

ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ: 65 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ, ЕСТЬ ЛИ ВЕРДИКТ?

Чл.-корр. НАМН Украины, проф. Ю. В. ДУМАНСКИЙ¹, П. С. ЛАСАЧКО¹, Р. В. НИКУЛИН²

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,

² Краматорский онкологический госпиталь, Украина

Внутриартериальная химиотерапия (ВАХТ) в лечении злокачественных опухолей головы и шеи используется уже более 60 лет. В начале ВАХТ была частью паллиативного лечения, в последующем — органосохраняющего. Отмечается практически полное отсутствие рандомизированных проспективных исследований, которые бы объективно продемонстрировали преимущества данной терапии. В то же время множество публикаций позволяют считать ее эффективной и перспективной методикой, требующей дальнейшего изучения.

Ключевые слова: внутриартериальная химиотерапия, злокачественные опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак головы и шеи, комбинированное лечение.

Злокачественные опухоли головы и шеи являются чрезвычайно важной проблемой современной онкологии. В 2013 г. в мире количество заболевших составило 4,6 млн (ротовая полость — 2,4 млн, глотка — 1,3 млн, гортань — 0,9 млн). Суммарно эти нозологии являются седьмым наиболее часто встречающимся видом рака и девятой наиболее частой причиной смерти от злокачественной опухоли [1].

Несмотря на значительные достижения современной медицинской науки в лечении данной патологии, многие вопросы остаются неразрешенными. На данный момент не существует единственно верного и оптимального подхода в лечении таких пациентов. Согласно международным рекомендациям во всех случаях желательна проведение мультидисциплинарного консилиума. На выбор метода или комплекса методов влияют множество факторов, в том числе и предпочтения самого пациента. Считается, что на ранних стадиях (I–II) органосохраняющие или экономные оперативные вмешательства и лучевая терапия (дистанционное облучение или брахитерапия) дают схожий уровень локорегионарного контроля (ЛРК). Пациентам с запущенными стадиями заболевания (III–IV) показано комплексное и комбинированное лечение [2].

Одно из направлений улучшения результатов лечения данного контингента больных — внутриартериальная химиотерапия (ВАХТ), которую впервые применили в 1950 г. американские врачи при опухолях головы и шеи [3]. Данный метод используется уже в течение более 50 лет, однако до сих пор он не является универсально признанным. В разные периоды своего развития ВАХТ вызывала то всплеск, то угасание массового интереса. Для многих ученых и практических врачей представляется проблематичным четко оценить

его роль в лечении больных со злокачественными опухолями головы и шеи [4].

В большинстве ранних публикаций, посвященных ВАХТ, сообщается о результатах преимущественно паллиативного лечения.

W. L. Donegan [5] сообщает, что опыт работы с ВАХТ в течение 24 лет показывает, что последняя не может стать заменой традиционных методов. С помощью имеющихся в настоящее время противоопухолевых агентов удается добиться регрессии более половины новообразований, однако чаще всего они неполные и длятся лишь несколько месяцев, а в случае полной регрессии рак на микроскопическом уровне, как правило, сохраняется. Автор отмечает временные или перманентные неврологические нарушения вследствие попадания химиопрепаратов во внутреннюю сонную артерию как побочный эффект, что вызывает наибольшие опасения. Основными показаниями ВАХТ, по мнению исследователя, является паллиативное лечение распространенного и рецидивного рака в случаях, когда облучение и хирургическое вмешательство не могут быть проведены, или в качестве дополнения к последним. ВАХТ может обеспечить краткий паллиативный период для многих пациентов с раком головы и шеи, которые не могут быть пролечены традиционным образом, для них, и это нужно подчеркнуть, данный метод является единственной терапевтической опцией.

A. L. Armstrong и W. R. Meeker [6] показали результаты лечения пациентов с неоперабельными запущенными опухолями головы и шеи: 15 больных получали внутриартериальную полихимиотерапию (ВАПХТ) с применением винбластина, метотрексата и 5-фторурацила в наружную сонную артерию с последующей лучевой терапией, 17 — только лучевую терапию. Группы были сходны в локализации первичной опухоли, морфологии

и стадии TNM. В первой группе частичную или полную регрессию опухоли отметили в 14 (93,0%) случаях, во второй — также в 14 (82,0%). В последующем у всех больных была зафиксирована прогрессия заболевания, средняя продолжительность жизни составила 14,1 и 9,1 мес соответственно. Авторы заключают, что добавление ВАХТ к лучевой терапии в паллиативном лечении несколько улучшает выживаемость больных с плоскоклеточным раком головы и шеи.

Как отмечают S. R. Baker, R. Wheeler [7], за три десятилетия применения ВАХТ не стала общепризнанной. Частота объективных ответов существенно отличается от полученных при системной химиотерапии. Дополнительные осложнения, связанные с установкой и поддержанием функционирования артериального доступа, значительно уменьшили интерес к этому подходу. Авторы считают, что необходимо улучшать технический аспект методики ВАХТ для дальнейшего более эффективного ее использования.

С появлением имплантируемых подкожных портов внимание специалистов вновь привлекла ВАХТ. Многие авторы отмечали снижение показателей осложнений, связанных с артериальным доступом, были предложены различные варианты катетеризаций.

Имплантируемый подкожный порт с двойным катетером S. R. Baker et al. [8] устанавливали билатерально в наружные сонные артерии. Авторы отмечают преимущество данного метода при наличии обширных опухолей и/или таковых, пересекающих среднюю линию. При распространении опухоли ниже зоны кровоснабжения наружной сонной артерии с одной стороны дополнительно катетеризировали щитошейный ствол, что позволяло избежать катетеризации общей сонной артерии. По данной методике амбулаторно было пролечено 22 пациента, 15 из которых получали лечение более 6 мес, а 5 — более года. При этом кровотечений или неврологических осложнений не отмечалось. Объективные ответы опухоли были получены у 8 из 10 пациентов, получавших цисплатин и флуордезоксифлуоридин.

Позже эти авторы сообщили [9] о результатах лечения 27 пациентов с запущенными злокачественными опухолями головы и шеи по данной методике с использованием цисплатина и 5-фтордезоксифлуорида внутриаартериально. Морфологически опухоли были представлены следующим образом: 16 — плоскоклеточный, 1 — мукоэпидермоидный, 1 — железистый, 2 — ацинозноклеточный, 4 — аденокистозный рак, 1 — нейроэндокринная опухоль, 1 — фибросаркома, 1 — меланома. Из них 19 пациентов ранее уже получали лечение, включая химиотерапию в 13 случаях; у 8 больных диагноз был установлен впервые. Среди 26 оцененных случаев было 2 полных ответа, 10 — частичных, 6 — минимальных, 8 — прогрессий заболевания. В подгруппе из 15 лиц с плоскоклеточным раком было получено 8 (47%) объективных ответов; из них

у 1 (6,6%) пациента — полный ответ, у 6 (40%) — регрессия как минимум на 50%. У 26 пациентов были отмечены следующие побочные эффекты: стоматит в 88,0% (при этом в 38,4% случаев — III–IV ст. тяжести), тошнота и рвота — в 64,0%, миелосупрессия — в 15,0%, нефротоксичность 1-й ст. — в 1,0%.

Результаты паллиативного лечения 17 больных со злокачественными опухолями головы и шеи представили A. Eckardt et al. [10]. Четыре пациента имели стадию T4N3M0, пять — T4N1M0, у восьми больных выявлены неоперабельные рецидивные опухоли после предшествующего оперативного лечения. Внутриаартериальный катетер устанавливался в наружную сонную артерию с применением имплантируемых подкожных портов. Использовался карбоплатин в дозе 300–350 мг/м² и 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м². У 3 пациентов доза карбоплатина была увеличена до 500 мг/м², у 2 — до 600 мг/м². Курс проводился каждые четыре недели при отсутствии лейкопении. Проводилось от 2 до 5 курсов, в среднем 2. Тромбоза катетера, эмболий, других осложнений, связанных с артериальным доступом, не наблюдалось. Наиболее частые побочные эффекты: унилатеральная алопеция, мукозит легкой или средней степени тяжести, а также лейкопения, которая обычно купировалась на 10–12-й дни с использованием колониестимулирующих факторов. Пациентам с повышенной дозой карбоплатина потребовалась гемотрансфузия с целью коррекции возникшей анемии. Во всех случаях наблюдалось уменьшение размеров опухоли; в то же время не было отмечено ни одной полной регрессии. Основные симптомы — боль, дискомфорт в полости рта и тризм — исчезали вслед за уменьшением опухоли. Выживаемость пациентов варьировала от 2 до 16 мес, средняя продолжительность жизни составила 8 мес. Авторы делают вывод, что предложенная методика является безопасной и эффективной, позволяет добиться высокой частоты объективных ответов и поэтому может быть рекомендована для паллиативного лечения данного контингента больных.

Введение в клиническую практику ангиографии и КТ-ангиографии позволило улучшить результаты и упростить некоторые аспекты ВАХТ. По данным J. Yokohama [11], КТ-ангиография позволяет визуализировать все артерии, кровоснабжающие опухоль, и вводить химиопрепарат в каждую из них.

A. Ishii et al. [12] при помощи КТ-ангиографии изучали различные параметры кровотока опухолей головы и шеи у 23 пациентов, которые получали ВАХТ. Метод дает возможность оценки кровоснабжения опухоли и доставки химиопрепарата. Однако в группах с хорошим и незначительным опухолевым ответом полученные параметрические данные кровотока различались незначительно, поэтому метод был признан неинформативным для прогнозирования эффекта лечения. Авторы

предполагают, что эффективность ВАХТ напрямую не связана с перфузией опухоли.

N. Fuwa et al. [13] проанализировали данные о 92 больных, которые в период с 1999 по 2004 г. получали ВАХТ через поверхностную височную артерию. Целью исследования была оценка эффективности катетеризации и частоты миграции катетера во время лечения. Локализации первичной опухоли включали: язык — у 73 пациентов, основание языка — у 6, дно полости рта — у 4, слизистую щеки — у 4, а также другие локализации у 5 больных. У 76 (83,0%) пациентов катетер был успешно введен и функционировал в артерии. У 4 пациентов отмечалась миграция катетера в процессе лечения.

Используя систему коаксиального катетера, группа исследователей MD Anderson group изучали эффективность ВАХТ у 41 пациента с запущенными рецидивными и первичными опухолями шеи. Все больные получали короткие (1–1,5 ч) инфузии цисплатина в наружную сонную артерию. Показатель объективных ответов опухоли составил 29,3%. Опухолевый ответ в значительной степени зависел от того, распространялась ли опухоль за пределы зоны кровоснабжения одной наружной сонной артерии (57,1% против 14,8%) [14].

Неудовлетворительные результаты объяснялись такими факторами: в ряде случаев кровоснабжение опухоли было нарушено предшествующей операцией или лучевой терапией; химиопрепараты вводились в проксимальную часть наружной сонной артерии; суперселективная катетеризация часто сопровождалась повреждением интимы сосуда и последующей окклюзией во время инфузии. В последующем, используя более точную методику суперселективной катетеризации, авторы получили хорошие результаты у 24 пациентов с запущенными опухолями параназальных синусов; показатель опухолевого ответа составил 91%. Восемь пациентов избежали операции. Двухлетняя выживаемость общая, без прогрессии и безрецидивная составили 60, 50 и 84% соответственно. Отмечались следующие побочные эффекты: у 2 пациентов — ишемия головного мозга (в одном случае — обратимая, во втором — инсульт); у 3 больных отмечалась центральная нейропатия, которая была обратимой у 2 пациентов. Авторы заключают, что были получены высокие показатели опухолевого ответа, однако токсичность оставалась довольно значительной.

В США К. Т. Robbins, А. Номма [4] разработали специфическую схему лечения с одновременным применением лучевой терапии и ВАХТ цисплатином, а также нейтрализующего агента цисплатина — тиосульфата натрия. Данная методика делает возможным введение сверхвысоких доз цисплатина, примерно в 5 раз выше обычных допустимых. Цисплатин вводился внутриартериально болюсно в течение 2–4 мин в дозе 150 мг/м²/нед, при этом одновременно внутривенно болюсно вводился тиосульфат натрия в нагрузочной дозе

9 г/м², с последующим переходом на поддерживающее внутривенное введение. За короткий промежуток времени опухолевая ткань подвергалась воздействию цисплатина в концентрации, примерно в 250 раз превышающей таковую при стандартной внутривенной химиотерапии. При этом в ложе опухоли концентрация цисплатина значительно превышала концентрацию тиосульфата, поэтому нейтрализация была минимальной. Сразу же после попадания в системный кровоток концентрация тиосульфата многократно превышает концентрацию цисплатина и реакция нейтрализации проходит быстро, что минимизирует системную токсичность. Данный протокол получил название RADPLAT (radiotherapy and concomitant intra-arterial cisplatin). С 1993 по 1997 г. в университете Теннесси, Мемфис, были пролечены 213 пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи III (28,6%) и IV (71,4%) ст. К категории Т4 были отнесены 94 (44,0%) больных, к Т3 — 102 (47,0%), остальные больные — Т1–2N3. При медиане наблюдения 30 мес (диапазон 16–69 мес) оценка опухолиспецифической и общей 5-летней выживаемости составила 53,6 и 38,8% соответственно. Уровень ЛРК болезни составил 74,3%. Из 213 пациентов, включенных в программу лечения, полный ответ первичной опухоли был получен у 171 (80,0%) больного.

В последующем с целью оценки широкого применения метода было проведено многоцентровое исследование Multi-RADPLAT для пациентов с Т4-опухолями ротовой полости, ротоглотки, нижней части глотки и гортани. На базе трех центров с имеющимся опытом проведения ВАХТ и восьми без такового был пролечен 61 пациент. В данном контингенте токсичность IV и V ст. наблюдали в 47 и 4% случаев соответственно, в то время как в специализированных центрах — лишь в 14 и 0% соответственно. В 53 (83,0%) случаях удалось провести не менее трех из четырех запланированных инъекций цисплатина и полную дозу лучевой терапии. Показатель полного ответа первичной опухоли составил 85,0%, лимфоузлов — 88,0%, общий — 80%; уровень одно- и двухлетнего ЛРК — 66,0% и 57,0% соответственно. Авторы исследования заключают, что метод эффективен и может успешно применяться в других центрах [4].

В Японии принцип суперселективного высокодозного введения цисплатина с применением тиосульфата натрия впервые применили J. Yokoyama et al. [15] в 1998 г. Полученные хорошие результаты и отсутствие серьезных побочных эффектов вызвали массовый интерес среди японских исследователей, что послужило мощным толчком в развитии ВАХТ.

T. Nakasato et al. [16] использовали ВАПХТ с длительным введением химиопрепаратов через микрокатетер, установленный ангиографически. По данной методике лечились 49 пациентов с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком полости рта без отдаленных метастазов

(I ст. — 12 случаев, II ст. — 19; III ст. — 6, IV ст. — 12). Направляющий катетер вводился в поверхностную височную артерию, суперселективную катетеризацию проводили с использованием коаксиальной системы и микрокатетера, которая была успешно выполнена в 34 случаях. В 15 случаях из-за технических трудностей или наличия нескольких питающих артерий суперселективную катетеризацию провести не удалось, поэтому кончик катетера помещали вблизи места отхождения питающих артерий (субселективная катетеризация). Сравнивались результаты у двух указанных подгрупп. Пациентам вводили блеомицин (5 мг/день в течение 6 дн), метотрексат (20 или 50 мг/день в течение 2 дн) и цисплатин (10 мг/день в течение 5 дн) одним или двумя курсами одновременно с лучевой терапией в дозе 40–60 Гр. Серьезных неврологических или системных осложнений отмечено не было, за исключением трех пациентов, у которых развился легочной фиброз. Другие побочные эффекты (тошнота, рвота и мукозит) были незначительными и купировались при помощи лекарственных средств. Положение катетера и проходимость сосуда проверялись с помощью инъекции индигокармина в первый день каждого курса химиотерапии. В одном случае наблюдалась миграция катетера, которая потребовала повторной установки.

Из 34 пациентов, которые получали суперселективную ВАПХТ, у 30 (88,0%) отмечен полный ответ, у 2 (6,0%) — частичный, еще у 2 (6,0%) — ответа нет. В субселективной группе из 15 больных полный ответ наблюдался у 12 (80,0%), частичный — у 3 (20,0%). Местные рецидивы были более частыми во второй группе: 13,0% против 6,0%. Кумулятивная 5-летняя выживаемость составила 82,0% и 87,0% в пользу суперселективной группы, однако различие было статистически не значимым. Среди 27 больных с раком языка полный ответ отмечен у 19 из 20 (95,0%) пациентов, получавших суперселективную ВАПХТ, включая трех больных с Т3- и двух — с Т4-опухольями. После субселективной техники среди пациентов с раком языка полный ответ наблюдался в 4 из 7 (57,0%) случаев, включая единственного больного с Т4-опухолью. Авторы заключают, что данный метод характеризуется высоким уровнем локального контроля и низкой частотой местных рецидивов.

D. Tsurumaru et al. [17] сообщают о результатах подобного исследования, в котором катетеризация проводилась по аналогичной методике. По локализации первичной опухоли пациенты были представлены следующим образом: верхняя челюсть — 2; верхняя часть глотки — 4; средняя часть глотки — 8; ротовая полость — 4; язык — 10; альвеолярный отросток нижней челюсти — 1; слизистая оболочка щеки — 2 больных. Два пациента имели I ст., 7 — II ст., 6 — III ст., 16 — IV ст. болезни. Внутриартериально на протяжении 24 ч вводился карбоплатин в дозе 300–1300 мг

(средняя доза — 659 мг) одновременно с проведением лучевой терапии в дозах 21–70,5 Гр (средняя доза — 50,5 Гр). Всего проведено 48 сеансов ВАХТ у 27 пациентов. Осложнения, связанные с внутриартериальным катетером, наблюдались в 15 из 48 сеансов. Повреждение и/или миграция микрокатетера происходили 10 раз у 7 пациентов. Инфекция в области катетера наблюдалась в трех случаях у 2 пациентов, окклюзия катетера и васкулит — у 2. Авторы отмечают довольно высокую частоту осложнений, связанных с наличием внутриартериального катетера в данном исследовании. Однако такое наиболее частое осложнение, как миграция катетера, обычно было вызвано манипуляциями самого пациента. Частота данного осложнения может быть значительно уменьшена путем более тщательной фиксации и позиционирования катетера в положении, удобном для больного. Были получены показатели объективного ответа опухоли: полный — у 15 (55,0%) пациентов, частичный — у 7 (25,9%), без эффекта — у 5 (18,5%); общий показатель ответа опухоли составлял 81,5% (22/27). Авторы заключают, что методика эффективна в лечении злокачественных опухолей головы и шеи.

N. Fuwa et al. [18] проводили ВАХТ пациентам с местнораспространенным раком языка; 29 пациентов имели III ст. и 11 — IV ст. (M0). Данное лечение в связи с отказом от операции получали 19 пациентов, 18 из них были преклонного возраста либо с низким функциональным статусом, трое имели неоперабельные опухоли. Через поверхностную височную артерию катетер устанавливали в язычную артерию у 26 пациентов, в наружную сонную артерию — у 11 (при вовлечении в опухолевый процесс языка, дна полости рта и нижней челюсти), в общий ствол лицевой и язычной артерий — в 2 случаях. Карбоплатин вводился из расчета АUC 6–8 по формуле Кальверта непрерывно в течение 4–6 нед при помощи портативных инфузионных помп. Одновременно проводилась лучевая терапия в суммарной дозе до 66–70 Гр с применением брахитерапии, где это было возможно. Средняя доза для всех пациентов составила 46,8 Гр. До начала лечения 19 больным были проведены один-два курса системной химиотерапии. Токсичность 3-й или 4-й ст. наблюдалась в виде гранулоцитопении у 20 пациентов, тромбоцитопении — у 14, анемии — у 5 и мукозита — у 2. Полный ответ был достигнут у 29 (72,5%) больных, частичный — у 10 (25,0%), минимальный — у 1 (2,5%). В последующем рецидив возник в 17 случаях, из них первичной опухоли — в 9, шейных лимфоузлов — в 7, первичной опухоли и шейных лимфоузлов — в 1. Показатель 5-летнего ЛРК составил 65,0%, общая 5-летняя выживаемость — 39,5%. Не было отмечено клинически значимых неблагоприятных побочных эффектов. Авторы заключают, что данная методика является безопасной и эффективной для лечения пациентов с местнораспространенным раком языка.

Не менее интересные результаты были получены японским исследователем I. Tohnaï [19]. Катетеризация проводилась аналогичным способом, описанным ранее, через поверхностную височную артерию на длительный период. Тридцать пять пациентов с III или IV ст. рака полости рта ежедневно в течение четырех недель одновременно получали лучевую терапию в суммарной дозе 40 Гр и суперселективную ВАХТ препаратами: доцетакселом в общей дозе 60 мг/м² по 15 мг/м²/нед и карбоплатином в общей дозе 100 мг/м² по 5 мг/м²/день. У 31 (88,5%) пациента химиотерапия оказала положительный эффект, при этом в 25 (73,5%) случаях клинически был достигнут полный ответ опухоли. После выполнялось оперативное лечение. Гистологически полный ответ опухоли был достигнут у 28 (80,0%) больных. Тяжелых осложнений не наблюдалось. Авторы считают, что данный подход является многообещающим и может стать новым методом выбора в лечении рака головы и шеи. Об отдаленных результатах не сообщается.

K. Mitsudo et al. [20] сообщают о результатах лечения 30 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, Т3- и Т4а-опухольями. Проведенное лечение включало доцетаксел в общей дозе 60 мг/м² и цисплатин в общей дозе 150 мг/м² внутриа-риально на фоне лучевой терапии в суммарной дозе 60 Гр за 6 нед. Средний период наблюдения для всех пациентов составил 46,2 мес (диапазон 10–90 мес). Семь (23,3%) пациентов умерли. При этом 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила

96,7; 83,1 и 70,2% соответственно, в то время как показатель 1-, 3- и 5-летнего ЛРК был 83,3; 79,7 и 73,0% соответственно. Мукозит 3-й или 4-й ст. имел место в 20 (66,7%) случаях. Токсические проявления 3-й ст. тяжести включали: дисфагию в 20 (66,7%) случаях, дерматит — в 6 (20,0%), тошноту или рвоту — в 2 (6,7%), нейтропению и тромбоцитопению — в 1 (3,3%). Постлучевого остеонекроза верхней или нижней челюсти в ходе наблюдения отмечено не было. По мнению авторов, комбинированное лечение с использованием ВАХТ позволяет добиться высоких показателей выживаемости и ЛРК, а также является органосохраняющим лечением, в результате которого сводились к минимуму функциональные нарушения, что способствовало лучшему качеству жизни пациентов.

Итак, метод ВАХТ в лечении злокачественных опухолей головы и шеи используется уже более 60 лет. В начале ВАХТ являлась лишь частью паллиативного лечения, а в последующем были получены удовлетворительные результаты и органосохраняющего лечения пациентов с заболеванием как ранних, так и запущенных стадий. Несмотря на столь длительный период использования описанного метода, отмечается практически полное отсутствие рандомизированных проспективных исследований, которые бы объективно продемонстрировали преимущества ВАХТ. В то же время множество публикаций, посвященных ВАХТ при злокачественных опухолях головы и шеи, позволяют считать ее эффективной и перспективной методикой, требующей дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. GBD2013 Mortality and Causes of Death Collaborators // *Lancet*.— 2015.— № 385 (9963).— P. 117–171.
2. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / V. Grégoire, J.-L. Lefebvre, L. Licitra, E. Felip // *Ann. Oncol.*— 2010.— № 21 (Suppl. 5).— P. 184–186.
3. Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride: a preliminary report / C. T. Klopp, T. C. Afford, J. Bateman [et al.] // *Ann. Surg.*— 1950.— № 132.— P. 811.
4. *Robbins K. T.* Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: experiences from three continents / K. T. Robbins, A. Homma // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*— 2008.— № 17 (4).— P. 919–933.
5. *Donegan W. L.* Regional infusion chemotherapy for cancer of the head and neck / W. L. Donegan // *Surg. Annu.*— 1975.— № 7.— P. 137–173.
6. *Armstrong A. L.* Palliation of inoperable head and neck cancer: combined intra-arterial infusion chemotherapy and irradiation / A. L. Armstrong, W. R. Meeker // *South. Med. J.*— 1978.— № 71 (10).— P. 1228–1231.
7. *Baker S. R.* Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer. Part 2: Clinical experience / S. R. Baker, R. Wheeler // *Head Neck Surg.*— 1984.— № 6 (3).— P. 751–760.
8. *Baker S. R.* Surgical aspects of intra-arterial chemotherapy of outpatients with head and neck cancer / S. R. Baker, R. H. Wheeler, B. R. Medvec // *Otolaryngol. Head Neck Surg.*— 1985.— № 93 (2).— P. 192–199.
9. Intra-arterial cisplatin and FUDR in advanced malignancies confined to the head and neck / A. A. Forastiere, S. R. Baker, R. Wheeler, B. R. Medvec // *J. Clin. Oncol.*— 1987.— № 5 (10).— P. 1601–1606.
10. *Eckardt A.* Palliative intra-arterial (i. a.) chemotherapy with carboplatin (CBDCA) and 5-FU in unresectable advanced (stage III and IV) head and neck cancer using implantable port-systems / A. Eckardt, A. Kelber, C. Pytlík // *Eur. J. Surg. Oncol.*— 1995.— № 21 (5).— P. 486–489.
11. *Yokoyama J.* Usefulness of CT-angiography for superselective intra-arterial chemotherapy for advanced head and neck cancers / J. Yokoyama // *Gan To Kagaku Ryoho.*— 2002.— № 29 (12).— P. 2302–2306.
12. Intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancers: evaluation of tumor perfusion with intra-arterial CT during carotid arteriography / A. Ishii, Y. Korogi,

- R. Nishimura [et al.] // Radiat. Med.— 2004.— № 22 (4).— P. 254–259.
13. A new method of selective intra-arterial infusion therapy via the superficial temporal artery for head and neck cancer / N. Fuwa, T. Kodaira, K. Furutani [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.— 2008.— № 105 (6).— P. 783–789.
 14. Intraarterial chemotherapy of head and neck tumors / Y. Y. Lee, S. Wallace, I. Dimery, H. Goepfert // AJNR Am. J. Neuroradiol.— 1986.— № 7 (2).— P. 343–348.
 15. Superselective intra-arterial infusion chemotherapy of high-dose cisplatin for advanced paranasal sinus carcinomas / J. Yokoyama, K. Shiga, S. Saijo [et al.] // Gan To Kagaku Ryoho.— 1999.— № 26.— P. 967–973.
 16. Superselective continuous arterial infusion chemotherapy through the superficial temporal artery for oral cavity tumors / T. Nakasato, K. Katoh, M. Sone [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol.— 2000.— № 21 (10).— P. 1917–1922.
 17. Efficacy of intra-arterial infusion chemotherapy for head and neck cancers using coaxial catheter technique: initial experience / D. Tsurumaru, T. Kuroiwa, H. Yabuuchi [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol.— 2007.— № 30 (2).— P. 207–211.
 18. Treatment results of continuous intra-arterial CBDCA infusion chemotherapy in combination with radiation therapy for locally advanced tongue cancer / N. Fuwa, T. Kodaira, K. Furutani [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.— 2008.— № 105(6).— P. 714–719.
 19. *Tohnai I.* Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer / I. Tohnai // Gan To Kagaku Ryoho.— 2005.— № 32 (13).— P. 2024–2029.
 20. Organ preservation with daily concurrent chemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion via a superficial temporal artery for T3 and T4 head and neck cancer / K. Mitsudo, T. Shigetomi, Y. Fujimoto [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.— 2011.— № 79 (5).— P. 1428–1435.

ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНА ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ГОЛОВИ ТА ШИЇ: 65 РОКІВ ЗАСТОСУВАННЯ, ЧИ Є ВЕРДИКТ?

Ю. В. ДУМАНСЬКИЙ, П. С. ЛАСАЧКО, Р. В. НІКУЛІН

Внутрішньоартеріальна хіміотерапія (ВАХТ) у лікуванні злоякісних пухлин голови та шиї використовується вже понад 60 років. На початку ВАХТ була частиною паліативного лікування, пізніше — органозберігаючого. Відзначено практично повну відсутність рандомізованих проспективних досліджень, які б об'єктивно продемонстрували переваги цієї терапії. Водночас багато публікацій дають змогу вважати її ефективною і перспективною методикою, що потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: внутрішньоартеріальна хіміотерапія, злоякісні пухлини голови та шиї, плоскоклітинний рак голови та шиї, комбіноване лікування.

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER: 65 YEARS OF APPLICATION. ANY VERDICT?

Yu. V. DUMASNSKYI, P. S. LYSACHKO, R. V. NIKULIN

Intra-arterial chemotherapy in treatment of head and neck cancer has been used for more than 60 years. In the beginning, it was administered only with palliative purpose, later as organ-preserving therapy. Randomized prospective studies that objectively demonstrate the advantages of this therapy have been lacking. In the meantime, many allow us to consider intra-arterial chemotherapy an effective and prospective method, which requires further study.

Key words: intra-arterial chemotherapy, malignant tumors of head and neck, squamous cell head and neck cancer, combination treatment.

Поступила 21.10.2016