе препаратов платины в сочетании с антибиотикотерапией начиналось на вторые сутки после хирургического вмешательства и осуществлялось в режиме непрерывной 24 часовой инфузии: 12 часов вводился химиопрепарат и 12 часов антибиотик. В качестве базовой схемы было выбрано двенадцатичасовое внутриартериальное введение цисплатина по 10 мг в сутки до курсовой дозы 100 мг, разведенного на 50 мл физиологического раствора; с последующей внутриартериальной инфузией 1000 мг цефтриаксона на 50 мл физиологического раствора и одномоментной внутривенной (или эндолимфальной) непрерывной инфузией фторурацила 750-1000 мг/м² в сутки в течение 5 суток.

В случае наличия распада опухоли с инфицированием и соответствующей клинической картиной, введение начиналось с антибактериальной терапии: для уменьшения сопутствующего перифокального воспаления в зоне опухолевого поражения в катетер вводились антибиотики, анальгетики. В большинстве случаев выраженный клинический эффект, в виде очищения опухолевой раны, уменьшении инфильтрации и исчезновения зловонного запаха, отмечался на 3-5 сутки от начала внутриартериального введения антибиотиков. Как показал опыт, такие противовоспалительные меры не только способствовали улучшению общего самочувствия пациента, но и позволяли добиться большей биодоступности химиопрепаратов за счет уменьшения воспалительной инфильтрации опухоли и улучшения притока к ней артериальной крови с химиопрепаратом.

После окончания курса внутриартериальной химиотерапии в катетер вводился раствор гепарина, с последующей облитерацией его дистального конца до следующего курса. Пациентам были рекомендованы перевязки с антисептиками по месту жительства.

Проведение второго курса химиотерапии выполнялось по той же схеме, что и первого и только после разрешения всех нежелательных эффектов предыдущего курса. Перед началом нового курса химиотерапии проводилась проверка проходимости катетера, путем введения в него раствора технеция и последующего сканирования в гамма-камере непосредственно после введения. Следует отметить, что рентгеноконтрастная ангиография в данном случае не является показательным исследованием, так как маленький диаметр катетера (0,3 мм) не позволяет контрастным веществам, имеющим большую плотность, попасть в сосудистое русло в количестве, необходимом для достаточной визуализации [26]. Ангиосцинтиграфия, в свою очередь, лишена этого недостатка и позволяет в полной мере убедиться в правильном положении и проходимости катетера (рис. 9).

Пациентам, как правило, проводилось 2 курса внутриартериальной региональной химиотерапии, с дальнейшим сохранением катетера для последующего введения антибиотикотерапии, гормонотерапии и анестезирующих препаратов в случае необходимости. Проведение лучевой терапии на опухоль и пути лимфооттока начиналось по завершении курсов химиотерапии, но не позднее чем через 21 день. Такая комбинация двух методов, позволяла, с одной стороны, усилить эффект радиосенсибилизации, а с другой наиболее полно потенцировать цитотоксические результаты. Дистанционная гамма-терапия на линейном ускорителе выполнялась в два этапа. Суммарно подводилась доза соответствующая 60 Гр: СОД 40 Гр в рамках первого этапа и СОД 20 Гр в рамках второго этапа через три недели. В течение лечения планирование и проведение лучевой терапии осуществлялось на аппаратах фирмы Varian Medical Systems, США, при строгом соблюдении следующей последовательности методических и технологических этапов: компьютерное томографическое исследование; трехмерное компьютерное планирование облучения; симуляция и верификация плана; доставка лечения (рис



Рисунок 10. Этапы планирования лучевой терапии у пациента с неоперабельной опухолью верхней челюсти

10). Особое внимание уделялось исключению возможных ошибок, обусловленных человеческим фактором.

Выбор укладки больного в комфортном положении и, при необходимости, иммобилизация с использованием фиксирующих устройств (подголовники, подставки под колени и ступни) проводились с целью контроля движения пациента и соответственно смещения внутренних органов. Правильное определение степени иммобилизации и достаточной жесткости фиксации в дальнейшем влияло на величину отступов при планировании и позволяло снизить облучение здоровых органов и тканей.

На этапе выполнения компьютерного томографического исследования, помимо, точности выбранной укладки пациента, особое значение имела идентификация больного, в ходе которой полная и уникальная информация о нем параллельно дублировалась в базе данных и учетных журналах.

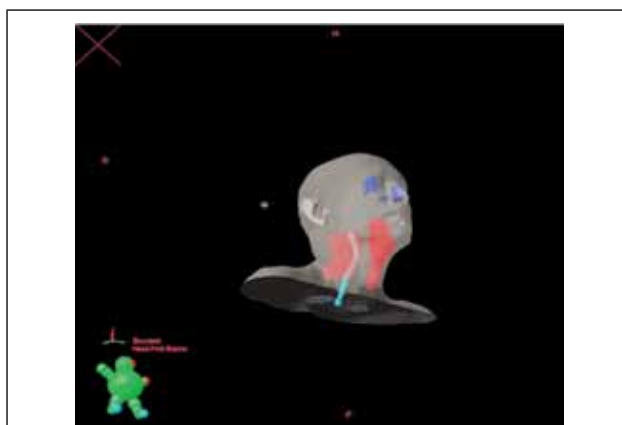


Рисунок 11. 3D реконструкция неоперабельной опухоли верхней челюсти

Трехмерное компьютерное планирование включало в себя: контурирование – точное выделение очага, критических органов и контуров тела; указание клинического и планируемого объемов мишени – определение величины отступов, позволяющих максимально ограничить облучение критических органов и окружающих здоровых тканей, но достаточных для компенсации погрешности укладки и движения мишени; оценку плана – учет толерантных доз и гистограмм доза-объем. Общая задача данного этапа заключалась в подборе полей, в совокупности обеспечивающих подведение дозы к мишени и минимизирующих лучевую нагрузку на окружающие ткани (рис 11).

Процессы симуляции и верификация плана проводились «ручным» способом и подразумевали идентичное с предыдущими процедурами позиционирование; сравнение получающегося распределения дозы с формой планируемого объема мишени и критических органов; определение положения изоцентра полей облучения относительно анатомии пациента; маркировку изоцентра на пациенте; экспорт всех данных в систему лазерной разметки.

Перед началом лечебного курса и далее перед проведением каждого очередного сеанса, с целью оценить соответствие укладки, проконтролировать возможное смещение критических органов и очага, в обязательном порядке для каждого пациента, использовались фиксация, системы лазерного и механического позиционирования, выполнялась визуальная проверка и изучение портальных снимков.

После завершения проведения лучевой терапии и окончания курсов внутриартериальной терапии проводилось изъятие катетера. В дальнейшем пациентам было рекомендовано наблюдение у онколога по месту жительства с проведением контрольных исследований на спиральном компьютерном томографе в динамике, а также с целью решения вопроса о проведении новых курсов химиотерапии.

Результаты и их обсуждение

Проведенное исследование еще раз показало, что катетеризация сосудов бассейна наружной сонной артерии, будучи технически несложной хирургической операцией, не влечет каких-либо клинически-значимых осложнений. В тоже время уже после первого курса внутриартериального введения химиотерапии в сочетании с антибиотикотерапией у пациентов отмечался положительный клинический эффект: купировалась воспалительная реакция окружающих тканей, исчезал зловонный запах. При раке языка очищалась и уменьшалась в размерах опухолевая язва и увеличивалась подвижность языка. При опухолях носоглотки восстанавливалась проходимость по носовым ходам. Отдельно следует выделить, снижение интенсивности болевого синдрома, и как следствие уменьшение или отказ от анальгетиков у всех пациентов.

Специфическим осложнением внутриартериальной регионарной химиотерапии можно считать локальный химический ожог в зоне приложения химиопрепаратов, а также лизис опухоли, являющиеся неизбежными для большинства пациентов. Во время проведения химиотерапии, опухоль и окружающие ее ткани подвергаются концентрированному воздействию химиопрепаратов, что приводит к ее лизису и распаду. В некоторых случаях наблюдается также лизис пораженных регионарных лимфоузлов, в которые концентрированные химиопрепараты попадают с лимфой, оттекающей от основной опухоли. Такое осложнение имело место практически у всех пациентов и чаще всего разрешалось самостоятельно через несколько дней после завершения химиотерапии.

Оценка степени тяжести выявленных во время исследования нежелательных явлений была проведена с учетом критериев СТС (Common Terminology Criteria) [27].

Таблица 1.
Выявленные во время исследования нежелательные явления согласно критериям СТС

№ п/п	Название нежелательных явлений	1-2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
1	Кровотечение из распадающейся опухоли	-	3 (5,3%)	-	-
2	Оральный мукозит	50 (89,2%)	6 (10,7%)	-	-
3	Нейтропения	49 (87,5%)	4 (7,1%)	-	-
4	Офтальмопатия	-	2 (3,6%)	3 (5,3%)	-
5	Постлучевые эпителииты	45 (80%)	-	-	-

Кровотечение из распадающейся опухоли 3 степени по СТС имело место у 3 больных (5,3%). В двух случаях оно было купировано

консервативно, в одном - была выполнена хирургическая операция перевязка наружной сонной артерии.

Одним из распространенных клинически-значимых побочных эффектов при проведении внутриартериальной регионарной химиотерапии можно считать оральный мукозит. Заболевание 1 и 2 степени по критериям СТС было зарегистрировано у 50 пациентов (89,2%), купировалось путем санации полости рта и решалось в течении нескольких суток по завершении курса химиотерапии. Несколько дольше протекал оральный мукозит 3 степени по СТС, отмечавшийся у 6 пациентов (10,7%) и требовавший лечения фунгицидными препаратами и оросящими средствами.

Нейтропении 1-2 степени, не требовавшие лечения, были выявлены у 49 пациентов (87,5%). У 4 пациентов (7,1%) была зарегистрирована нейтропения 3 степени, лечение которой протекало с использованием колониестимулирующих факторов: филграстим по 30 млн. ЕД/кг до нормализации показателей нейтрофилов. У 3 пациентов (5,3%) развивалась нейтропения 4 степени по СТС, требовавшая, помимо перечисленных средств, добавления антибактериальных препаратов.

Офтальмопатия 3 степени, проявляющаяся стойким снижением зрения на стороне поражения, встречалась у 2 пациентов (3,6%) и являлась следствием токсического воздействия препаратов на глазное яблоко.

Постлучевые эпителииты 1-2 степени по СТС встречались у 80% пациентов. Тяжелых эпителиитов нами отмечено не было.

Оценка эффективности противоопухолевой терапии проводилась на основе данных контрольной спиральной компьютерной томографии в соответствии с критериями RECIST 1.1. [23]. Полная регрессия опухоли имела место в 3 случаях (5,3%). Частичная регрессия опухоли, в виде уменьшения объема маркерных очагов минимум на 30% и положительной динамики остальных очагов, была отмечена у 45 пациентов (80,4%). Стабилизация опухолевого процесса стала наилучшим ответом у 6 пациентов (10,7%). Продолженный опухолевый рост на фоне лечения был зафиксирован у 2 пациентов (3,6%).

Средняя безрецидивная продолжительность жизни составила 24 ± 11 месяцев; 3-х летняя выживаемость была достигнута в 73,2% случаев, 5-ти летняя выживаемость – в 16%.

Оценка итогов, проведенного исследования, позволяет сделать вывод о достаточной эффективности и безопасности применения исследуемой методики лечения пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи.

Методика селективной регионарной внутриартериальной химиотерапии обеспечивает сохранение свободы передвижения больного и возможности синхронного проведения лучевой терапии и внутривенной химиотерапии. Уменьшение воспалительной инфильтрации опухоли и зоны отека в результате действия антибиотикотерапии не только улучшает общее самочувствие пациентов, но и позволяет увеличить биодоступность химиопрепаратов, а также создает более благоприятные условия для проведения лучевой терапии. Под воздействием химиотерапии и антибиотикотерапии происходит уменьшение перифокального отека и размера опухоли, что позволяет уменьшить зону облучения, и как следствие, снизить повреждающий эффект слизистой полости рта и клинически значимых проявлений лучевых реакций. Все это способствует повышению непосредственных результатов лечения и улучшению качества жизни больных с этой крайне тяжелой патологией. Полученные результаты вплотную приближены к результатам комплексного лечения пациентов с использованием таргетных препаратов. Однако необходимо еще раз отметить, что только небольшое количество пациентов могут позволить себе терапию данными препаратами ввиду их финансовой составляющей. В тоже время, используемый нами метод комбинирования лучевой терапии с терапией стандартными химиопрепаратами, предоставляемыми в рамках государственных программ, доступен подавляющему большинству пациентов.

Таким образом, сочетание лучевой терапии и селективной регионарной внутриартериальной химиотерапии, дополненной антибактериальной терапией, позволяет обеспечить достаточно высокий уровень контроля опухолевого процесса при допустимой системной токсичности, что делает целесообразным дальнейшее развитие применения данной методики при лечении пациентов с онкопатологией головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладиллина И.А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология 1/2011. - М. Издательский дом группы компаний «Медфорум». - 2011. - С. 46-53.
2. Карасева В.В. Комбинированная химиотерапия плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки. Автореферат дисс. док. мед. наук. - Москва, 1998.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. - М. - 1997. - 467 с.
4. Уваров А.А. Органосохраняющие методы лечения местнораспространенного рака орофарингеальной области. Диссертация док. мед. наук. - Москва. - 1997.

5. Шпарик. Я. Довідник он. -, 136 с.
6. Національний канцер-реєстр України / Web-Site: www.i.com.ua/~ucr
7. Bertino I, Occhini A., Falco C.E. et al. Concurrent Intra-Arterial carboplatin and ministration and radiation therapy for the treatment of advanced head and neck squamous cell carcinoma: short term results // *Cancer*. – 2009. – P. 328.
8. Dang T.P. et al. Carboplatin and Taxol as induction therapy for locally advanced carcinoma of the Head and Neck. *Proc // ASCO*. – 1998. – abstr. 15, 16.
9. Dimery YW. W.K. Hong. Overview of Combined Modality Therapies for Head and Neck cancer // *National Cancer Institute*. – 1993. – Vol. 85, No 2. – P. 95-111.
10. Dreyfuss A.I. et al. Docetaxel: An Active Drug for squamous cell carcinoma of the Head and Neck // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14, No 5. – P. 1672-1678
11. Furutani K., Fuwa N., Kodaira T. et al. Continuous select Intra-arterial chemotherapy in combination with irradiation for locally advanced cancer of the tongue and oral // *Oncol.* – 2002. – Vol. 38. – P. 145-152.
12. Fuwa N., Kodaira T., Furutani K. et al. Arterial chemoradiotherapy for locally advanced tongue cancer. Analysis of retrospective study of therapeutic results 88 Patients // *International Journal of Radiation Oncology*. – 2008. – Vol. 4. – 72. – P. 1090-1100.
13. Fuwa N., Kodaira T., Furutani K. et al. A new method of selective intra-arterial infusion therapy via superficial temporal artery for head and neck cancer // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. – 2008. – Vol. 6. – 105. – P. 783-789.
14. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 // Web-site: <http://globocan.iarc.fr>.
15. Hirai T., Korogi Y., Hamatare S. et al. Stages III and IV Squamous Cell. Carcinoma of the Mouth: Three-Year Experience with Superselective Chemotherapy Using Cisplatin. Prior to Definitive Treatment // *Caitiovaselrntervent Radiol.* – 1999. – Vol. 22. – P. 201-205.
16. Ikushima I., Korogi Y., Isehi A. et al. Superselective Intra-arterial Infusion chemotherapy for stage III/IV Squamous cell carcinomas of the oral cavity: Midterm results // *Eur J. Radiol.* – 2007. – Vol. 29. – P. 43-49.
17. Kichinobu I., Yuichiro H. Simultaneous intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for carcinoma of oropharynx without neck metastasis // *Otologia Fu-kuoka* – 2000. – Vol. 2. – P. 943-943.
18. Kodani N., Yamazaki H., Tsubokura T. et al. Stereotactic body radiation therapy for head and neck tumor disease control and morbidity outcomes // *J Radiat Res.* – 2011. – Vol. 52. – P. 24-31.
19. Korogi, Hikai I., Nishimura R. et al. Superselective intra-arterial Infusion cisplatin for squamous Cell Carcinoma of the mouth: preliminary Clinical Experience // *Am. J. Rentgenol.* – 1995. – Vol. 165. – P. 1269-1272.
20. Luur C.L., Simis Y.I. Lansdaal P.E. et al. Ototoxicity in a randomized phase III Trial of Intra-Arterial Compared With Intravenous Cisplatin chemoradiation in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer // *J. Clinical. Oncol.* – 2007. – Vol. 24 (25). – P. 3759-3765.
21. Mitsudo R., Shigetomi T, Fujimoto Yetal. Organ Preservation With Daily Concurrent Chemoradiotherapy V-sign superselective Intra-Arterial Infusion via a Superficial Temporal artery for T3 and T4 Head and Neck Cancer // *Int. J. of Radiation Oncology*. – 2011. – Vol. 5 (79). – P. 1428-1435.
22. Nakasato T. Katoh K., Sone M. et al. Superselective Continuous Arterial Infusion Chemotherapy through the Superficial Temporal Artery for Oral Cavity Tumors // *American Journal of Neuroradiology*. – 2000. – Vol. 21. – P. 1917-1922.
23. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 // Web-site: <http://www.recist.com>
24. Robbins T, Kumar P., Harris I. et al. Supra-dose 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 multiinstitutional setting: Results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615 // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 7 (23). – P. 1447-1454.
25. Rohde S., Turowski B., Berkefeld I. et al. CT-Based evaluation of tumor volume after Intra-Arterial Chemotherapy of Locally Advanced Carcinoma of the Oral Cavity: Comparison with Clinical Remission Rates // *Cardio Vascular and Interventional Radiology*. – 2007. – Vol. 30. – P. 86-91.
26. Salins PC., Venkatraman B. Retrograde external carotid angiography: Technique for operative and emergency assessment of craniomaxillofacial haemorrhage // *Brit. J. of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2008. – Vol. 3 (46). – P. 253-254.
27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010), U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute / Web-Site: <http://evs.nci.nih.gov>
28. Tohnai L., Fuma N., Hayaschi Y. et al. New superselective intra-arterial infusion via superficial temporalis for cancer of the tongue and tumor tissue platinum concentration after carboplatin (CBDCA) infusion // *Oral Oncology*. – 1998. – Vol. 5 (34). – P. 387-390.
29. Tsurumary D., Kurolwa I., Yabuuchi H. et al. Efficacy of Intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancers using coaxial catheter technique: Initial Experience // *Cardio Vascular and Interventional Radiology*. – 2007. – Vol. 30. – P. 207-211.
30. Van Gestel D., van Vliet-Vroegindeweij C., van den Heuvel F. et al. RapidArc, SmartArc and TomoHD compared with classical step and shoot and sliding window intensity modulated radiotherapy in an oropharyngeal cancer treatment plan comparison // *Radiat Oncol.* – Vol. 2013. – Vol. 8. – P. 37.

Поступила в редакцию 26.11.2015 г.

*I.E.Sedakov, N.G.Semikoz, Yu.V.Ostapenko,
A.G.Gonchar, A.V.Bondar, R.E. Gorovenko*

**Combined treatment for unresectable head
and neck tumors using radiotherapy in
combination with regional chemotherapy**

G.V.Bondar Republican Cancer Centre
Donetsk

This article is concerned with treatment for unresectable epithelial tumors of the head and neck. It gives a detailed account of the experience of radiation therapy in combination with selective regional chemotherapy administration as a method of combined treatment. According to the study result the complete tumor response was demonstrated in 5.3% cases; partial tumor response - in 80.4%; stable disease - in 10.7%; progression of the tumor process - in 3.6%. The reported adverse events and their treatment details are described for all severity as per NCI-CTCAE. The performed analysis suggests the preliminary study treatment results and the advantages of the selected scheme.

Key words: unresectable epithelial tumors of the head and neck, intraarterial regional chemotherapy, radiation therapy, antibiotic therapy