

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023
УДК: 617.51/.53-006-08:615.28

Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer

D.Yu. Azovskaya, D.E. Kulbakin, E.L. Choynzonov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
Contacts: Azovskaya Daria Yurievna – e-mail: daria.eg.daria@gmail.com

Возможности интраартериальной химиотерапии в лечении больных опухолями головы и шеи

Д.Ю. Азовская, Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзон

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия
Контакты: Азовская Дария Юрьевна – e-mail: daria.eg.daria@gmail.com

癌症头颈部动脉内化疗

D.Yu. Azovskaya, D.E. Kulbakin, E.L. Choynzonov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
通讯作者: Azovskaya Daria Yurievna – e-mail: daria.eg.daria@gmail.com

Doi: 10.25792/HN.2023.11.3.61–67

Purpose. To evaluate the effectiveness of intra-arterial chemotherapy alone and as part of combined treatment in head and neck squamous cell carcinoma, as well as to search for new promising directions in this area.

Material and methods. The analysis of available literature sources was performed using the Medline, Pubmed, Elibrary, and other databases. The authors found 97 studies, and 31 of them were used to write the literature review.

Results. Research is ongoing to optimize and improve the efficacy of the existing, generally recognized methods of treating patients with head and neck tumors. In this aspect, the developed method of intra-arterial chemotherapy (IACT) using high doses of cisplatin with concurrent neutralization (simultaneous intravenous bolus administration) with sodium thiosulfate and radiation therapy (RADPLAT) deserves attention. Three types of access to the arteries are used for conducting IACT in patients with head and neck cancer. IACT has improved oncological results in patients with locally advanced tumors and allowed to achieve the overall and recurrence-free survival of up to 90.0% and 83.3%, respectively. However, this method leads to specific complications in some cases (up to 3.5%): transient ischemic attack, soft tissue necrosis, peripheral neuropathy. Careful patient selection and correct IACT implementation can minimize complication rates.

Conclusion. IACT increases the effectiveness of the combined treatment of patients with head and neck tumors, and represents a promising direction in the field of personalized approach to chemotherapy.

Key words: intra-arterial chemotherapy, head and neck cancer, quality of life, regional chemotherapy

Conflicts of interest. The author have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Azovskaya D.Yu., Kulbakin D.E., Choynzonov E.L. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(3):61–67

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Цель исследования: оценка эффективности применения интраартериальной химиотерапии (ИАХТ) в составе самостоятельного и комбинированного метода лечения плоскоклеточного рака головы и шеи, а также поиск новых перспективных направлений в данной области.

Материал и методы. Проведен анализ доступных источников литературы, опубликованных в базах данных Medline, Pubmed, Elibrary и др. Из 97 найденных исследований 31 было использовано для написания литературного обзора.

Результаты. Наряду с существующими общепризнанными методами лечения больных опухолями головы и шеи продолжают исследования по их оптимизации и повышению эффективности. В этом аспекте можно выделить методику ИАХТ с использованием высоких доз цисплатина с последующей нейтра-

лизацией (одновременное внутривенное болюсное введение) тиосульфатом натрия и лучевой терапии (RADPLAT). При проведении ИАХТ у больных опухолями головы и шеи существует 3 доступа к артериям. ИАХТ позволила улучшить онкологические результаты у больных местно-распространенными стадиями с достижением общей и безрецидивной выживаемости до 90,0 и 83,3% соответственно. Однако данный метод в ряде случаев (до 3,5%) приводит к развитию специфических осложнений: транзиторные ишемические атаки, некроз мягких тканей, периферическая невропатия. Но при тщательном отборе больных и корректном выполнении ИАХТ возможно снизить число подобных осложнений до минимума.

Заключение. ИАХТ повышает эффективность проводимого комбинированного лечения больных опухолями головы и шеи и является перспективным направлением в области персонализированного подхода к применению химиотерапии.

Ключевые слова: интраартериальная химиотерапия, опухоли головы и шеи, качество жизни, регионарная химиотерапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Азовская Д.Ю., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л. Возможности интраартериальной химиотерапии в лечении больных опухолями головы и шеи. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(3):61–67

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

目的：评估单独动脉内化疗和联合治疗头颈部鳞状细胞癌的有效性，并在这一领域寻找新的有前景的方向。

材料和方法：使用Medline、Pubmed、Elibrary和其他数据库对可用文献来源进行分析。作者发现了97项研究，其中31项用于撰写系统综述。

结果：目前正在进行研究，以优化和提高现有的、公认的治疗头颈部肿瘤患者的方法。在这方面，使用高剂量顺铂的动脉内化疗（IACT）与硫代硫酸钠同时中和（同时静脉推注给药）和放射治疗（RADPLAT）的方法值得关注。三种类型的动脉通路用于对癌症头颈部患者进行IACT。IACT改善了局部晚期肿瘤患者的肿瘤学结果，使其总体生存率和无复发生存率分别高达90.0%和83.3%。然而，这种方法在某些情况下会导致特定的并发症（高达3.5%）：短暂性脑缺血发作、软组织坏死、周围神经病变。仔细选择患者并正确实施IACT可以最大限度地降低并发症发生率。

结论：IACT提高了头颈部肿瘤患者联合治疗的有效性，并代表了个性化化疗领域的一个有希望的方向。

关键词：动脉内化疗、头颈癌症、生活质量、区域化疗

利益冲突：提交人没有利益冲突需要声明。

基金：这项研究没有资金。

引用：Azovskaya D.Yu., Kulbakin D.E., Choyznov E.L. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(3):61–67

作者负责所提供数据的独创性，并有可能出版说明性材料——表格、图纸、患者照片。

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи занимает лидирующие позиции (6-е место) среди всех злокачественных опухолей в мире. В России в 2021 г. впервые выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований, среди которых 1472 случая рака губы, 3376 – полости рта, 1194 – глотки, 2630 – гортани [1]. Полость рта является одной из наиболее частых локализаций плоскоклеточного рака головы и шеи с достаточно высоким уровнем заболеваемости и смертности [2]. Доказана роль табакокурения, избыточного потребления алкоголя и инфицирование вирусом папилломы человека в качестве этиологических факторов развития рака полости рта. Обнаружена причинно-следственная связь развития опухолевого процесса в полости

рта с хроническими травмами слизистой оболочки, связанными с зубными протезами, острыми зубами, недостаточной гигиеной полости рта [3].

В настоящее время продолжается поиск наиболее эффективного метода лечения злокачественных новообразований области головы и шеи. В историческом аспекте можно проследить эволюцию лечебных подходов и методов, которые претерпевали постоянные изменения с целью достижения наибольшей эффективности. Так, в 1930-х гг. превалировал способ ортовольтной рентгенотерапии по методу фракционирования Анри Кутара, что позволяло достигать излечения в 25% случаев среди больных злокачественными новообразованиями глотки и гортани. В 1940-х гг. Хейс Мартин улучшил онкологические результаты лечения больных данной группы путем разработки и внедрения

хирургического метода, заключающегося в широкой резекцией первичной опухоли с иссечением клетчатки шеи, что обеспечивало лучший локорегиональный контроль. В то время преобладала философия «одна операция подходит всем», а функциональная и косметическая инвалидность была обычным компромиссом в достижении лучших показателей выживаемости. В 1950-х гг. усовершенствование оборудования для лучевой терапии (ЛТ) позволило Мак Комбу и Флетчеру представить концепцию комбинированной терапии, состоящей из ЛТ и хирургического метода, что значительно улучшило результаты лечения. Широкое внедрение новых хирургических подходов с одномоментным устранением протяженных дефектов головы и шеи с помощью кожных лоскутов началось в 1960-е гг. Позже, в 1970-х гг. была разработана концепция адьювантной химиотерапии (ХТ), которая использовалась для лечения «потенциально излечимого» рака головы и шеи [4, 5]. Внутриартериальная химиолучевая терапия в сочетании с хирургическим методом лечения при местнораспространенном раке верхней челюсти была разработана в Японии в 1960-х гг. В 1970 г. Сато и соавт. опубликовали первые данные о комбинированном методе лечения, включающем хирургический этап, ЛТ и регионарную ХТ через поверхностную височную артерию при раке околоносовых пазух. В 1990-х гг. Роббинс и соавт. предложили новую схему «органосохраняющего лечения» распространенного рака головы и шеи, состоящего из еженедельного регионарного (близкого к опухоли) интраартериального введения высоких доз цисплатина с последующей нейтрализацией (одновременное внутривенное болюсное введение) тиосульфатом натрия и ЛТ (RADPLAT) [6–8].

Первоначально применение внутриартериальной ХТ не показало своей эффективности по сравнению со стандартными методами лекарственной терапии (системная ХТ через внутривенный доступ) [10, 11, 13, 22]. Кроме того, осложнения, связанные с установлением и поддержанием артериального доступа, ослабили энтузиазм онкологов по поводу применения этого подхода. Последующее развитие сосудистой радиологии, внедрение новых аппаратов рентгеноскопии и ангиографических катетеров позволили безопасно выполнять селективную внутриартериальную ХТ. К этому следует добавить и внедрение в клиническую практику современных химиопрепаратов.

Таким образом, интраартериальная химиотерапия (ИАХТ) в своей основе имеет ряд преимуществ, связанных с повышенной концентрацией химиотерапевтического агента непосредственно в опухоли, постоянным непрерывным воздействием препарата на клетки опухоли, снижением уровня системной токсичности [5, 9]. Однако существует ряд нерешенных аспектов, препятствующих широкому внедрению ИАХТ в клиническую практику: отсутствие стандартного подхода к доступу к артериальному руслу, выбор оптимального режима ХТ, отсутствие комбинированных подходов к лечению опухолей головы и шеи с применением ИАХТ [9–10].

Варианты артериального доступа при ИАХТ

На сегодняшний день разработано 3 доступа к артериям, позволяющих осуществить проведение ИАХТ. Один из них предполагает катетеризацию поверхностной височной артерии и ретроградный способ «доставки» химиотерапевтического агента, второй подразумевает катетеризацию бедренной артерии по методике Сельдингера, что позволяет вводить катетер в несколько артерий, третий вариант – катетеризация правой лучевой артерии [6, 10–14].

Первый метод является технически более простым и, что важно, редко приводит к нарушению мозгового кровообращения [11]. Однако ряд авторов отмечают осложнения в виде обтурации просвета сосуда, инфекционных васкулитов и дислокации катетера. Кроме того, метод неэффективен при наличии мультицентрического кровоснабжения опухоли и, следовательно, доступ через поверхностную височную артерию показан в случаях, когда опухолевый очаг кровоснабжается преимущественно одной артерией (например, при раке языка или верхнечелюстной пазухи) [9, 11]. С. Минамияма и соавт. (2017) предложили усовершенствовать метод ретроградной ИАХТ посредством введения нескольких катетеров. Первым этапом проводилась 3D компьютерная томографическая ангиография (3D-СТА) сонных артерий для выявления основной артерии, питающей опухоль. Если опухоль языка распространялась на дно полости рта и глубокие мышцы языка, то в этом случае использовали два катетера: в язычную (ЯА) и лицевую (ЛА) артерии. Если же опухоль распространялась на контралатеральную сторону через срединную линию, то устанавливался еще один катетер в контралатеральную сторону ЯА и/или ЛА [12]. Катетеризация ЯА или ЛА проводилась через поверхностную височную артерию (ПВА) по методике, описанной I. Tohrai и N. Fuwa, [15, 16]. Также известен артериальный доступ через затылочную артерию [17–18]. Группой ученых во главе с М. Nomura предложено использование оригинального микрокатетера с дистанционно управляемым гибким наконечником для системы наружной сонной артерии с целью более селективного артериального доступа и доставки химиотерапевтических препаратов к опухоли, что позволили повысить селективность внутриартериальной доставки химиопрепарата до 97,1% (при использовании стандартного катетера – 88,6%) [13].

Другим направлением в ИАХТ является доступ через бедренную артерию по методу Сельдингера. С этой целью проводится катетеризация бедренной артерии, как правило 4 Fr катетером, содержащим коаксиальный микрокатетер. Проводится визуализация сосуда, питающего опухоль, с помощью рентгеноскопии и контрастного вещества, после чего начинается введение химиотерапевтического агента [19]. Однако подобный метод сопряжен с более высоким риском сосудистых осложнений (около 3%) и частым нарушением внутримозгового кровообращения из-за воздействия на рефлексогенные зоны общих сонных артерий [9, 13]. В остальном обозначенный метод (по доставке химиотерапевтического препарата к опухоли) не уступает ретроградной ИАХТ.

Альтернативой вышеуказанных методов является интраартериальный доступ путем катетеризации лучевой артерии из-за меньшего числа осложнений (как местных осложнений в области пункции, так и более серьезных, связанных с нарушением мозгового кровообращения), сокращения продолжительности пребывания в стационаре, снижения затрат на госпитализацию и более короткого периода восстановления пациентов после лечения [20, 21]. Группа ученых во главе с К. Масуда использовали трансрадиальный доступ с целью проведения селективной ИАХТ у первичных больших раком полости рта T3–4 N0–3 M0–1 стадии, признанных неоперабельными. Возраст пациентов варьировался от 51 до 91 года. Все пациенты не имели соматических противопоказаний со стороны крови, печени, легких или сердца. Катетеризация выполнялась преимущественно через правую лучевую артерию с помощью катетера Симмонса 4 Fr (Gadelius Medical Co., Токио, Япония) [20]. Если возникали трудности с введением катетера Симмонса в сонную

артерию, катетеризацию проводили через бедренную артерию с использованием катетера 4 Fr JB2 (Gadelius Medical Co., Токио, Япония). Затем микрокатетер 2,8 Fr (Carry HF; UTM Co., LTD, Айти, Япония) вводили в наружную сонную артерию. Для четкой визуализации русла, кровоснабжающего опухоль, использовали 1,5 Fr микрокатетер (Carry Leon; UTM Co., LTD, Айти, Япония), который вводили через микрокатетер 2,8 Fr, и выполняли ангиографию. С целью минимального повреждения окружающих опухоль тканей и усиления селективного воздействия на опухолевый очаг выполнялась эмболизация рядом расположенных ветвей при помощи спиралей. Благодаря указанному подходу, ученые добились полного ответа от первичного очага у 100% пациентов (n=15) [14].

Схемы ИАХТ

Исходя из анализа мировой литературы в заданной области, чаще всего при ИАХТ используется схема RADPLAT, разработанная еще в 1990-х гг. Роббинсоном и соавт. Данная схема заключается в еженедельном интраартериальном введении высоких доз цисплатина (максимально переносимая доза составляла 150 мг/м² в неделю, 4 введения) с последующей нейтрализацией (одновременное внутривенное болюсное введение) тиосульфата натрия (9 г/м² в течение 30 минут, затем 12 г/м² в течение 2 часов) и параллельном проведении ЛТ [6]. Взгляд современных исследователей был направлен на вариацию дозы цисплатина и частоту его введения [10, 11, 13, 22]. Однако несмотря на двукратное увеличение общей дозы цисплатина, ИАХТ не улучшала онкологических результатов по сравнению с внутривенным режимом введения. По результатам проведенных исследований можно отметить, что выживаемость больных улучшается недостоверно, однако увеличиваются токсические эффекты, связанные с использованием высоких доз цисплатина. Другим ограничивающим фактором является высокая стоимость и технические сложности при проведении интраартериальной ХТ по сравнению с внутривенным введением препарата [7, 10, 11, 13, 22].

Учитывая опыт применения цисплатина, в ряде случаев в качестве химиотерапевтического агента у пациентов с орофарингеальным плоскоклеточным раком I–IV стадий использовался карбоплатин путем однократной непрерывной 24-часовой инфузии через микрокатетер в суммарной дозе 300–1300 мг/сут (AUC=5). Одновременно проводилась дистанционная ЛТ в суммарной дозе до 70 Гр. Частота непосредственного ответа (частичная или полная регрессия опухоли) на проводимую таким образом химиолучевую терапию составила 81,5%. У 5 из 31 пациента встречались гематологические осложнения в виде нейтропении и тромбоцитопении различной степени тяжести [9]. Известен опыт комбинированного лечения орофарингеального рака II–IV стадий (T1–4N0–3M0) с применением индукционного режима ИАХТ трансфеморальным доступом высокими дозами карбоплатина (3 цикла с 2-недельными интервалами 300–350 мг/м² за цикл), вводимого в течение 10–15 минут. После завершения ХТ проводилась оценка эффекта с последующим решением вопроса о дальнейшей тактике лечения. ЛТ (до 65 Гр) проводили у пациентов с полным или частичным ответом, с клиническим и рентгенологическим эффектом более 50%, либо у нерезектабельных больных в качестве паллиативного лечения. Пациентам с эффектом менее 50% проводилось хирургическое лечение [23]. Считается, что карбоплатин оказывает меньшее влияние на желудочно-кишечный тракт, почки и обладает повышен-

ным потенциалом противоопухолевого эффекта в сочетании с ЛТ. Так или иначе, общая и безрецидивная выживаемость существенно не отличалась от системного метода введения химиопрепарата [9, 23].

Учитывая достигнутые результаты, можно отметить, что ХТ в монорежиме не продемонстрировала высокой эффективности, вследствие чего взгляд ученых был направлен на использование комбинаций химиопрепаратов для интраартериального введения. Так, в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина при проведении индукционной интраартериальной полихимиотерапии трансфеморальным доступом в рамках комплексного и комбинированного лечения у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта (T2–4 N0–2c M0, Ст. II–IV) частота объективного ответа в отношении первичного опухолевого очага полости рта составила 100%, а частота полной регрессии опухолевого очага – 82,8%. На 1-м этапе лечения проводилась индукционная регионарная интраартериальная ХТ по схеме DCF: в 1-й день – интраартериальное введение цисплатина и доцетаксела в дозе 60 мг/м², далее, со 2-го по 5-й дни – системная инфузия 5-фторурацила в дозе 1000 мг/м² в сутки. Интервал между курсами составлял 21 день. Проводилось минимум 2 курса полихимиотерапии. В тех случаях, когда опухоль имела 2–3 и более артериальных источников кровоснабжения, число курсов лечения увеличивалось до 3–4 [24, 25]. Также была продемонстрирована эффективность подобной схемы комбинированного лечения в отношении рака слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух [26].

Подобная схема комбинированного лечения с использованием адьювантной ИАХТ использовалась в лечении больных местнораспространенным (T2–4N0) плоскоклеточным раком языка. Пациентам проводилась ЛТ в СОД 50–70 Гр (25–35 фракций) на фоне ИАХТ по схеме: цисплатин – 5 мг/м² в сутки, суммарная доза – 125–175 мг/м² (средняя доза 150 мг/м²); доцетаксел – 10 мг/м² 1 раз в неделю, суммарная доза – 50–70 мг/м² (средняя доза 60 мг/м²); тиосульфат натрия (1 г/м²) вводили внутривенно для обеспечения эффективной нейтрализации после каждого введения химиотерапевтических препаратов. Полный ответ первичного очага был зарегистрирован в 100% случаев (n=42). Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости у больных раком языка T2, T3 и T4a стадий составили 100%, 90,0 и 83,3% соответственно [12].

Осложнения ИАХТ

По мнению ряда авторов, у пациентов, которым проводится ИАХТ, осложнения неврологического характера неизбежны за счет этапа проведения катетера через сонную артерию. Если во время проведения селективной доставки химиопрепарата катетер проходит через бифуркацию общей сонной артерии к наружной сонной артерии, то существует риск тромбообразования в местах усиленного давления катетера на стенку артерии [10, 27]. С другой стороны, следует учитывать и анатомические особенности ряда артерий в области головы и шеи. Так, восходящая глоточная артерия, ветви которой доходят до носоглотки и основания черепа, имеет множество потенциальных внутричерепных анастомозов с внутренней сонной и позвоночной артериями, вследствие чего попадание химиопрепарата в ее русло сопряжено с высоким риском возникновения инсультов. Согласно данным проведенного ретроспективного исследования, повторное введение катетера увеличивало риск неврологических осложнений, что приводило к острому нару-

шению мозгового кровообращения по ишемическому типу до 3,5% [27]. Что касается гематологических осложнений, то нет достоверной разницы в проявлении лейкопении 3–4 степеней, тромбоцитопении и анемии по сравнению с внутривенной ХТ [7]. Также не было значимой разницы в проявлении местных и системных реакций при интраартериальном (RADPLAT) и внутривенном режиме ХТ у пациентов с орофарингеальным раком [27]. Однако существуют исследования, утверждающие обратное, где среди осложнений местного характера при ИАХТ встречались некроз мягких тканей, дерматит, локализованный в области кровоснабжения используемой артерии до 30,8% [10, 12, 24].

Обсуждение

По данным большинства авторов, ИАХТ позволяет улучшить онкологические результаты органосохраняющего лечения у онкологических больных орофарингеальным раком [6, 8, 10, 27, 28]. Однако согласно ряду исследований, эффективность интраартериального способа введения химиотерапевтического агента по сравнению с внутривенным достоверно не отличается, несмотря на увеличение дозы цисплатина [22, 29]. Кроме того, необходимо учитывать местную распространенность опухолевого процесса при отборе больных для проведения ИАХТ. Так, у больных Т4 стадией после адьювантной ИАХТ в большем проценте случаев проводилось хирургическое лечение ввиду невыраженного эффекта, тогда как у больных с Т2–3 стадией было возможным достижение полной регрессии опухоли за счет только химиолучевой терапии [28]. Одним из спорных вопросов использования ИАХТ может стать планирование последующего хирургического лечения реконструктивно-пластическим этапом при помощи свободных лоскутов, что связано с большим риском (по сравнению с системной ХТ) дисциркуляторных осложнений вследствие развивающегося тромбоза артерий [30]. Решением обозначенной проблемы является тщательный выбор реципиентных сосудов шеи в областях, не подвергавшихся воздействию химиотерапевтических препаратов.

Исходя из всего вышесказанного, применение селективной ИАХТ наиболее перспективно при местнораспространенном опухолевом процессе (Т2–Т4), локализуемом на языке, дне полости рта, верхней челюсти, ввиду доступности целевых артерий и магистральном типе кровоснабжения. Режим RADPLAT сопряжен с развитием местных и системных осложнений, обусловленных высокой дозой цисплатина, что является стимулом к дальнейшему поиску эффективных и безопасных режимов ИАХТ.

С другой стороны, современная ХТ опухолей головы и шеи все больше ориентирована на персонализированный подход, с изучением маркеров чувствительности к тому или иному химиотерапевтическому препарату [31, 32]. Так, гиперэкспрессия эпирегулина и амфирегулина является предиктором высокой эффективности цетуксимаба при лечении пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака области головы и шеи [31]. Сообщается о влиянии кишечной микробиоты на противоопухолевые иммунные реакции человека, что в целом может повлиять на эффективность противоопухолевой терапии и особенно на проводимую иммунотерапию ингибиторам PD-L1 рецепторов [32].

На сегодняшний день получены и накоплены новые фундаментальные данные касательно развития и прогрессии опухолевого процесса, что послужило поводом для создания и успешного применения персонализированного подхода к назначению

лекарственного лечения. Однако подобный подход не получил своего развития в области ИАХТ, что, конечно, не может оставаться без внимания. Также накоплен опыт по использованию новых химиотерапевтических и таргетных препаратов в лечении больших опухолями головы и шеи, что, на наш взгляд, может быть экстраполировано и в область ИАХТ. Так, на сегодняшний день нет данных о применении таксанов, ингибиторов EGFR, PD-L1 при интраартериальном введении непосредственно к опухоли.

Заключение

Подводя итог, следует подчеркнуть, что до сих пор одним из стандартных методов лечения больших опухолями головы и шеи является комбинированный подход, где большая роль часто отводится хирургическому этапу, что сопряжено с обширной травматизацией, снижением качества жизни и необходимостью проведения социальной реабилитации пациента. Свое право на существование завоевывает комбинированный метод с использованием ИАХТ на первом этапе. Более выраженная регрессия опухоли, достижение лучшей безрецидивной и общей выживаемости отмечается при проведении ИАХТ у пациентов с плоскоклеточным раком придаточных пазух носа, гортаноглотки и языка. Эффективность персонализированного подхода к выбору лекарственной терапии с учетом молекулярных маркеров до сих пор не проводилась в ИАХТ, что подтверждает перспективность дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshi naseleniyu Rossii v 2021 godu [Condition of the oncology aid to the population of Russia in 2021]. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2022. P. 239 (in Russ.). ISBN 978-5-85502-275-9.
2. Radzhapova M.U., Gulidov I.A., Sevryukov F.E., Mardynsky Yu.S., Panaseykin J.A., Semenov A.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Chemoradiotherapy for oral cancer using hyperfractionated radiation schedule. *Siberian journal of oncology*. 2021;20(2):29-36 (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-29-36>
3. Chaturvedi P., Singhvi H., Malik A., Nair D. Outcome of Head and Neck Squamous Cell Cancers in Low-Resource Settings: Challenges and Opportunities. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2018;51(3):619–29. Doi: 10.1016/j.otc.2018.01.008. [Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501327].
4. Baker S.R., Wheeler R. Intraarterial chemotherapy for head and neck cancer, Part 1: Theoretical considerations and drug delivery systems. *Head Neck Surg.* 1983;6(2):664–82. Doi: 10.1002/hed.2890060208. [PMID: 6358134].
5. Baker S.R., Wheeler R. Intraarterial chemotherapy for head and neck cancer, Part 2: Clinical experience. *Head Neck Surg.* 1984;6(3):751–60. Doi: 10.1002/hed.2890060309. [PMID: 6198307].
6. Kumar P., Robbins K.T. Treatment of advanced head and neck cancer with intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy: the 'RADPLAT' protocol. *Curr. Oncol. Rep.* 2001;3(1):59–65. Doi: 10.1007/s11912-001-0044-1. [PMID: 11123871].
7. Chen W., Wu Q., Mo L., Nassi M. Intra-arterial chemotherapy is not superior to intravenous chemotherapy for malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Neurol.* 2013;70(1–2):124–32. Doi: 10.1159/000346580. [Epub 2013 Jul 17. PMID: 23859844].
8. Ono T., Tanaka N., Tanoue S., et al. Organ preservation following radiation therapy and concurrent intra-arterial low dose cisplatin infusion for advanced

- T2 and T3 laryngeal cancer: Long-term clinical results from a pilot study. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2020;5(1):55–65. Doi: 10.1002/liv.2346. [PMID: 32128431; PMCID: PMC7042651].
9. Tsurumaru D., Kuroiwa T., Yabuuchi H., et al. Efficacy of intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancers using coaxial catheter technique: initial experience. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2007;30(2):207–11. Doi: 10.1007/s00270-005-0272-0. [PMID: 17216381].
 10. Rabbani A., Hinerman R.W., Schmaljuss I.M., et al. Radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin (RADPLAT) for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Am. J. Clin. Oncol.* 2007;30(3):283–6. Doi: 10.1097/01.coc.0000258118.38177.74. [PMID: 17551306].
 11. Homma A., Onimaru R., Matsuura K., et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2016;46(1):4–12. Doi: 10.1093/jcco/hyv151. [Epub 2015 Oct 20. PMID: 26486825].
 12. Minamiyama S., Mitsudo K., Hayashi Y., et al. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for T2–4N0 tongue cancer: control of occult neck metastasis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2017;124(1):16–23. Doi: 10.1016/j.oooo.2017.02.004. [Epub 2017 Feb 21. PMID: 28434836].
 13. Nomura M., Fuwa N., Toyomasu Y., et al. A comparison of two types of microcatheters used for a novel external carotid arterial sheath system for intra-arterial chemotherapy of head and neck cancer. *Jpn. J. Radiol.* 2018;36(10):622–8. Doi: 10.1007/s11604-018-0769-5. [Epub 2018 Aug 18. PMID: 30121891].
 14. Masuda K., Yamazoe S., Baba A., et al. Superselective intra-arterial chemoradiotherapy using altered blood flow compared to conventional systemic chemoradiotherapy for locally advanced oral squamous cell carcinoma: a single-center retrospective study. *Oral Radiol.* 2021;37(4):700–6. Doi: 10.1007/s11282-021-00519-5. [Epub 2021 Feb 22. Erratum in: *Oral Radiol.* 2021 Mar 9; PMID: 33616818].
 15. Tohna I., Fuwa N., Hayashi Y., et al. New superselective intra-arterial infusion via superficial temporal artery for cancer of the tongue and tumour tissue platinum concentration after carboplatin (CBDC) infusion. *Oral Oncol.* 1998;34(5):387–90. Doi: 10.1016/S1368-8375(98)00018-9. [PMID: 9861346].
 16. Fuwa N., Ito Y., Matsumoto A., et al. A combination therapy of continuous superselective intraarterial carboplatin infusion and radiation therapy for locally advanced head and neck carcinoma. Phase I study. *Cancer.* 2000;89(10):2099–105. [PMID: 11066051].
 17. Iwai T., Fuwa N., Hirota M., et al. Secure Surgical Method for Catheter Placement via the Occipital Artery to Achieve Retrograde Superselective Intra-Arterial Chemotherapy for Advanced Oral Cancer: Alternative to Approach via the Superficial Temporal Artery. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014;66(2):205–7. Doi: 10.1007/s12070-012-0501-1. [Epub 2012 Feb 15. PMID: 24822164; PMCID: PMC4016339].
 18. Hayashi Y., Osawa K., Nakakaji R., et al. Prognostic factors and treatment outcomes of advanced maxillary gingival squamous cell carcinoma treated by intra-arterial infusion chemotherapy concurrent with radiotherapy. *Head Neck.* 2019;41(6):1777–84. Doi: 10.1002/hed.25607. [Epub 2019 Jan 29. PMID: 30694002].
 19. Kovács A.F. Intra-arterial induction high-dose chemotherapy with cisplatin for oral and oropharyngeal cancer: long-term results. *Br. J. Cancer.* 2004;90(7):1323–8. Doi: 10.1038/sj.bjc.6601674. [PMID: 15054449; PMCID: PMC2409693].
 20. Al Saiegh F., Chalouhi N., Sweid A., et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma via the transradial route: Technique, feasibility, and case series. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020;194:105824. Doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105824. [Epub 2020 Apr 6. PMID: 32283473].
 21. Khanna O., Sweid A., Mouchtouris N., et al. Radial Artery Catheterization for Neuroendovascular Procedures. *Stroke.* 2019;50(9):2587–90. Doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025811. [Epub 2019 Jul 17. PMID: 31311466].
 22. Rasch C.R., Hauptmann M., Schornagel J., et al. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial. *Cancer.* 2010;116(9):2159–65. Doi: 10.1002/ncr.24916. Erratum in: *Cancer.* 2010 Aug 1;116(15):3750. Hilgers, Frans J [added]. [PMID: 20187094].
 23. Benazzo M., Caracciolo G., Zappoli F., et al. Induction chemotherapy by superselective intra-arterial high-dose carboplatin infusion for head and neck cancer. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2000;257(5):279–82. Doi: 10.1007/s004050050240. [PMID: 10923944].
 24. Safarov D.A., Kropotov M.A., Pogrebnyakov I.V., Aliyeva S.B. Results of comprehensive treatment of locally advanced oral cancer using regional intra-arterial chemotherapy. *Opukholigolovyshei=Head and Neck Tumors.* 2021;13(1):36–46 (In Russ.). Doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-36-46.
 25. Mudunov A.M., Dolgushin B.I., Akhundov A.A., et al. Regional intra-arterial polychemotherapy to increase the effectiveness of conservative treatment of locally invasive oral squamous cell carcinoma. *Opukholigolovyshei=Head and Neck Tumors.* Doi: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-24-28.
 26. Mudunov A.M., Narimanov M.N., Safarov D.A., et al. Review of the possibilities of regional intra-arterial chemotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Opukholigolovyshei=Head and Neck Tumors.* Doi: 10.17650/2222-1468-2018-8-1-56-61.
 27. Suzuki S., Yasunaga H., Matsui H., et al. Cerebral infarction after intraarterial and intravenous chemoradiotherapy for head and neck cancer: A retrospective analysis using a Japanese inpatient database. *Head Neck.* 2016;38(9):1354–8. Doi: 10.1002/hed.24439. [Epub 2016 Mar 25. PMID: 27015638].
 28. Ono T., Tanaka N., Umeno H., et al. Treatment outcomes of locally advanced squamous cell carcinoma of the maxillary sinus treated with chemoradiation using superselective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation: Implications for prognostic factors. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2017;45(12):2128–34. Doi: 10.1016/j.jcms.2017.10.003. [Epub 2017 Oct 12. PMID: 29122485].
 29. Heukelom J., Lopez-Yurda M., Balm A.J., et al. Late follow-up of the randomized radiation and concomitant high-dose intra-arterial or intravenous cisplatin (RADPLAT) trial for advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2016;38(Suppl. 1):E488–93. Doi: 10.1002/hed.24023. [Epub 2015 Jul 6. PMID: 25728984].
 30. Kuan C.H., Chung M.J., Hong R.L., et al. The impacts of intra-arterial chemotherapy on head and neck microvascular reconstruction. *J. Formos Med. Assoc.* 2020;119(10):1524–31. Doi: 10.1016/j.jfma.2019.12.002. [Epub 2020 Jan 2. PMID: 31902466].
 31. Rassy E., Nicolai P., Pavlidis N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. *Head Neck.* 2019;41(10):3700–11. Doi: 10.1002/hed.25858. [Epub 2019 Jul 13. PMID: 31301162].
 32. Oliva M., Spreafico A., Taberna M., et al. Immune biomarkers of response to immune-checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2019;30(1):57–67. Doi: 10.1093/annonc/mdy507. [PMID: 30462163; PMCID: PMC6336003].

Поступила 19.09.2022

Получены положительные рецензии 20.12.22

Принята в печать 05.05.23

Received 19.09.2022

Positive reviews received 20.12.22

Accepted 05.05.23

Вклад авторов: Азовская Д.Ю.: анализ публикаций по теме статьи, проведение исследовательской работы, написание текста статьи; Кульбакин Д.Е.: анализ публикаций по теме статьи, научное редактирование; Чойнзонов Е.Л.: научное консультирование, участие в мультидисциплинарной команде исследователей, научное редактирование.

Contribution of the authors: D.Yu. Azovskaya: analysis of publications on the topic, conducting research, article writing; D.E. Kulbakin: analysis of publications on the topic, scientific editing; E.L. Choinzonov: scientific consulting, participation in the multidisciplinary team of researchers, scientific editing.

Информация об авторах:

Азовская Дария Юрьевна – аспирант по специальности «Онкология», НИИ онкологии Томского НИМЦ. Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: daria.eg.daria@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1733-4819, SPIN-код: 8655-6556, Researcher ID (WOS): GRJ-3131-2022.

Кульбакин Денис Евгеньевич – д.м.н., заведующий отделением опухолей головы и шеи, НИИ онкологии Томского НИМЦ. Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: kulbakin_d@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3089-5047, SPIN-код: 3898-9456, Researcher ID (WOS): D-1151-2012, Author ID (Scopus) – 55534205500.

Чойнзонov Евгений Лхаматсыренович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава РФ, главный внештатный специалист онколог по Сибирскому федеральному округу, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий. Адрес: 634009

Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: choynzonov@tnimc.ru. ORCID: 0000-0002-3651-0665, SPIN-код: 2240-8730, Researcher ID (WOS): P-1470-2014, Author ID (Scopus) – 6603352329. Information about the authors:

Darya Yurievna Azovskaya – Postgraduate Student in Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Address: 634009 Tomsk, 5 Kooperativny lane; e-mail: daria.eg.daria@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1733-4819, SPIN code: 8655-6556, Researcher ID (WOS): GRJ-3131-2022.

Denis Evgenyevich Kulbakin – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Address: 634009 Tomsk, 5 Kooperativny lane; e-mail: kulbakin_d@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3089-5047, SPIN code: 3898-9456, Researcher ID (WOS): D-1151-2012, Author ID (Scopus) – 55534205500.

Evgeny Lhamatsyrenovich Choinzonov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Head of the Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief External Specialist Oncologist for the Siberian Federal District, Laureate of the State Prize of the Russian Federation in the Field of Science and Technology. Address: 634009 Tomsk, 5 Kooperativny lane; e-mail: choynzonov@tnimc.ru. ORCID: 0000-0002-3651-0665, SPIN code: 2240-8730, Researcher ID (WOS): P-1470-2014, Author ID (Scopus) – 6603352329