

СЕЛЕКТИВНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОИНФУЗИЯ С ПАЛЛИАТИВНОЙ ЦЕЛЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕННОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

**М.С. Ольшанский, Н.А. Знаткова, А.Ю. Шкляров,
С.А. Стикина, Е.Н. Сухочев, В.Б. Здобников,
Б.В. Петров**

БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4

Контакты: Шкляров Александр Юрьевич, Shklyarov2014@gmail.com

Реферат

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи остается актуальной и до конца не решенной проблемой современной онкологии. Разработана оригинальная методика индивидуальной объемно-контролируемой транзитивно-гипоксической селективной внутриартериальной химиоинфузии, которая сравнивалась со стандартной внутривенной химиотерапией по схеме PF при лечении рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материал и методы: В исследование включено 73 пациента с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи после завершения химиолучевого лечения до СОД 68–70 Гр со статусом ECOG ≥ 2 . В 1-ю группу включили 39 пациентов, пролеченных с использованием оригинальной методики селективной внутриартериальной химиоинфузии. Во 2-ю группу (контрольную) включили 34 пациента, пролеченных с помощью стандартной химиотерапии с внутривенным путем введения по схеме PF.

Результаты и обсуждение: Технический успех селективных внутриартериальных вмешательств у всех пациентов 1-й группы составил 100 %. Различий в частоте и выраженности нежелательных реакций, обусловленных химиотерапией, в обеих группах получено не было. Частота объективных ответов составила 30,8 % в 1-й группе и 11,8 % во 2-й группе ($p < 0,01$). Стабилизация отмечена у 59 % больных в 1-й группе и 52,9 % во 2-й группе ($p > 0,05$). Частота прогрессирования составила 10,3 % и 35,3 % в 1-й и 2-й группе соответственно ($p < 0,01$). Медиана выживаемости пациентов 1-й группы составила 325 сут, что почти в 2 раза выше, чем во 2-й группе — 173 сут.

Заключение: Таким образом, разработанная методика внутриартериальной селективной объемно-контролируемой транзитивно-гипоксической химиоинфузии может являться методом выбора при лечении рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи после завершения лучевой терапии у ослабленных пациентов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, рецидив после химиолучевого лечения, селективная внутриартериальная химиотерапия, индивидуализированная транзитивно-гипоксическая инфузия

Для цитирования: Ольшанский М.С., Знаткова Н.А., Шкляров А.Ю., Стикина С.А., Сухочев Е.Н., Здобников В.Б., Петров Б.В. Селективная внутриартериальная химиоинфузия с паллиативной целью у пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи после завершения химиолучевого лечения. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):51-62.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-51-62

Введение

Злокачественные новообразования головы и шеи составляют около 5 % по частоте встречаемости среди всех злокачественных опухолей. Однако несмотря на хорошую доступность визуальной диагностики в течение последних 10 лет наблюдаются высокие показатели запущенности. В частности, по отчетным данным МЗ РФ, в 2018 г. опухоли полости рта на поздних (III и IV) стадиях были выявлены в 62,0 % случаев. При этом отмечается неуклонный рост распространенности злокачественными новообразованиями полости рта с 23,1 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 25,2 в 2014 г. и 28,5 в 2018 г. [1].

Морфологически эти новообразования представлены в основном плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки. Наиболее распространенной тактикой лечения в настоящее время являются различные варианты химиолучевой терапии и комбинированное лечение, включающее различные оперативные вмешательства. У большинства пациентов опухоль не может быть радикально удалена из-за распространенности процесса, но даже при успешном хирургическом лечении пациенты становятся инвалидами.

С начала 1990-х гг. на основании больших рандомизированных исследований было показано, что органосохраняющее лечение с использованием последовательной или одномоментной химиолучевой терапии не уступает по показателю общей выживаемости хирургическому лечению и хирургическому лечению с последующей лучевой терапией [2]. В настоящее время химиолучевая терапия является стандартом лечения местнораспространенного неоперабельного рака головы и шеи [3, 4]. Вместе с тем, многие исследователи отмечают, что в целом результаты лечения остаются неудовлетворительными. В среднем через два года после завершеного химиолучевого лечения у 50–60 % пациентов развиваются локорегионарные рецидивы, а у

20–30 % наблюдается отдаленное метастазирование [5]. При возможности проведения повторной лучевой терапии нужно к ней стремиться, но при развитии рецидива в ранние сроки после уже проведенной по радикальной программе лучевой терапии лечебные опции ограничиваются химиотерапией и спасительной операцией. С учетом того, что прогрессирование процесса идет очень быстро — состояние пациентов также быстро изменяется, их статус ECOG снижается [6]. Это приводит не только к снижению качества жизни, но и к депрессии и даже суицидам [7, 8]. Согласно рекомендациям NCCN, полихимиотерапия возможна лишь у ограниченного числа ослабленных пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака после завершеной химиолучевой терапии.

Одним из путей решения проблемы предложено использование внутриартериальной химиотерапии [9]. Наблюдения ведутся с 1990-х гг., но они единичные. Другое направление для решения проблемы лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи — поиск новых лекарственных средств на основе моноклональных антител. В настоящее время появился в клинической практике цетуксимаб (chimeric mouse-human (30:70) IgG1 monoclonal antibody), который специфически связывается с рецепторами эпидермального фактора роста как нормальных, так и опухолевых клеток. Это приводит к ингибированию пролиферации опухоли и индукции апоптоза опухолевых клеток. Делаются попытки совместить использование цетуксимаба и внутриартериальную химиотерапию. Но в настоящее время мало таких сообщений, и в них включено слишком мало пациентов [10]. Следует также отметить, что несмотря на заявляемую относительную безопасность применения цетуксимаба как при внутривенном, так и при внутриартериальном введении, отмечены случаи анафилактических реакций [11, 12].

Поэтому изучение различных современных методик и технологий внутриартериальной доставки препарата, включая химиотерапию цисплатином у контингента ослабленных пациентов, для которых уже исчерпаны другие лечебные опции, актуально и в настоящее время. Цисплатин хорошо зарекомендовал себя за почти 50-летнюю историю применения, а схема PF еще со времен Дэвида Декера [13] была тщательно изучена и стала стандартом. История внутриартериальной химиотерапии, включая применение цисплатина, также достаточно продолжительная, но в основном рассматривались технические вопросы, связанные с доступом, безопасностью и возможными осложнениями, а также непосредственными результатами [14–18]. Относительно непосредственного эффекта большинство исследователей сходятся во мнении, что внутриартериальная химиотерапия обеспечивает более быстрый ответ [19]. При анализе влияния внутриартериальной химиотерапии на отдаленную выживаемость мнения расходятся. Большинство авторов придерживается мнения, что этот эффект недостаточно изучен.

Поскольку принято считать, что резистентность к платине развивается быстро, а токсические эффекты могут проявляться даже при дозе 50 мг/м² [20], была предложена идея «декадозового» эффекта, когда доза цисплатина увеличивается в десятки раз для преодоления резистентности к платине и повышения лечебного эффекта [21]. Такое лечение подразумевает введение цисплатина в дозе 150 мг/м² один раз в неделю на протяжении 4 нед в комплексе химиолучевого лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Введение цисплатина производится внутриартериально в ветви наружной сонной артерии, но при этом производится системная нейтрализация циркулирующего в крови цисплатина тиосульфатом натрия, вводимого в дозе 9000–12000 мг/м² внутривенно [21, 22]. Данная методика RADPLAT (RADiation and

PLATinum) показала высокую эффективность при химиолучевом лечении тяжелого контингента больных с распространенными процессами на голове и шее, что позволяло позиционировать её как альтернативу хирургическому лечению [23].

Сдерживающим широкое применение методики RADPLAT явилось то обстоятельство, что не все клиники технически могут его выполнять, а лечебный эффект лежит на грани смерти и переносимости лечения, и летальность, обусловленная самой терапией, достигает 6 % [24]. Дискутабельность проблемы использования процедуры RADPLAT, к сожалению, не позволяет в полном объеме использовать эти достижения при лечении рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи после завершённого лучевого лечения, поскольку проведение повторной лучевой терапии re-irradiation весьма проблематично, и большинство пациентов просто не доживают до этого момента.

Исследователи из г. Марбург (Германия) в 2004 г. применили внутриартериальную инфузию цисплатина в дозе 150 мг/м² для паллиативного лечения восьми пациентов с выраженным болевым синдромом, обусловленным продолженным ростом опухоли и рецидивом. Был получен объективный ответ в 50 % случаев [25]. К сожалению, не указаны сроки дожития пациентов, но у всех отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома после двух этапов внутриартериальной химиоинфузии.

Группой А. Covacs из Франкфурта-на-Майне в 2005 г. сообщалось о применении такой же высокодозовой внутриартериальной химиотерапии у 64 пациентов, из которых без облучения с паллиативной целью был пролечен 31 человек. После первого цикла 10 % процентов пациентов имели полную ремиссию, 35 % имели частичный ответ и у 43,3 % отмечена стабилизация. Средний интервал наблюдения составил 11 ± 12,9 мес. В средний срок 5,1 мес (7,6 ± 7,0 мес) умерли 70 % (n = 45) пациентов.

Общая 1- и 2-летняя выживаемость составила 29,5 и 18 % соответственно [26].

Использование с паллиативной целью больших доз цисплатина мы считаем не всегда оправданным риском, несмотря на то, что в настоящее время мы обладаем опытом внутриартериальной инфузии цисплатина при патологии головы и шеи более чем 1600 случаев с общим числом серьезных осложнений всего 0,2 %.

Нами была разработана оригинальная техника объемно-контролируемой транзитрно-гипоксической селективной внутриартериальной химиоинфузии [27], позволяющая относительно безопасно проводить внутриартериальную химиотерапию даже у ослабленных пациентов со сниженным статусом ECOG. По нашему мнению, не только путь введения химиопрепарата, но и особенности методики и техники проведения внутриартериальной химиотерапии могут быть факторами, определяющими лечебный эффект. Особенно показательно это положение демонстрируется у пациентов с исчерпанным арсеналом лечебной помощи, когда при рутинном подходе возможно лишь использование методов паллиативной медицины.

Целью данной работы было проведение сравнительного анализа результатов химиотерапии, проводимой по стандартной схеме PF и по разработанной нами методике внутриартериальной инфузии, у пациентов с рецидивами нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи после завершеного ранее химиолучевого лечения.

Материал и методы

В исследование включили 73 пациента с нерезектабельными рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи после проведенной ранее лучевой терапии. Плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки был морфологически верифицирован у всех пациентов. У всех пациентов предшествующее лучевое лечение

проводилось в режиме 3D конформной лучевой терапии по схеме 1 Гр × 1 раз в день, 5 дней в неделю до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 68–70 Гр. Первичной точкой отсчета в наших наблюдениях была дата клинического подтверждения рецидива. Морфологическая верификация рецидива была выполнена также у всех пациентов.

В 1-ю группу включили 39 пациентов, пролеченных с использованием селективной внутриартериальной химиоинфузии по оригинальной методике [27]. Существенным моментом при этом являлось определение доминантного источника кровоснабжения опухоли, суперселективная катетеризация этого сосуда индивидуально для каждого пациента в зависимости от локализации опухоли и распространенности процесса, а также индивидуальных анатомических особенностей, оценка объемной скорости кровотока в конкретной артериальной ветви на основе измерения пассажа контрастного вещества и соответствующего расчета объемной скорости инфузии (расхода) раствора химиопрепарата. Внутриартериальная химиоинфузия проводилась с расчетными показателями и контролировалась визуально постоянно во время процедуры. Продолжительность введения в артерию цисплатина определялась как частное от общего объема, разведенного до концентрации 0,25 % раствора химиопрепарата и его расхода, определенного ранее на основе ангиографического исследования. Как правило, продолжительность внутриартериальной инфузии равнялась или превышала время первой фазы периода полувыведения цисплатина.

Критериями включения в исследование были: техническая возможность выполнения эндоваскулярного вмешательства и согласие пациента на данное лечение. Исходно предполагали вероятность неоднородности групп, допуская возможность лечения более тяжелого контингента пациентов с использованием данной методики,

поскольку многие пациенты из-за тяжелого общего статуса не могли бы вообще получать стандартную химиотерапию. Возраст пациентов, тяжесть общего состояния по шкале ECOG ≥ 2 и наличие выраженной сопутствующей патологии, за исключением острого нарушения мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда, двухсторонней окклюзии артерий подвздошно-бедренного сегмента, — не являлись основанием для отказа в данном виде лечения. Из анализа исключались только пациенты с синхронно-множественным раком и не завершившие предшествующее лечение. У всех пациентов перед началом лечения получали добровольное информированное согласие, утвержденное этическим комитетом. Данные пациентов 1-й группы приведены в табл. 1.

Формирование контрольной группы проводилось ретроспективно на основе анализа историй болезни всех пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи после лучевой терапии, наблюда-

емыми за последние четыре года ($n = 154$). Критерием включения служили похожие локализация и стадия по шкале TNM первичной опухоли как у пациентов 1-й группы, и возможность проведения стандартной системной химиотерапии по схеме PF с внутривенным путем введения. В итоге во 2-ю группу (контрольную) включили 34 пациента. Данные пациентов 2-й группы также представлены в табл. 1. При анализе исходных данных видно, что пациенты в обеих группах оказались сопоставимы по полу, возрасту, локализации опухоли и стадии заболевания ($p > 0,05$).

Все 73 пациента получали химиотерапию по схеме PF. Выбор данной схемы был обусловлен необходимостью стандартизировать подходы к химиотерапии в обеих группах и статусом ECOG пациентов (табл. 2).

Исходно устанавливалась продолжительность интервала между курсами химиотерапии в обеих группах 21 день. Перед началом химиотерапии у всех пациентов

Таблица 1

Данные пациентов 1-й и 2-й группы
Data of patients of the 1st and 2nd groups

Группа больных		Группа 1	Группа 2	Итого
Количество больных		39	34	73
Пол	Мужчины	36 (92,3 %)	32 (94,1 %)	68 (93,2 %)
	Женщины	3 (7,7 %)	2 (5,9 %)	5 (6,8 %)
Возраст, годы диапазон	Медиана	62,5	60,9	61,7
	46–80	36–79	36–80	
Локализация первичной опухоли	Гортань	12 (30,8 %)	9 (26,5 %)	21 (28,8 %)
	Полость рта	13 (33,3 %)	12 (35,3 %)	25 (34,3 %)
	Ротоглотка	14 (35,9 %)	13 (38,2 %)	27 (36,9 %)

Таблица 2

Характеристика пациентов по статусу ECOG в обеих группах
Characterization of patients by status ECOG in both groups

Группа больных		Группа 1	Группа 2	Итого
Статус ECOG	1 балл	—	—	—
	2 балла	20 (51,3 %)	18 (52,9 %)	38 (52,1 %)
	3 балла	19 (48,7 %)	16 (47,1 %)	35 (47,9 %)

проводилась инфузионная терапия с целью гидратации 0,9 % раствором натрия хлорида и назначались антиэметические и десенсибилизирующие препараты.

У пациентов 1-й группы химиопрепараты вводились внутриартериально в сосуд, имеющий доминантное значение в кровоснабжении целевого региона. При опухолях гортани химиопрепарат вводили в проксимальный сегмент верхней щитовидной артерии на стороне поражения. Катетер JR 4F при этом устанавливали перед устьем верхней гортанной артерии. При опухолях ротоглотки всегда выполняли химиоинфузию в лицевую артерию, и в зависимости от расположения опухоли и вовлеченных лимфатических узлов дополняли инфузией в верхнюю щитовидную артерию или язычную артерию. При вовлечении корня языка одну треть от расчетной дозы вводили в язычную артерию и две трети дозы — в лицевую артерию. При поражении небной дужки катетер устанавливали в лицевой артерии под устьем восходящей небной артерии, или непосредственно в этой ветви. Цисплатин вводился внутриартериально в дозе 60–75 мг/м² в один день, а 5-фторурацил вводился внутриартериально 750 мг/м² в один день и далее 500 мг/м² внутривенно в один день. Общая продолжительность пребывания пациента, получающего внутриартериальную химиотерапию, в стационаре не превышала 2 сут.

Во 2-й (контрольной) группе препараты вводились внутривенно: цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и 5-фторурацил 1000 мг/м² в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й дни. Продолжительность пребывания пациентов в стационаре составляла 5 сут.

Результаты и обсуждение

Селективные внутриартериальные вмешательства удалось выполнить у всех пациентов 1-й группы независимо от возраста, пола, наличия сопутствующей патологии и общего статуса ECOG. Технический успех составил 100 %. Оснований для прекращения вмешательства не возникло ни в одном случае. Все пациенты хорошо перенесли эндоваскулярные вмешательства. Из субъективных ощущений все пациенты отмечали небольшое першение в горле и ощущение тепла в той области, куда вводился препарат. Поскольку цисплатин вводился в перемежающемся режиме, во время его введения возникали описанные ощущения, хотя возникновение их можно было отнести только к некоторым временным интервалам.

Это связано как с непосредственным химическим раздражением нервов, так и с вымыванием форменных элементов крови из тканей, соответственно — с возникновением транзиторной гипоксии. В паузах

между введением препарата кровотоком в регионе полностью восстанавливался, но запущенные гипоксией процессы переходили в другую фазу, обусловленную реперфузией. Вероятно, этот механизм способствует усилению проникновения цисплатина в ткани и в окружение опухоли. Данные процессы были хорошо изучены применительно к ранним реперфузионным поражениям миокарда [28]. Использование этих процессов при лечении злокачественных опухолей головы и шеи является более безопасным, поскольку существующая обширная сеть коллатералей в системе наружной сонной артерии никогда не позволит реализоваться некротическим изменениям при перемежающимся гипоксическом перфузионном режиме продолжительностью 30–45 мин. Принципиально важным при этом является условие суперселективной установки катетера в ветви наружной сонной артерии.

Пациенты 1-й группы получили от 1 до 15 курсов внутриартериальной локорегионарной терапии. У одного пациента в 1-й группе не было получено непосредственного эффекта от химиотерапии и он умер в срок до 1 мес наблюдения. Остальные пациенты 1-й группы получили несколько курсов химиотерапии. Общее число внутриартериальных селективных химиоинфузий составило 153 процедуры. В среднем в 1-й группе было проведено по 4 курса химиотерапии в расчете на одного пациента.

Пациенты из 2-й группы получили от 2 до 6 курсов системной внутривенной химиотерапии. Всего было проведен 81 курс химиотерапии. В среднем во 2-й группе было проведено по 2 курса химиотерапии в расчете на одного пациента.

Таким образом, пациенты в 1-й группе получили вдвое большее число циклов химиотерапии, чем пациенты 2-й группы.

Частота развития нежелательных явлений, обусловленных химиотерапией (гематологической токсичности и нефротоксичности), в обеих группах была сопоставимой:

- нежелательные явления I–II ст. в 1-й группе составили 71,8 % ($n = 28$) и 61,8 % ($n = 21$) во 2-й группе соответственно ($p = 0,92$);
- нежелательные явления III ст. составили 28,2 % ($n = 11$) в 1-й группе и 32,4 % ($n = 11$) во 2-й группе соответственно ($p = 0,81$);
- нежелательные явления IV ст. в 1-й группе не наблюдались, а во 2-й группе составили 5,9 % ($n = 2$) соответственно.

Различия по частоте развития нежелательных явлений в обеих группах были статистически недостоверными. Таким образом, можно утверждать, что при относительно быстром локальном внутриартериальном введении более концентрированного раствора цисплатина и при его меньшей общей суммарной дозе токсические реакции незначительны и не превышают таковых как при обычной системной химиотерапии с вдвое большими общими дозами.

Несмотря на то, что исходная цель лечения была паллиативной, у некоторых пациентов удалось получить объективный ответ. Частота объективных ответов, равная сумме полного и частичного ответов, составила 30,8 % ($n = 12$) в 1-й группе и 11,8 % ($n = 4$) во 2-й группе соответственно ($p = 0,04$). Следует отметить, что полный ответ наблюдали только в 1-й группе в 5,1 % случаев у незначительно числа пациентов ($n = 2$) и ни у одного из пациентов 2-й группы.

Стабилизация была отмечена в 59 % ($n = 23$) в 1-й группе и 52,9 % ($n = 18$) во 2-й группе соответственно ($p = 0,93$).

Частота прогрессирования составила 10,3 % ($n = 4$) и 35,3 % ($n = 12$) в 1-й и 2-й группе соответственно ($p = 0,01$).

Поскольку стабилизация при паллиативном лечении быстро растущих злокачественных опухолей головы и шеи может рассматриваться как положительный результат, представляет интерес сравнение суммы частот объективных ответов и частоты стабилизации по группам. Частота

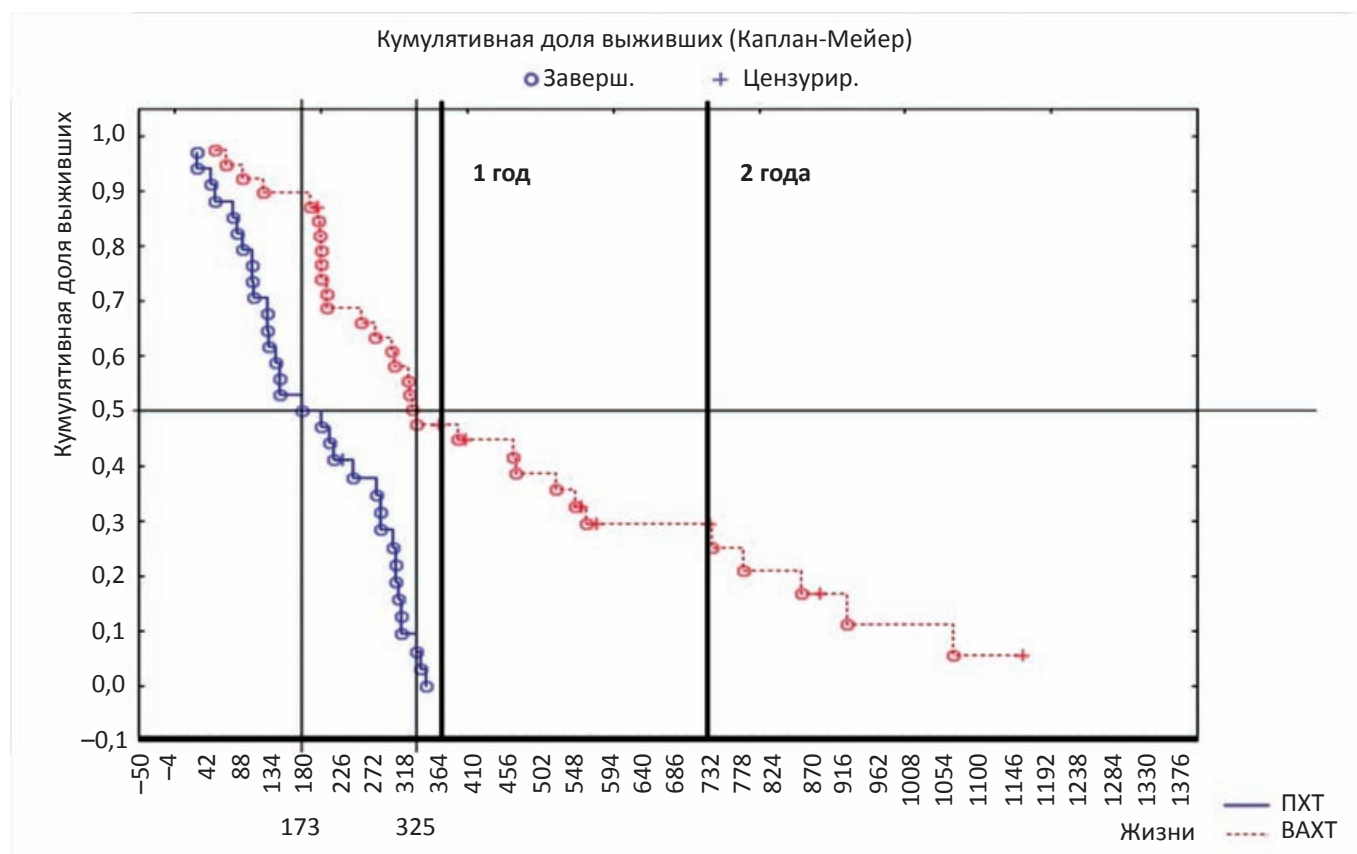


Рис. 1. Кумулятивные кривые выживаемости пациентов обеих групп

Fig. 1. Cumulative survival curves for both groups of patients

положительных эффектов паллиативного лечения в 1-й группе составила 89,7 % ($n = 35$), а во 2-й группе — 64,7 % ($n = 22$) соответственно ($p = 0,01$).

Субъективно 94,9 % ($n = 37$) пациентов 1-й группы отмечали улучшение общего самочувствия после второго цикла химиоинфузии. Во 2-й группе 73,5 % ($n = 25$) пациентов отмечали улучшение самочувствия. Улучшение самочувствия характеризовалось уменьшением или ослаблением болей, снижением числа приема анальгетиков или отказа от них, уменьшением тягостного гнилостного запаха изо рта.

Таким образом, использование менее агрессивной, но хорошо переносимой пациентами индивидуализированной внутриар-

териальной локорегионарной химиоинфузии с вдвое меньшими дозами препаратов обеспечило повышение эффективности лечения на 25 % и снижение в три раза частоты прогрессирования.

Медиана выживаемости пациентов 1-й группы составила 325 сут, что почти в 2 раза выше, чем во 2-й группе — 173 сут соответственно. Полугодовая выживаемость в группах 1 и 2 составили 89,7 % ($n = 35$) и 52,9 % ($n = 18$) соответственно. Во 2-й группе ни один пациент не пережил 1 год (рис. 1).

Общая годовичная выживаемость в 1-й группе составила 46,2 % ($n = 18$), двухлетняя выживаемость — 25,6 % ($n = 10$) и трехлетняя выживаемость — 5,1 % ($n = 2$).

Следует отметить, что к окончанию исследования один пациент из 1-й группы, у которого был получен полный ответ, регулярно на протяжении пяти лет наблюдался у онколога. Отмечена полная ремиссия, отсутствие признаков опухолевого роста, подтвержденное при ПЭТ/КТ. Данный случай был нами детально описан [29]. Приведенные выше данные убедительно показывают, что не только путь введения химиопрепарата, но и особенности методики и техники проведения внутриартериальной химиотерапии являются факторами, определяющими лечебный эффект.

Заключение

Таким образом, предложенная нами персонифицированная методика внутриартериальной селективной объемно-контролируемой транзитивно-гипоксической химиоинфузии может быть методом выбора при лечении рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи после завершённой лучевой терапии. Она является высокоэффективной, относительно безопасной и хорошо переносимой лечебной опцией, позволяющей повысить качество жизни и продолжительность жизни пациентов. Данная технология открывает новые перспективы в изучении механизмов доставки химиопрепарата к опухолям.

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. М. 2019; 236 с. [Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow. 2017. 236 p. (In Russ.)].
2. Wang CJ, Knecht R. Current concepts of organ preservation in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(4):481-7. DOI: 10.1007/s00405-010-1407-8. PMID: 21107854.
3. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* 2000;355(9208):949-55. PMID: 10768432.
4. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, et al. MARCH Collaborative Group. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1221-37. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
5. Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):19-22. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.911.
6. Achim V, Bolognone RK, Palmer AD, Graville DJ, Light TJ, et al. Long-term Functional and Quality-of-Life Outcomes after Transoral Robotic Surgery in Patients with Oropharyngeal Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144(1):18-27. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.1790.
7. Green BH, Griffiths EC. Hospital admission and community treatment of mental disorders in England from 1998 to 2012. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36:442-8. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.02.006.
8. Anguiano L, Mayer DK, Piven ML, Rosenstein D. A literature review of suicide in cancer patients. *Cancer Nurs.* 2012;35:E14-E26. DOI: 10.1097/NCC.0b013e31822fc76c.
9. Aigner KR, Selak E, Aigner K. Short-term intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancer patients maintaining quality of life. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(1):261-8. DOI: 10.1007/s00432-018-2784-4.
10. Tham T, White TG, Chakraborty S, et al. Intra-arterial cetuximab for the treatment of recurrent unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(4):293-301. PMID: 27849340.
11. Dupont B, Mariotte D, Moldovan C, et al. Case report about fatal or near-fatal hypersensitivity reactions to cetuximab: anticetuximab IgE as a valuable screening test. *Clin Med Insights: Oncol.* 2014;8:91-4. DOI: 10.4137/CMO.S13897. PMID: 25089092.
12. Bardash Y, Tham T, Olson C, Khaymovich J, Costantino P. Anaphylactoid hypersensitivity reaction from intra-arterial cetuximab: Clinical considerations and management. *SAGE Open Medical Case Reports.* 2019;7:1-4. DOI: 10.1177/2050313X18823447.
13. Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, et al. Adjuvant chemotherapy with high dose bolus

- cis-diamminedichloroplatinum II (CDD) and 120 hour infusion of 5-fluorouracil (5-FU) in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Proc ASCO. 1982;1:195. DOI: 10.1002/1097-0142(19830415)51:8<1353::aid-cncr2820510805>3.0.co;2-i. PMID: 6681726.
14. Гаспарян СА, Островерхов ГЕ, Трапезников НН. Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина. 1970, С. 124–126. [Gasparjan SA, Ostroverhov GE, Trapeznikov NN. Regional long-term intra-arterial chemotherapy for malignant tumors. Moscow. 1970:124-6. (In Russ.)].
 15. Пачес АИ, Огольцова ЕС, Поляков БИ. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей головы и шеи. М.: Медицина. 1974. 216. [Paches AI, Ogolcova ES, Poljakov BI. Regional intra-arterial chemotherapy for malignant tumors of the head and neck. Moscow. 1974. 216. (In Russ.)].
 16. Richard JM, Kramara A, Molinarib R, et al. Randomised EORTC Head and Neck Cooperative Group trial of preoperative intra-arterial chemotherapy in oral cavity and oropharynx carcinoma. Eur J Cancer. 1991;27(7):821-7. DOI: 10.1016/0277-5379(91)90125-w.
 17. Dedrick RL. Arterial drug infusion: pharmacokinetic problems and pitfalls. J Natl Cancer Inst. 1988 Mar 16;80(2):84-9. DOI: 10.1093/jnci/80.2.84.
 18. Robbins KT, Homma A. Intra-Arterial Chemotherapy for Head and Neck Cancer: Experiences from Three Continents. Surg Oncol Clin N Am. 2008;(17):919-33. DOI: 10.1016/j.soc.2008.04.015.
 19. Aigner KR, Stephens FO (eds.). Induction Chemotherapy. Berlin: Springer Press. 2016. 506.
 20. Andrews PA, Jones JA, Varki NM, et al. Rapid emergence of acquired cis-diamminedichloroplatinum (II) resistance in an *in vivo* model of human ovarian carcinoma. Cancer Commun. 1990;2:93-100. DOI: 10.3727/095535490820874641.
 21. Robbins KT, Storniolo AM, Hryniuk WM, et al. "Decadose" effects of cisplatin on squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. II. Clinical studies. Laryngoscope. 1996;106:37-42. DOI: 10.1097/00005537-199601000-00008.
 22. Howell SB, Taetle R. Effect of sodium thiosulfate on cis-dichlorodiammineplatinum(II) toxicity and antitumor activity in L1210 leukemia. Cancer Treat Rep. 1980;64:611-6.
 23. Lee WT, de Bree R, Ross GL. RADPLAT: An alternative to Surgery? The Oncologist. 2006;11(5):469-80. PMID: 7191778.
 24. Corry J, Peters LJ, Rischin D. Optimising the therapeutic ratio in head and neck cancer. Lancet Oncol. 2010;11(3):287-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70384-5.
 25. Teymoortash A, Bien S, Dalchow C, Sesterhenn A, Lippert BM, Werner JA. Selective high-dose intra-arterial cisplatin as palliative treatment for incurable head and neck cancer. Onkologie. 2004;27(6):547-51. DOI: 10.1159/000081336.
 26. Rohde S, Kovács AF, Turowski B, Yan B, Zanella F, Berkefeld J. Intra-arterial high-dose chemotherapy with cisplatin as part of a palliative treatment concept in oral cancer. J AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(7):1804-9. PMID: 16091533.
 27. Патент 2612095 РФ. Способ индивидуальной внутриартериальной инфузии химиопрепарата при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Ольшанский МС, Стикина СА, Знаткова НА, Петров БВ. Оpubл. 02.03.2017. Бюлл. изобр. № 7. [Olshanskij MS, Stikina SA, Znatkova NA, Petrov BV. Method of individual intra-arterial infusion of a chemotherapy drug in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Patent RF, no. 2612095. 2017. (In Russ.)].
 28. Шляхто ЕВ, Нифонтов ЕМ, Галагудза ММ. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии. Креативная кардиология. 2007;1(2):75-101. [Shljahto EV, Nifontov EM, Galagudza MM. Limiting ischemic and reperfusion damage to the myocardium using pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. Creative Cardiology 2007;1(2):75-101. (In Russ.)].
 29. Мошуров ИП, Редькин АН, Знаткова НА и др. Продолжительная полная ремиссия после селективной внутриартериальной химиотерапии рецидива местнораспространенного рака слизистой полости рта. Практическая онкология. 2019;4(20):336-42. [Moshurov IP, Redkin AN, Znatkova NA, et al. Long-lasting full remission after selective intra-arterial chemotherapy for recurrence of locally advanced oral mucosa carcinoma. Practical Oncology. 2019;4(20):336-42. (In Russ.)]. DOI: 10.31917/2004336.

Вклад авторов

Ольшанский М.С. — разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Знаткова Н.А. — получение данных для анализа.

Шкляров А.Ю. — разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных; написание текста рукописи.

Стикина С.А. — обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Сухочев Е.Н. — получение данных для анализа.

Здобников В.Б. — получение данных для анализа.

Петров Б.В. — получение данных для анализа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах

Шкляров Александр Юрьевич — врач-онколог (аспирант). SPIN-код: 4168-9266, AuthorID: 885644

Ольшанский Михаил Сергеевич — д.м.н., проф., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ ВО «ВОКОД». AuthorID: 400244

Знаткова Наталья Анатольевна — к.м.н., зам. главного врача по радиологической и химиотерапевтической помощи БУЗ ВО «ВОКОД». AuthorID: 327595

Стикина Светлана Александровна — к.м.н., врач-радиолог, радиологическое отделение №1 БУЗ ВО «ВОКОД». SPIN-код: 7015-8890, AuthorID: 785943

Сухочев Евгений Николаевич — врач-онколог, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ ВО «ВОКОД».

Здобников Вадим Брониславович — врач-онколог, онкологическое отделение №7 БУЗ ВО «ВОКОД».

Петров Борис Викторович — д.м.н., доцент, врач-онколог, онкологическое отделение №6 БУЗ ВО «ВОКОД». SPIN-код: 9835-8182, AuthorID: 407284.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Selective Intra-Arterial Chemoinfusion with Palliative Purpose in Patients with Relapses of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck after Completed Chemoradiotherapy

M.S. Olshansky, N.A. Znatkova, A.Yu. Shklyarov, S.A. Stikina, E.N. Suhochev, V.B. Zdobnikov, B.V. Petrov

Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary;
4, Vaytsekhovskiy st., Voronezh, Russia 394036

Abstract

Introduction: The squamous cell carcinoma of the head and neck treatment remains an urgent and still unresolved problem of modern oncology. We have developed an original method of individualized volume-controlled transient hypoxic selective intra-arterial chemo-infusion which was compared with standard intravenous chemotherapy according to the PF scheme for the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.

Material and methods: Consecutively 73 patients with the ECOG ≥ 2 status and relapses of squamous cell carcinoma of the head and neck after previous completed chemo-radiotherapy up to total dose 68–70 Gy were included in this study. In the first group consecutively 39 patients were treated by the original technique of selective intra-arterial chemoinfusion. In the second group (control group) the 34 patients were treated by standard chemotherapy by PF scheme with intravenous administration.

Results and discussion: The technical success of selective intra-arterial interventions in all patients in group 1 was 100 %. There were no differences in the frequency and severity of adverse reactions due to chemotherapy in both groups. The frequency of objective responses was 30.8 % in group 1 and 11.8 % in group 2, respectively ($p < 0.01$). Stabilization was observed in 59 % in group 1 and 52.9 % in group 2, respectively ($p > 0.05$). The rate of progression was 10.3 % and 35.3 % in group 1 and group 2, respectively ($p < 0.01$). The median survival rate of group 1 patients was 325 days, which is almost 2 times higher than in group 2 which made up 173 days.

Conclusion: The original technique of intra-arterial selective volume-controlled transient hypoxic chemoinfusion may be the method of choice for the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck after completed radiation therapy in weakened patients.

Key words: *squamous cell carcinoma, head and neck, relapse after chemoradiotherapy, selective intra-arterial chemotherapy, individualized transient hypoxic infusion*

For citation: Olshansky MS, Znatkova NA, Shklyarov AYu, Stikina SA, Suhochev EN, Zdobnikov VB, Petrov BV. Selective Intra-Arterial Chemoinfusion with Palliative Purpose in Patients with Relapses of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck after Completed Chemoradiotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):51-62. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-51-62

Information about the authors:

Olshansky M.S., <https://orcid.org/0000-0001-8920-0647>

Shklyarov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2931-7821>

Petrov B.V., <https://orcid.org/0000-0002-3099-5286>