

Ползиков Геннадий Николаевич

**РОЛЬ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯЗЫКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Седаков Игорь Евгеньевич

Официальные оппоненты: **Кропотов Михаил Алексеевич**
доктор медицинских наук, профессор,
НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина МЗ РФ,
отделение опухолей головы и шеи,
заведующий отделением

Поляков Андрей Павлович
доктор медицинских наук, профессор,
МНИОИ им. П. А. Герцена,
микрохирургическое отделение,
заведующий отделением

Ведущая организация: **ФГБУ «НМИЦ онкологии»**
Минздрава России

Защита состоится « ____ » _____ 2025 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 283092, г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря. Тел. +7(856) 332-70-35, +7 (856) 332-70-73, e-mail: ds21.2.400.03@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета 21.2.400.03,
доктор медицинских наук, профессор

С. Э. Золотухин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Опухоли головы и шеи (ОГШ) представляют значительную группу злокачественных новообразований (18-20% всех онкологических заболеваний), характеризующуюся прогрессирующим ростом заболеваемости. По данным отечественной и мировой статистики, на долю рака органов полости рта и ротоглотки приходится до 2-10% всех злокачественных опухолей человека и до 15-20% среди опухолей головы и шеи. Распространённость злокачественных новообразований полости рта в России в 2013 году составила 24,4 на 100 тыс. населения, а в 2023 году – 31,9 на 100 тыс. населения. Доля больных со злокачественными новообразованиями полости рта, состоявших на учёте в онкологических учреждениях России в 2013 году составила 48,2%, а в 2023 году – 53,9%. Удельный вес злокачественных новообразований полости рта, выявленных в запущенной стадии (III-IV стадия) в России в 2013 году составил 28,4%, а в 2023 году – 39,5%. Летальность больных со злокачественными новообразованиями дна полости рта в течение года с момента установления диагноза в России в 2013 году составила 35,0%, а в 2023 году – 27,0% (Каприн А.Д., 2024).

Плоскоклеточный рак слизистой полости рта принадлежит к опухолям визуальной локализации, но часто диагностируется на поздних стадиях – в 65,1% случаев (Воробьёв О.М., 2021; Федоренко З.П., 2020; Костишин И.Д., 2023).

Рак языка и полости рта, по данным многих авторов, стоит на первом месте среди всех злокачественных новообразований слизистой полости рта (Aisha A.H. et al., 2017; Ronces M.N. et al., 2023). Если в 2011 г. в России было зарегистрировано 7674 случаев первичного выявления рака языка, то в 2023 г. это число достигло 8681, в том числе с III стадией онкопроцесса – 25,6%, с IV стадией – 39,5% (Соловьев В.А., 2020; Никифоров А.Н., 2022). В США, число выявленных пациентов с установленным диагнозом рака полости рта составило 47 010 случаев. Это 1,2% от всех злокачественных заболеваний. Наиболее часто рак полости рта и глотки встречается у мужчин в возрасте 55-64 лет, пятилетняя выживаемость составляет 63,2% (Gargi S. et al., 2020; Stones B. et al., 2022).

Удельный вес больных со злокачественными новообразованиями полости рта в ДНР составил 15,3%, из них с опухолевым процессом III и IV стадии – 34,4% и 28,6% соответственно; летальность в течение года с момента установления диагноза составила 29,4% (Республиканский популяционный канцер-регистр ДНР, 2023).

В лечении местнораспространенного рака органов полости рта преобладает комбинированный метод, сочетающий в различных комбинациях операцию и лучевую терапию (Vinzenc K., 2021; Luskez M., 2024). Однако, несмотря на позитивные успехи комбинированного метода, результаты остаются неудовлетворительными. Так, 5-летняя выживаемость не превышает 30% при III и 5-10% при IV стадии заболевания. При этом в 30-55 % случаев развивается местный рецидив, а у 30-52% появляются регионарные метастазы (Айдарбекова А.А., 2022).

Операции у таких больных носят калечащий характер, что приводит к их инвалидизации. Поэтому поиск новых способов лечения, обеспечивающих выздоровление и сохранность функции пораженных органов является актуальным требованием времени. Появление химиопрепаратов, к которым оказались чувствительны плоскоклеточные карциномы головы и шеи, позитивно определило место химиотерапии в лечении опухолей данной локализации (Shanthi M. et al., 2020; Bables I. et al., 2024). Применяемую ранее химиотерапию в монорежиме можно назвать терапией отчаяния с паллиативной целью. Достижения химиотерапии последних лет связаны, главным образом, с развитием интенсивных режимов лечения, в частности, с применением высоких доз цитостатических препаратов. В то же время, увеличение дозы химиопрепарата сопровождается и увеличением их токсичности. На определенном этапе токсичность начинает представлять опасность для жизни пациента и препятствует дальнейшей эскалации дозы, ограничивая тем самым возможности химиотерапии (Guanghong H. et al., 2018; Марков В.В., 2023).

В связи с этим, особую актуальность приобретает разработка новых методов лечения больных с местнораспространённым раком языка, которые достоверно увеличат выживаемость больных. Изучение эффективности оптимизированной химиотерапии в комплексном лечении рака языка представляется перспективным.

Степень разработанности темы

Актуальность поиска новых методик в комплексном лечении рака языка и, в особенности, при местнораспространённом опухолевом процессе диктуется неутешительными результатами лечения данной категории больных даже в рамках крупнейших международных межцентровых исследований и неуклонно возрастающими показателями заболеваемости (Енгеров О. И., 2023). Невзирая на то, что рак языка относится к «наружным» локализациям опухолей, количество больных с неоперабельными формами заболевания из года в год продолжает увеличиваться (Sarode G. et. al., 2020; Каприн А. Д., 2024). Местнораспространённый рак язык считается прогностически неблагоприятным. Хирургическое лечение местнораспространённого рака языка носит калечащий характер, что нарушает качество жизни таких пациентов (Quinsan I. C. M. et. al., 2020; Мордовский А. В., 2022). Проведение иммунотерапии на этапах лучевой терапии при раке орофарингеальной зоны не привело к улучшению отдалённых результатов лечения (Франциянц Е. М., 2020; Молодчиков Р. П., 2022). Ведётся разработка современных методик комплексного лечения больных с местнораспространённым раком орофарингеальной зоны, которая включает в себя персонификацию лечения: проведение химиолучевой терапии, а также индукционной полихимиотерапии (Лишацкий А. К., 2022; Тихомиров И. Н., 2024). Подход к выбору лечения зачастую осуществляют на основании изучения гистологических подтипов плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны (Кутилин Д. С., 2023).

По литературным данным, с целью улучшения качества жизни пациентов с местнораспространённым раком орофарингеальной зоны, а также улучшения отдалённых результатов лечения в плане комплексного лечения больным проводят

внутриартериальную полихимиотерапию (Мудунов А. М., 2022; Ito S. et. al, 2021; Huang C. C. et. al, 2022).

Степень разработанности темы можно оценить по следующим работам:

1. Статья Енгибаряна М. А. и Гварамия А. К. «Инновационный подход к лечению местнораспространенного рака языка» в сетевом издании «Современные проблемы науки и образования» (2021). Авторы на основании экспериментальных и клинических данных разработали подход к комплексному лечению рака языка с проведением двухэтапной суперселективной химиоэмболизации на первом этапе лечения. Они определили наиболее эффективные составляющие комплексной терапии злокачественных опухолей языка, обосновали порядок воздействия противоопухолевых факторов и временные интервалы между отдельными этапами лечебного воздействия.

2. Научная статья Савенка Э. В., Панова Е. Д., Ольшанского М. С. «Место внутриартериальной химиотерапии (ВАХТ) в комплексном лечении местнораспространенного рака языка» в журнале Research'n Practical Medicine Journal (2018). Авторы определили место внутриартериальной химиотерапии в комплексном лечении местно-распространённого рака языка, проанализировав истории болезни пациентов, получавших лечение в БУЗ ВО «ВОКОД» в 2015–2017 годах.

3. Статья А. А. Ганиева и М. А. Халматовой «Эффективность аутоплазмохимиотерапии при местно-распространенном раке слизистой дна полости рта и языка» в журнале «Проблемы биологии и медицины» (2018). Авторы изучили непосредственные результаты регионарной внутриартериальной и интраоперационной аутоплазмохимиотерапии как компонента комплексного противоопухолевого лечения рака дна полости рта и языка. Они сделали вывод о достаточно высокой эффективности, безопасном токсическом профиле и положительной динамике иммунорегуляторных белков при этом методе лечения.

4. Статья И. Е. Седакова, Н. Г. Семикоз, Р. А. Пивоварова «Роль внутриартериальной полихимиотерапии в комплексном лечении неоперабельного рака языка» в журнале «Новообразование» (2017). Авторы показали эффективность внутриартериальной полихимиотерапии (ВАПХТ) в комплексном лечении больных неоперабельным раком языка. Они сделали вывод, что внутриартериальная полихимиотерапия может играть важную, а иногда и ведущую роль в комплексном лечении рака языка.

Связь исследований с научными программами, планами, темами

Работа является фрагментом совместной плановой НИР кафедр онкологии и онкологии и радиологии ФИПО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России «Разработать новые функциональные способы первично-восстановительных, органосохраняющих и органозамещающих радикальных и паллиативных операций, эффективные методы комбинированного, комплексного и паллиативного лечения и диагностики опухолей основных локализаций» (шифр работы УН 16.03.23). Соискатель принимал непосредственное участие в разработке и внедрении способа комплексного лечения больных с местнораспространённым раком языка.

Цель исследования: разработать и внедрить в клиническую практику способ комплексного лечения больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0), включающий проведение неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии и лучевой терапии.

Задачи:

1. Разработать и внедрить в клиническую практику способ лечения больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0), который включает последовательное проведение неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии в бассейне наружной сонной артерии и лучевую терапию на первичную опухоль языка и зоны регионарного метастазирования.

2. Разработать способ катетеризации наружной сонной артерии и её ветвей для проведения неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии у больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0). У всех больных исследуемой группы одновременно с катетеризацией наружной сонной артерии выполнялась селективная шейная лимфодиссекция на стороне катетеризации (при N0), при N+ - модифицированная шейная лимфодиссекция с одной либо с двух сторон.

3. Изучить характер, частоту и степень выраженности послеоперационных осложнений после проведения неоадьювантной полихимиотерапии и лучевой терапии в группе больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0), получивших неоадьювантную модифицированную селективную внутриартериальную полихимиотерапию в бассейне наружной сонной артерии и лучевую терапию (исследуемая группа) и у больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0), получивших неоадьювантную системную полихимиотерапию и лучевую терапию (контрольная группа).

4. Разработать алгоритм проведения сопроводительной лекарственной терапии, направленной на уменьшение системной и профилактике локальной химиотоксичности при проведении неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии у больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0).

5. Изучить непосредственные и отдалённые результаты комплексного лечения больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0) с использованием неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии и неоадьювантной системной полихимиотерапии в комбинации с лучевой терапией.

Объект исследования: местнораспространённый рак языка (Т3-4N0-3M0).

Предмет исследования: неоадьювантная модифицированная селективная внутриартериальная полихимиотерапия, лучевая терапия.

Новизна исследования: впервые разработана схема лечения, включающая проведение неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии с последующей лучевой терапией на первичную опухоль языка и зоны регионарного метастазирования, что позволит улучшить непосредственные

и отдалённые результаты лечения больных с местнораспространённым раком языка (T3-4N0-3M0). На основе разработанной схемы лечения впервые проведена персонализация лечения пациентов с данной патологией. Впервые разработан алгоритм проведения сопроводительной лекарственной терапии, направленный на уменьшение системной химиотоксичности при проведении неoadъювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии у больных с местнораспространённым раком языка (T3-4N0-3M0). Впервые доказана эффективность разработанного способа лечения больных с местнораспространённым раком языка (T3-4N0-3M0), что позволило улучшить непосредственные и отдалённые результаты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан и применен на практике комплексный метод лечения пациентов с местнораспространенным раком языка, который позволил достигнуть выраженного клинического эффекта в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения. Метод позволяет перевести нерезектабельный опухолевый процесс в резектабельное состояние (R0), снизить частоту осложнений, улучшить отдалённые результаты лечения, а также снизить риск развития локальных и локорегионарных рецидивов у данной категории пациентов (патент на изобретение №116973 на тему: «Способ комплексного лечения больных раком языка» от 11.06.2018).

Материалы диссертационной работы внедрены в практику онкологического хирургического отделения №1 Государственного бюджетного учреждения Донецкой Народной Республики «Республиканский онкологический центр имени профессора Г. В. Бондаря» Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики г. Донецка; в отделение челюстно-лицевой хирургии Клинической Рудничной больницы Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики г. Макеевки.

Полученные теоретические и практические данные используются в учебном процессе кафедры онкологии и радиологии им. академика Г. В. Бондаря Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад соискателя

Соискателем проведен информационно-патентный поиск, анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы, сформулированы цель, задачи исследования, обоснована актуальность. Автором проведена регистрация пациентов в электронной базе, сформированы группы, выполнена оценка инструментальных, лабораторных, патогистологических, цитологических методов исследования. Диссертантом проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Соискателем детально изучены результаты комплексного лечения местнораспространённого рака языка зарубежных и отечественных авторов, а также выполнено их сравнение с собственными полученными результатами. Материалы диссертационного исследования

подготовлены автором для публикаций и выступлений на конференциях, опубликованы в научных изданиях. Автором написаны все разделы диссертационной работы и автореферат. При написании диссертации не были использованы идеи и научные разработки соавторов. В работах, написанных в соавторстве, реализованы идеи соискателя.

Методология и методы исследования

Для оценки состояния больного при поступлении в стационар и в процессе лечения использовались следующие методы диагностики:

1. Клинический (сбор анамнеза, физикальный осмотр, консультация смежных специалистов).
2. Клинико-лабораторные исследования биологических жидкостей (анализы крови, мочи).
3. Морфологический метод (биопсийный материал с использованием световой микроскопии).
4. Инструментальные исследования (УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ).
5. Статистические исследования (компьютерная программа «Excel», прикладная программа «Statistica 10»).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии и лучевой терапии у больных с местнораспространенным раком языка (Т3-4N0-3M0) позволяет увеличить удельный вес пациентов, переведенных в операбельное состояние.
2. Применение неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии и лучевой терапии у больных с местнораспространенным раком языка (Т3-4N0-3M0) улучшает показатели непосредственных и отдалённых результатов лечения.
3. Разработанный алгоритм сопроводительной лекарственной терапии уменьшает системную химиотоксичность при проведении неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии у больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0).

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

подтверждается наличием первичной научной документации: копиями амбулаторных карт, результатами статистической обработки полученных параметров, рабочих таблиц, рисунками, графиками. Достоверность и обоснованность полученных результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом обследованных пациентов (51 больной с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0), получивших комплексную терапию с использованием неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии; 50 больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0), получивших комплексную терапию с использованием неоадьювантной системной полихимиотерапии), выполненных лабораторных и инструментальных исследований, а также выбором адекватных, соответствующих задачам исследования современных методов статистической обработки

полученных данных с применением программ «Excel» (2016), «Statistica 10». Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Исследования выполнены на аппаратуре, которая прошла государственный метрологический контроль и имеет высокую достоверность. Материалы, представленные в диссертации, отвечают отчетам и первичной документации по НИР.

Методы исследования и использованные диссертантом анкеты прошли биоэтическую экспертизу, что подтверждается протоколом заседания Комитета по Этике № 4 от 06.11.2024 года.

Результаты исследования доложены 28.12.2024 г. на заседании кафедры онкологии и радиологии им. академика Г. В. Бондаря Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького».

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на X съезде онкологов России (Нижний Новгород, 17-19 апреля 2019 года), V Международном форуме Донбасса (Донецк, 11-12 ноября 2021 года), IX ежегодном конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием (Москва, 30 - 31 марта 2023 года), VIII Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 26 ноября 2024 года).

Публикации

Результаты диссертационной работы изложены в 8 печатных работах, из них 3 статьи в научных специализированных изданиях, рекомендованных ВАК ДНР и РФ, 1 патент на изобретение, 4 тезиса в материалах съездов и конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 154 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложения. Работа иллюстрирована 34 таблицами на 25 страницах и 27 рисунками на 26 страницах. Приложение занимает 8 страниц. Список использованной литературы содержит 167 научных публикаций, в том числе 69 изложены кириллицей, 98 – латиницей, и занимает 21 страницу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Были изучены материалы историй болезни, амбулаторных карт 323 больных раком языка, лечение которым было проведено на базе Республиканского онкологического центра имени профессора Г. В. Бондаря за период с 1995 по 2018 годы. Из них в данное ретроспективное контролируемое исследование был включен 101 пациент.

При определении стадии заболевания мы руководствовались восьмым изданием TNM (2017), в редакции Американского объединенного комитета по изучению злокачественных опухолей (American Joint Committee on Cancer). Распределение больных в выделенные группы исследования и сам анализ полученных результатов проведён с учётом обозначенных классификаций.

Отбор больных в исследование осуществлялся согласно критериям включения.

Критерии включения пациентов в протокол исследования:

1. Опухоли T3-4N0-3 согласно 8-й TNM-классификации.
2. Отсутствие отдалённых метастазов (критерий M0).
3. Переносимость химиопрепаратов и лучевой терапии.
4. Внутривенный и внутриартериальный путь введения химиопрепаратов.
5. Возраст от 18 до 75 лет.
6. ECOG статус 0-1 (состояние больного по шкале Карновского 80-90 %).

Противопоказаниями к включению пациентов в протокол данного исследования считали:

1. Непереносимость химиопрепаратов.
2. Выявленная ВИЧ-инфекция или выявленный симптоматический гепатит (B, C).
3. Клинически значимое (т.е. в активной форме) сердечное заболевание (инфаркт миокарда или госпитализация в связи с застойной сердечной недостаточностью в течение 12 месяцев перед включением в исследование).
4. Перенесенный геморрагический или ишемический инсульт 12 месяцев перед включением в исследование.
5. Беременность или грудное кормление.
6. Язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки в острой фазе.
7. Сахарный диабет, тяжёлая форма.

В зависимости от режима проведения полихимиотерапии все пациенты были распределены на две группы: исследуемая группа (ИГ) и контрольная группа (КГ). В исследуемую группу вошел 51 пациент. Была проведена неоадьювантная модифицированная селективная внутриартериальная полихимиотерапия (НМСВПХТ) по схеме: цисплатин + фторурацил (PF) с последующим проведением лучевой терапии. В контрольную группу вошли 50 пациентов, которые получили неоадьювантную системную полихимиотерапию (НСПХТ) по схеме PF, с последующим проведением лучевой терапии.

С 1995 по 2018 гг. в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г. В. Бондаря НМСВПХТ была проведена 51 пациенту в возрасте от 32 до 75 лет с местнораспространённым раком языка (T3-4N0-3M0).

Анализ возрастного состава пациентов выявил, что средний возраст составил $56,1 \pm 1,3$ года. Мужчин в исследуемой группе – 39 пациентов (76%), женщин – 12 пациенток (24%). Средний возраст мужчин составил $56,2 \pm 1,4$ года, средний возраст женщин – $55,8 \pm 3,4$ года.

Основной удельный вес (57%) приходится на пациентов трудоспособного возраста от 30 до 60 лет.

С 1995 по 2018 гг. в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г. В. Бондаря НСПХТ была проведена 50 пациентам в возрасте от 27 до 74 лет с местнораспространённым раком языка (T3-4N0-3M0).

Анализ возрастного состава пациентов контрольной группы выявил, что средний возраст составил $56,8 \pm 1,3$ года. Мужчин в контрольной группе – 37 пациентов (74%), женщин – 13 пациенток (26%). Средний возраст мужчин составил $57,5 \pm 1,2$ года, средний возраст женщин – $54,7 \pm 3,8$ года.

Основной удельный вес (58%) приходится на пациентов трудоспособного возраста от 20 до 60 лет.

Сформированные нами ИГ и КГ сопоставимы по половому, возрастному признаку, стадиям опухолевого процесса и подлежат сравнению ($p > 0,05$).

На этапе обследования пациентов из инструментальных методов исследования обязательными считали: тонкоигольную аспирационную биопсию изменённых регионарных лимфоузлов, инцизионную биопсию опухоли языка с гистологическим исследованием препарата или соскоб из опухоли языка с цитологическим исследованием биопсийного материала; УЗИ подчелюстных, шейных, надключичных лимфоузлов, а также органов брюшной полости, забрюшинного пространства; обзорную рентгенографию органов грудной полости, рентгенографию нижней челюсти (при подозрении на распространение опухолевого процесса на нижнюю челюсть), КТ челюстно-лицевой области, мягких тканей шеи, МРТ (по показаниям), электрокардиографическое исследование.

Все пациенты были консультированы терапевтом (по показаниям), онкологом (химиотерапевтом), радиотерапевтом, и, по показаниям, другими смежными специалистами (эндокринологом, гастроэнтерологом, невропатологом и другими), которые вносили соответствующие коррективы в план будущего лечения.

Общее состояние пациентов оценивалось по шкале Карновского и по 5-бальной системе ECOG-ВОЗ до начала лечения, в процессе лечения и после его окончания. Из лабораторных исследований всем пациентам выполняли общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму.

В ИГ изученному нами контингенту пациентов катетеризацию магистральных сосудов, кровоснабжающих язык, проводили через следующие артерии: язычная либо наружная сонная артерия. Вариант катетеризации ветвей наружной сонной артерии зависел от распространённости первичной опухоли языка и данных интраоперационной хромоангиоскопии. При локализации опухоли в пределах боковой поверхности языка выполняли катетеризацию язычной артерии. Правильность катетеризации подтверждали интраоперационной хромоангиоскопией (вводили раствор метиленового синего 1%, который окрашивал первичную опухоль языка). При распространении первичной опухоли языка на смежные структуры (корень языка, дно полости рта, альвеолярный край нижней челюсти, спинку и контрлатеральную поверхность) выполняли катетеризацию наружной сонной артерии выше верхней щитовидной артерии.

Правильность катетеризации также подтверждали интраоперационной хромоангиоскопией (вводили раствор метиленового синего 1%). В $65\pm 7\%$ (95% ДИ=52-78) случаев выполнена катетеризация язычной артерии и в $35\pm 7\%$ (95% ДИ=49-76) случаев – наружной сонной артерии. При доказанном метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов перед катетеризацией артерии выполняли шейную лимфодиссекцию на стороне поражения либо с двух сторон. При клинически (морфологически, цитологически) недоказанном поражении регионарных лимфоузлов опухолевым процессом выполняли шейную лимфодиссекцию на стороне поражения. После шейной лимфодиссекции выполнялось патогистологическое исследование регионарных лимфоузлов. Все пациенты ИГ распределены по критерию pN следующим образом: pN0 – 18 больных ($35\pm 7\%$ 95% ДИ=22-48); pN1 – 17 больных (34 ± 7 95% ДИ=20-46); pN2 – 15 больных ($29\pm 6\%$ 95% ДИ=17-42); pN3 – 1 больной ($2\pm 2\%$ 95% ДИ=0-6). На вторые сутки после оперативного вмешательства начиналось проведение НМСВПХТ по оригинальной методике, которая разработана в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г. В. Бондаря (пат. 116973 UA).

Схема комплексного лечения больных в ИГ предполагала проведение 2-х последовательных циклов неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии по схеме PF (цисплатин, 10 мг/м^2 , внутриартериально, непрерывной 6-часовой инфузии – 10 дней; фторурацил, 400 мг/м^2 , внутриартериально, непрерывной 6-ти часовой инфузии – 10 дней). Интервалы между циклами НМСВПХТ составляли 3 недели. На протяжении всего периода проведения химиотерапии (от 31 до 45 дней) катетер находился в артериальном русле у пациентов. Уход за ним осуществлялся таким образом: катетер промывался гепарином в разведении с физиологическим раствором 1:10, ежедневно, каждые 2 часа.

Для купирования анемии назначались препараты железа, витаминов группы В и С, а также стимуляторы эритропоэза согласно инструкции. С целью профилактики оральных мукозитов, достижения анальгезирующего эффекта выполнялось введение кортикостероидов с местными анестетиками внутриартериально с 1-го по 10-й день каждого цикла с согласно инструкции. С целью профилактики грибкового стоматита, активизации бактериальной флоры применялись антибактериальные и противогрибковые препараты с 1-го по 10-й день каждого цикла химиотерапии, вводились внутривенно.

Профилактика поражения слизистой оболочки полости рта заключалась в гигиене полости рта. Рекомендовалась мягкая, тёплая, не раздражающая пища. Использовалось полоскание полости рта фурацилином (1:5000), отваром ромашки, шалфея, маслом облепихи, содовым раствором на протяжении всего периода проведения химиотерапии, а также лучевой терапии. В случаях резистентности использовалась специфическая терапия (метрогил-дента, противогрибковые препараты и др.). В случаях клинических проявлений дисбактериоза или наличии сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта применялись пробиотики: линекс, канадский йогурт; сорбенты; при запорах – слабительные препараты.

При выраженной тошноте и рвоте использовался метоклопрамид. Применялись препараты со специфическим противорвотным действием: антагонисты 5-НТЗ-рецепторов серотонина, так называемые сетроны (ондасетрон, трописетрон).

При возникновении аллергических реакций использовались антигистаминные препараты и кортикостероиды. В случаях повышения температуры тела выше 38⁰С при выраженном гриппоподобном синдроме назначались жаропонижающие и антигистаминные препараты согласно инструкции.

Схема комплексного лечения больных в контрольной группе предполагала проведение 2-х последовательных циклов неoadъювантной системной полихимиотерапии по схеме PF (цисплатин, 100 мг/м², внутривенно капельно – 1 день, фторурацил, 1000 мг/м², внутривенно капельно, непрерывной 96-ти часовой инфузии – 1-4 дни). Интервалы между циклами НСПХТ составляли 3 недели.

В соответствии с протоколом настоящего исследования, в схемы комплексного лечения всех пациентов была включена лучевая терапия, которую проводили в отделениях радиологического отдела Республиканского онкологического центра имени профессора Г. В. Бондаря. Лечение начинали через 21 день после окончания второго цикла полихимиотерапии.

У больных обеих групп облучение первичной опухоли и зон регионарного метастазирования производили на гамматерапевтических установках «Рокус» и «Агат» в режиме классического фракционирования дозы на опухоль языка – РОД – 2 Гр, СОД – 40 Гр, на подчелюстную, шейную, надключичную области с обеих сторон – РОД – 2 Гр, СОД – 40 Гр за 1 этап.

При положительной динамике (частичная регрессия опухоли) выполняли оперативное лечение в объеме гемиглоссэктомии, шейной лимфодиссекции.

При полной регрессии опухоли проводили 2-й этап курса телегамматерапии на язык до СОД – 60 Гр.

При стабилизации онкологического процесса проводили 2-й этап курса телегамматерапии на опухоль языка до СОД – 60 Гр., а после – паллиативные курсы системной полихимиотерапии.

При прогрессировании заболевания продолжалось проведение паллиативных циклов системной полихимиотерапии (при необходимости, выполнялась смена курса лечения).

Оценка непосредственной эффективности проводимого лечения осуществлялась на основании объективных клинических данных (для измерения линейных размеров опухолей языка использовался медицинский штангенциркуль фирмы McGhan с ценой деления 0,1 мм), данных КТ, а также по шкале RECIST 1.1.

Оценка отдалённой эффективности проводимого лечения осуществлялась на основании изучения: медианы выживаемости, трёхлетней, пятилетней, восьмилетней выживаемости, доли выживших, кумулятивной доли выживших, функции риска умереть среди пациентов в различные моменты времени и в степенях риска. Для оценки отдалённой эффективности применяли критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе работы использована методика оценки эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST 1.1 (Response Evolution Criteria in Solid Tumors). Во всех наблюдениях опухоли оценены как измеряемые. Выполняли пациентам обеих групп КТ челюстно-лицевой области, мягких тканей шеи, МРТ (по показаниям). Определялся наибольший размер опухоли языка и сравнивался с таковым после лечения. В контрольной группе также выполнялось УЗИ шейных лимфоузлов на всех этапах лечения. Оценивался размер регионарных лимфатических узлов до лечения, во время лечения и после лечения.

Значимые различия в ИГ и КГ выявлены по результатам лечения, где была зафиксирована стабилизация онкологического процесса и получен частичный ответ. В прогрессии заболевания значимых различий в двух группах не выявлено (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных по шкале RECIST 1.1 в исследуемой и контрольной группах (абс. \ $P \pm m\%$, 95% ДИ)

Результат	Исследуемая группа, n=51	Контрольная группа, n=50
Полный ответ	3 \ 6 ± 3 (95% ДИ=0-12)	–
Стабилизация процесса	9 \ 18 ± 5 (95% ДИ=7-28)	31 \ $62 \pm 7^*$ (95% ДИ=48-75)
Частичный ответ	37 \ 72 ± 6 (95% ДИ=60-85)	14 \ $28 \pm 6^*$ (95% ДИ=16-40)
Прогрессия заболевания	2 \ 4 ± 2 (95% ДИ=0-9)	5 \ 10 ± 4 (95% ДИ=2-18)

Примечание. * – означает наличие статистически значимого различия $p < 0,05$.

Всем пациентам ИГ с частичным ответом (37 пациентов) выполнялось хирургического лечение в объеме гемиглоссэктомии (72%). Всем пациентам исследуемой группы была выполнена шейная лимфодиссекция. Рецидив опухоли культи языка диагностирован у 19 больного (51%).

Всем пациентам КГ с частичным ответом (14 пациентов) выполнялось хирургического лечение в объеме гемиглоссэктомии, шейной лимфодиссекции (28%). Рецидив опухоли культи языка диагностирован у 9 пациентов (64%).

У ряда пациентов, получивших НМСВПХТ и НСПХТ, развилась гематологическая токсичность. Значимые различия наблюдались у пациентов обеих групп, в которых развилась лейкопения 1 степени. В остальных случаях, несмотря на различные показатели гематологической токсичности, значимых различий не было (таблица 2).

Таблица 2 – Гематологическая токсичность у больных исследуемой и контрольной группы после проведения неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии и неоадьювантной системной полихимиотерапии (абс. \ $P \pm m\%$, 95% ДИ)

Токсичность	Исследуемая группа, n=51	Контрольная группа, n=50
Анемия 1 степени	3 \ 6 ± 3 (95% ДИ=0-12)	3 \ 6 ± 3 (95% ДИ=0-13)
Анемия 2 степени	1 \ 2 ± 2 (95% ДИ=0-6)	5 \ 10 ± 4 (95% ДИ=2-18)
Лейкопения 1 степени	6 \ 12 ± 5 (95% ДИ=3-21)	14 \ $28 \pm 6^*$ (95% ДИ=16-40)
Лейкопения 2 степени	2 \ 4 ± 3 (95% ДИ=0-9)	6 \ 12 ± 5 (95% ДИ=3-21)
Лейкопения 3 степени	-	3 \ 6 ± 3 (95% ДИ=1-13)

Примечание. * – означает наличие статистически значимого различия $p < 0,05$.

После проведения лучевой терапии у всех пациентов в ИГ и КГ были зафиксированы лучевые реакции в виде постлучевого эпителиита 1, 2 и 3 степени. Значимых различий между пациентами обеих групп по лучевым реакциям не выявлено (таблица 3).

Таблица 3 – Лучевые реакции у больных после проведения лучевой терапии в исследуемой и контрольной группе (абс. \ $P \pm m\%$, 95% ДИ)

Постлучевой эпителиит	Исследуемая группа, n=51	Контрольная группа, n=50
1 степень	24 \ 47 ± 7 (95% ДИ=33-61)	23 \ $46 \pm 7^*$ (95% ДИ=32-60)
2 степень	25 \ 49 ± 7 (95% ДИ=35-63)	26 \ $52 \pm 7^*$ (95% ДИ=38-66)
3 степень	2 \ 4 ± 3 (95% ДИ=0-9)	1 \ $2 \pm 2^*$ (95% ДИ=0-6)

Примечание. * – означает отсутствие статистически значимого различия $p > 0,05$.

Нагноение послеоперационной раны зафиксировано в одном случае (2%) у больных исследуемой группы.

Кровотечение из опухоли языка отмечено у 2-х больных (4%) в контрольной группе.

Предварительный и окончательный диагноз в обеих группах выставлялся при рутинном исследовании инцизионной биопсии опухоли. У всех пациентов установлен морфологически плоскоклеточный рак. Лечебный патоморфоз 1-4 степени в группе с внутриартериальным введением химиопрепаратов наблюдался у всех пациентов.

Значимые различия в двух группах наблюдались при 1-й, 2-й и 3-й степени лечебного патоморфоза (таблица 4).

Таблица 4 – Лечебный патоморфоз по Г. А. Лавниковой после проведения полихимиотерапии в исследуемой и контрольной группе (абс. \ $P \pm m\%$, 95% ДИ)

Степени патоморфоза	Исследуемая группа, n=51	Контрольная группа, n=50
1 степень	4 \ 8 ± 4 (95% ДИ=1-15)	23 \ $46 \pm 7^{**}$ (95% ДИ=32-60)
2 степень	11 \ 21 ± 6 (95% ДИ=10-33)	21 \ $42 \pm 7^*$ (95% ДИ=28-56)
3 степень	33 \ 65 ± 7 (95% ДИ=52-78)	6 \ $12 \pm 5^{**}$ (95% ДИ=3-21)
4 степень	3 \ 6 ± 3 (95% ДИ=0-12)	-

Примечание. * – означает наличие статистически значимого различия $p < 0,05$.

** – означает наличие статистически значимого различия $p < 0,01$.

Особенностью анализа выживаемости является наличие субъектов, с которыми не случилось интересующее событие в ходе исследования (смерть).

Время жизни можно описать математически: функцией выживаемости и функцией риска. Функция выживаемости (St) характеризует долю индивидов, выживших в течение более чем t единиц времени, где t измеряется от начала лечения. Сравнивая долю выживших в двух группах от начала лечения можно наблюдать следующее: на всех периодах от начала лечения доля выживших в исследуемой группе (ВА) значительно превосходит долю выживших в контрольной группе (ВВ), а на 50 месяц от начала лечения превосходит более чем в 2,2 раза. ($t=2,6$, $p < 0,05$). Таким образом, значимые различия между двумя группами по доле выживших можно наблюдать практически на всех временных промежутках от начала лечения (рисунок 1 и рисунок 2).

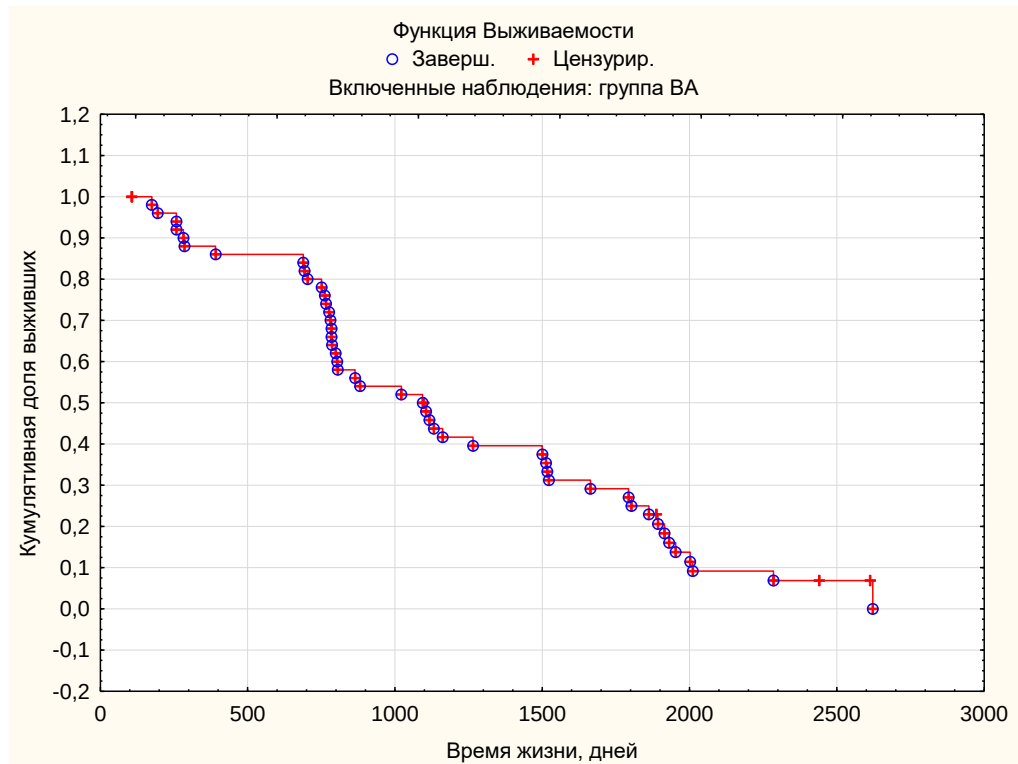


Рисунок 1 – Оценка функции выживаемости в исследуемой группе (ВА) методом максимального правдоподобия Каплана-Майера

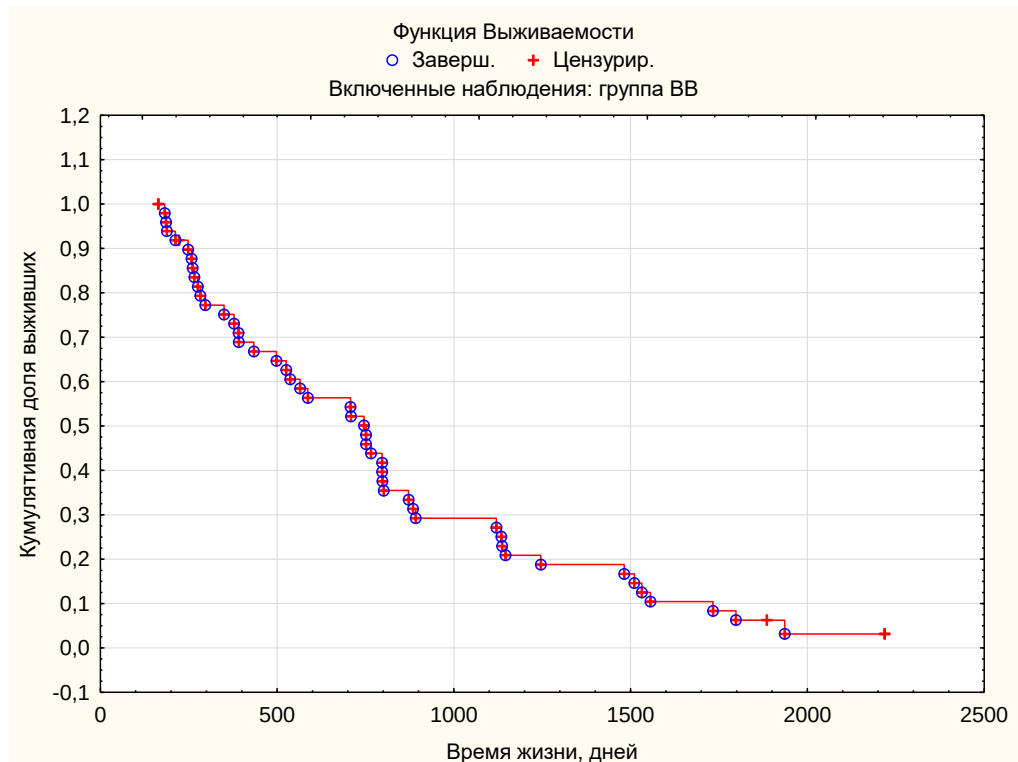


Рисунок 2 – Оценка функции выживаемости в контрольной группе (ВВ) методом максимального правдоподобия Каплана-Майера

Для оценки выживаемости пациентов в работе рассчитывались таблицы дожития (Life Table) (таблица 5 и 6)

Таблица 5 – Время жизни пациентов исследуемой группы

Годы наблюдения	Количество пациентов	Доля умерших	Доля выживших	Кумулятивная доля выживших	Относительный риск смерти	Медиана t выживаемости
1 год	51	11,9	88,1	100,0	0,03	1076
2 год	44	9,1	90,9	88,1	0,02	844
3 год	40	43,0	56,96	80,1	0,2	710
4 год	22	13,6	86,4	45,6	0,04	749
5 год	19	42,1	57,9	39,4	0,1	464
6 год	11	57,1	42,9	22,8	0,2	328
7 год	4	33,3	66,7	9,8	0,1	375
8 год	1	50,0	50,0	6,5		

Таблица 6 – Время жизни пациентов контрольной группы

Годы наблюдения	Количество пациентов	Доля умерших	Доля выживших	Кумулятивная доля выживших	Относительный риск смерти	Медиана t выживаемости
1 год	50	22,5	77,6	100,0	0,1	711
2 год	37	27,0	72,97	77,6	0,1	524
3 год	27	48,2	51,9	56,6	0,2	349
4 год	14	35,7	64,3	29,3	0,1	476
5 год	9	44,4	55,6	18,9	0,2	388
6 год	5	44,4	55,6	10,5	0,2	380
7 год	2	50,0	50,0	5,8	0,2	159
8 год	1	100,0	0,0	2,9		

Так, трехлетняя выживаемость в исследуемой группе составила $80\pm 6\%$, а в контрольной – $57\pm 7\%$ ($p < 0,05$). Пятилетняя выживаемость среди пациентов исследуемой группы – $39\pm 7\%$, а в контрольной – $19\pm 5\%$ ($p < 0,05$). Восьмилетняя выживаемость в исследуемой группе – $7\pm 4\%$, а в контрольной – $3\pm 3\%$ ($p > 0,05$). Значимые различия в двух группах определяются по трехлетней и пятилетней выживаемости. По восьмилетней выживаемости, несмотря на различные показатели, значимых различий нет.

Медиана выживаемости в исследуемой группе была достигнута на протяжении 36 месяцев, а в контрольной группе составила всего 24,5 месяцев (таблица 7).

Таблица 7 – Процентили для исследуемой и контрольной группы

Значение процентиля	Время выживаемости, дней	
	Исследуемая группа	Контрольная группа
25' процентиль (нижняя квартиль)	764,0	352,0
50' процентиль (медиана)	1094,0	746,0
75' процентиль (верхняя квартиль)	1803,0	1134,0

Все известные непараметрические критерии оценки одинаковости кривых выживаемости имеют высокий уровень статистической значимости ($p < 0,05$), следовательно кривые выживаемости в двух группах исследования не одинаковые, т.е. в исследуемой группе выживаемость выше, чем в контрольной группе (таблица 8).

Таблица 8 – Критерии оценки одинаковости кривых выживаемости

Критерий оценки различия	Оценка критерия	Уровень статистической значимости ($p=$)
Гехана-Вилкоксона	-2,96	0,003
F-критерий Кокса	1,55	0,018
Кокса-Ментела	-2,91	0,004
Вилкоксона-Пето	2,96	0,003
Лог-Ранговый	2,77	0,006

Сравнивая кумулятивные доли выживших в двух группах, мы пришли к выводу, что значимые различия в двух группах по кумулятивной доле выживших можно наблюдать только на 18 и 54 месяц от начала лечения ($p < 0,01$). В остальных временных промежутках, несмотря на различные показатели, значимых различий не было ($p > 0,05$) (рисунок 3).

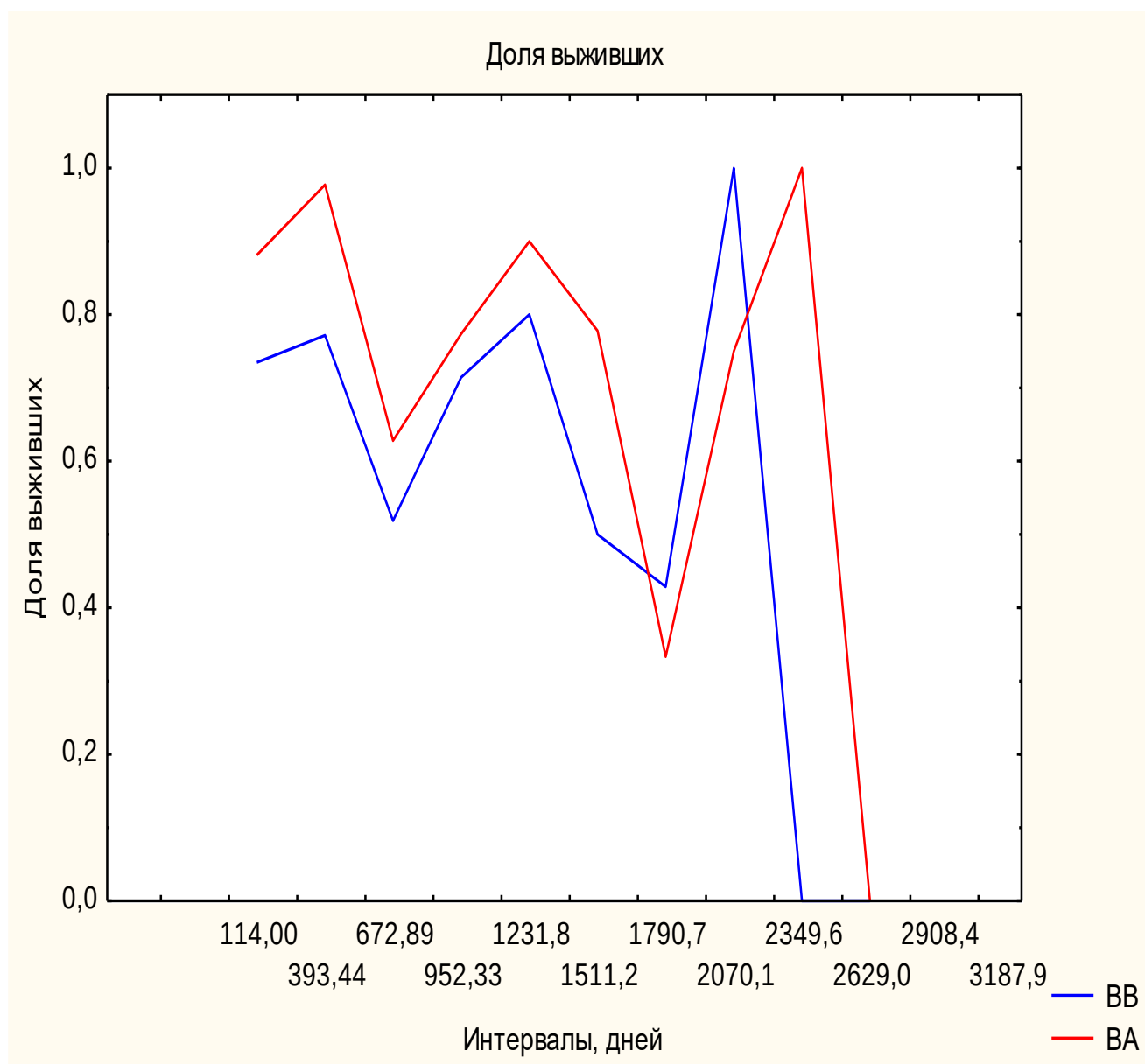


Рисунок 3 – График кумулятивной доли выживших по исследуемой и контрольной группе

Функция риска – это частота неудачных исходов и может быть рассчитана как доля пациентов, с которым произошел неудачный исход (летальный исход) за определенный интервал времени. Функция риска может возрастать, снижаться или оставаться стабильной.

Основные пики летальных исходов у пациентов в исследуемой группе пришлось на 24 и 63 месяца от начала лечения и составили $17 \pm 5\%$ (95% ДИ=7-21) и $33 \pm 7\%$ 95% (ДИ=20-46) случаев соответственно (рисунок 4).

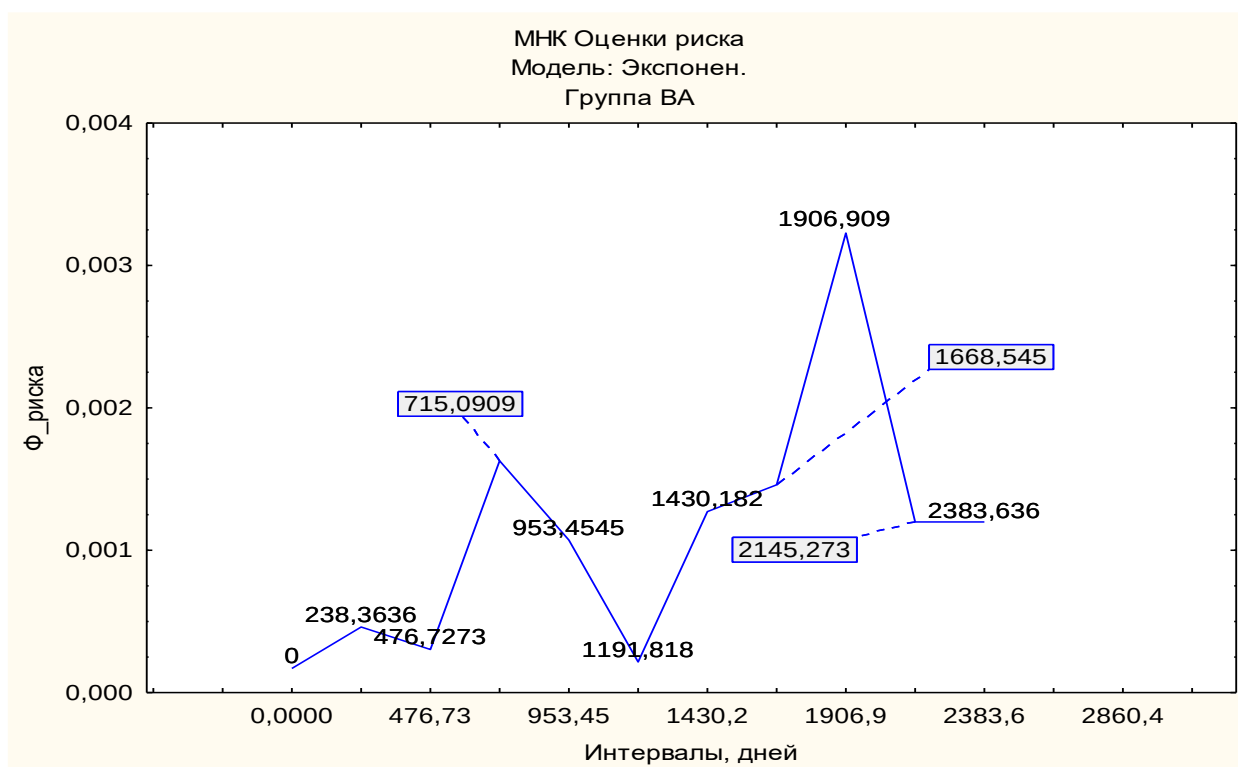


Рисунок 4 – Функция риска умереть среди пациентов исследуемой группы в различные моменты времени

Основные пики степени риска летального исхода у больных исследуемой группы приходятся на 24 и 63 месяца от начала лечения и составили $16 \pm 5\%$ (95% ДИ=6-26) и $32 \pm 7\%$ (95% ДИ=19-44) случаев соответственно (рисунок 5).

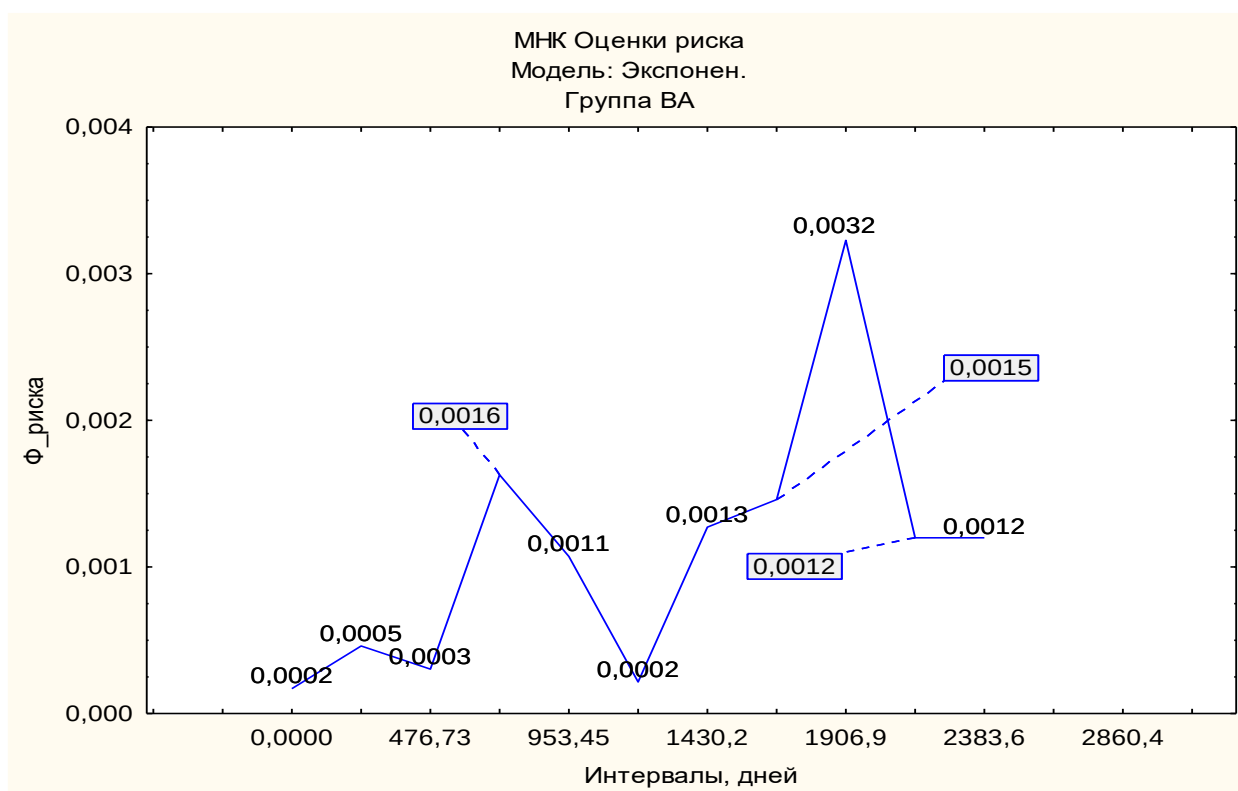


Рисунок 5 – Функции риска умереть среди пациентов исследуемой группы в степенях рис

Основные пики летальных исходов у пациентов в контрольной группе пришлось на 20, 46 и 66 месяцы от начала лечения и составили $23 \pm 6\%$ (95% ДИ=11-34); $28 \pm 6\%$ (95% ДИ=16-40) и $34 \pm 7\%$ (95% ДИ=21-47) случаев соответственно (рисунок 6).

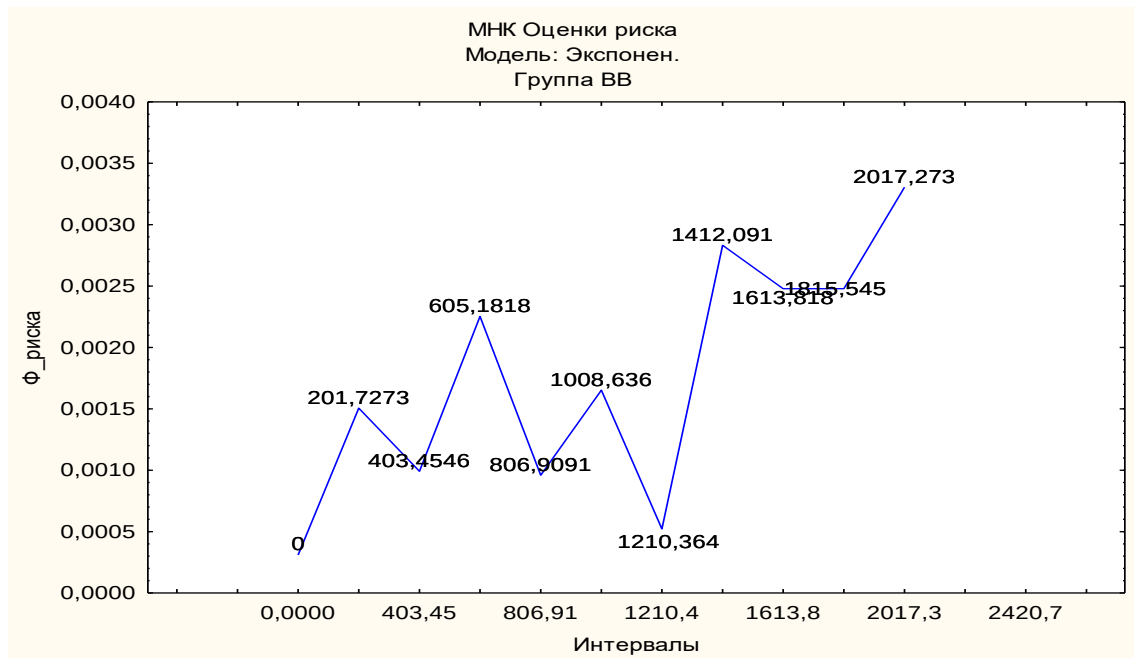


Рисунок 6 – Функция риска умереть среди пациентов контрольной группы в различные моменты времени

Основные пики степени риска летального исхода у больных контрольной группы приходятся на 20, 46 и 66 месяцы и составили $23 \pm 6\%$ (95% ДИ=11-34); $28 \pm 6\%$ (95% ДИ=16-40) и $32 \pm 7\%$ (95% ДИ=19-45) случаев соответственно (рисунок 7).

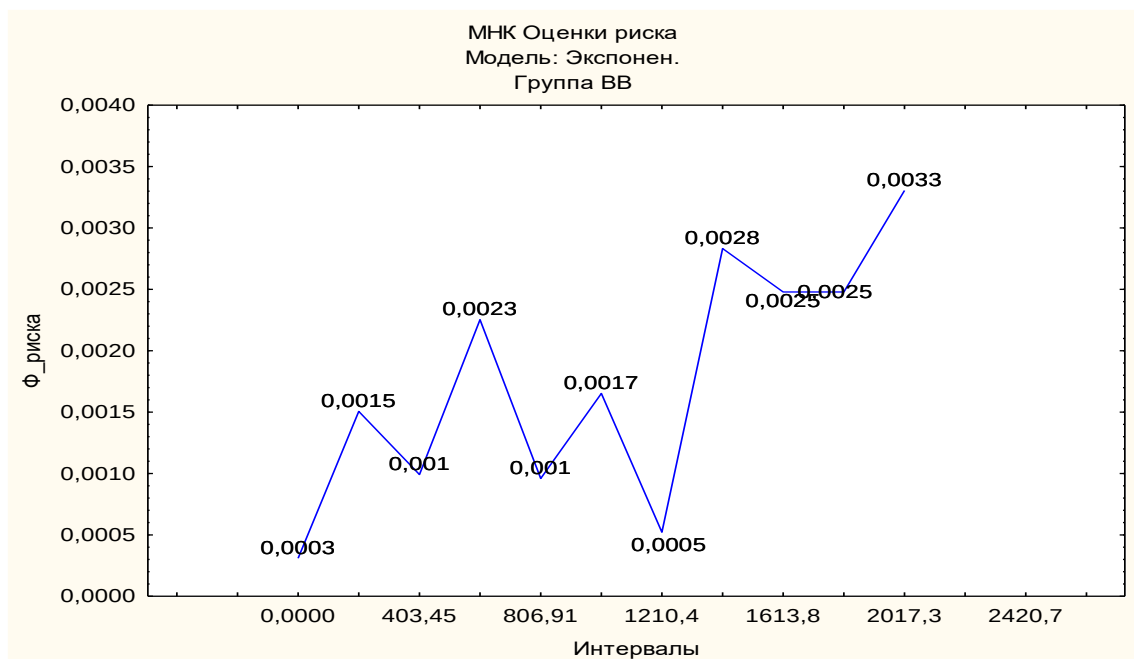


Рисунок 7. Функции риска умереть среди пациентов контрольной группы в степенях риск

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе приведены положения и научные обоснования, которые позволяют оптимизировать комплексное лечение больных с местнораспространённым раком языка. Впервые разработана схема лечения, включающая проведение неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии и лучевой терапии на первичную опухоль языка и зоны регионарного метастазирования, что позволило улучшить непосредственные и отдалённые результаты лечения больных с данной патологией.

1. Разработан и внедрен в клиническую практику способ лечения больных с местнораспространённым раком языка (T3-4N0-3M0), который включает использование неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии по схеме: «PF» в режиме непрерывного (12 часов) длительного (10 дней) введения химиопрепаратов в бассейне наружной сонной артерии и проведении лучевой терапии на первичную опухоль языка и пути регионарного лимфооттока, РОД – 2 Гр, СОД – 40 Гр. У 37 пациентов (72±6% 95% ДИ=60-85) зафиксирована частичная регрессия опухоли языка, что позволило выполнить им радикальное хирургическое лечение в объёме гемиглоссэктомии. Разработанный и внедренный нами в клиническую практику способ лечения больных с местнораспространённым раком языка (T3-4N0-3M0) позволил увеличить долю выживших в периоды с 17 до 83 месяца от начала лечения ($p < 0,05$).

2. Разработан способ селективной катетеризации наружной сонной артерии и её ветвей в зависимости от локо-регионарной распространённости первичной опухоли и данных интраоперационной хромоангиоскопии. В 65±7% (95% ДИ=52-78) случаев выполнена катетеризация язычной артерии и в 35±7% (95% ДИ=49-76) случаев – наружная сонная артерия. Предложенный способ позволил реализовать проведение двух циклов неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии в полном объёме у всех 51 больного исследуемой группы и провести постхирургическое стадирование по критерию pN (pN0 – 18 больных (35±7% 95% ДИ=22-48); pN1 – 17 больных (34±7 95% ДИ=20-46); pN2 – 15 больных (29±6% 95% ДИ=17-42); pN3 – 1 больной (2±2% 95% ДИ=0-6)).

3. Нагноение послеоперационной раны зафиксировано в одном случае (2±2% 95% ДИ=0-6) у больных исследуемой группы. Кровотечение из опухоли языка отмечено у двух больных (4±3% 95% ДИ=0-9) контрольной группы. Постлучевой эпителиит разной степени выраженности отмечен у всех больных исследуемой и контрольной группы. Данное лучевое поражение кожи и слизистой полости рта не повлияло на своевременное окончание курса лучевой терапии и не приводило к прекращению лечения.

4. Разработанный нами алгоритм сопроводительной лекарственной терапии, включающий использование антибактериальных препаратов, кортикостероидов, антимикотиков, антисептиков, препаратов железа, стимуляторов эритропоэза, витаминов группы В и С, сорбентов, пробиотиков и слабительных, противорвотных

препаратов при проведении неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии у больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0) позволил уменьшить системные химиотоксические реакции. Так, частота гематологической токсичности в виде лейкопении 1 степени у пациентов в исследуемой группе составила $12\pm 5\%$ (95% ДИ=3-21), а в контрольной – $28\pm 6\%$ (95% ДИ=16-40) ($p < 0,05$).

5. Использование неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии у больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0) позволило достичь частичного ответа первичной опухоли языка у 37 пациентов ($72\pm 6\%$ 95% ДИ=60-85), а неоадьювантной системной полихимиотерапии – у 14 больных ($28\pm 6\%$ 95% ДИ=16-40) ($p < 0,05$). После проведения двух циклов неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии и неоадьювантной системной полихимиотерапии у пациентов с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0) лечебный патоморфоз 3 степени в исследуемой группе установлен у 33 пациентов ($65\pm 7\%$ 95% ДИ=52-78), а в контрольной – лишь у 6 больных ($12\pm 5\%$ 95% ДИ=3-21) ($p < 0,01$). Предложенный нами способ лечения больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0) с включением неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии и лучевой терапии позволил достичь медианы выживаемости в 36 месяцев, а у больных контрольной группы – 24,5 месяцев. Трехлетняя выживаемость у больных исследуемой группы составила $80\pm 6\%$, в контрольной – $57\pm 7\%$ ($p < 0,05$), пятилетняя выживаемость у пациентов исследуемой группы – $39\pm 7\%$, в контрольной группе в 2 раза ниже – $19\pm 5\%$ ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии с целью предупреждения побочных эффектов и осложнений необходимо соблюдать временной режим длительной инфузии химиопрепаратов, проводить сопроводительную лекарственную терапию.
2. Неоадьювантная модифицированная селективная внутриартериальная полихимиотерапия является безопасным и высокоэффективным методом лечения местнораспространённого рака языка.
3. Разработанная оригинальная схема лечения больных с местнораспространённым раком языка позволяет улучшить непосредственные и отдалённые результаты лечения.
4. Методика может быть применена в условиях городских, районных, областных онкологических диспансерах и отделениях в силу своей экономической доступности.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможности внутриартериальной регионарной полихимиотерапии в лечении нерезектабельных опухолей головы и шеи [Текст] / И.Е. Седаков, Н.Г. Семикоз, А.Г. Гончар, А.А. Чистяков, Г.Н. Ползиков // Новообразование (Neoplasm). – 2017. – Т. 9, № 3 (18). – С. 168 – 172. Соискателем выполнялась постановка катетеров в систему наружной сонной артерии части пациентов.

2. Современные аспекты лечения плоскоклеточного рака головы и шеи [Текст] / И.Е. Седаков, Н.Г. Семикоз, В.В. Комендант, А.Г. Гончар, А.А. Чистяков, Г.Н. Ползиков // Новообразование (Neoplasm). – 2018. – Т. 10, № 2 (21). – С. 44 – 50. Соискателем изучены и описаны современные подходы и результаты лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи на основании литературных данных.

3. Седаков И.Е. Отдалённые результаты комплексного лечения больных с местнораспространённым раком языка с использованием селективной внутриартериальной полихимиотерапии и системной полихимиотерапии [Текст] / И.Е. Седаков, Г.Н. Ползиков, И.В. Коктышев // Наука и инновации в медицине. – 2025. – 10 (1) – С. 50 – 55. Соискателем был проведен анализ выживаемости больных с местнораспространённым раком языка (T3-4N0-3M0).

4. Спосіб комплексного лікування хворих на рак язика [Текст] : пат. 116973 UA Україна : МПК (2018.01) A61 B 17/00 / Гончар О.Г. (UA), Думанський Ю.В. (UA), Ползиков Г.М. (UA), Яковець Ю.І. (UA), Чистяков А.А. (UA), Темніченко Д.П. (UA); власник Гончар О.Г. – № а 2013 ; заявл. 18.10.2013 ; опубл. 27.04.2015, Бюл. № 8. Соискателем написаны схемы проведения химиотерапии у данной категории пациентов.

5. Эффективность внутриартериальной регионарной полихимиотерапии в лечении опухолей орофарингеальной зоны синдрома [Текст] / И.Е. Седаков, А.А. Чистяков, С.И. Готовкин, А.Г. Гончар, Г.Н. Ползиков, Ал. А. Чистяков // X съезд онкологов России (17 – 19 апреля 2019 г.). – Тезисы. – Нижний Новгород, 2019. – С. 166. Соискатель осуществлял подбор пациентов для проведения внутриартериальной полихимитотерапии.

6. Вариант комплексного лечения больных раком языка [Текст] / И.Е. Седаков, Н.Г. Семикоз, И.И. Фефелова, В.В. Комендант, А.Г. Гончар, С.И. Готовкин, Г.Н. Ползиков // Евразийский онкологический журнал (23 – 25 апреля 2020 г.). – Приложение. – Казань, 2020. – Т. 8, № 2. – С. 697 – 698. Соискателем написаны основные статистические показатели по раку полости рта.

7. Возможности внутриартериальной полихимиотерапии в лечении больных с местнораспространенным раком языка [Текст] / И.Е. Седаков, Н.Г. Семикоз, А.Е. Чумаков, В.В. Комендант, А.П. Исигов, С.И. Готовкин, А.А. Чистяков, А.Г. Гончар, Г.Н. Ползиков, А.И. Степанов // Материалы V Международного медицинского форума Донбасс (11 - 12 ноября 2021 г.). - Университетская клиника. – Приложение II. – 2021. – С. 411 – 412. Соискателем подробно описаны этапы лечения больных исследуемой и контрольной группы

8. Внутриартериальная полихимиотерапия в лечении местнораспространенного рака языка [Текст] / И.Е. Седаков, А.А. Чистяков, А.Г. Гончар, Г.Н. Ползиков, А.И. Глазков // Материалы 1X ежегодного конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием (30 - 31 марта 2023 г.). – Москва, 2023. – С. 19 – 20. Соискателем изучены и описаны непосредственные результаты лечения пациентов исследуемой группы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАПХТ – внутриартериальная полихимиотерапия
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
 ДИ – доверительный интервал
 ИГ – исследуемая группа
 КГ – контрольная группа
 КТ – компьютерная томография
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НИР – научная исследовательская работа
 НМСВПХТ – неоадьювантная модифицированная селективная внутриартериальная полихимиотерапия
 НСПХТ – неоадьювантная системная полихимиотерапия
 ОГШ – опухоли головы и шеи
 РОД – разовая очаговая доза
 РПР – рак полости рта
 СОД – суммарная очаговая доза
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – шкала оценки тяжести состояния пациента
 PF – схема химиотерапии, которая включает в себя цисплатин (карбоплатин) и фторурацил (5-флуороурацил)
 RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей
 TNM - tumor, nodus и metastasis – характеристики опухоли, регионарные лимфоузлы, отдалённые метастазы