

**Федеральное государственное образовательное бюджетное учреждение
высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Ползиков Геннадий Николаевич

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор
Седаков Игорь Евгеньевич

Донецк – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА.	
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (обзор литературы).....	15
1.1. Эпидемиология рака полости рта.....	15
1.2. Методы диагностики опухолей слизистой полости рта.	
Оценка эффективности лечения по результатам инструментальных методов диагностики.....	16
1.3. Подходы к лечению больных с местнораспространённым раком полости рта.....	17
1.4. Роль лучевой терапии в лечении больных с местнораспространённым раком полости рта.....	18
1.5. Роль химиолучевой терапии в лечении больных с местнораспространённым раком полости рта.....	22
1.6. Роль системной химиотерапии в лечении больных с местнораспространённым раком полости рта. Молекулярно-генетические исследования опухолей слизистой полости рта.	
Механизм действия отдельных противоопухолевых препаратов.....	23
1.7. Роль селективной внутриартериальной химиотерапии в лечении больных с местнораспространённым раком полости рта. Эндоваскулярная хирургия в лечении местнораспространённого рака полости рта.....	35
1.8. Лечение местнораспространённого рака слизистой полости рта согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ за 2024 год, клиническим рекомендациям ESMO.....	38
1.9. Лечение местнораспространённого рака слизистой полости рта.	
Рандомизированные исследования.....	40
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1 Общая характеристика больных, которые получили комплексное лечение, формирование групп исследования.....	43

2.2. Общая характеристика пациентов, получавших неоадьювантную модифицированную селективную внутриартериальную полихимиотерапию при местнораспространённом раке языка (исследуемая группа).....	44
2.3. Общая характеристика пациентов, получавших неоадьювантную системную полихимиотерапию при местнораспространённом раке языка (контрольная группа).....	50
2.4. Распределение исследуемой и контрольной групп по полу, возрасту, стадии онкологического процесса.....	56
2.5. Хирургический доступ.....	57
2.6. Методы диагностики и основные принципы лечения.....	67
2.6.1. Методы диагностики.....	67
2.6.2. Патоморфологическое исследование.....	69
2.6.3. Основные принципы лечения.....	69
2.7. Оценка эффективности проведенного лечения.....	69
2.7.1. Оценка непосредственной эффективности проводимого лечения.....	69
2.7.2. Оценка отдалённой эффективности проводимого лечения.....	71
2.8. Статистический анализ полученных результатов.....	71
РАЗДЕЛ 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ	
ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ.....	73
3.1. Схема комплексного лечения больных исследуемой группы.....	73
3.2. Схема комплексного лечения больных контрольной группы.....	76
3.3. Алгоритм сопроводительной лекарственной терапии, которая направлена на уменьшение системной и профилактике локальной химиотоксичности при проведении НМСВПХТ у больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0).....	80
РАЗДЕЛ 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ИССЛЕДУЕМОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ.....	
4.1. Непосредственные результаты лечения больных исследуемой группы.....	81
4.2. Непосредственные результаты лечения больных контрольной группы.....	87

4.3. Сравнение непосредственных результатов лечения больных с местнораспространённым раком языка (T3-4N0-3M0) в исследуемой и контрольной группе (по шкале Recist 1.1, гематологической токсичности, лучевых реакций).....	90
4.4. Оценка патоморфологических изменений рака языка при проведении неoadьювантной модифицированной селективной внутриартериальной и неoadьювантной системной полихимиотерапии.....	91
4.5. Отдалённые результаты комплексного лечения больных. Анализ выживаемости больных в исследуемой и контрольной группе.....	97
РАЗДЕЛ 5. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	
ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ	
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С	
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ ЯЗЫКА.....	107
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	124
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	147
Приложение А. Классификация стадий развития злокачественных опухолей полости рта (TNM) 8-е издание (American Joint Committee on Cancer).....	147
Приложение Б. Оценка состояния онкологического пациента по шкале Карновского.....	151
Приложение В. Оценка статуса пациента по шкале ECOG.....	152
Приложение Г. Оценки лечебного патоморфоза опухоли по Г.А. Лавниковой (1979).....	153
Приложение Д. Шкала RECIST 1.1 (Response Evolution Criteria in Solid Tumors).....	154

ВВЕДЕНИЕ

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% [26].

Плоскоклеточный рак слизистой полости рта принадлежит к опухолям визуальной локализации, но часто диагностируется на поздних стадиях – в 65,1% случаев [9, 26, 47, 51, 52].

Рак языка и полости рта, по данным многих авторов, стоит на первом месте среди всех злокачественных новообразований слизистой полости рта [162]. 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% [8, 26]. 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% [99].

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 [4]. 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 [165].

Операции у таких больных носят калечащий характер, что приводит к их инвалидизации. Поэтому поиск новых способов лечения, обеспечивающих выздоровление и сохранность функций 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 [122]. 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 [107].

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 междоцентровых исследований и неуклонно возрастающими показателями заболеваемости [13]. Невзирая на то, что рак языка относится к «наружным» локализациям опухолей, количество больных с неоперабельными формами заболевания из года в год продолжает увеличиваться [26, 99]. Местнораспространённый рак языка считается прогностически неблагоприятным. Хирургическое лечение местнораспространённого рака языка носит калечащий характер, что нарушает качество жизни таких пациентов [53, 105]. Проведение иммунотерапии на этапах лучевой терапии при раке орофарингеальной зоны не привело к улучшению отдалённых результатов лечения [43]. 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 [56, 62]. Подход к выбору лечения зачастую осуществляют на основании изучения гистологических подтипов плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны [41].

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 [39, 72, 96].

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 [13].

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 местнораспространённого рака языка, проанализировав истории болезни пациентов, получавших лечение в БУЗ ВО «ВОКОД» в 2015–2017 годах [37].

3. Статья А. А. Ганиева и М. А. Халматовой «Эффективность аутоплазмохимиотерапии при местнораспространенном 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 [10].

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. [55].

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 неoadъювантной 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной полихимиотерапии и лучевой терапии в группе больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0), получивших неoadъювантную модифицированную селективную внутриартериальную полихимиотерапию в бассейне наружной сонной артерии и лучевую терапию (исследуемая группа) и у больных с местнораспространённым

раком языка (ТЗ-4N0-3M0), получивших неoadъювантную системную полихимиотерапию и лучевую терапию (контрольная группа).

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

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

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

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

Новизна исследования: впервые разработана схема лечения, включающая проведение неoadъювантной 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 (ТЗ-4N0-3M0). На основе разработанной схемы лечения впервые проведена персонификация 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 (ТЗ-4N0-3M0). Впервые доказана эффективность разработанного способа лечения больных с местнораспространённым раком языка (ТЗ-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; отделения 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 имени 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 (T3-4N0-3M0) 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 (T3-4N0-3M0) улучшает показатели непосредственных и отдалённых результатов лечения.

3. Разработанный алгоритм сопроводительной лекарственной терапии уменьшает системную химиотоксичность при проведении неoadъювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии у больных с местнораспространённым раком языка (ТЗ-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 (ТЗ-4N0-3M0), получивших комплексную терапию с использованием неoadъювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии; 50 больных с местнораспространённым раком языка (ТЗ-4N0-3M0), получивших комплексную терапию с использованием неoadъювантной 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.

РАЗДЕЛ 1

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА. СОВРЕМЕННОЕ
СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (обзор литературы)**1.1. Эпидемиология рака полости рта**

Рак полости рта (РПР) является наиболее частой формой рака головы и шеи, который включает рак слизистой оболочки губы, щеки, альвеолярных отростков челюсти, языка и дна полости рта. Объединяет опухоли этой локализации гистологическое строение, которое является почти однородной: 90-95% составляет плоскоклеточный рак [42, 160]. В большинстве стран заболеваемость РПР варьирует от 1 до 10 случаев на 100000 населения. Распространённость РПР относительно выше среди мужчин, особенно пожилого возраста. Соотношение лиц мужского пола к женскому колеблется от 2:1 до 4:1 [103].

Одним из факторов развития данной патологии является курение, которое приводит к предопухолевой цитотрансформации слизистой полости рта [11]. Также, среди этиологических факторов развития злокачественной патологии РПР выделяют: алкоголь, вирус папилломы человека, неудовлетворительную гигиену ротовой полости [79, 166]. РПР может развиваться на фоне факультативных и облигатных предраковых заболеваний слизистой полости рта, таких как болезнь Боуэна, эритроплакия Кейра, кератоакантома, лейкоплакия и др. [135].

Высокая летальность больных РПР обусловлена низким процентом выявления заболевания на ранних стадиях, высокозлокачественным течением патологии, быстрым распространением опухолевого процесса на смежные жизненно важные органы, частым метастазированием в регионарные лимфатические узлы, высокой резистентностью к химио- и лучевой терапии, а также недостаточным использованием наиболее эффективных комбинированных и комплексных методов [25].

Только 79,1% пациентов получают специальное противоопухолевое лечение на протяжении года с момента установления диагноза, то есть каждый пятый пациент вообще не лечится, или диагноз не был установлен.

1.2. Методы диагностики опухолей слизистой полости рта. Оценка эффективности лечения по результатам инструментальных методов диагностики

С целью определения выбора того или иного метода лечения, а также мониторингирования заболевания в слюне, сыворотке крови, а также в биоптате опухоли больных РПП определяют специфические онкомаркеры (SCC, S100A8, IL-6, IL-8, Ki-67, Gli1 и т.д.) [12, 17, 18, 20, 23, 106, 154]. При диагностике злокачественных опухолей различают: главные опухолевые маркеры, которые имеют высокую чувствительность и специфичность к определённому виду опухоли; второстепенные – имеют более низкую чувствительность и специфичность, чем главные, определяются параллельно с ними для большей достоверности; дополнительные – имеют низкую чувствительность и специфичность, но для некоторых характерна органоспецифичность [16, 32, 71; 101, 111, 144].

С целью ранней диагностики злокачественной опухоли слизистой полости рта применяются методики иммуногистохимического исследования с определением онкомаркеров на этапе малигнизации предракового процесса. Одним из таких онкомаркеров является цитокератин 15. Больным с очаговой эпителиальной гиперплазией слизистой оболочки рта (СОР) ввиду сложности определения начала малигнизации эпителия при обычной гистологической методике применяют иммуногистохимический метод с антителами к белкам Ki-67, вирусу папилломы человека 16-го типа и цитокератину 15. В результате иммуногистохимического исследования устанавливается повышенная пролиферативная активность эпителиальных клеток, наличие в их цитоплазме папилломавируса HPV 16 и синтез цитокератина 15 в клетках всех слоёв эпителия,

что характерно для плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии и может быть диагностическим критерием начала малигнизации эпителия СОР [19].

Важное место в оценке эффективности лечения местнораспространённого рака языка занимает магнитно-резонансная томография (МРТ). Так, в одном из исследований в Северо-Западном государственном медицинском университете им. И. И. Мечникова г. Санкт-Петербург, Россия изучались возможности МРТ после химиолучевого и хирургического лечения рака языка [3].

Широко применяют перфузионную компьютерную томографию с целью диагностики рака языка [68], а также ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка [48].

1.3. Подходы к лечению больных с местнораспространённым раком полости рта

Терапия у больных с местнораспространённым РПР должна быть комбинированной или комплексной, то есть, по возможности, включать все основные виды противоопухолевого влияния: лучевую терапию, химиотерапию и хирургическое лечение. К сожалению, такое лечение получили лишь четверть (26,1%) пациентов с РПР, которые впервые заболели в течении 2013 года. До сих пор в мире не существует единого мнения по оптимальному сочетанию компонентов в плане лечения больных РПР [35].

Часть специалистов по опухолям головы и шеи считают целесообразным начинать лечение с хирургического вмешательства. Аргументы, которые они приводят: радикальный характер операции, сложность вмешательства на облучённых тканях, невозможность проведения оперативного вмешательства в случае прогрессирования заболевания у первично операбельных больных при радио- и химиорезистентных формах РПР. Выполнение расширенных оперативных вмешательств – травматический, сложный, длительный процесс, который связан с риском возникновения осложнений и может привести к инвалидизации пациентов [113]. Многие больные отказываются от такого лечения, предпочитая

хирургические вмешательства с использованием реконструктивно-восстановительных методик [46, 53, 80, 108]. Большинство специалистов с целью определения объёма оперативного вмешательства используют методы диагностики для обнаружения сторожевых лимфатических узлов [34, 66, 92, 93, 100, 102, 142, 150].

При местнораспространённом РПР в неоадьювантном режиме проводят химиотерапию и лучевую терапию. Изучается состав микрофлоры в полости рта до начала лечения, после проведения неоадьювантной химиотерапии и лучевой терапией и перед оперативным вмешательством. До противоопухолевой терапии в микробиоценозе полости рта (ПР) преобладают в основном условно-патогенные и патогенные бактерии, количество которых превышает $4 \lg \text{ КОЕ/см}^2$, что соответствует дисбактериозу. Большинство выделенных микроорганизмов способно поддерживать воспалительный процесс в ПР, секретируя ферменты и токсины. После 2 курсов ПХТ состояние микрофлоры приближается к нормобиоценозу. После предоперационной лучевой терапии, перед хирургическим лечением, патогенный потенциал выделенной микрофлоры был более выраженным, чем у здоровых людей и больных до начала лечения. Выявленное дисбиотическое состояние ПР больных РПР перед гемиглоссэктомией расценивается как дисбактериоз III степени, требующий коррекции с целью профилактики послеоперационных осложнений [33, 38, 40, 65, 158].

1.4. Роль лучевой терапии в лечении больных с местнораспространённым раком полости рта

Считается основным способом лечения назначение лучевой терапии. К сожалению, эффективность самостоятельного применения лучевого воздействия неудовлетворительная: рецидивы и метастазирование развиваются в 60-70% наблюдений, ограничивая 5-летнюю выживаемость на уровне 15-20%. Поэтому с целью повышения эффективности лучевой терапии разрабатываются новые режимы облучения. Некоторые авторы настаивают на увеличении дозы до 70 Гр

[63], другие – на проведении двух сеансов лучевой терапии в течении суток. Продолжается дискуссия относительно необходимости перерыва при проведении лучевой терапии по расщеплённой методике или целесообразности непрерывного курса. Целый ряд научно-исследовательских работ посвящён усилению действия облучения при помощи радиомодифицированного влияния гипертермии и магнитотермии, индукционной химиотерапии, проведении одновременной химиолучевой терапии [31, 61, 91, 146].

В 2015 г. Lu et al. [125] в ретроспективном исследовании, включавшем 117 пациентов с местнораспространённым плоскоклеточным раком головы и шеи, получивших послеоперационную лучевую терапию (ПОЛТ), в результате многофакторного анализа определили независимые прогностические факторы: локализация опухоли в ротоглотке ($p=0,014$), ЭКР ($p=0,012$) и значение суммарной дозы ≥ 60 Гр ($p=0,012$).

Peters et al. [104] рандомизировали группу пациентов низкого, промежуточного и высокого риска по величине дозы на зоны риска рецидива. При этом частота локорегионарного метастазирования (ЛРР) в течение 2 лет наблюдения составила 26%. Пациенты первой группы имели более высокий риск рецидива при дозах ≤ 54 Гр в сравнении с $\geq 57,6$ Гр без улучшения локального контроля при дозах свыше 57,6 Гр. Частота рецидивов составляла 20–30% при наличии ЭКР и 5–13% без ЭКР, но при наличии 4 и более неблагоприятных факторов риск рецидива приближался к риску при ЭКР. Для пациентов высокого риска с ЭКР, получивших СОД 57,6 Гр, 2-летний локальный контроль составил 52% и СОД 63 Гр – 74%, при СОД 68,4 Гр улучшения показателей локального контроля не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что при дневной фракции 1,7 Гр минимальная суммарная доза на ложе опухоли должна составлять 57,6 Гр, с бустом до 63 Гр на зону высокого риска, в том числе на область экстракапсулярного распространения. Эскалация дозы свыше 63 Гр с разовой дозой 1,8 Гр в день не улучшает результаты лечения. Избирательное подведение различных суммарных доз к зонам регионарного шейного лимфооттока в зависимости от риска рецидива с применением современных технологий лучевой терапии, в частности лучевой

терапии с модуляцией интенсивности (ЛТМИ), – еще один путь к более эффективному и менее токсичному лечению. Однако верификация зон риска вызывает известные трудности, что объясняет разноречивые данные авторов.

Hsieh et al. [84] были успешными в определении целевого объема при проведении послеоперационной спиральной томотерапии, что положительно повлияло на локальный контроль. Авторы выделили клинические объемы высокого, промежуточного и низкого риска с подведением 60–66 Гр, 59,4–60 Гр и 51,2–54 Гр за 30–33 фракции соответственно. Локо-регионарные рецидивы диагностированы у 11 (20,8 %) из 53 пациентов с плоскоклеточным раком ротовой полости высокого и промежуточного риска. Рецидивы в поле облучения, в ложе опухоли были в 6 (11,3 %) случаях, в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) – в 3 (5,7 %) наблюдениях. Маргинальных рецидивов не было, и лишь 2 (3,8 %) рецидива возникли вне поля облучения. При этом удалось избежать тяжелой ксеростомии, а ксеростомия II степени возникла через 6 месяцев после лечения в 33 % с полной регрессией через 48 мес.

Важную роль в лечение РПР играет брахитерапия как вариант лучевой терапии. В одном из исследований в г. Санкт-Петербург в городском онкологическом диспансере было пролечено 6 больных раком языка II-III стадии по следующей схеме: выполнено проведение 2-3 циклов полихимиотерапии по схеме PF, далее курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) СОД – 40-60 Гр. Третьим этапом лечения проводилась внутритканевая HDR-брахитерапия в объеме СОД = 16 – 52 Гр. По прошествии трех месяцев после окончания лечения – признаков опухолевого роста не было выявлено у всех 6 пациентов. В ходе наблюдения выявлен рецидив опухоли у одного пациента (через 4 месяца после окончания лечения). Ему было выполнено расширенно-комбинированное оперативное вмешательство по удалению остаточной опухоли. В период наблюдения после окончания лечения (2-18 месяцев) у пятерых пациентов опухолевого роста не выявлено, что подтверждено данными гистологического исследования, клинического осмотра и данными МРТ. HDR-брахитерапия является

перспективным методом органосохраняющего лечения плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки [44].

После проведения лучевой терапии, химиотерапии у больных РПР часто развиваются постлучевые и постхимиотерапевтические мукозиты различной степени тяжести. Ряд специалистов предлагают различные методики лечения данной патологии [50, 59, 74, 75].

На этапах проведения лучевой терапии при распространённом раке орофарингеальной зоны нередко используется введение эндогенных интерферонов. 19 больных основной и 21 пациент контрольной группы, имевшие РОФЗ III–IV стадии и сопоставимые по клиническим параметрам, получали облучение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в 3D-режиме на линейном ускорителе электронов с энергией 6 МэВ в стандартных дозовых нагрузках. В основной группе через день, включая дни, свободные от облучения (кроме планового перерыва), вводили подкожно 1,0 мг препарат Аллокин-альфа. За 2 этапа сплит-курса облучения использовалось $24 \pm 2,0$ мг Аллокина-альфа. После 1-го этапа облучения у 57,9% больных, получавших Аллокин-альфа, прекратились боли, у 36,8% перестало беспокоить чувство «инородного» тела в горле, у 58,4% — запах изо рта, слабость и субфебрилитет. В контрольной группе соответствующий эффект был достигнут только в 23,8%, 19% и 28,6% случаев. Общий контролируемый эффект в основной группе установлен у 94,7% ($p < 0,05$) больных, при полной регрессии опухоли в 68,4% и резорбции метастазов в лимфоузлах в 47,3% ($p < 0,05$) случаев, в контрольной при стандартном лечении — у 71,4% больных, в 42,9% и 9,6% случаев. После 1-го этапа облучения в основной группе по сравнению с контрольной в 5,4 раза реже развивался пленчатый эпителиит (28,5% против 5,3%, $p < 0,05$). Предварительные клинические данные свидетельствуют о целесообразности использования Аллокина-альфа на этапах лучевой терапии РОФЗ. Выявленные предположительно радиопротекторные свойства Аллокина-альфа нуждаются в дополнительном исследовании по возможности деинтенсификации лучевых нагрузок [43].

1.5. Роль химиолучевой терапии в лечении больных с местнораспространённым раком полости рта

Многими исследованиями доказано, что включение химиотерапии в схему локорегионарного воздействия улучшает результаты комбинированной терапии этого контингента больных. На протяжении последних двух десятилетий накоплен значительный клинический опыт использования химиотерапии при лечении больных раком головы и шеи. Так, проведенный группой MACH-NC (Metaanalysis of chemotherapy in Head and Neck Cancer) метаанализ результатов 65 рандомизированных и нерандомизированных исследований эффективности разных вариантов лечения 10850 больных местно-распространённым раком головы и шеи показал повышение 5-летней выживаемости на 4% за счёт дополнительного применения химиотерапии по сравнению с только лучевой терапией [60]. Более поздние дополненные данные научной группы MACH-NC подытожили результаты 93 исследований, которые включали 17346 пациентов, показали 4,5% преимущество химиолучевой над лучевой терапией, без учёта схем полихимиотерапии (ПХТ), доз химиопрепаратов и режимов лучевой терапии [137].

Полученные обнадеживающие предыдущие данные по чувствительности рака этой локализации к химиотерапии побудили специалистов по лечению опухолей головы и шеи и химиотерапевтов искать новые подходы для проведения химиолучевой терапии у больных РПР, выявлять причины, которые ограничивают эффективность лечения, и разрабатывать способы их преодоления [60].

Учёные не нашли единого мнения по оптимальному объединению компонентов комплексного лечения пациентов РПР. ПХТ относительно лучевой терапии может быть проведена в неоадьювантном режиме как индукционная ПХТ или одновременная химиолучевая терапия. Ещё одной разновидностью ПХТ является адьювантная, которую проводят как дополнение к применяемому ранее комбинированному или комплексному лечению.

Одновременная химиолучевая терапия заключается в назначении противоопухолевых агентов на фоне облучения опухолевого очага. К

преимуществам такого подхода следует отнести сокращение сроков пребывания в стационаре, снижение материальных затрат, а среди недостатков – усиление токсичности, которое требует редукции доз химиопрепаратов [85].

1.6. Роль системной химиотерапии в лечении больных с местнораспространённым раком полости рта. Молекулярно-генетические исследования опухолей слизистой полости рта. Механизм действия отдельных противоопухолевых препаратов

Существенной преградой для эффективного проведения химиотерапии является медикаментозная резистентность опухоли, преодоление которой возможно за счёт использования принципиально новых препаратов, методических подходов и тактики противоопухолевого лечения [56, 147].

Широкое применение получила индукционная химиотерапия, которую проводят непосредственно перед лучевой терапией. Название «индукционная» она получила благодаря усилению эффективности лучевой терапии за счёт преодоления радиорезистентности опухолевых клеток. Применяют 4-5 дневный курс ПХТ, после окончания которого (со следующего дня) начинают лучевую терапию. При проведении облучения по расщеплённой методике химиотерапию назначают перед каждым циклом лучевой терапии. Дозы химиопрепаратов существенно не отличаются от неoadъювантных [30, 82].

Целью проведения индукционной химиотерапии является уменьшения размеров опухолей, снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение качества жизни больных. За счёт усиления локорегионарного контроля за опухолевым процессом при использовании индукционной химиолучевой терапии удаётся получить высокую частоту полных регрессий, а при частичной регрессии – выполнять органосохраняющие оперативные вмешательства [5].

Сторонники неoadъювантной химиотерапии рекомендуют проведение 2-3 курсов ПХТ, а потом оценивают эффект от лечения. Положительный эффект считают благоприятным прогностическим фактором и назначают лучевую

терапию, а в случае отсутствия эффекта от химиотерапии – хирургическое лечение. Эта методика позволяет у части больных выполнять органосохраняющие хирургические вмешательства, что положительно сказывается на качестве жизни и уровне инвалидизации пациентов. Лучевую терапию проводят в адъювантном режиме, особенно настаивая на её использовании при наличии других неблагоприятных прогностических факторов, таких как опухолевые клетки по краю резекции, экстракапсулярное распространение опухоли в регионарных метастазах и опухолевые эмболы в сосудах [139].

В химиотерапии больных плоскоклеточным раком головы и шеи, в том числе РПР, широкое использование приобрели некоторые противоопухолевые препараты, а именно: производные платины (цисплатин и карбоплатин), 5-фторурацил, гемцитабин, эпирубицин, циклофосфамид, этопозид, блеомицин, метотрексат, таксаны (доцетаксел и паклитаксел), моноклональные антитела (цетукимаб) и другие [131].

Схемы химиотерапии, которые применяют у больных РПР, не отличаются в зависимости от режима введения.

Золотым стандартом химиотерапии при плоскоклеточном раке головы и шеи является применение препаратов платины (цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин) в комбинации с фторпиримидинами (5-флуороурацил, тегафур, капецитабин). Примером такого лечения является схема внутривенной ПХТ РФ, которая включает введение цисплатина, 100 мг/м^2 в 1-й день и 5-флуороурацила 1000 мг/м^2 с 1-го по 4-й или 5-й день [64].

Механизм цитотоксического воздействия цисплатина связан с нарушением функции нитей ДНК и образованием внутри- и межспиральных сшивок, так называемых аддуктов, в результате чего нарушается структура и подавляется синтез ДНК. В меньшей мере происходит ингибирование синтеза РНК. Изменение конформации молекул ДНК приводит к нарушению считывания информации и, соответственно, к блокированию деления клеток [70].

Основную роль в репарации этих повреждений играет сложная система ферментов, которая выявляет конгломераты, которые образовались, проводит их

вырезание, восстанавливает отсутствующий фрагмент и, в конце концов, сшивает восстановленные фрагменты. Работа этой системы и предопределяет восстановление опухолевых клеток после действия производных платины. Развитие резистентности к препаратам платины происходит за счёт кросс-комплементирующих генов эксцизионной репарации (excision repair cross complementing - ERCC) и работы целой группы ферментов, которые обеспечивают восстановление повреждённых нуклеотидов ДНК (nucleotide excision repair - NER) [163].

Существует предположение, что цисплатин влияет непосредственно на митохондрию, тем самым лишая опухолевые клетки энергии, необходимой для размножения, и запускает апоптоз. Изучение этих прямых взаимодействий, по мнению авторов, станет основой для разработки новых химиопрепаратов [124].

5-Флуороурацил принадлежит к структурным аналогам пиримидина и проявляет противоопухолевую активность как антиметаболит нуклеинового обмена. Механизм действия 5-флуороурацила обусловлен его метаболическим превращением в 5-фтор-дезоксимуридин-монофосфат – конкурентный ингибитор фермента тимидинсинтетазы, который приводит к блокировке синтеза ДНК и угнетения синтеза РНК (путём включения 5-фтор-дезоксимуридин-монофосфата в её структуру) и таким образом – к ингибированию деления клеток [130].

Существенным препятствием для эффективного проведения химиотерапии является медикаментозная резистентность опухоли, преодоление которой возможно за счёт новых препаратов, например, таксанов [126].

В начале 90-х годов появился новый класс противоопухолевых препаратов растительного происхождения – таксаны (паклитаксел, доцетаксел). В 1962 году был получен доцетаксел из коры тиса тихоокеанского (*Taxus brevifolia*). Позже, в 1986 году, из иголок европейского тиса (*Taxus baccata*) учёные получили доцетаксел. С 1992 года препараты широко применяются в клинической онкологической практике. На основе таксанов были разработаны новые схемы ПХТ [116].

Широкое применение в клинической онкологии головы и шеи получили дополнительные схемы ПХТ (ТАС, ТР, ТСР, ТФР, ТЕВ и др.). ТАС включает доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день, эпирубицин 70-90 мг/м² в 1-й и 8-й дни, циклофосфамид 650 мг/м² в 1-й и 8-й дни. Ещё одна восьмидневная схема ПХТ ТЕВ состоит из доцетаксела 75 мг/м² в 1-й день, этопозида 160 мг/м² в 1-3 дни, блеомицина 15 мг в 1-й и 8-й дни.

ТР – однодневная схема, которая включает доцетаксел 75 мг/м² и цисплатин 75 мг/м² в 1-й день. В схему ТСР, кроме доцетаксела 75 мг/м² и цисплатина 75 мг/м² в 1-й день, дополнительно вводят циклофосфамид 650 мг/м². Пятидневная схема ТФР предусматривает введение доцетаксела 75 мг/м² в 1-й день, 5-флуороурацила 500 мг/м² в 1-5-й дни и цисплатина 75 мг/м² во 2-й день.

Также для дополнения существующей схемы ПХТ препаратами группы таксанов создана схема ТРФ, которая включает в 1-й день доцетаксел 75 мг/м² или паклитаксел 200 мг/м², во 2-й день – цисплатин 100 мг/м² или карбоплатин 450 мг/м² и 5-флуороурацил 1000 мг/м² со 2-го по 5-й дни [83].

Если лечение больным РПР проводят с использованием индукционной химиотерапии, то после окончания курса ПХТ в срок от 1 до 3 дней начинают дистанционную телегаматерапию. Лучевую терапию применяют 5 дней в неделю

в ежедневной разовой дозе 2,0-2,4 Гр. За первый этап лечения суммарная очаговая доза составляет до 30 Гр.

Через 3 недели после окончания первого этапа химиолучевого лечения проводят аналогичный второй этап, доводя курсовую суммарную очаговую дозу дистанционной телегаматерапии до 60 Гр [141].

Оценку эффекта от противоопухолевого лечения проводят через 3-4 недели после окончания индукционной ПХТ и лучевой терапии, на этом этапе решается вопрос о возможности хирургического лечения или необходимость проведения курсов адъювантной ПХТ.

Применение новых противоопухолевых препаратов с сокращением интервалов между химио- и лучевой терапией повышает эффективность

комплексного лечения, улучшает непосредственные и отдалённые результаты у больных РПР [136].

Улучшение результатов лечения пациентов РПР продемонстрировало социальную сторону этой проблемы. Увеличилось количество лиц, которые успешно перенесли комплексное лечение и, с точки зрения онкологии, являются здоровыми, но не могут адаптироваться в социуме и работать, принимать пищу и понятно разговаривать.

Это дало толчок для понимания необходимости оценки качества жизни больных РПР. С целью объективизации оценки качества жизни Европейской организацией по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer) разработана шкала EORTC QLQ-C30 (version 3.0), а также специфический опросник QLQ-H&N35 для больных раком головы и шеи [58].

В связи с размещением очага заболевания в области ротовой полости комплексное лечение, которое обычно назначают, приводит к ухудшению качества жизни и тяжёлой психосоциальной адаптации по сравнению с больными с опухолями других локализаций. Определённый метод лечения должен не только оказывать максимальное противоопухолевое влияние, а ещё и, при возможности, улучшать самочувствие больных. Определение качества жизни пациентов может отображать правильность тактики терапии и степень возвращения больных к повседневной жизни [54].

На сегодня использование химиотерапии и лучевой терапии позволяет значительно улучшить непосредственные и отдалённые результаты комплексного лечения больных РПР, а у значительного количества пациентов выполнить органосохраняющие хирургические вмешательства, которые способствуют существенному улучшению качества их жизни [77].

Взгляды мировых учёных нацелены на дальнейшее увеличение эффективности использования имеющихся способов лечения при плоскоклеточном РПР. Наука открывает новые возможности для углублённого изучения изменений, которые происходят в организме больного РПР [24, 49].

Информация про локализацию и размер опухоли, наличие регионарных и отдалённых метастазов, гистологическое строение и степень дифференцировки образования оказалась недостаточной для прогнозирования течения заболевания, ответа опухоли на лечение [21]. Поэтому с целью определения молекулярно-биологических особенностей опухоли, которые могут служить прогностическими факторами агрессивного течения РПР, проводится изучение иммуногистохимических маркеров [2].

Новым направлением в диагностике опухолей является так называемая тераностика (или терагностика – термин, образованный от слов «терапия» и «диагностика») – выявление в пределах иммуногистохимического исследования индивидуальных показаний к тому или другому виду лечения [69].

Основой для прогнозирования течения заболевания и ответа опухоли на лечение служит углублённое изучение молекулярно-генетических факторов, которые отвечают за формирование радиохимиорезистентности опухоли, и факторов, которые свидетельствуют об эффективности назначения отдельных групп химиопрепаратов [25].

Во время исследований уровня эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor - EGFR) в паренхиме опухолей головы и шеи выявлено увеличение содержания последнего у 85-100% больных. Это послужило теоретическим обоснованием к назначению пациентам РПР таргетной терапии. Цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело IgG1, которое обладает высоким сродством к эпидермальному фактору роста (EGF) и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом рецептора EGFR, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования EGFR. В результате прекращается передача сигнала к ядру клетки и, соответственно, происходит угнетение пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии, метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и увеличением чувствительности клетки к лучевой и химиотерапии [62, 90, 97, 110, 153].

В исследованиях показано, что цетуксимаб игнибирует выработку некоторых ангиогенных факторов (включая VEGF), основного фактора роста

фибробластов (bFGF), интерлейкина (IL-8) и способствует продуцированию собственных Т-киллеров, которые вызывают лизис опухолевой клетки [110].

Применение в клинической практике таргетной терапии – моноклональных антител (цетуксимаб и панитумумаб) – способствовало улучшению отдалённых результатов лечения больных раком головы и шеи по сравнению с лучевой терапией: медиана выживаемости больше почти на 20 месяцев (49,0 и 29,3 месяцев соответственно), а 5-летняя выживаемость – на 10 % (46 и 36% соответственно). Однако стоимость терапии с использованием моноклональных антител существенно ограничивает возможности её применения [57, 149].

Существенную роль в развитии опухолей и их метастазировании играет процесс неоваскуляризации. Опухолевый ангиогенез, формирование новых сосудов, является критической стадией в прогрессии опухолевого процесса. Васкуляризация опухоли чётко коррелирует с риском инвазии и метастазированием. Анализ современных данных относительно этой проблемы свидетельствует о том, что васкуляризация опухоли аномальная и имеет свои различия. Так, если уровень ангиогенеза в нормальных неповреждённых тканях определяется локальным балансом между проангиогенными и антиангиогенными молекулами, и эти индукторы находятся под гомеостатическим контролем, то опухолевый ангиогенез сопровождается постоянной продукцией ангиогенных индукторов. Одним из самых важных положительных регуляторов ангиогенеза сейчас считают фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF). Семейство изоформ VEGF является ведущим регулятором физиологического и патологического, а также опухолевого ангиогенеза [152].

Общепринятым считается, что при достижении размера опухоли > 5 мм уже происходит индукция васкуляризации. Уровень VEGF в сыворотке крови организма опухоленосителя существенно увеличивается.

VEGF рассматривается как первичный медиатор ангиогенеза, вовлечённый в процесс канцерогенеза и развития метастазов. В разных исследованиях изучали взаимосвязь между гиперэкспрессией VEGF и клиническим результатом у больных РПР, но получили противоречивые данные. В марте 2013 года проведен метаанализ

исследований, которые количественно оценивали связь между гиперэкспрессией VEGF и выживаемостью пациентов РПР. Данные относительно выживаемости объединили и провели количественный анализ. Авторы выполнили метаанализ 17 исследований (n=1207) и оценили корреляцию между выявленной иммуногистохимически гиперэкспрессией VEGF и выживаемостью больных РПР. Не наблюдалось значительной гетерогенности во всех исследованиях. Комбинированные коэффициенты риска показали, что гиперэкспрессия VEGF оказывала неблагоприятное влияние на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с плоскоклеточным РПР, а также на аденокистозную карциному и мукоэпидермоидную карциному слюнных желёз [143].

Под пристальным вниманием оказался вирус папилломы человека (HPV). Его этиологическая роль в возникновении раку гортаноглотки и РПР доказана полностью. Подтверждено, что HPV-индуцированный РПР ассоциирована с лучшей выживаемостью, но независимое прогностическое значение HPV-статуса опухоли, по данным одних авторов, сомнительное и, по мнению других исследователей, лежит в одной плоскости с возрастом, расой, степенью развития первичной опухоли и регионарных метастазов, количеством лет без курения. Таким образом, с точки зрения некоторых учёных, HPV-статус является сильным и независимым прогностическим фактором выживаемости больных РПР [87, 128, 151, 157].

Существует чёткая ассоциация между уровнем гиперэкспрессии β -тубулина и результатом лечения больных РПР с использованием химиопрепаратов, которые влияют на микротрубочки. К последним относят таксаны (доцетаксел и паклитаксел). Подобные клинические результаты коррелируют с лабораторными данными, полученными *in vitro*, и клиническими данными больных раком других локализаций [36]. Установлено, что повышенный уровень β -тубулина в опухолевой паренхиме отрицательно влияет на результаты лечения таксанами за счёт повышения резистентности опухоли [167].

Белок β -тубулин является точкой приложения или молекулярной мишенью для препаратов группы таксанов. Он представляет собой гетеродимер, который

состоит из субъединиц α - и β -тубулина. Эти субъединицы, молекулярная масса каждой из которых составляет около 55кДа, гомологические, но не идентичные. Гетеродимеры α - и β -тубулина – это основной строительный блок микротрубочек. Микротрубочки – внутриклеточные нитевидные структуры цилиндрической формы, которые встречаются только в эукариотических клетках. Они принимают участие в поддержании формы клетки как цитоскелета и являются линиями транспорта внутри клетки, а также играют ключевую роль в митозе, формируя митотическое веретено деления [15].

Рост микротрубочек происходит за счёт полимеризации со стороны, которая растёт («+» конец) и деполяризации с противоположной стороны («-» конец). Таксаны блокируют процессы деполяризации, за счёт чего тубулин перестаёт высвобождаться с «-» конца микротрубочки. Из-за отсутствия «строительного материала» рост микротрубочки приостанавливается. Имеющиеся микротрубочки образуют патологические структуры.

Таким образом нарушаются процессы роста клетки, формирования веретена деления, распределение хромосом во время митоза, приостанавливается деление клетки, запускаются механизмы апоптоза опухолевой клетки [76].

Резистентность к таксанам, которая приводит к снижению эффективности проведения системной химиотерапии у больных раком, многофакторная. Первичная химиорезистентность возникает на ранней стадии канцерогенеза и заключается в отсутствии реакции на препараты первой линии системного лечения. Приобретённая химиорезистентность развивается в результате мутаций и эпигенетических изменений в клетках, ранее чувствительных к лечению [132].

Среди механизмов резистентности к таксанам большое значение имеет уровень τ -белка. В доклинических исследованиях низкая экспрессия τ -белка в раковых клетках была связана с повышенной чувствительностью к паклитакселу. Таксаны и τ -белок принадлежат к белкам, связанных с микротрубочками, и связываются с β -тубулином при помощи одних и тех же рецепторов. Конкурируя с таксанами за место связывания с β -тубулином, τ -белок уменьшает количество точек приложения таксанов в клетке, нарушает уже сформированные связи,

отделяя молекулы таксанов от β -тубулина, снижая эффективность и длительность действия таксанов [159].

В Национальном институте рака г. Киев проведено иммуногистохимическое исследование биопсионного материала 143 больных плоскоклеточным раком головы и шеи с определением уровней экспрессии β -тубулина и τ -белка.

Все пациенты получили комбинированное и комплексное лечение с использованием индукционной химиотерапии (с таксанами/без таксанов) и лучевой терапии. Проведена оценка непосредственных и отдалённых результатов лечения и влияния на них уровней экспрессии, исследованных иммуногистохимических маркёров.

Установлено, что уровень экспрессии β -тубулина имеет выраженное прогностическое значение относительно непосредственных и отдалённых результатов терапии больных РПР с использованием таксанов. Так, у пациентов с низким уровнем β -тубулина назначение таксанов на 37,05% чаще способствует регрессии опухоли и на 17,23% повышает 5-летнюю выживаемость по сравнению с больными с высоким уровнем экспрессии этого белка.

Также установлено прогностическое значение τ -белка для непосредственных и отдалённых результатов лучения пациентов РПР с использованием таксанов. Таким образом, у больных с низким уровнем τ -белка назначение таксанов на 43,87% чаще приводит к полной регрессии опухоли по сравнению с пациентами с высоким уровнем экспрессии. На отдалённые результаты лечения экспрессия τ -белка не влияет [29].

Лучшее понимание роли τ -белка может облегчить отбор пациентов для назначения лечения с использованием таксанов и способствовать оптимизации такой терапии [94].

В МРНЦ им. А. Ф. Цыба проведено исследование, целью которого было определить связь между иммуногистохимическими особенностями опухолевых клеток и их клеточным микроокружением при разных степенях дифференцировки плоскоклеточного рака языка. В исследование вошли 59 наблюдений плоскоклеточного рака языка, сформированы три группы в зависимости от степени

дифференцировки опухоли (G1, G2, G3). В клетках опухоли изучали экспрессию биологических маркеров (p53, Ki-67, BCL-2, Cyclin D1, металлопротеиназы матрикса-9 (MMP-9), CD82/KAI1); в опухолевом микроокружении — В-лимфоциты (CD20), Т-лимфоциты (CD8), NK-клетки (CD57), макрофаги (CD68), плазмоциты (CD138), экспрессию клетками стромы тетраспанинов (CD82/KAI1), MMP-9, а также плотность капилляров. При высокодифференцированном плоскоклеточном раке (G1) обнаружена только умеренная корреляционная связь между клетками опухолевого микроокружения (CD57-лимфоцитами и CD68-макрофагами ($R=0,6$; $p=0,016$); при умеренно-дифференцированном плоскоклеточном раке — слабая положительная корреляционная связь между индексом пролиферативной активности Ki-67 опухолевых клеток и экспрессией ими CD82/KAI1 ($R=0,39$; $p=0,023$). Корреляционные связи между опухолевыми клетками и клетками стромы — слабая отрицательная корреляционная связь между клетками опухоли с экспрессией p53 и CD82-позитивными клетками стромы ($R=-0,39$; $p=0,024$); слабая положительная связь между экспрессией опухолевыми клетками Cyclin D1 и CD20 В-лимфоцитами ($R=0,36$; $p=0,036$). Кроме того, обнаружены корреляционные связи между клетками стромы: слабая положительная между CD20 В-лимфоцитами и CD8 Т-лимфоцитами ($R=0,36$; $p=0,036$), CD8 Т-лимфоцитами и CD68-макрофагами ($R=0,46$; $p=0,006$), CD57 NK-клетками и CD68-макрофагами; умеренная между CD8 Т-лимфоцитами и CD57 NK-клетками ($R=0,57$; $p=0,000$). При низкодифференцированном плоскоклеточном раке выявлено большее количество умеренных корреляционных связей, а также появились сильные связи между клетками опухоли с экспрессией Cyclin D1 и MMP-9 ($R=0,83$; $p=0,006$), клетками опухоли и компонентами стромы — индексом пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 и плотностью капиллярного русла ($R=0,67$; $p=0,023$), между клетками опухоли с экспрессией CD82/KAI1 и CD82-позитивными клетками стромы ($R=0,717$; $p=0,012$), CD8 Т-лимфоцитами ($R=0,63$; $p=0,03$), CD57 NK-клетками ($R=0,64$; $p=0,032$), CD68-макрофагами ($R=0,69$; $p=0,018$), а также корреляционные связи между клетками стромы — CD20 В-лимфоцитами и CD68-макрофагами ($R=0,71$; $p=0,013$), CD8

Т-лимфоцитами и CD57 NK-клетками ($R=0,68$; $p=0,020$), CD57 NK-клетками и CD68-макрофагами ($R=0,76$; $p=0,000$). Снижение степени дифференцировки плоскоклеточного рака языка сопровождается увеличением количества и силы корреляционных связей как между клетками опухоли, так и между клетками опухоли и ее микроокружением [22].

Активно изучаются особенности транскрипционной активности генов в различных гистологических подтипах плоскоклеточного рака языка с применением биоинформационных и молекулярных подходов. Этап скринингового биоинформационного анализа выполнен с использованием интерактивного веб-сервера анализа данных по экспрессии матричной РНК 9736 образцов опухолей и 8587 образцов нормальной ткани из проектов Атлас ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA) и Genotype-Tissue Expression (GTEx) с применением стандартного конвейера обработки Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA). В ходе основного (валидационного) этапа исследования анализировались данные 300 больных с местно-распространенными злокачественными опухолями языка. Уровень относительной экспрессии генов, выявленных на этапе биоинформационного анализа, определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В ходе биоинформационного анализа выделены 1488 генов, увеличивающих экспрессию, и 589 генов, уменьшающих экспрессию, при плоскоклеточном раке языка. Из этих 2077 генов были выбраны 23 генетических локуса, наиболее сильно изменяющих экспрессию в опухолевой ткани относительно нормальной ткани языка. Из них при валидации методом полимеразной цепной реакции только 14 изменяли свой транскрипционный профиль в опухолевой ткани относительно нормальной: *MMP1*, *MMP11*, *CA9*, *PTH1H*, *MMP9*, *LAMC2*, *MMP3*, *ANXA1*, *MT-ND6*, *CRNN*, *MAL*, *TGM3*, *IL1RN* и *CLU*. При анализе данных с помощью полимеразной цепной реакции выявлена значительная гетерогенность в ряде исследованных биологических образцов. Кластерный анализ позволил разделить общую выборку из 300 пациентов на 3 группы, различающиеся по экспрессии генов: кластер 1 ($n = 90$), кластер 2 ($n = 101$) и кластер 3 ($n = 109$), соответствующие базалоидному,

акантолитическому и обычному гистологическим подтипам. Таким образом, в ходе исследования выявлен ряд молекулярных маркеров плоскоклеточного рака языка (*MMP1*, *MMP11*, *CA9*, *PTH1H*, *MMP9*, *LAMC2*, *MMP3*, *ANXA1*, *MT-ND6*, *CRNN*, *MAL*, *TGM3*, *IL1RN* и *CLU*), а также транскрипционные особенности различных гистологических подтипов этого заболевания [41].

1.7. Роль селективной внутриартериальной химиотерапии в лечении больных с местнораспространённым раком полости рта.

Эндоваскулярная хирургия в лечении местнораспространённого рака полости рта

Огромную роль в лечении местнораспространённого плоскоклеточного рака полости рта играет сочетание внутриартериальной полихимиотерапии по методу Сельдингера и ретроградной суперселективной внутриартериальной полихимиотерапии в комбинации с лучевой терапией [86, 156]. Существует два типа суперселективной внутриартериальной катетеризации: антеградная и ретроградная катетеризация. Антеградная катетеризация целевой артерии обычно достигается методом Селдингера. При этом методе катетер вводится в целевую артерию через бедренную артерию, после чего вводится высокая доза цисплатина еженедельно с обычной лучевой терапией. Катетер удалялся сразу же после каждого введения цисплатина. С другой стороны, ретроградная суперселективная катетеризация была представлена Тонаи и др. как метод HFT. В этом методе катетер вводился в целевую артерию через поверхностную височную артерию и / или затылочную артерию ретроградно, при этом катетеры сохранялись до завершения лечения. Таким образом, метод HFT позволяет проводить ежедневную химиолучевую терапию.

Селективная внутриартериальная химиотерапия по методу Сельдингера, а также ретроградная внутриартериальная химиотерапия по схеме PF оказывают положительное влияние на злокачественную опухоль слизистой полости рта, в

виде её уменьшения, а также имеют минимальное количество побочных эффектов [7, 55].

При рецидивах РПП внутриартериальная химиотерапия показывает свою эффективность. Так, в МНИОИ им. Герцена было пролечено 38 пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком слизистой полости рта. Регионарная химиотерапия с использованием цисплатина 75 мг/м² реализована у 26 (68%) больных, карбоплатина 300 мг/м² — у 12 (32%) человек. В зависимости от эффекта проводилось от 2 до 6 курсов внутриартериальной химиотерапии. Общее количество курсов внутриартериальной химиотерапии на момент публикации достигло 93. Контрольное обследование с оценкой эффекта проводилось после каждых двух курсов регионарной химиотерапии. Опухолевый ответ оценивался по критериям RECIST 1.1. Следует отметить, что у подавляющего большинства пациентов был достигнут положительный эффект от проведенного лечения (93%). Так, полная регрессия опухоли зарегистрирована у 4 (11%) пациентов, в том числе у 2 больных с рецидивом рака языка, частичная регрессия — у 14 (37%) больных, стабилизация — у 17 (45%) человек, прогрессирование опухолевого процесса — у 3 (7%) пациентов. Клинический ответ в виде уменьшения болевого синдрома, уменьшения отека был отмечен у 35 (92%) больных. Выраженный эффект внутриартериальной химиотерапии позволил более чем у 2/3 больных реализовать дальнейшее лечение, в котором ранее было отказано. Так, 19 пациентам (50%) в последующем была проведена лучевая терапия, а 9 человек (24%) были успешно прооперированы [6].

За последние 30 лет в клиническую и мировую практику вошли и стали широко применяться различные методы рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения, преимуществом которых является малоинвазивность вмешательства. Интервенционная хирургия является перспективной и динамически развивающейся отраслью современной клинической медицины, сутью которой служит фармацевтическое и механическое воздействие на сосуды, участвующие в кровоснабжении опухоли, и тем самым достигается необходимый лечебный эффект. Рентгеноэндоваскулярная хирургия хорошо зарекомендовала себя в

онкологической практике. Важным аспектом данного метода является возможность применения его в регионарной терапии опухолевого процесса. Одним из технических методов, способствующих повышению внутриопухолевой концентрации цитостатика, является методика селективной и суперселективной эмболизации и химиоэмболизации сосудов опухоли.

Химиоэмболизация различными микросферами осуществляет более длительный контакт злокачественных клеток с химиопрепаратом. Возможности проведения суперселективной внутриартериальной химиоэмболизации в качестве одного из компонентов противоопухолевого лечения, применяемых на предоперационном этапе лечения злокачественных новообразований головы и шеи, в настоящее время мало изучены, что требует дальнейшего изучения [45].

Методики применения химиоэмболизации с целью лечения местнораспространённого рака языка многогранны. Так, в клинике РНИОИ применяют 2-х этапную суперселективную химиоэмболизацию. На первом этапе лечения проводили рентгеноэндоваскулярное вмешательство в объеме: масляная химиоэмболизация сосудов опухоли языка и «целевых» артерий, выявленных в процессе ангиографического исследования противоопухолевым препаратом (препараты платины: цисплатин/карбоплатин в дозе, рекомендованной стандартами лечения + масляное рентгенконтрастное вещество-липиодол 3–5 мл). Через 7 дней после реализации эффекта химиопрепарата осуществляют второй этап – эмболизацию всех обнаруживаемых новообразованных сосудов опухоли, достигая тотальной деваскуляризации опухоли. На следующий день выполняют операцию в объеме адекватном распространенности опухолевого процесса. За счет проведения суперселективной внутриартериальной химиотерапии: у всех пролеченных данным способом лечения больных было отмечено: появление выраженной демаркационной линии, уменьшение объема опухоли у 20 пациентов на 10–30%; уменьшение болевого синдрома у 23 больных, улучшение внятности речи у 21 пациента, уменьшение ихорозного запаха изо рта у всех больных; во время проведения оперативного вмешательства отмечалось уменьшение кровоточивости из тканей в зоне операции у 25 больных, что позволило работать

на «сухом» операционном поле, под хорошим визуальным контролем границ опухоли. Кровопотерю измеряли количеством крови в слюноотсосе и взвешиванием использованных во время операции салфеток. Кровопотеря во время операции составляла 80–110 мл. Использование временного интервала между суперселективной внутриартериальной химиоперфузией и эмболизацией опухолевых сосудов позволяет максимально реализовать эффекты каждого воздействия и таким образом, улучшить результаты лечения больных с местнораспространенными формами языка. [14, 48].

1.8. Лечение местнораспространённого рака слизистой полости рта согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ за 2024 год, клиническим рекомендациям ESMO

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, у пациентов с опухолями полости рта T3-4aN0M0, T1-4aN1-3M0 в качестве основной методики лечения рекомендуется оперативное вмешательство на первичном очаге с шейной лимфодиссекцией на стороне поражения (при односторонней локализации первичной опухоли) и двусторонняя лимфодиссекция (при центральном расположении первичного очага или переходе за среднюю линию) для улучшения результатов лечения и выживаемости пациентов. В дальнейшем показано проведение ДЛТ или ХЛТ в зависимости от наличия НПФ по данным патологоанатомического исследования операционного материала. Показанием для проведения послеоперационной ДЛТ является отсутствие НПФ или наличие хотя бы одного и более из следующих НПФ: pT3–4, периневральная, периваскулярная, перилимфатическая инвазия, pN1–3a. При наличии НПФ R1 показана резекция (если возможна), с последующей ДЛТ, при невозможности резекции – проведение ХЛТ. Наличие ENE+ (pN3b) изолированно или в комплексе с другими НПФ – показание для проведения конкурентной ХЛТ. В качестве альтернативной методики лечения пациентам с опухолями полости рта T3- 4aN0M0, T1–4aN1-3M0 (при наличии абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству или

отказе пациента) рекомендуется проведение ХЛТ для улучшения результатов лечения и выживаемости пациентов. У пациентов с опухолями полости рта T4bN0-3M0 или нерезектабельные N+, или другие стадии при абсолютных противопоказаниях для хирургического лечения рекомендуется выбор метода лечения в зависимости от общего состояния, оцененного по шкале оценки общего состояния пациента, разработанной Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака для улучшения результатов лечения и снижения количества осложнений (ECOG):

- ECOG 0–1 Проведение ХЛТ или индукционной полихимиотерапии (ПХТ) с последующей ДЛТ/ХЛТ с последующим рассмотрением вопроса о хирургическом вмешательстве.

- ECOG 2 Проведение ДЛТ +/- конкурентная ХТ (в зависимости от общего состояния).

- ECOG 3 Паллиативная ДЛТ, или монокимиотерапия, или паллиативная помощь.

Согласно клиническим рекомендациям ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при плоскоклеточном раке головы и шеи за 2010 год, стандартным подходом лечения местнораспространенных операбельных опухолей (III и IV стадии) является хирургическое лечение с реконструкцией и последующей лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапией (ХЛТ) с включением производных платины в монорежиме (для пациентов из группы высокого риска: прорастание капсулы лимфоузла или наличие опухолевых клеток по краю резекции). Однако для операбельных пациентов, хирургическое лечение которых, может привести к значительному ухудшению качества жизни и/или при неблагоприятном прогнозе, калечащие операции не оправданы, таким пациентам рекомендовано проведение одновременной ХЛТ. Одновременная ХЛТ является стандартом лечения пациентов с неоперабельными опухолями. Лучевая терапия, проводимая одновременно с цетуксимабом, продемонстрировала более высокую частоту ответа, безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с лучевой терапией. Прямое сравнения эффективности комбинации ЛТ с цисплатином или

цетуксимабом не проводилось, что осложняет принятие решения в пользу того или иного подхода. С другой стороны, следует помнить о том, что результаты одновременной ХЛТ основаны на большом числе пролеченных пациентов (тысячи), это лечение токсично и его эффективность у пожилых пациентов сомнительна. С другой стороны, эффективность комбинации ЛТ с цетуксимабом была оценена на небольшом числе пациентов (двести), эффективность была похожей или более высокой, чем для одновременной ХЛТ. Комбинация с цетуксимабом была менее токсичной, однако, ее эффективность у пожилых пациентов также под вопросом.

1.9. Лечение местнораспространённого рака слизистой полости рта.

Рандомизированные исследования

Важную роль в лечении рака слизистой полости рта играет проведение неоадьювантной иммунотерапии. Так, в одном академическом центре проведено рандомизированное клиническое исследование фазы 2 в период с 2016 по 2019 года. Было включено 29 пациентов с первичным плоскоклеточным раком полости рта ($T2 \geq$ или клинически метастазы в лимфатические узлы). Лечение проводилось ниволумабом в дозе 3 мг/кг на 1-й и 3-й неделях или ниволумабом и ипилимумабом (ипилимумаб в дозе 1 мг/кг только на 1-й неделе). Пациентам было проведено хирургическое вмешательство через 3–7 дней после 2 циклов. Четырнадцать пациентов были рандомизированы в группу ниволумаба (N) и 15 пациентов в группу ниволумаба/ипилимумаба (N+I) (средний возраст [SD] — 62 [12] года; 18 мужчин [62%] и 11 женщин [38%]). Наиболее распространенной локализацией был язык ($n = 16$). Исходная клиническая стадия включала пациентов со стадией T2 ($n = 20$) или выше ($n = 9$) и 17 пациентов (59%) с поражением лимфатических узлов. Среднее время от 1 цикла до операции составило 19 дней (диапазон 7–21 день); задержек в оперативном лечении не было. У 21 пациента наблюдались токсические эффекты, включая явления 3-4 степени тяжести у 2 (N) и 5 (N+I) пациентов. Один пациент умер от состояний, которые считались не связанными с

проведенным лечением (отторжение послеоперационного лоскута, ОНМК). Был ответ как в группах N, так и в группах N+I (общий ответ 50%, 53%; патологическое снижение стадии 53%, 69%; ответ RECIST 13%, 38%; и патологическая реакция 54%, 73% соответственно). У четырех пациентов наблюдался значительный/полный патологический ответ более чем на 90% (N, n = 1; N+I, n = 3). При медиане наблюдения в течение 14,2 месяцев 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 85%, а общая выживаемость составила 89% [129].

В другом рандомизированном исследовании была изучена роль индукционной химиотерапии в лечении местнораспространённого рака языка и гортаноглотки. Пациенты были распределены на 2 группы: 1 группа (ХЛТ): пациенты, получающие цисплатин, 100 мг/м² 1 раз в 3 недели на фоне лучевой терапии СОД – 68,4 Гр/ 30 фракций; 2 группа (TRF): пациенты, получившие 2 цикла индукционной химиотерапии (доцетаксел и цисплатин, 75 мг/м² в 1-й день и фторурацил, 75 мг/м² в 1-4 дни) с последующим переходом на тот же режим, что и в группе 1. Первой конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Исследование завершилось досрочно после включения в него 36 пациентов (19 в группе ХЛТ, 17 в группе TRF). После медианы наблюдения в 47,2 месяца значимой разницы в ВБП не было: медиана ВБП составила 26,8 месяцев для группы ХЛТ и не была достигнута для группы TRF (p = 0,13). Тем не менее, кривые выживаемости были широко разделены с плато через 3 года, что указывает на потенциальное преобладание выживаемости в группе TRF: 3-летняя выживаемость составляла 45% и 68%, а 3-летняя общая выживаемость составляла 56% и 86%, в группах ХЛТ и TRF соответственно. Это исследование не смогло продемонстрировать, что индукционная химиотерапия TRF улучшает выживаемость у пациентов с раком языка и гортаноглотки [115].

Сочетание индукционной химиотерапии с иммунотерапией (интерферон-альфа2b) в лечении местнораспространённого рака языка способствовало увеличению частоты локо-регионального ответа. Так, пятьдесят пациентов были рандомизированы в 2 группы. Пациенты из группы А получали индукционную химиотерапию по схеме PF (цисплатин+5-фторарацил) в течение 3 циклов и

интерферон альфа-2b, 3МУ раз в две недели в течение 6 циклов с последующей химиолучевой терапией цисплатином 30 мг/м²/неделю и внешней лучевой терапией. Пациенты группы В получали только химиолучевую терапию по тому же графику доз, что и в группе А. Тест Хи-квадрат был проведен для выявления статистической корреляции между двумя группами. Для построения графиков безрецидивной выживаемости (DFS) и общей выживаемости (ОВ) для двух групп использовали метод Каплана-Мейера. Частота локо-регионального ответа у пациентов, получавших интерферонсодержащую индукционную химиотерапию с последующей одновременной химиолучевой терапией, была выше, чем у пациентов, получавших только одновременную химиолучевую терапию. Однако токсичность и прерывание лечения были больше у пациентов, получавших индукционную химиотерапию [112].

В настоящее время учёные изучают другие методы лечения РПР, которые рекомендуется использовать как в качестве альтернативы химиотерапии, лучевой терапии и оперативному лечению, так и в комбинации с ними. Большой интерес вызвало изучение флавоноидов, их воздействие на опухолевую клетку. Флавоноиды — это вторичные метаболиты растений с широким спектром биологической активности, включая антиоксидантную, противовоспалительную и противоопухолевую активность. Флавоноиды вызвали большой интерес в качестве терапевтических агентов из-за их низкой токсичности и их воздействия на большое количество типов раковых клеток [98].

Дальнейшие исследования необходимы для совершенствования комплексного лечения путём выбора наиболее оптимального сочетания лучевой терапии, оперативного лечения и химиотерапии на основе изучения клинико-лабораторных, молекулярно-генетических и иммуногистохимических факторов с целью повышения эффективности терапии и улучшения качества жизни больных РПР.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных, которые получили комплексное лечение, формирование групп 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 (приложение А).
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 (В, С).

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. В исследуемую группу вошли 51 пациент, которые получили неоадьювантную модифицированную селективную внутриартериальную полихимиотерапию (НМСВПХТ) по схеме 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.

2.2. Общая характеристика пациентов, получавших неоадьювантную модифицированную селективную внутриартериальную полихимиотерапию при местнораспространённом раке языка (исследуемая группа)

С 1995 по 2018 гг. в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г. В. Бондаря МСВПХТ 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.

Наибольшее количество больных находилось в возрасте от 50 до 59 лет – 21 (41%), в возрасте от 60 до 69 лет – 20 пациентов (39%). Меньшими по численности были группы в возрасте от 30 до 39 лет и от 40 до 49 лет – по 4 пациента (8%). Наименьшая по численности была группа старше 70 лет – 2 пациента (4%) (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение больных (мужчин и женщин) по возрасту (n=51)

Возраст	Всего	
	Количество	%
30-39	4	8
40-49	4	8
50-59	21	41
60-69	20	39
Ст. 70	2	4
Всего	51	100

У мужчин наибольшее количество пациентов находилось в возрасте от 50 до 59 лет – 17 человек (44%). В возрасте от 60 до 69 лет – 15 пациентов (38%). Меньшими по численности были группы в возрасте от 30 до 39 лет – 2 пациента (5%) и в возрасте от 40 до 49 лет – 4 пациента (10%). Наименьшее количество находилось в возрасте старше 70 лет – 1 пациент (3%). Основной удельный вес (59%) приходится на мужчин трудоспособного возраста от 30 до 60 лет (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Распределение больных (мужчин) по возрасту (n=39)

Возраст	Всего	
	Количество	%
30-39	2	5
40-49	4	10
50-59	17	44
60-69	15	38
Ст. 70	1	3
Всего	39	100

У женщин наибольшее количество пациенток находилось в возрасте от 60 до 69 лет – 5 пациенток. В возрасте от 50 до 59 лет – 4 пациентки. Меньшими по численности была группа в возрасте от 30 до 39 лет – 2 пациентки. Наименьшее количество находилось в возрасте старше 70 лет – 1 пациентка. В группе от 40 до 49 лет пациенток не было (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Распределение больных (женщин) по возрасту (n=12)

Возраст	Количество
30-39	2
40-49	-
50-59	4
60-69	5
Ст. 70	1
Всего	12

У большей части пациентов в исследуемой группе была сопутствующая патология, которая соответствовала стадии компенсации. Основной удельный вес всей сопутствующей патологии у пациентов приходился на ишемическую болезнь сердца и гипертоническую болезнь – по 45 пациентов (89%). Ишемической болезнью сердца страдали 35 мужчин (69%) и 10 женщин (20%). Гипертонической болезнью страдали 35 мужчин (69%) и 10 женщин (20%). Наименьшее количество пациентов страдали: мерцательной аритмией (1 мужчина (2%); варикозной болезнью (1 женщина – 2%), язвенной болезнью в стадии ремиссии (1 женщина – 2%). Сахарный диабет, 2 тип был выявлен у 1 мужчины (2%) и у 3-х женщин (6%) (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Сопутствующая патология у пациентов в исследуемой группе (n=51)

Диагноз	Мужчины, n=39		Женщины, n=12		Всего	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	35	69	10	20	45	89
Мерцательная аритмия	1	2	-	-	1	2
Гипертоническая болезнь (ГБ)	35	69	10	20	45	89
Сахарный диабет, 2 тип (СД)	1	2	3	6	4	8
Варикозная болезнь	-	-	1	2	1	2
Язвенная болезнь, ремиссия	-	-	1	2	1	2

По локализации опухолевого процесса у пациентов исследуемой группы выявлено поражение боковой поверхности языка, корня языка, нижней поверхности языка и спинки языка. Основной удельный вес приходился на поражение боковой поверхности языка – 24 пациента (47%). В меньшей степени поражался корень языка – 23 пациента (45%). Гораздо реже поражалась спинка языка – 1 пациент (2%) и нижняя поверхность – 3 пациента (6%). У мужчин наиболее часто поражался опухолевым процессом корень языка – 20 пациентов (39%). В меньшей степени поражалась боковая поверхность языка – 16 пациентов (31%) и нижняя поверхность языка – 3 пациента (6%). Поражение спинки языка

опухолевым процессом у мужчин в исследуемой группе выявлено не было. У женщин наиболее часто поражалась опухолевым процессом боковая поверхность языка – 8 пациенток (16%). Менее часто поражался корень языка – 3 пациентки (6%) и спинка языка – 1 пациентка (2%). Поражение нижней поверхности языка опухолевым процессом у женщин в исследуемой группе выявлено не было (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Локализация опухолевого процесса у больных в исследуемой группе (n=51)

Локализация	Мужчины, n=39		Женщины, n=12		Всего	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Боковая поверхность языка	16	31	8	16	24	47
Корень языка	20	39	3	6	23	45
Нижняя поверхность языка	3	6	-	-	3	6
Спинка языка	-	-	1	-	1	2
Всего	39	76	12	22	51	100

Распределение онкопроцесса по критерию Т в исследуемой группе выявило, что количество пациентов с Т₃ составило 33 пациента (65%), из них мужчин – 27 (53%), женщин – 6 (12%); с Т₄ – 18 пациентов (35%), из них мужчин – 12 (23%), женщин – 6 (12%).

Распределение онкопроцесса по стадии в исследуемой группе выявило, что количество пациентов с 3 стадией составило 26 пациентов (51%), из них мужчин – 20 (39%), женщин – 6 (12%); с 4 стадией составило 25 (49%) пациентов, из них мужчин – 19 (37%), женщин – 6 (12%) (таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Распределение пациентов исследуемой группы по стадиям рака языка (n=51)

Стадия	Мужчины, n=39		Женщины, n=12		Всего	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
III	20	39	6	12	26	51
IV	19	37	6	12	25	49
Всего	39	76	12	24	51	100

Клиническое обследование пациентов при первичном обращении в исследуемой группе, а также УЗИ регионарных лимфатических узлов выявили такие характеристики лимфатических узлов:

- изменённые лимфоузлы отсутствуют (N₀) – 15 мужчин (29%), 3 женщины (6%);
- единственный изменённый лимфатический узел до 3 см в диаметре (N₁): 12 мужчин (24%), 5 женщин (10%);
- единственный изменённый лимфоузел от 3 до 6 см в диаметре или несколько лимфоузлов до 6 см в Д, или конгломерат лимфоузлов до 6 см в диаметре (N₂) – 11 мужчин (21%), 4 женщины (8%);
- изменённый лимфоузел/конгломерат лимфоузлов более 6 см в диаметре (N₃) – 1 мужчина (2%), женщин – нет (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Распределение пациентов исследуемой группы по метастазированию рака языка (N0-3) в регионарные лимфоузлы (n=51)

N	Мужчины, n=39		Женщины, n=12		Всего	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
0	15	29	3	6	18	35
1	12	24	5	10	17	34
2	11	21	4	8	15	29
3	1	2	-	-	1	2
Всего	39	76	12	24	51	100

Мужчин без метастазирования в регионарные лимфоузлы наибольшее количество, и наименьшее количество с метастазами более 6 см в диаметре. Женщин больше с метастазами в регионарные лимфоузлы до 3,0 см в Д диаметре (единичный метастаз), и совсем не выявлено с метастазами более 6,0 см в диаметре. Общее количество пациентов без регионарного метастазирования наибольшее и составляет 18 пациентов (35%) в исследуемой группе, и наименьшее количество всех пациентов с метастазами более 6 см в диаметре (2%).

Следует отметить, что поражение лимфатических узлов у всех пациентов, включённых в данное исследование, верифицировали цитологически при пункционной тонкоигольной биопсии (у всех пациентов с изменёнными регионарными лимфатическими узлами после тонкоигольной аспирационной биопсии верифицировали метастазы плоскоклеточной карциномы).

2.3. Общая характеристика пациентов, получавших неоадьювантную системную полихимиотерапию при местнораспространённом раке языка (контрольная группа)

С 1995 по 2018 гг. в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г. В. Бондаря СПХТ 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.

Наибольшее количество больных находилось в возрасте от 50 до 59 лет – 19 пациентов (38%) и от 60 до 69 лет – 19 пациентов (38%). Меньшими по численности были группы в возрасте от 40 до 49 лет – 7 пациентов (14%); возраст 30-39 лет и

старше 70 лет – по 2 пациента (4%). Наименьшая по численности была группа 20-29 лет – 1 пациентка (2%) (таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Распределение больных (мужчин и женщин) по возрасту в контрольной группе (n=50)

Возраст	Всего	
	Количество	%
20-29	1	2
30-39	2	4
40-49	7	14
50-59	19	38
60-69	19	38
Ст. 70	2	4
Всего	50	100

У мужчин наибольшее количество пациентов находилось в возрасте от 50 до 59 лет – 17 пациентов (46%). В возрасте от 60 до 69 лет – 12 пациентов (33%). Меньшими по численности были группы в возрасте от 40 до 49 лет – 6 пациентов (16%) и в возрасте старше 70 лет – 2 пациента (5%). Основной удельный вес (62%) приходится на мужчин трудоспособного возраста от 40 до 60 лет (таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Распределение больных (мужчин) по возрасту (n=37)

Возраст	Всего	
	Количество	%
40-49	6	16
50-59	17	46
60-69	12	33
Ст. 70	2	5
Всего	37	100

У женщин подавляющее количество пациенток находилось в возрасте от 60 до 69 лет – 7 пациенток. В возрасте от 50 до 59 лет, а также в возрасте от 30 до 39 лет – по 2 пациентки. Меньшими по численности были группы в возрасте от 20 до 29 лет и в возрасте от 40 до 49 лет – по 1 пациентке (таблица 2.10).

Таблица 2.10 – Распределение больных (женщины) по возрасту (n=13)

Возраст	Количество
20-29	1
30-39	2
40-49	1
50-59	2
60-69	7
Всего	13

У большей части пациентов в контрольной группе была сопутствующая патология, которая соответствовала стадии компенсации. Основной удельный вес всей сопутствующей патологии у пациентов приходился на ишемическую болезнь сердца и гипертоническую болезнь – по 45 пациентов (90%). Ишемической болезнью сердца страдали 35 мужчин (70%) и 10 женщин (20%). Гипертонической болезнью страдали 35 мужчин (70%) и 10 женщин (20%). Наименьшее количество пациентов страдали: мерцательной аритмией - 1 мужчина (2%), 1 женщина – (2%); экстрасистолической аритмией – 1 женщине (2%). Сахарный диабет, 2 тип был выявлен у 2-х мужчин (4%) и 1 женщины (2%). Бронхиальная астма, неактивная форма была выявлена у 1 мужчины (2%) (таблица 2.11).

Таблица 2.11 – Сопутствующая патология у пациентов в контрольной группе (n=50).

Диагноз	Мужчины, n=37		Женщины, n=13		Всего	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	35	70	10	20	45	90
Мерцательная аритмия	1	2	1	2	2	4
Гипертоническая болезнь (ГБ)	35	70	10	20	45	90
Сахарный диабет (СД)	2	4	1	2	3	6
Экстрасистолическая аритмия	-	-	1	2	1	2
Бронхиальная астма, неактивная форма	1	2	-	-	1	2

По локализации опухолевого процесса у пациентов контрольной группы выявлено поражение боковой поверхности языка, корня языка и нижней поверхности языка. Основной удельный вес приходился на поражение боковой поверхности языка – 24 пациента (48%). В меньшей степени поражался корень языка – 19 пациентов (38%). Гораздо реже поражалась нижняя поверхность – 7 пациентов (14%). У мужчин наиболее часто поражалась опухолевым процессом боковая поверхность языка – 17 пациентов (34%). Корень языка у 16 человек (32%). Гораздо реже опухолевым процессом поражалась нижняя поверхность языка – 4 пациента (8%). У женщин наиболее часто поражалась опухолевым процессом боковая поверхность языка – 7 пациенток (14%). Корень языка – у 3 пациенток (6%). Нижняя поверхность – у 3 пациенток (6%). (таблица 2.12).

Таблица 2.12 – Локализация опухолевого процесса у больных в контрольной группе (n=50)

Локализация	Мужчины, n=37		Женщины, n=13		Всего	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Боковая поверхность языка	17	34	7	14	24	48
Корень языка	16	32	3	6	19	38
Нижняя поверхность языка	4	8	3	6	7	14
Всего	33	74	13	26	50	100

Распределение онкопроцесса по критерию Т в контрольной группе выявило, что количество пациентов с Т₃ составило 34 пациента (68%), из них мужчин – 23 (46%), женщин – 11 (22%); с Т₄ - 16 пациентов (32%), из них мужчин – 14 (28%), женщин – 2 (4%).

Распределение онкопроцесса по стадии в контрольной группе выявило, что количество пациентов с 3 стадией составило 21 пациентов (42%), из них мужчин – 13 (26%), женщин – 8 (16%); с 4 стадией составило 29 (58%) пациентов, из них мужчин – 24 (48%), женщин – 5 (10%) (таблица 2.13).

Таблица 2.13 – Распределение пациентов контрольной группы по стадиям рака языка (n=50)

Стадия	Мужчины, n=37		Женщины, n=13		Всего	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
III	13	26	8	16	21	42
IV	24	48	5	10	29	58
Всего	37	74	13	26	50	100

Клиническое обследование пациентов при первичном обращении в контрольной группе, а также УЗИ регионарных лимфатических узлов выявили такие характеристики лимфатических узлов:

- изменённые лимфоузлы отсутствуют (N_0) – 6 мужчин (12%), 3 женщины (6%);
- единственный изменённый лимфатический узел до 3 см в диаметре (N_1): 13 мужчин (26%), 5 женщин (10%);
- единственный изменённый лимфоузел от 3 до 6 см в диаметре или несколько лимфоузлов до 6 см в Д, или конгломерат лимфоузлов до 6 см в диаметре (N_2) – 17 мужчины (34%), 4 женщины (8%);
- изменённый лимфоузел/конгломерат лимфоузлов более 6 см в диаметре (N_3) – 1 мужчина (2%), 2 женщины (2%) (таблица 2.14).

Таблица 2.14 – Распределение пациентов контрольной группы по метастазированию рака языка (N_0 -3) в регионарные лимфоузлы ($n=50$)

N	Мужчины, $n=37$		Женщины, $n=13$		Всего	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
0	6	12	3	6	9	18
1	13	26	5	10	18	36
2	17	34	4	8	21	42
3	1	2	1	2	2	4
Всего	37	74	13	26	50	100

Мужчин с метастазами в регионарные лимфатические до 6 см наибольшее количество, и наименьшее количество с метастазами более 6 см в диаметре. Женщин больше с метастазами в регионарные лимфоузлы до 3,0 см в диаметре (единичный метастаз), и меньше с метастазами более 6,0 см в диаметре. Общее количество пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы до 6,0 см в диаметре наибольшее и составляет 21 пациент (42%) в контрольной группе, и наименьшее количество всех пациентов с метастазами более 6 см в диаметре (4%).

Следует сказать, что поражение лимфатических узлов у всех пациентов, включённых в данное исследование, верифицировали цитологически при пункционной тонкоигольной биопсии (у всех больных с изменёнными регионарными лимфатическими узлами после тонкоигольной аспирационной биопсии верифицировали метастазы плоскоклеточной карциномы).

2.4. Распределение исследуемой и контрольной групп по полу, возрасту, стадии онкологического процесса

Пациенты в двух группах по полу сопоставимы ($p > 0,05$) (таблицы 2.15 и 2.16).

Таблица 2.15 – Распределение больных (мужчины) в исследуемой и контрольной группе (абс. \ $P \pm m\%$, 95% ДИ)

Исследуемая группа, n=51	Контрольная группа, n=50
39 \ 76 ± 6 (95% ДИ=65-88)	37 \ $74 \pm 6^*$ (95% ДИ=62-86)

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

Таблица 2.16 – Распределение больных (женщины) в исследуемой и контрольной группе (абс. \ $P \pm m\%$, 95% ДИ)

Исследуемая группа, n=51	Контрольная группа, n=50
12 \ 24 ± 6 (95% ДИ=12-35)	13 \ $26 \pm 6^*$ (95% ДИ=14-38)

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

По возрасту практически во всех возрастных интервалах пациенты в двух группах сопоставимы ($p > 0,05$) (таблица 2.17).

Таблица 2.17 – Распределение больных по возрасту в исследуемой и контрольной группе (абс. \ $P \pm m\%$, 95% ДИ)

Возраст, лет	Исследуемая группа, n=51	Контрольная группа, n=50
20-29	-	1 \ 2 ± 2 (95% ДИ=0-6)
30-39	4 \ 8 ± 4 (95% ДИ=1-15)	2 \ $4 \pm 3^*$ (95% ДИ=0-9)
40-49	4 \ 8 ± 4 (95% ДИ=1-15)	7 \ $14 \pm 5^*$ (95% ДИ=4-24)
50-59	21 \ 41 ± 7 (95% ДИ=28-55)	19 \ $38 \pm 7^*$ (95% ДИ=25-52)
60-69	20 \ 39 ± 7 (95% ДИ=26-53)	19 \ $38 \pm 7^*$ (95% ДИ=25-52)
Старше 70	2 \ 4 ± 3 (95% ДИ =0-9)	2 \ $4 \pm 3^*$ (95% ДИ=0-9)

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

По стадии онкологического процесса больные в двух группах сопоставимы ($p > 0,05$) (таблица 2.18).

Таблица 2.18 – Распределение больных по стадии онкологического процесса в исследуемой и контрольной группе (абс. \ $P \pm m\%$, 95% ДИ)

Стадия	Исследуемая группа, n=51	Контрольная группа, n=50
III	26 \ 51 ± 7 (95% ДИ=37-65)	21 \ $42 \pm 7^*$ (95% ДИ=28-56)
IV	25 \ 49 ± 7 (95% ДИ=35-63)	29 \ $58 \pm 7^*$ (95% ДИ=44-72)

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

2.5. Хирургический доступ

В настоящее время методы внутриартериальной полихимиотерапии нашли широкое применение в клинической онкологии, потому что позволяют увеличить эффект лечения за счёт поддержания высокой концентрации химиопрепаратов в поражённом органе в течение длительного времени, что приводит к гибели максимального количества опухолевых клеток, одновременно позволяя уменьшить общетоксические проявления химиотерапии. Указанная научная концепция

способствовала разработке новых способов селективной внутриартериальной полихимиотерапии, направленных на совершенствование метода.

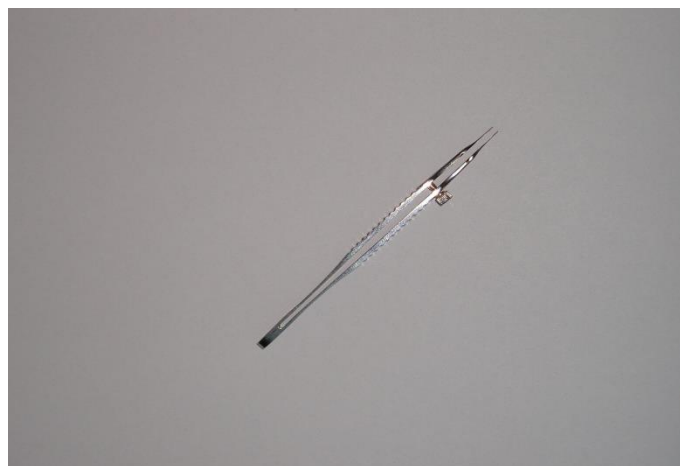
Изученному нами контингенту пациентов катетеризацию магистральных сосудов, кровоснабжающих язык, проводили через следующие артерии: язычная артерия либо наружная сонная артерия. Вариант катетеризации ветвей наружной сонной артерии зависел от распространённости первичной опухоли языка и данных интраоперационной 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 исследуемой группы распределены по критерию pN следующим образом: pN0 – 18 больных ($35\pm 7\%$ 95% ДИ=22-48); pN1 – 17 больных ($34\pm 7\%$ 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.

Для катетеризации артерий использовали набор оригинального микрохирургического инструментария, разработанного Н. П. Шматковым (1980) [4] (рисунок 2.1).



1



2



3



4

Рисунок 2.1 – Набор инструментов для катетеризации артериальных сосудов:

- 1 – фиксатор сосуда;
- 2 – сосудистый расширитель;
- 3 – сосудистые ножницы;
- 4 – сосудистый пинцет.

Предложенная нами методика решает задачу расширения показаний к длительной НМСВПХТ для обеспечения возможности комплексного лечения больных с местнораспространёнными опухолями и улучшением сроков 5-ти летнего выживания за счёт обеспечения условий для её проведения, независимо от анатомических особенностей и состояния опухолевого процесса у конкретного пациента.

Поставленную задачу решают тем, что катетер вводят в язычную артерию или наружную сонную артерию и оставляют в таком положении на весь срок лечения. Проводят 2 цикла НМСВПХТ по оригинальной методике, потом – курс лучевой терапии и, при достижении объективного эффекта, выполняют гемиглоссэктомию.

Новым в заявленном решении является, с одной стороны, условия для проведения НМСВПХТ на протяжении всего времени лечения; при этом перед катетеризацией артериального сосуда выполняется шейная лимфодиссекция с одной или двух сторон (при доказанном метастатическом поражении), а также разработанная оригинальная методика проведения НМСВПХТ.

Суть способа объясняется графическим материалом, где на рисунке 2.2 показана схема катетеризации язычной артерии для проведения НМСВПХТ.

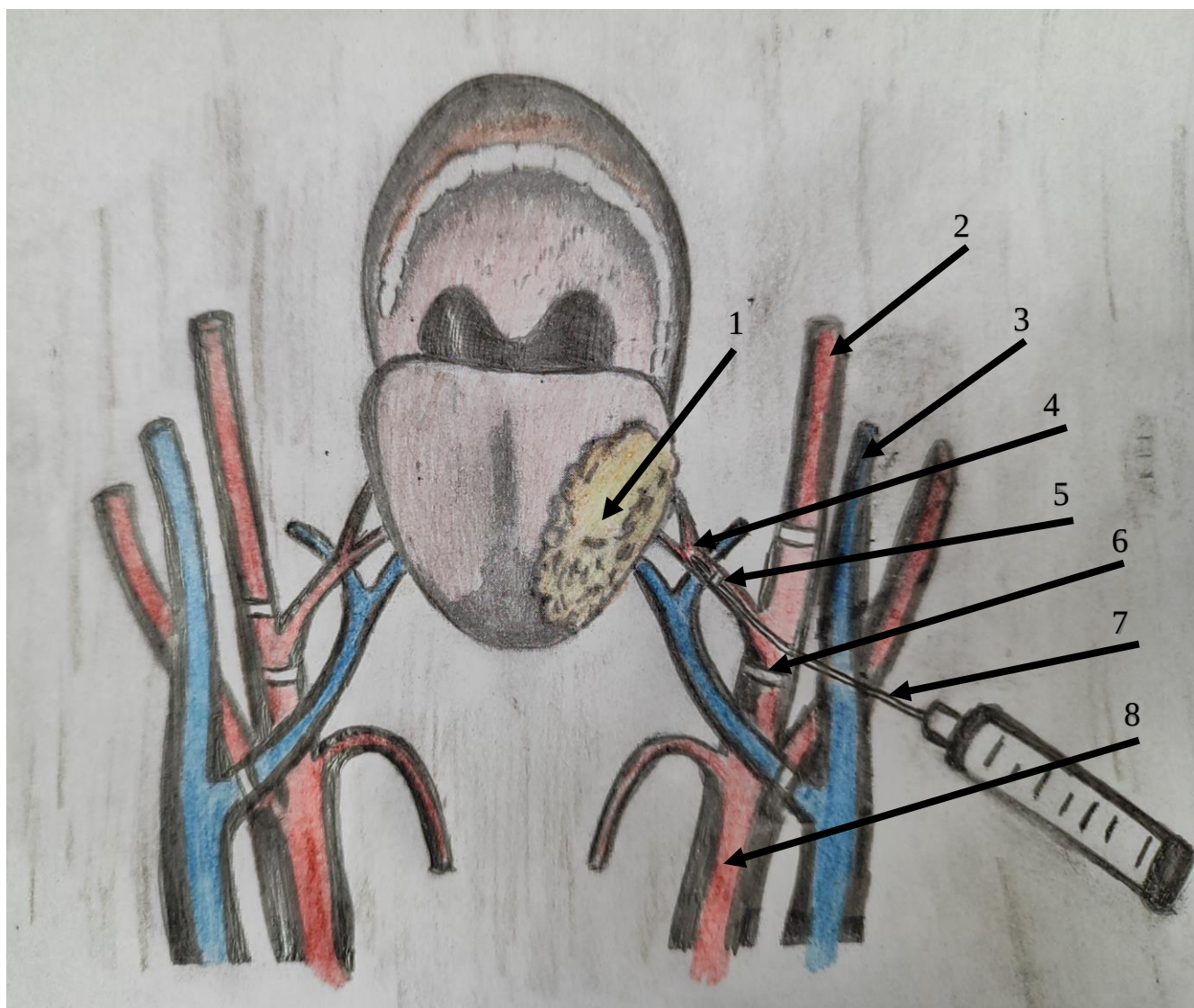


Рисунок 2.2 – Схема катетеризации язычной артерии для проведения НМСВПХТ:

- 1 – опухоль языка;
- 2 – наружная сонная артерия;
- 3 – внутренняя яремная вена;
- 4 – язычная артерия;
- 5 – уровень перевязки язычной артерии у места отхождения от наружной сонной артерии;
- 6 – уровень перевязки наружной сонной артерии (в случае её катетеризации).;
- 7 – катетер;
- 8 – общая сонная артерия.

Способ выполняют таким образом: всем пациентам исследуемой группы на первом этапе лечения выполнялась операция, заключающаяся в катетеризации

язычной артерии либо общего ствола наружной сонной артерии выше места отхождения верхней щитовидной артерии на стороне опухолевого поражения, а также шейная лимфодиссекция с одной стороны или с двух сторон при доказанном метастатическом поражении шейных лимфоузлов. Катетеризация артериального сосуда производилась по следующей методике: доступ к сосудам осуществляется под эндотрахеальным наркозом через сонный треугольник шеи (*trigonum caroticum*) путём произведения разреза кожи длиной 7-8 см вдоль верхнего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Рассечение кожи и подкожной клетчатки

Выполнялось выделение общей сонной артерии (рисунок 2.4), её бифуркации, наружной сонной артерии с ее ветвями 2-го порядка (рисунок 2.5) после рассечения поверхностной фасции, платизмы, собственной фасции.

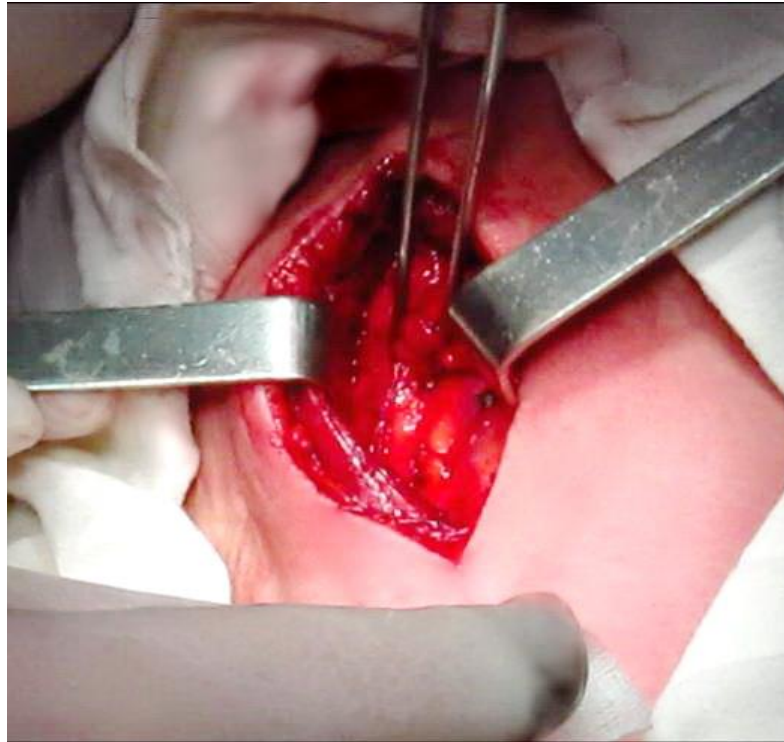


Рисунок 2.4 – Выделение общей сонной артерии

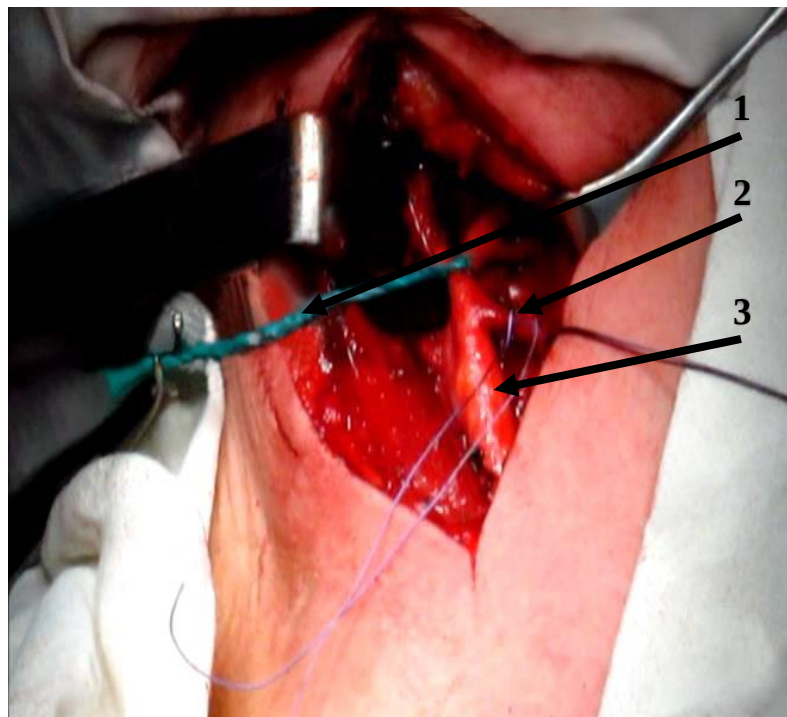


Рисунок 2.5 – Этап мобилизации ветвей
наружной сонной артерии:

- 1 – фиксатор сосуда
- 2 – язычная артерия
- 3 – наружная сонная артерия

После выделения артериального сосуда, который кровоснабжает опухоль языка, выполнялась установка катетера: необходимый для катетеризации артериальный сосуд фиксировался на специальной магнитной площадке (рисунок 2.6); выполнялась пункция сосуда сосудистым расширителем и разведение его до нужного диаметра, после выполнялось введение катетера в образовавшееся отверстие на глубину 2-3 см, руководствуясь делениями на катетере (рисунок 2.7). В завершении производилась фиксация катетера к дистальной части сосуда шелковой лигатурой 3-0.

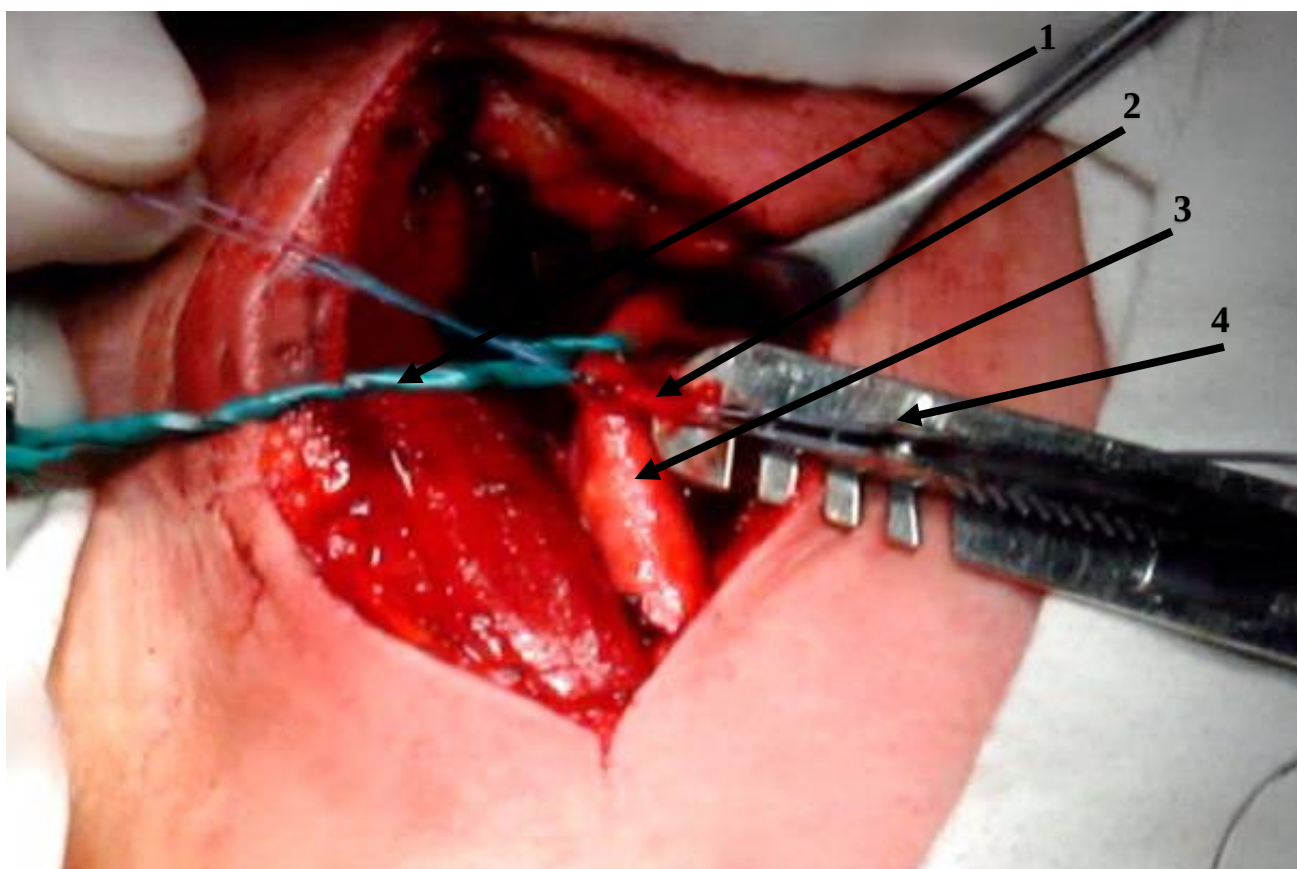


Рисунок 2.6 – Фиксация артериального сосуда на магнитной площадке:

- 1 – фиксатор сосуда;
- 2 – язычная артерия;
- 3 – наружная сонная артерия;
- 4 – магнитная площадка

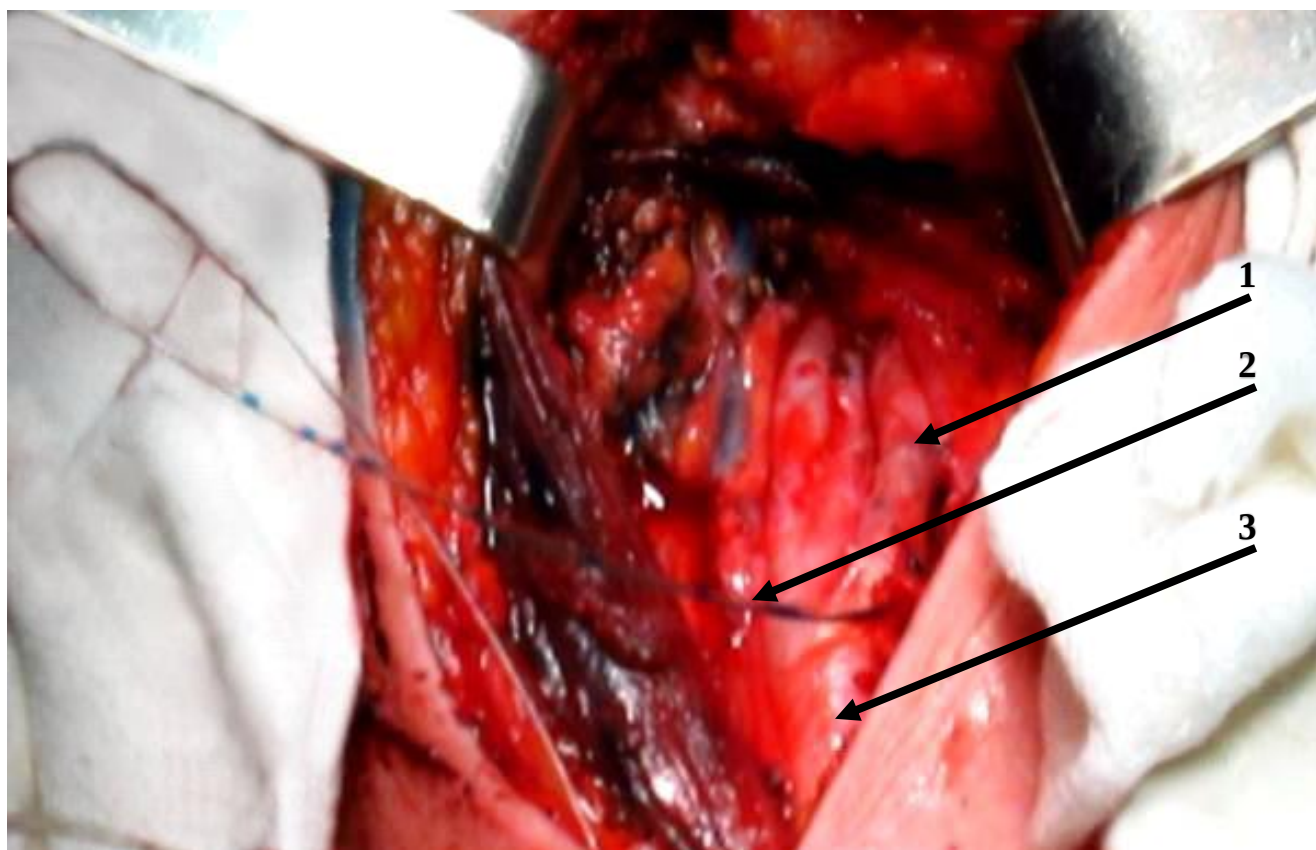


Рисунок 2.7 – Введение катетера в артериальный сосуд:

- 1 – наружная сонная артерия;
- 2 – катетер;
- 3 – общая сонная артерия

Контроль правильности постановки катетера осуществлялся путём введения в катетер 1-5 мл водного стерильного раствора метиленового синего. На правильность положения катетера в сосуде указывает окрашивание опухоли и окружающих ее тканей (рисунок 2.8).



Рисунок 2.8 – Ангиохромоскопия наружной сонной артерии

В случае отсутствия данного эффекта выполнялась регулировка катетера по глубине до достижения необходимого результата. После установки катетера его свободный конец выводят на поверхность кожи проколом иглой Дюфо, отступивши от угла разреза 2-4 см и укладывают в мышечный желобок, параллельно ходу волокон. Вставляют свободный конец катетера в устройство-заглушку, промывают их раствором гепарина 5000 ЕД на 10,0 физиологического раствора. В завершении выполнялось дренирование раны, ушивание послойно, дополнительное фиксирование катетера к коже отдельными шелковыми швами.

На второй день начинают цикл НМСВПХТ по схеме PF с интервалом 3 недели. Цикловую дозу химиопрепаратов, а также длительность их введения рассчитывают согласно оригинальной методике, которая разработана в нашем Центре (подробный способ её описания будет изложен в разделе «Схема комплексного лечения больных исследуемой группы»). После введения химиопрепаратов устройство-заглушку и катетер промывают раствором гепарина 5000 ЕД на 10,0 физиологического раствора. На протяжении всего периода лечения катетер промывают раствором гепарина, который смешивают с физиологическим раствором 1:10 каждые 2 часа, ежедневно.

После проведения 2-х циклов НМСВПХТ оценивалась эффективность лечения при контрольной оротофарингоскопии, а также УЗИ регионарных лимфатических узлов, КТ челюстно-лицевой области, мягких тканей шеи. Затем выполняют лучевую терапию (подробное описание режима, дозы лучевой терапии будет изложено в разделе «Схема комплексного лечения больных исследуемой группы»).

Преимущества предложенного нами способа заключаются в одновременном удалении регионарных лимфатических узлов, обеспечении максимальной терапевтической концентрации химиопрепаратов в органе-мишени на фоне минимальных побочных эффектов.

2.6. Методы диагностики и основные принципы лечения

2.6.1. Методы диагностики

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; ультразвуковое исследование 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, 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 (приложение Б) и по 5-бальной системе ECOG-ВОЗ до начала лечения, в процессе лечения и после его окончания (приложение В).

Лабораторные показатели, используемые в работе, определяли следующими методами: для определения гемоглобина использовался колориметрический гематиновый метод Сали; подсчёт эритроцитов производился унифицированным методом в камере Горяева. Подсчёт количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы производились по стандартным методикам, для чего при подсчёте лейкоцитарной формулы мазок окрашивался по Романовскому. Глюкоза крови определяли цветной реакцией с ортомидином, общий белок – биуретовым методом по Вейксельбауму, мочевины – цветной реакцией с диацетилмеланооксимом, креатинин сыворотки крови – цветной реакцией Яффе по методу Поппера; билирубин – колориметрическим методом по Иедрашику-Клетгеру-Гроффу, аминотрансферазы (АЛТ и АСТ) – аппаратом Конэ (Прогресс +). Протромбиновый индекс определяли по методу Бергергофа, толерантность плазмы к гепарину – по Сигу.

На этапе обследования все пациенты подвергались инцизионной биопсии из опухоли языка с целью определения гистологического строения опухоли, а также, при изменённых регионарных лимфоузлах – тонкоигольной аспирационной биопсии с целью определения цитологического строения метастазов. Для определения гистологического строения тканевые биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм. и

окрашивали их гематоксилин-эозином и по ван Гизону. Для определения цитологического строения клеточные биоптаты фиксировали в смеси Май-Грюнвальда в течение 3-5 минут, окрашивали их краской по Романовскому, которую перед использованием разводили 1:10 с дистиллированной водой. Препараты были консультированы врачами патологоанатомического и цитологического отделений РОЦ им. проф. Г. В. Бондаря.

2.6.2. Патоморфологическое исследование

Всем пациентам на этапах лечения местнораспространённого рака языка (Т3-4N0-3M0) выполнялась либо инцизионная биопсия опухоли языка, либо радикальная операция с последующим патогистологическим исследованием препарата. Оценка эффективности лечения изучалась исходя из лечебному патоморфозу по Г. А. Лавниковой (приложение Г).

2.6.3. Основные принципы лечения

Всем пациентам лечение местнораспространённого рака языка (Т3-4N0-3M0) начиналось с проведения 2-х циклов полихимиотерапии по схеме PF. После проведения химиотерапии пациентам выполнялся 1-й этап курса лучевой терапии. Оценка эффективности лечения осуществлялась при помощи орофарингоскопии, ультразвукового исследования регионарных лимфатических узлов, КТ челюстно-лицевой области, мягких тканей шеи. В зависимости от эффекта пациентам либо выполнялось радикальное оперативное лечение с последующим решением вопроса о проведении 2-го этапа курса лучевой терапии, либо дальнейшее проведение системной полихимиотерапии и 2-го этапа курса лучевой терапии.

2.7. Оценка эффективности проведенного лечения

2.7.1. Оценка непосредственной эффективности проводимого лечения

Традиционно для оценки объективного эффекта химиотерапии использовались критерии комитета экспертов ВОЗ. При этом применялась оценка

размеров опухоли и метастазов как производное двух наибольших перпендикулярных диаметров. Следует отметить, что инструментальные исследования производились в лечебном учреждении РОЦ им. проф. Г. В. Бондаря с соблюдением принципов преемственности (одной аппаратурой и одними специалистами). Для измерения линейных размеров опухолей языка использовался медицинский штангенциркуль фирмы McGhan с ценой деления 0,1 мм (рисунок 2.9).



Рисунок 2.9 – Медицинский штангенциркуль фирмы McGhan
с ценой деления 0,1 мм

В ходе работы использована методика оценки эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST 1.1 (Response Evolution Criteria in Solid Tumors) (приложение Д). Во всех наблюдениях опухоли оценены как измеряемые. 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.

При оценке лечебного эффекта учитывали динамику объективного состояния пациентов и результатов клинико-лабораторных обследований.

2.7.2. Оценка отдалённой эффективности проводимого лечения

Клиническое течение заболевания и отдалённые результаты лечения оценивались по таким параметрам:

- медиана выживаемости;
- трёхлетняя выживаемость;
- пятилетняя выживаемость;
- восьмилетняя выживаемость;
- доля выживших;
- кумулятивная доля выживших;
- функция риска умереть среди пациентов в различные моменты времени;
- функция риска умереть среди пациентов в степенях риска.

Перечисленные показатели рассчитали в целом по всем изученным контингентам пациентов и отдельно по контрольной и исследуемой группам, в зависимости от проведённого варианта лечения.

Расчёт отдалённых результатов осуществляли с момента начала специального лечения.

2.8. Статистический анализ полученных результатов

Для проведения анализа полученных результатов проведенного исследования, показателей непосредственной и отдалённой эффективности лечения с использованием предложенных нами методов комплексной терапии местнораспространённого рака языка, использовали прикладную программу “Statistica 10” [67].

Для качественных признаков рассчитывалась частота (Р) проявления его значений (в %) и ошибка репрезентативности (m%).

Для сравнения распределений качественных признаков использовался критерий Стьюдента. Во всех случаях расхождения считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

При расчёте выживаемости и средней продолжительности жизни использовался метод построения кривых выживания. Для более детального анализа степени различия в кривых выживаемости рассчитывали процентиля и применяли несколько методов: Лог-ранговый критерий, критерий Гехана-Вилкоксона, F-критерий Кокса, критерий Кокса-Ментела, критерий Вилкоксона-Пето

Для оценки степени влияния факторных признаков на выживание пациентов был использован метод построения моделей пропорциональных интенсивностей Кокса.

РАЗДЕЛ 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

3.1. Схема комплексного лечения больных исследуемой группы

Все пациенты после дообследования и стадирования процесса начинали комплексное лечение с НМСВПХТ.

Цикловую дозу химиопрепаратов рассчитывали по общепринятым стандартам. Количество циклов НМСВПХТ составляло два.

Схема комплексного лечения больных предполагала проведение 2-х последовательных циклов неoadъювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии по схеме PF. Препараты вводились ежедневно на протяжении 10 дней в режиме 12-ти часовой инфузии (рисунок.3.1). Лечение проводилось в условиях онкологического хирургического отделения №1 Республиканского онкологического центра имени профессора Г. В. Бондаря.

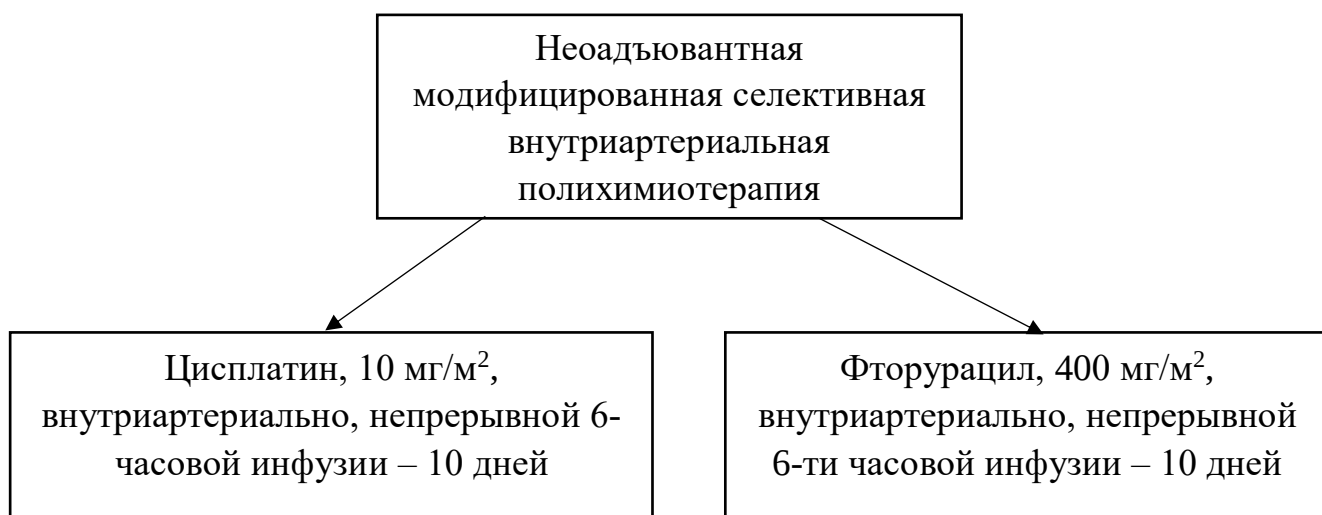


Рисунок 3.1 – Схема введения химиопрепаратов больным в исследуемой группе

Методика проведения НМСВПХТ осуществлялась следующим образом: перед введением химиопрепаратов всем пациентам вводился препарат ондасетрон, 8 мг, внутривенно струйно. После этого выполнялось введение цисплатина, 10 мг/м². Вначале его разводили на 50 мл физиологического раствора в шприце.

Введение препарата осуществлялось при помощи дозатора медицинского для внутривенного вливания Армед LINZ-8A, внутриартериально через ранее установленный катетер в кровоснабжающий опухоль языка сосуд. Продолжительность введения цисплатина составляла 6 часов. На протяжении всего цикла введения осуществлялся осмотр, сбор жалоб, мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, а также температуры тела у всех пациентов каждые 2-3 часа. После окончания введения цисплатина каждому пациенту предлагался перерыв в течение 30-60 минут для осуществления всех своих естественных потребностей. После окончания перерыва осуществлялось введение фторурацила, 400 мг/м². Вначале его разводили на 50 мл физиологического раствора в шприце. Введение препарата осуществлялось при помощи дозатора медицинского для внутривенного вливания Армед LINZ-8A, внутриартериально через ранее установленный катетер в кровоснабжающий опухоль языка сосуд. Продолжительность введения фторурацила составляла 6 часов. На протяжении всего цикла введения осуществлялся осмотр, сбор жалоб, мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, а также температуры тела у всех пациентов каждые 2-3 часа. По окончании введения фторурацила пациентам повторно вводился ондасетрон, 8 мг, внутривенно струйно с целью профилактики тошноты и рвоты. На протяжении введения химиопрепаратов пациентам проводилась комплексная внутривенная инфузионная дезинтоксикационная терапия. Цисплатин и фторурацил вводились ежедневно. Цикл лечения составил 10 дней. Каждые 3 дня у всех пациентов осуществлялся забор крови и мочи на выполнение общего клинического анализа крови, общего анализа мочи и биохимического анализа крови. Уход за катетером осуществлялся следующим образом: гепарин 5000 ЕД разводился в физиологическом растворе в соотношении 1:10 в шприце 10 мл. Вне получения цикла химиотерапии катетер промывался вышеописанным раствором. Выполнялось введение 0,4 мл раствора каждые 2 часа. В условиях отделения уход за катетером осуществлялся средним медицинским персоналом. По окончании проведения цикла НМСВПХТ

осуществлялся контрольный осмотр всех пациентов, сбор жалоб, определение частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, артериального давления, а также температуры тела. Осуществлялся контрольный забор крови и мочи с целью выполнения общего клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови. При удовлетворительном (относительно удовлетворительном) состоянии, нормальных показателях (или при незначительных отклонениях от нормы) общего клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови пациенты выписывались из отделения под наблюдение онколога и терапевта по месту жительства с подробными рекомендациями по уходу за эпидуральным катетером, диеты, отказа от вредных привычек. Во время повторной госпитализации в хирургический стационар пациенты должны явиться со следующими лабораторными и инструментальными исследованиями: общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ.

Второй цикл модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии проводили через 21 день от первого дня лечения.

На протяжении всего периода проведения химиотерапии (от 31 до 45 дней) катетер находился в артериальном русле у пациентов.

В случаях развития побочных эффектов или осложнений в виде проявления местной и системной токсичности дозы редуцировали или временно прекращали цикл.

Контроль за эффективностью лечения осуществляли после окончания очередного цикла НМСВПХТ (клиническое исследование пациентов – орофарингоскопия, УЗИ, рентгенологическое исследование, а также при КТ).

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 неoadьювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии.

У больных данной группы облучение первичной опухоли и зон регионарного метастазирования также производили на гамматерапевтических установках «Рокус» и «Агат» в режиме классического фракционирования дозы на язык – 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 объёме гемиглоссэктомии.

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 язык 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).

Всем пациентам после 2-х циклов НМСВПХТ выполнялась инцизионная биопсия из опухоли языка с целью определения лечебного патоморфоза опухоли.

После проведенного комплексного лечения больных наблюдали в условиях Республиканского онкологического центра имени профессора Г. В. Бондаря:

- в 1-й год – 1 раз в 3 месяца;
- во 2-й год – 1 раз в 6 месяцев;
- в 3-й и последующие года – 1 раз в год.

3.2. Схема комплексного лечения больных контрольной группы

Все пациенты контрольной группы после дообследования и стадирования процесса начинали комплексное лечение с неoadьювантной системной (внутривенной) полихимиотерапии.

Цикловую дозу химиопрепаратов рассчитывали по общепринятым стандартам. Количество циклов системной полихимиотерапии составляло два.

Схема комплексного лечения больных предполагала проведение 2-х последовательных циклов НСПХТ по схеме PF (рисунок 3.2). Лечение проводилось в условиях онкологического хирургического отделения №1 Республиканского онкологического центра имени профессора Г. В. Бондаря.



Рисунок 3.2 – Схема введения химиопрепаратов больным в контрольной группе

Методика проведения неoadъювантной системной (внутривенной) полихимиотерапии осуществлялась следующим образом: перед введением химиопрепаратов всем пациентам вводился препарат ондасетрон, 8 мг, внутривенно струйно, а затем днём и вечером в дозировке 8 мг, ежедневно. После этого выполнялось введение цисплатина, 100 мг/м². Вначале (перед введением цисплатина) выполнялось внутривенное введение физиологического раствора 1600 мл («водная нагрузка»). После проведения «водной нагрузки» выполнялось введение цисплатина, 100 мг/м² внутривенно капельно в течение 2-х часов. На протяжении всего цикла введения осуществлялся осмотр, сбор жалоб, мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, а также температуры тела у всех пациентов каждые 2 часа. После окончания введения цисплатина каждому пациенту предлагался перерыв в течение 30-60 минут для осуществления всех своих естественных потребностей. После окончания перерыва осуществлялось введение фторурацила, 1000 мг/м², внутривенно капельно. Препарат разводился на 200 мл физиологического раствора и вводился при помощи помпы микроинфузионной Vogt Medical 275 мл – 96-

часовая непрерывная инфузия. На протяжении всего цикла введения осуществлялся осмотр, сбор жалоб, мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, а также температуры тела у всех пациентов каждые 2-3 часа. Пациентам проводилась комплексная внутривенная инфузионная дезинтоксикационная терапия на фоне введения химиопрепаратов. Цикл лечения составил 4 дня (цисплатин, 100 мг/м^2 – 1 день; фторурацил, 1000 мг/м^2 , непрерывной 96-часовой инфузии – 1-4 дни). Перед началом лечения, в середине цикла и в конце лечения у всех пациентов осуществлялся забор крови и мочи для выполнения общего клинического анализа крови, общего анализа мочи и биохимического анализа крови. По окончании проведения цикла системной (внутривенной) полихимиотерапии осуществлялся контрольный осмотр всех пациентов, сбор жалоб, определение частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, артериального давления, а также температуры тела. При удовлетворительном (относительно удовлетворительном) состоянии, нормальных показателях (или при незначительных отклонениях от нормы) общего клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови пациенты выписывались из отделения под наблюдение онколога и терапевта по месту жительства с подробными рекомендациями по диете, отказу от вредных привычек. Во время повторной госпитализации в хирургический стационар пациенты должны явиться со следующими лабораторными и инструментальными исследованиями: общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ.

Второй цикл неoadьювантной системной полихимиотерапии проводили через 21 день от первого дня лечения.

В случаях развития побочных эффектов или осложнений в виде проявления системной токсичности дозы редуцировали или временно прекращали курс.

Контроль за эффективностью лечения осуществляли после окончания очередного курса системной полихимиотерапии (клиническое исследование пациентов – орофарингоскопия, УЗИ, рентгенологическое исследование, а также при КТ).

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 курса системной полихимиотерапии.

У больных данной группы облучение первичной опухоли и зон регионарного метастазирования также производили на гамматерапевтических установках «Рокус» и «Агат» в режиме классического фракционирования дозы на язык – 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 язык 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).

Пациентам после 2-х циклов НСПХТ выполнялась инцизионная биопсия из опухоли языка с целью определения лечебного патоморфоза опухоли.

После проведенного комплексного лечения больных наблюдали в условиях Республиканского онкологического центра имени профессора Г. В. Бондаря:

- в 1-й год – 1 раз в 3 месяца;
- во 2-й год – 1 раз в 6 месяцев;
- в 3-й и последующие года – 1 раз в год.

3.3. Алгоритм сопроводительной лекарственной терапии, которая направлена на уменьшение системной и профилактике локальной химиотоксичности при проведении НМСВПХТ у больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0)

Для купирования анемии назначались препараты железа (феррум лек), витаминов группы В и С, а также стимуляторы эритропоэза (эпостим) согласно инструкции. С целью профилактики оральных мукозитов, достижения анальгезирующего эффекта выполнялось введение кортикостероидов (дексаметазон) с местными анестетиками (лидокаин) внутриаартериально с 1-го по 10-й день каждого цикла с согласно инструкции. С целью профилактики грибкового стоматита, активизации бактериальной флоры применялись антибактериальные (цефтриаксон, цефазолин) и противогрибковые (флуконазол) 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, нистатин 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 (дексаметазон). В случаях повышения температуры тела выше 38⁰С при выраженном гриппоподобном синдроме назначались жаропонижающие (парацетамол, аспирин) и антигистаминные препараты (супрастин, димедрол) согласно инструкции.

РАЗДЕЛ 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ИССЛЕДУЕМОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ

4.1. Непосредственные результаты лечения больных исследуемой группы

После проведения НМСВПХТ и достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса в схему комплексного лечения включали лучевую терапию.

У всех пациентов была проведена лучевая терапия в режиме классического фракционирования в СОД – 40 Гр за 1 этап на первичную опухоль, СОД – 40 Гр – на пути регионарного лимфооттока.

Регрессию опухолевого очага оценивали клинически, сонографически, рентгенологически, а также при КТ.

Полная регрессия заболевания отмечена у 3 (6%) больных, частичная регрессия у 37 больных (72%), стабилизация процесса у 9 пациентов (18%), прогрессия лишь у 2 (4%) пациентов (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Распределение больных по шкале RECIST 1.1 в исследуемой группе (n=51)

Результат	Количество	%
Полный ответ	3	6
Стабилизация онкологического процесса	9	18
Частичный ответ	37	72
Прогрессия заболевания	2	4
Всего	51	100

Полный ответ опухоли на проводимое лечение, наблюдавшийся у 3 пациентов, был установлен на основании орофарингоскопии (рисунок 4.1 и 4.2),

КТ, а также инцизионной биопсии из опухоли после проведения 2 циклов НМСВПХТ.



Рисунок 4.1 – Пациент Б., 57 лет. Диагноз: рак правой боковой поверхности языка, $cT_3N_0M_0$, III st, II кл.гр. 2017 год

1 – до начала проведения НМСВПХТ. Опухоль экзофитная с изъязвлением, занимает практически всю правую боковую поверхность языка, размерами 6х3 см.

Гистологически: плоскоклеточный ороговевающий рак, G3

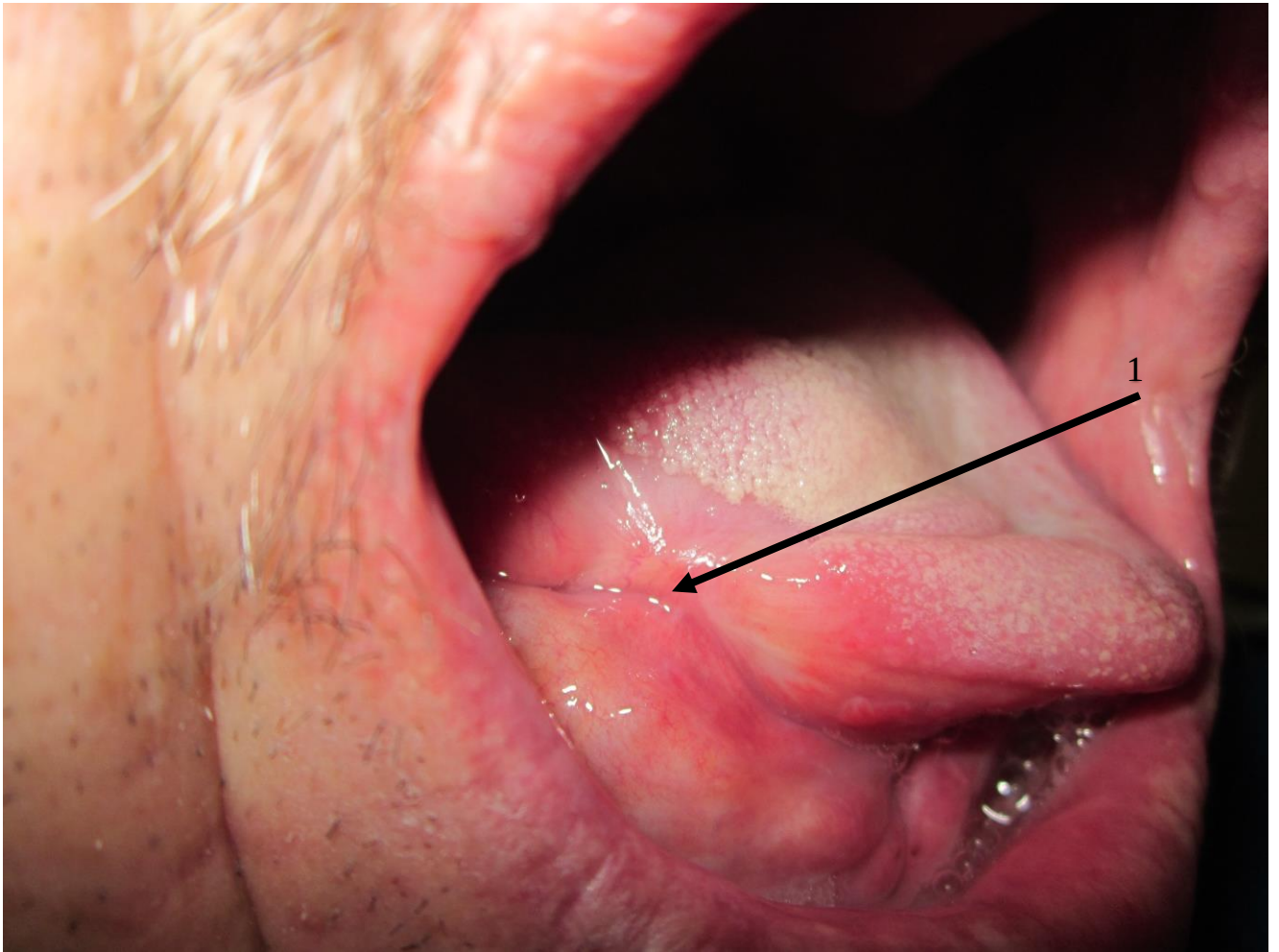


Рисунок 4.2 – Пациент Б., 57 лет. Диагноз: рак правой боковой поверхности языка, $cT_3N_0M_0$, III st, II кл.гр. 2017 год

1 – после проведения 2 циклов НМСВПХТ. Первичная опухоль правой боковой поверхности языка не определяется

Частична регрессия опухоли языка, которая выявлена у 37 больных, была также установлена на основании орофарингоскопии (рисунок 4.3 и 4.4), КТ, инцизионной биопсии из опухоли после проведения 2 циклов НМСВПХТ.

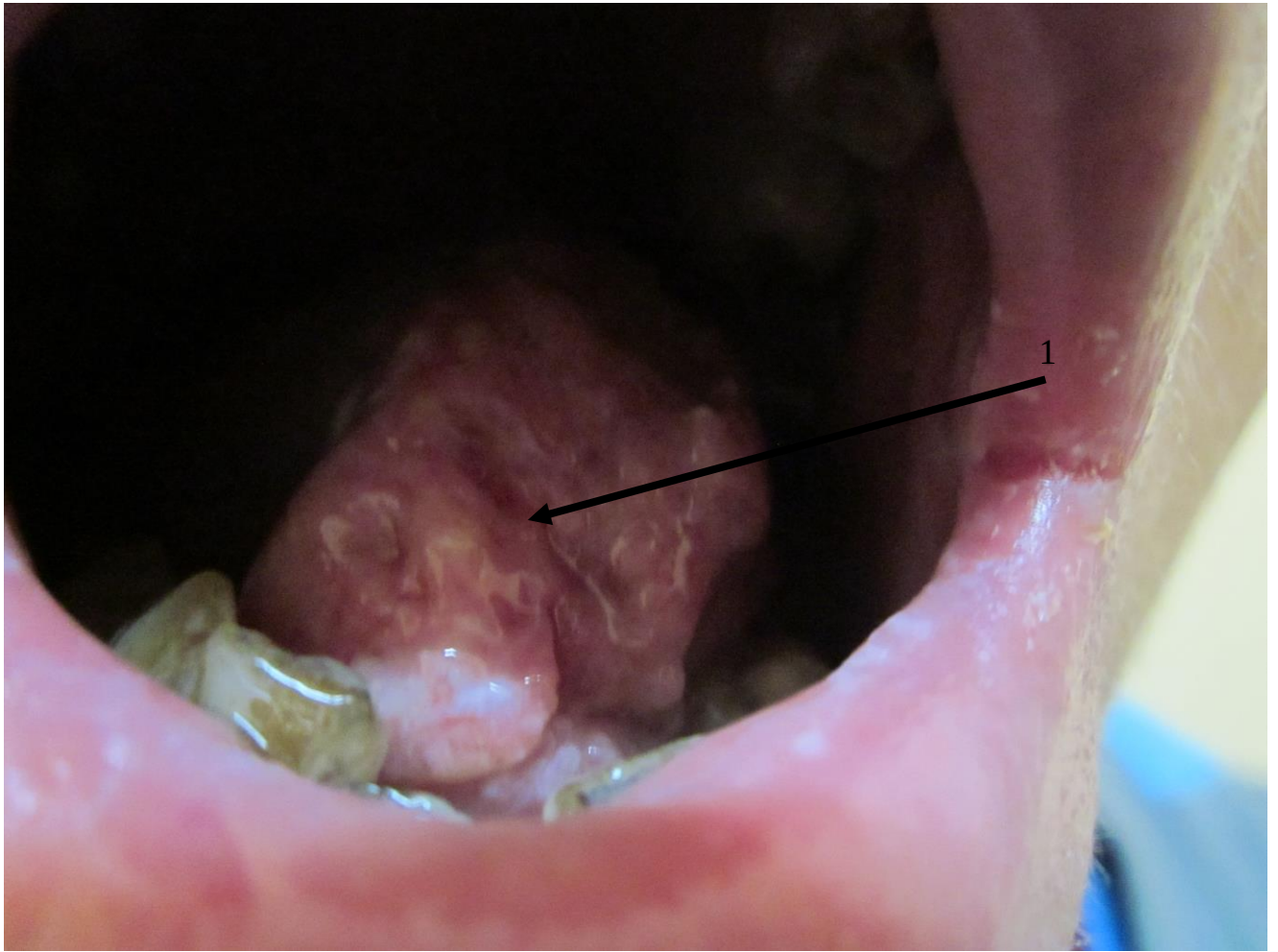


Рисунок 4.3 – Пациентка Б., 49 лет. Диагноз: рак спинки языка, cT₄N₀M₀, IVA st, II кл.гр. 2018 год

1 – до начала проведения НМСВПХТ. Опухоль представлена массивным изъязвлением, которое занимает всю спинку языка, распространяется на корень языка, слизистую дна полости рта и наружные мышцы языка. Гистологически: плоскоклеточный ороговевающий рак, G3



Рисунок 4.4 – Пациентка Б., 49 лет. Диагноз: рак спинки языка, cT₄N₀M₀, IVA st, II кл.гр. 2018 год

1 – после проведения 2 циклов НМСВПХТ. Опухоль уменьшилась в размерах более чем на 30%.

После проведения циклов НМСВПХТ у 12 больных наблюдались гематологическая токсичность: анемия 1 степени зафиксирована у 3 пациентов (6%), анемия 2 степени установлена у 1 пациента (2%), лейкопения 1 степени установлена у 6 пациентов (12%), 2 степени – у 2 пациентов (2%) (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Гематологическая токсичность у больных после проведения НМСВПХТ (n=51)

Токсичность/степень	1	%	2	%
Анемия	3	6	1	2
Лейкопения	6	12	2	4
Всего	9	18	3	6

После проведения лучевой терапии у ряда больных наблюдалась лучевая реакция в виде возникновения постлучевого эпителиита. Постлучевой эпителиит 1 степени зафиксирован у 24 (47%) пациентов. Постлучевой эпителиит 2 степени установлен у 25 (49%) пациентов. Постлучевой эпителиит 3 степени зафиксирован у 2 (4%) пациентов.

Послеоперационное осложнение в исследуемой группе после катетеризации ветвей наружной сонной артерии установлено у 1-го пациента (2%) и заключалось в нагноении послеоперационной раны шеи. Проведена антибактериальная дезинтоксикационная терапия, местная санация послеоперационной раны растворами антисептиков. Явления воспаления в послеоперационной ране на фоне проводимого консервативного лечения регрессировали в полном объёме.

Всем пациентам с частичным ответом (37 пациентов) выполнялось хирургическое лечение в объёме гемиглоссэктомии (72%). В послеоперационном периоде у больных осложнений не было. Всем пациентам исследуемой группы была выполнена шейная лимфодиссекция. Рецидив опухоли культи языка диагностирован у 19 больного (51%).

При патогистологическом исследовании у пациентов выявлены различные варианты плоскоклеточной карциномы. Плоскоклеточный ороговевающий рак низкой степени дифференцировки (G3) диагностирован у подавляющего числа пациентов – 25 человек (49%). Плоскоклеточный ороговевающий рак умеренной степени дифференцировки (G2) выявлен у 10 пациентов (19%). Плоскоклеточный ороговевающий рак высокой степени дифференцировки (G1) определён в 5 случаях (10%). Плоскоклеточный неороговевающий рак G1 диагностирован у 1 пациента

(2%). Плоскоклеточный неороговевающий рак G2 выявлен у 2 больных (4%). Плоскоклеточный неороговевающий рак G3 определён в 8 случаях (16%). (таблица 4.3).

Таблица 4.3. Распределение больных по гистологической структуре опухоли (N=51)

Гистологическое заключение	Количество	%
Плоскоклеточный ороговевающий рак G1	5	10
Плоскоклеточный ороговевающий рак G2	10	19
Плоскоклеточный ороговевающий рак G3	25	49
Плоскоклеточный неороговевающий рак G1	1	2
Плоскоклеточный неороговевающий рак G2	2	4
Плоскоклеточный неороговевающий рак G3	8	16
Всего	51	100

4.2. Непосредственные результаты лечения больных контрольной группы

После проведения системной полихимиотерапии и достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса в схему комплексного лечения включали лучевую терапию.

У всех пациентов была проведена лучевая терапия в режиме классического фракционирования в СОД – 40 Гр за 1 этап на первичную опухоль, СОД – 40 Гр – на пути регионарного лимфооттока.

Регрессию опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов оценивали клинически, сонографически, рентгенологически, а также при КТ.

Полная регрессия заболевания ни у кого из пациентов не наблюдалась. У подавляющего числа пациентов выявлена стабилизация онкологического процесса – 31 (62%) человек. Частичная регрессия зарегистрирована у 14 больных (28%), прогрессия у 5 (10%) пациентов (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Распределение больных по шкале RECIST 1.1 в контрольной группе (n=50)

Результат	Количество	%
Стабилизация онкологического процесса	31	62
Частичный ответ	14	28
Прогрессия заболевания	5	10
Всего	50	100

После проведения циклов НСПХТ у больных наблюдались гематологические побочные эффекты. Анемия 1 степени зафиксирована у 3 (6%) пациентов. Анемия 2 степени установлена у 5 (10%) больных. Лейкопения 1 степени установлена у 14 (28%) пациентов, 2 степени – у 6 (12%) больных. Лейкопения 3 степени зафиксирована у 3 (6%) пациентов. (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Гематологическая токсичность у больных после проведения НСПХТ (n=50)

Токсичность/степень	1	(%)	2	(%)	3	(%)
Анемия	3	6	5	10		
Лейкопения	14	28	6	12	3	6
Всего	17	34	11	22	3	6

После проведения лучевой терапии у ряда больных наблюдалась лучевая реакция в виде возникновения постлучевого эпителиита. Постлучевой эпителиит 1 степени зафиксирован у 23 (46%) пациентов. Постлучевой эпителиит 2 степени установлен у 26 (52%) пациентов. Постлучевой эпителиит 3 степени зафиксирован у 1 (2%) пациента.

Осложнение в контрольной группе установлено у 2 (4%) пациентов и проявилось кровотечением из некротизированной опухоли языка. В обоих случаях кровотечение остановлено консервативно, путём выполнения тугой тампонады

марлевым тампоном вместе с гемостатической губкой, а также назначения гемостатической терапии. Переливание препаратов крови данным пациентам не потребовалось.

Всем пациентам с частичным ответом (14 пациентов) выполнялось хирургическое лечение в объёме гемиглоссэктомии, шейной лимфодиссекции (28%). В послеоперационном периоде у больных осложнений не было. Рецидив опухоли культи языка диагностирован у 9 пациентов (64%).

При патогистологическом исследовании у пациентов выявлены различные варианты плоскоклеточной карциномы. Плоскоклеточный ороговевающий рак низкой степени дифференцировки (G3) диагностирован у подавляющего числа пациентов – 23 человек (46%). Плоскоклеточный ороговевающий рак умеренной степени дифференцировки (G2) выявлен у 4 пациентов (8%). Плоскоклеточный ороговевающий рак высокой степени дифференцировки (G1) определён в 12 случаях (24%). Плоскоклеточный неороговевающий рак G1 диагностирован у 4 пациентов (8%). Плоскоклеточный неороговевающий рак G2 выявлен у 1 больного (2%). Плоскоклеточный неороговевающий рак G3 определён в 6 случаях (12%) (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Распределение больных по гистологической структуре опухоли (N=50).

Гистологическое заключение	Количество	%
Плоскоклеточный ороговевающий рак G1	12	24
Плоскоклеточный ороговевающий рак G2	4	8
Плоскоклеточный ороговевающий рак G3	23	46
Плоскоклеточный неороговевающий рак G1	4	8
Плоскоклеточный неороговевающий рак G2	1	2
Плоскоклеточный неороговевающий рак G3	6	12
Всего	50	100

4.3. Сравнение непосредственных результатов лечения больных с местнораспространённым раком языка (Т3-4N0-3M0) в исследуемой и контрольной группе (по шкале Recist 1.1, гематологической токсичности, лучевых реакций)

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. 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 исследуемой и контрольной группах 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 4.7).

Таблица 4.7 – 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 $p < 0,05$.

У ряда пациентов, получивших НМСВПХТ и НСПХТ, развилась гематологическая токсичность. Значимые различия наблюдались у пациентов обеих групп, где развилась лейкопения 1 степени. В остальных случаях, несмотря на различные показатели гематологической токсичности, достоверных различий не было (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Гематологическая токсичность у больных исследуемой и контрольной группы после проведения МСВПХТ и СПХТ (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 исследуемой и контрольной группе 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 4.9).

Таблица 4.9 – 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 $p > 0,05$.

4.4. Оценка патоморфологических изменений рака языка при проведении неоадьювантной модифицированной селективной внутриартериальной и неоадьювантной системной полихимиотерапии

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 внутриаириальным введением химиопрепаратов наблюдался у всех пациентов.

Значимые различия в двух группах наблюдались при 1-й, 2-й и 3-й степени лечебного патоморфоза (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – 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 $p < 0,01$.

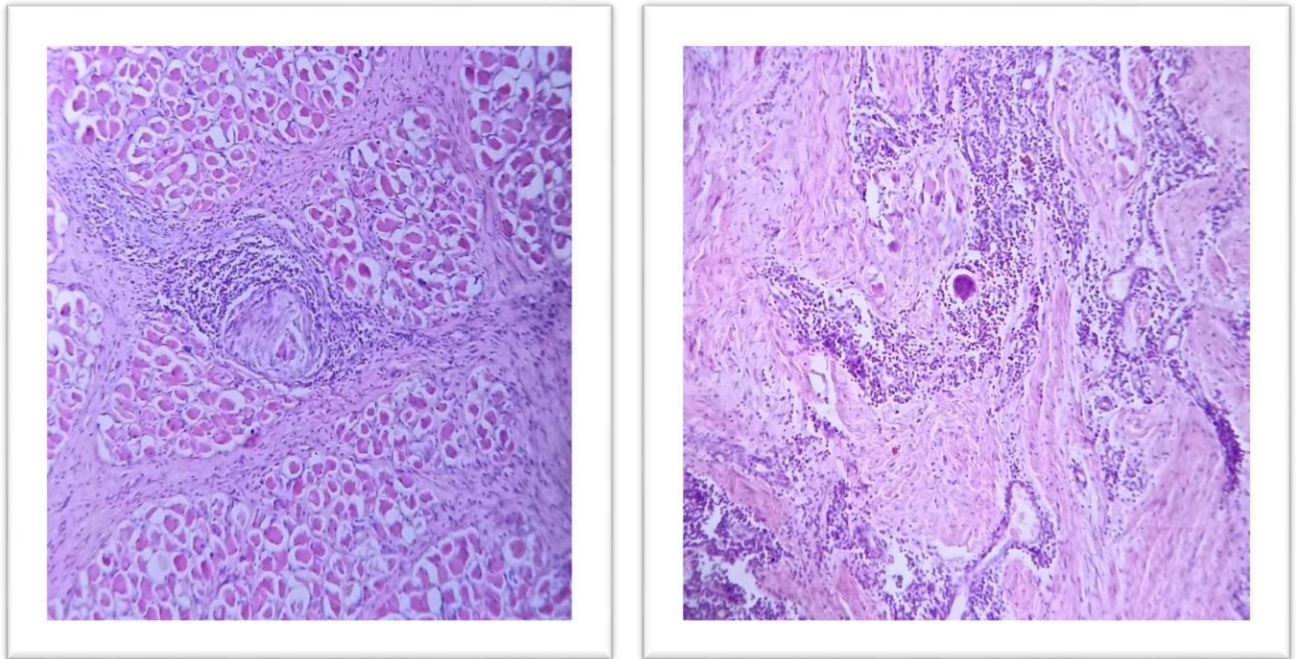
При анализе частоты развития лечебного патоморфоза в зависимости от патоморфологического диагноза установили следующее. Лечебный патоморфоз 1 степени был зафиксирован при плоскоклеточном ороговеающем раке G1 у 1 пациента (2%), а при плоскоклеточном ороговеающем раке G2 – у 3 пациентов (6%). Лечебный патоморфоз 2 степени установлен при плоскоклеточном ороговеающем раке G1 у 4 пациентов (8%), при плоскоклеточном ороговеающем раке G2 – у 3 пациентов (6%), при плоскоклеточном ороговеающем раке G3 – у 2 пациентов (4%), при плоскоклеточном неороговеающем раке G3 - у 2 пациентов (4%). Лечебный патоморфоз 3 степени был обнаружен при плоскоклеточном ороговеающем раке G2 у 4 пациентов (8%), при плоскоклеточном ороговеающем раке G3 – у 22 пациентов (43%), при плоскоклеточным неороговеающем раке G1 – у 1 пациента (2%), при плоскоклеточном неороговеающем раке G2 - у 1 пациента (2%), при плоскоклеточном неороговеающем раке G3 – у 5 пациентов (10%). Лечебный патоморфоз 4 степени зафиксирован при плоскоклеточном ороговеающем раке G3 у 1 пациента (2%), при плоскоклеточном

неороговевающим раке G2 – у 1 пациента (2%), при плоскоклеточном неороговевающим раке G3 – у 1 пациента (2%) (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Развитие патоморфоза опухоли в зависимости от первичного гистологического заключения в группе больных, получавших НМСВПХТ (n=51)

Патоморфологический диагноз	Степень патоморфоза							
	1		2		3		4	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Плоскоклеточный ороговевающий рак G1	1	2	4	8	-	-	-	-
Плоскоклеточный ороговевающий рак G2	3	6	3	6	4	8	-	-
Плоскоклеточный ороговевающий рак G3	-	-	2	4	22	43	1	2
Плоскоклеточный неороговевающий рак G1	-	-	-	-	1	2	-	-
Плоскоклеточный неороговевающий рак G2	-	-	-	-	1	2	1	2
Плоскоклеточный неороговевающий рак G3	-	-	2	4	5	10	1	2
Всего	4	8	11	22	33	65	3	6

Ниже изображены примеры микропрепаратов опухоли языка перед и после проведения НМСВПХТ (рисунок 4.1 и 4.2).

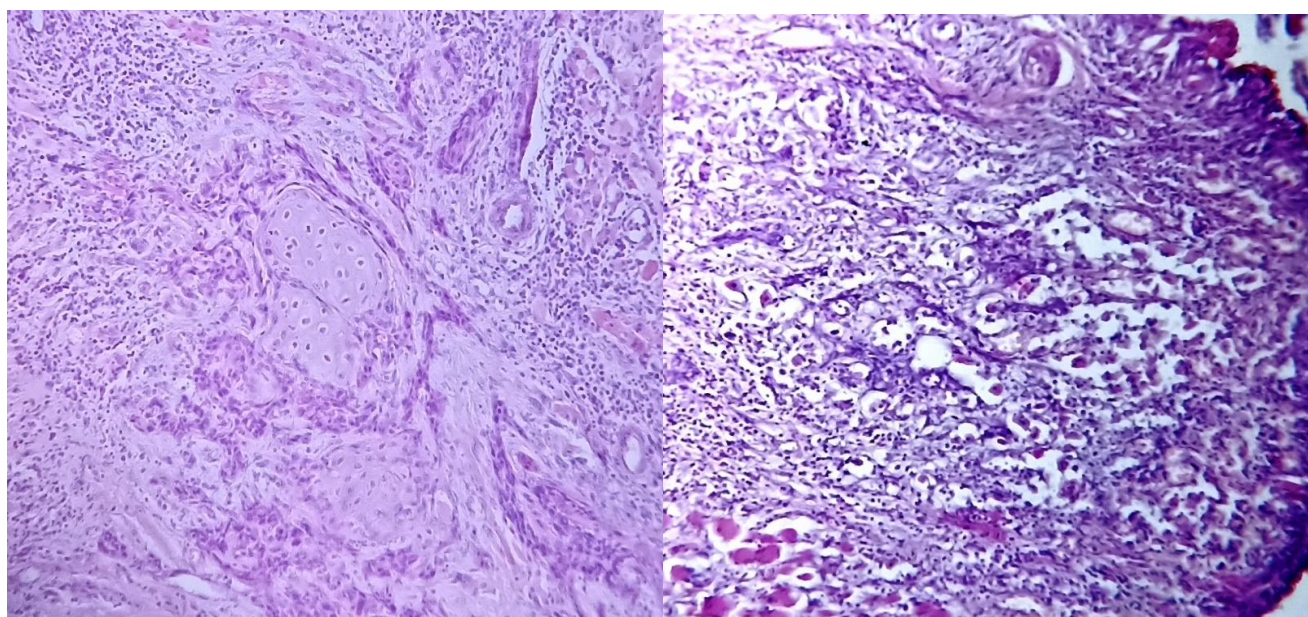


а)

б)

Рисунок. 4.1 – Плоскоклеточный рак языка, состояние после НМСВПХТ. Выраженный склероз мышечной оболочки с умеренной лимфогистиоцитарной воспалительной инфильтрацией (а). Лечебный патоморфоз 3 степени с выраженной лимфоидной инфильтрацией, единичная резко дистрофизированная опухолевая клетка, тот же пациент (б). Окраска гематоксилин-эозином.

Увеличение.: ок. $\times 10$, об. $\times 40$.



а)

б)

Рисунок 4.2 – Плоскоклеточная ороговевающая карцинома языка (Grade 1), состояние после НМСВПХТ. Фокусы резко дистрофизированной плоскоклеточной карциномы с густой воспалительной инфильтрацией вокруг (а). Лечебный патоморфоз 2 степени с выраженной лимфоидной инфильтрацией, отеком стромы, среди которых определяются отдельные опухолевые клетки с тяжелыми дистрофическими изменениями, «обломки» разрушенных опухолевых клеток, начальные склеротические изменения (б), тот же пациент. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение.: ок. $\times 10$, об. $\times 40$

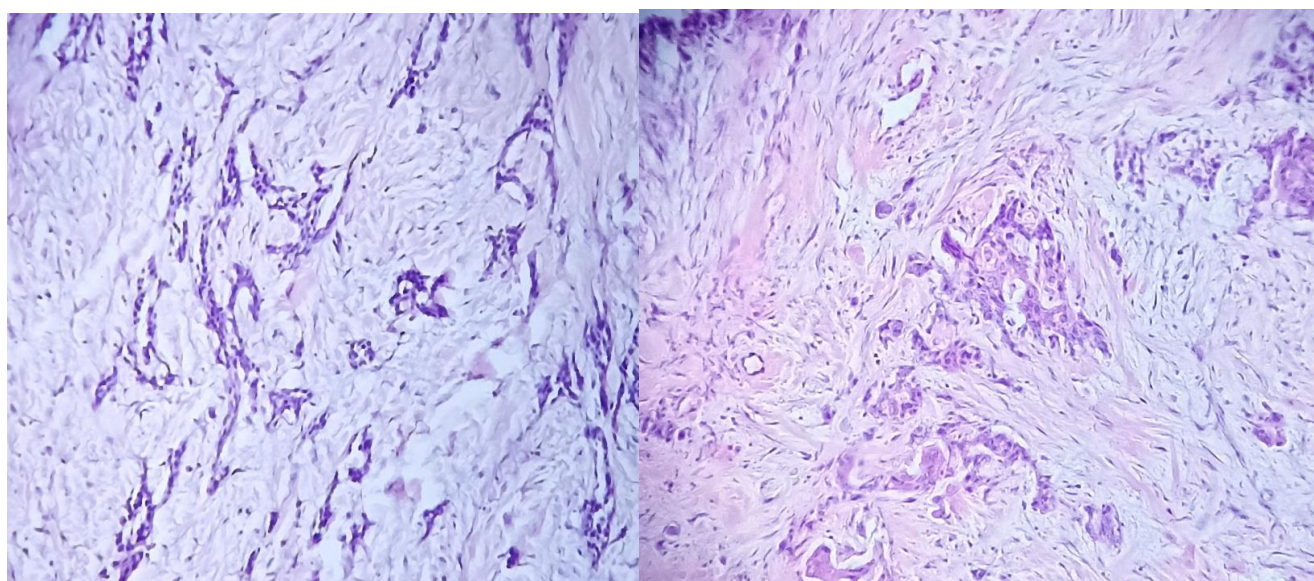
В контрольной группе лечебный патоморфоз 1 степени наблюдался при плоскоклеточном ороговевающем раке G1 у 7 пациентов (14%), при плоскоклеточном ороговевающем раке G2 – у 3 пациентов (6%), при плоскоклеточном ороговевающем раке G3 – у 9 пациентов (18%), при плоскоклеточном неороговевающем раке G1 – у 3 пациентов (6%), при плоскоклеточном неороговевающий рак G2 – у 1 пациента (2%). Лечебный патоморфоз 2 степени определялся при плоскоклеточном ороговевающем раке G1 у 5 пациентов (10%), при плоскоклеточном ороговевающем раке G2 – у 1 пациента (2%), при плоскоклеточном ороговевающем раке G3 – у 11 пациентов (22 %), при плоскоклеточном неороговевающем раке G1 – у 1 пациента (2%), при

плоскоклеточном неороговевающем раке G3 – у 3 пациентов (6%). Лечебный патоморфоз 4 степени зафиксирован при плоскоклеточном ороговевающем раке G3 у 3 пациентов (6%), при плоскоклеточном неороговевающем раке G3 – у 3 пациентов (6%) (таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Развитие патоморфоза опухоли в зависимости от первичного гистологического диагноза в группе больных, получавших НСПХТ (n=50)

Патоморфологический диагноз	Степень патоморфоза					
	1		2		3	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Плоскоклеточный ороговевающий рак G1	7	14	5	10	-	-
Плоскоклеточный ороговевающий рак G2	3	6	1	2	-	-
Плоскоклеточный ороговевающий рак G3	9	18	11	22	3	6
Плоскоклеточный неороговевающий рак G1	3	6	1	2	-	-
Плоскоклеточный неороговевающий рак G2	1	2	-	-	-	-
Плоскоклеточный неороговевающий рак G3	-	-	3	6	3	6
Всего	23	46	21	42	6	12

Ниже изображены примеры микропрепаратов опухоли языка перед и после проведения НСПХТ (рисунок 4.3).



а)

б)

Рисунок 4.3 – Плоскоклеточная карцинома языка, состояние после НСПХТ. Выраженный склеротические изменения стромы опухоли, комплексы опухолевых клеток в виде тонких «щупов», слабая лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация (а). Тот же пациент, лечебный патоморфоз 1 степени, выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, склероз (б). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение.: ок. $\times 10$, об. $\times 40$.

4.5. Отдалённые результаты комплексного лечения больных. Анализ выживаемости больных в исследуемой и контрольной группе

Время жизни – это время с фиксированной начальной точкой до важного события, такого как смерть. Особенностью анализа данных о выживаемости является наличие субъектов, с которыми не случилось интересующее событие в ходе исследования, т.е. цензурированные субъекты.

Время жизни можно описать математически:

- 1) функцией выживаемости;
- 2) функцией риска.

Функция выживаемости (St) характеризует долю индивидов, выживших в течении более чем t единиц времени, где t измеряется от начала лечения. Сравнивая

долю выживших в двух группах от начала лечения можно наблюдать следующее. В исследуемой группе (ВА) на 17 месяц от начала лечения доля выживших составляет $86\pm 5\%$, а в контрольной группе (ВВ) – $65\pm 6\%$ ($p < 0,05$). На 33 месяц от начала лечения доля выживших в группе ВА составила $55\pm 7\%$, а группе ВВ – $30\pm 6\%$ ($p < 0,05$). На 50 месяц от начала лечения доля выживших в группе ВА составила $40\pm 7\%$, а в группе ВВ – $18\pm 5\%$ ($p < 0,05$). На 66 месяц от начала лечения доля выживших пациентов в группе ВА составила $11\pm 5\%$, а в группе ВВ – $4\pm 3\%$ ($p > 0,05$). На 83 месяц от начала лечения доля выживших больных в группе ВА составила – $8\pm 4\%$, а в группе ВВ выживших нет. Таким образом, исходя из вышеописанного можно сделать вывод, что на всех периодах от начала лечения доля выживших в группе ВА значительно превосходит долю выживших в группе ВВ, а на 50 месяц от начала лечения превосходит более чем в 2,2 раза. ($t=2,6$, $p < 0,05$). Значимые различия между двумя группами по доле выживших можно наблюдать практически на всех временных промежутках от начала лечения (рисунок 4.4 и 4.5).

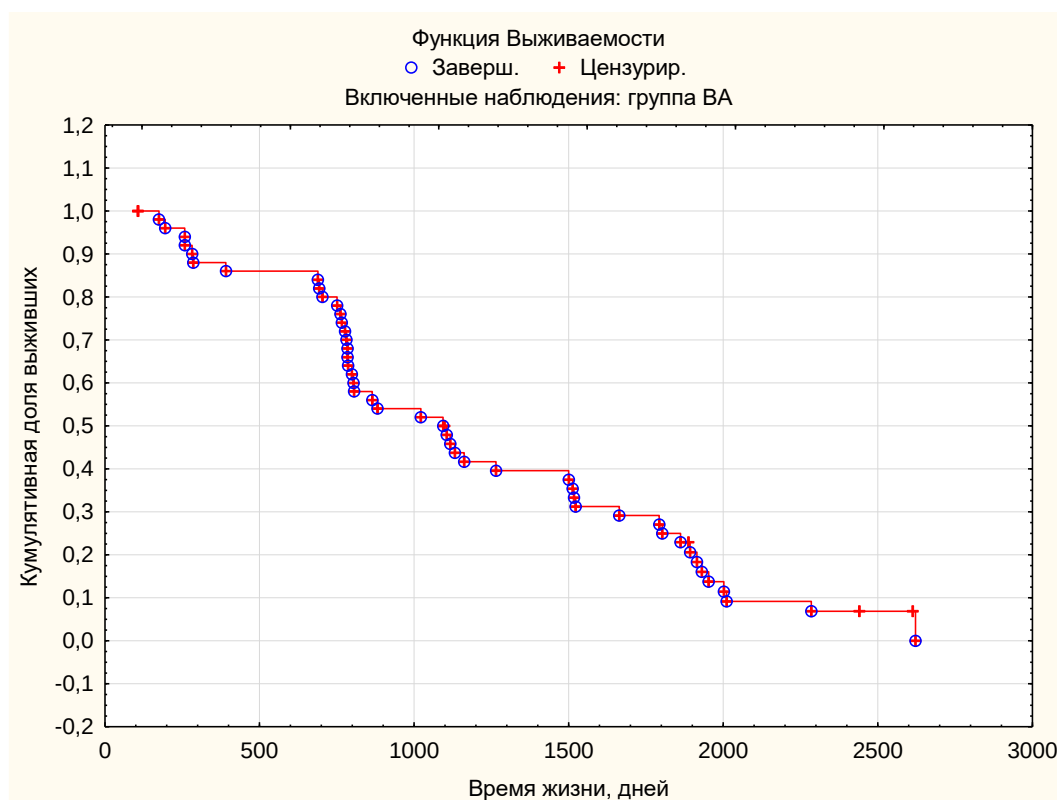


Рисунок 4.4 – Оценка функции выживаемости в исследуемой группе (ВА) методом максимального правдоподобия Каплана-Майера

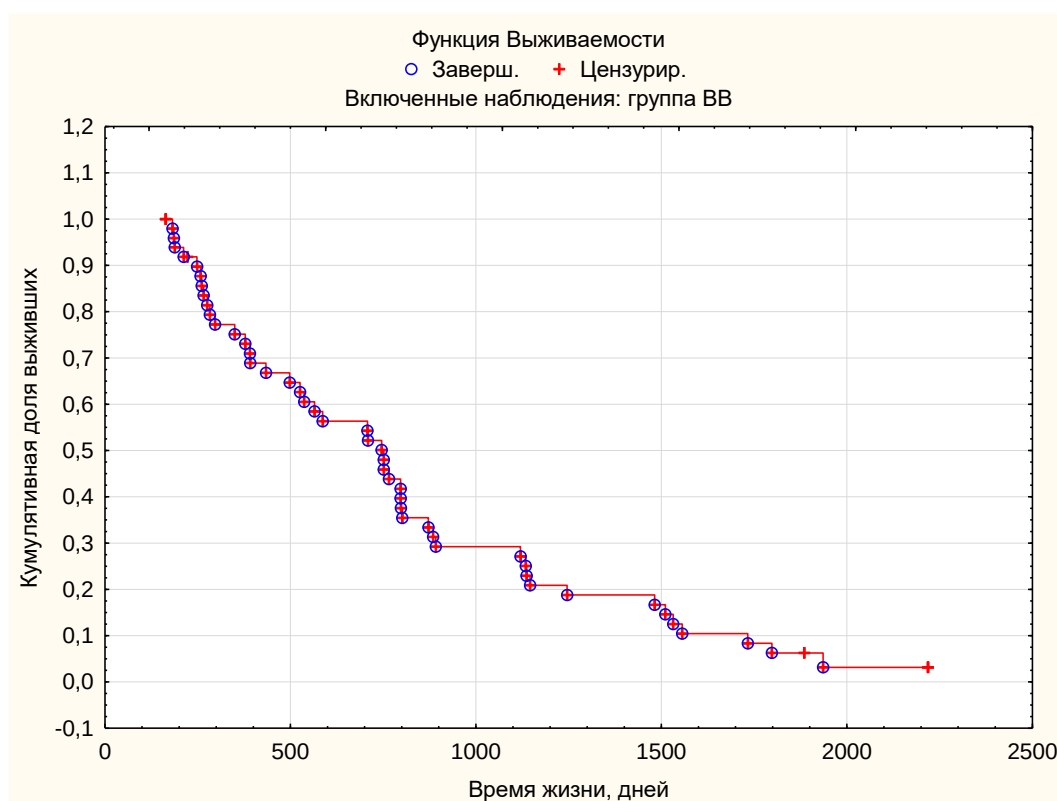


Рисунок 4.5 – Оценка функции выживаемости в контрольной группе (BB) методом максимального правдоподобия Каплана-Майера

Для оценки выживаемости пациентов в работе рассчитывались таблицы дожития (Life Table). Так, трехлетняя выживаемость в исследуемой группе равна $80 \pm 6\%$, а в контрольной группе – $57 \pm 7\%$ ($p < 0,05$). Пятилетняя выживаемость среди пациентов исследуемой группы – $39 \pm 7\%$, а в контрольной группе – $19 \pm 5\%$ ($p < 0,05$). Восемилетняя выживаемость в исследуемой группе – $7 \pm 4\%$, а в контрольной группе – $3 \pm 3\%$ ($p > 0,05$). Зачисные различия в двух группах определяются по трехлетней и пятилетней выживаемости. По восьмилетней выживаемости, несмотря на различные показатели, достоверных различий нет. Медиана выживаемости в исследуемой группе практически на всех временных промежутках выше, чем в контрольной группе. В 1-й год медиана выживаемости в исследуемой группе составила 35,4 месяца, в контрольной группе – 23,4 месяца. Во 2-й год медиана выживаемости в исследуемой группе составила 27,8 месяца, в контрольной группе – 17,2 месяца. В 3-й год медиана выживаемости в исследуемой группе составила 23,3 месяца, в контрольной группе – 11,5 месяца. В 4-й год медиана выживаемости в исследуемой группе составила 24,6 месяца, а в

контрольной группе – 15,7 месяца. В 5-й год медиана выживаемости в исследуемой группе составила 15,3 месяца, в контрольной группе – 12,8 месяца. В 6-й год медиана выживаемости в исследуемой группе составила 10,8 месяца, а в контрольной группе – 12,5 месяца. В 7-й год медиана выживаемости в исследуемой группе составила 12,3 месяца, в контрольной группе – 5,2 месяца (таблица 4.13 и 4.14).

Таблица 4.13 – Время жизни пациентов исследуемой группы

Интервал	Число в начале	Доля умерших	Доля выживших	Кум. доля выживших	Относительный риск	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 4.14 – Время жизни пациентов контрольной группы

Интервал	Число в начале	Доля умерших	Доля выживших	Кум. доля выживших	Относ риск	Медиана t_выжив.
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		

Для более детального анализа степени различия в кривых выживаемости

рассчитывали процентиля и применяли несколько методов: Лог-ранговый критерий, критерий Гехана-Вилкоксона, F-критерий Кокса, критерий Кокса-Ментела, критерий Вилкоксона-Пето.

Медиана выживаемости в исследуемой группе была достигнута на протяжении 36 месяцев, а в контрольной группе составила всего 24,5 месяцев (таблица 4.15).

Таблица 4.15. Процентиля 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 4.16).

Таблица 4.16. 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

Кумулятивная доля выживших на 8 месяц от начала лечения в исследуемой группе составила $88 \pm 5\%$, а в контрольной группе – $74 \pm 6\%$ ($p > 0,05$). Кумулятивная доля выживших на 18 месяц от начала лечения в исследуемой группе составила $98 \pm 2\%$, а в контрольной группе – $78 \pm 6\%$ ($p < 0,01$). На 27 месяц от начала лечения кумулятивная доля выживших в исследуемой группе составила $63 \pm 7\%$, а в контрольной группе – $52 \pm 7\%$ ($p > 0,05$). Кумулятивная доля выживших на 45 месяц от начала лечения в исследуемой группе составила $90 \pm 4\%$, а в контрольной группе

– $80 \pm 6\%$ ($p > 0,05$). На 54 месяц от начала лечения кумулятивная доля выживших в исследуемой группе составила $78 \pm 6\%$, а в контрольной группе – $50 \pm 7\%$ ($p < 0,01$). Кумулятивная доля выживших на 64 месяц от начала лечения в исследуемой группе составила $35 \pm 7\%$, а в контрольной группе – $44 \pm 7\%$ ($p > 0,05$). На 73 месяц от начала лечения в контрольной группе все выжили, на 82 месяц от начала лечения в исследуемой группе все выжили. Следовательно, значимые различия в двух группах по кумулятивной доле выживших можно наблюдать только на 18 и 54 месяц от начала лечения. В остальных временных промежутках, несмотря на различные показатели, достоверных различий не было (рисунок 4.6).

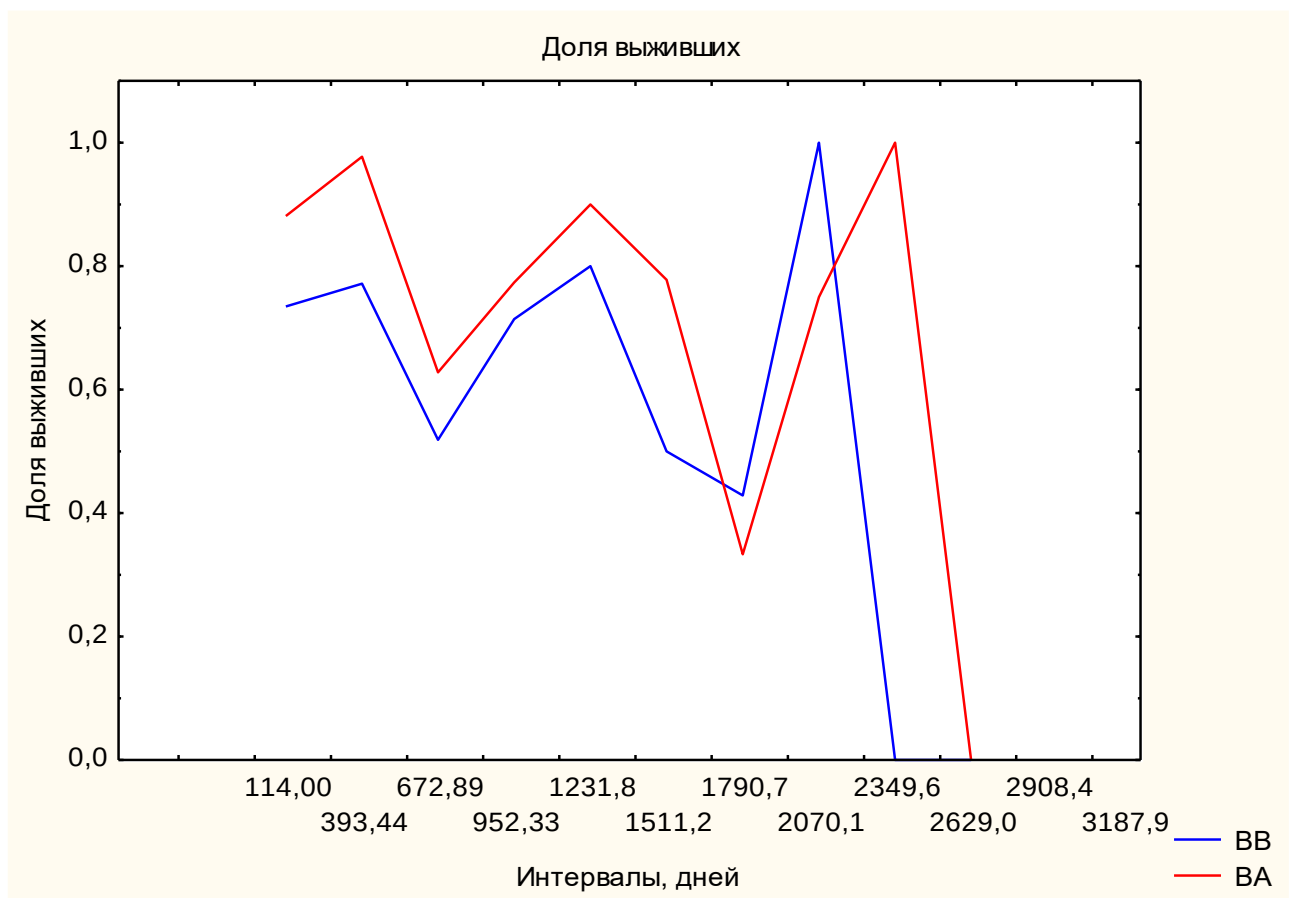


Рисунок 4.6 – График кумулятивной доли выживших по исследуемой и контрольной группе

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.

Функции риска по исследуемой группе представлены для временных интервалов на рисунке 4.7 и в степенях риска на рисунке 4.8.

На 8 месяц от начала лечения доля умерших больных составила 5%. На 16 месяц от начала лечения доля умерших снизилась и составила 3%. На 24 месяц от начала лечения доля умерших пациентов резко возросла и составила 17%. На 31 месяц от начала лечения доля умерших больных снизилась и составила 11%. На 39 месяц от начала лечения доля умерших резко снизилась и составила 2%. На 47 месяц от начала лечения доля умерших пациентов составила 14%. На 55 месяц от начала лечения доля умерших увеличилась незначительно и составила 15%. На 63 месяц от начала лечения доля умерших больных резко возросла и составила 33%. На 78 месяц от начала лечения доля умерших пациентов снизилась до 11%. Таким образом, основные пики летальных исходов у пациентов в исследуемой группе пришлись на 24 и 63 месяца от начала лечения и составили 17% и 33% случаев соответственно.

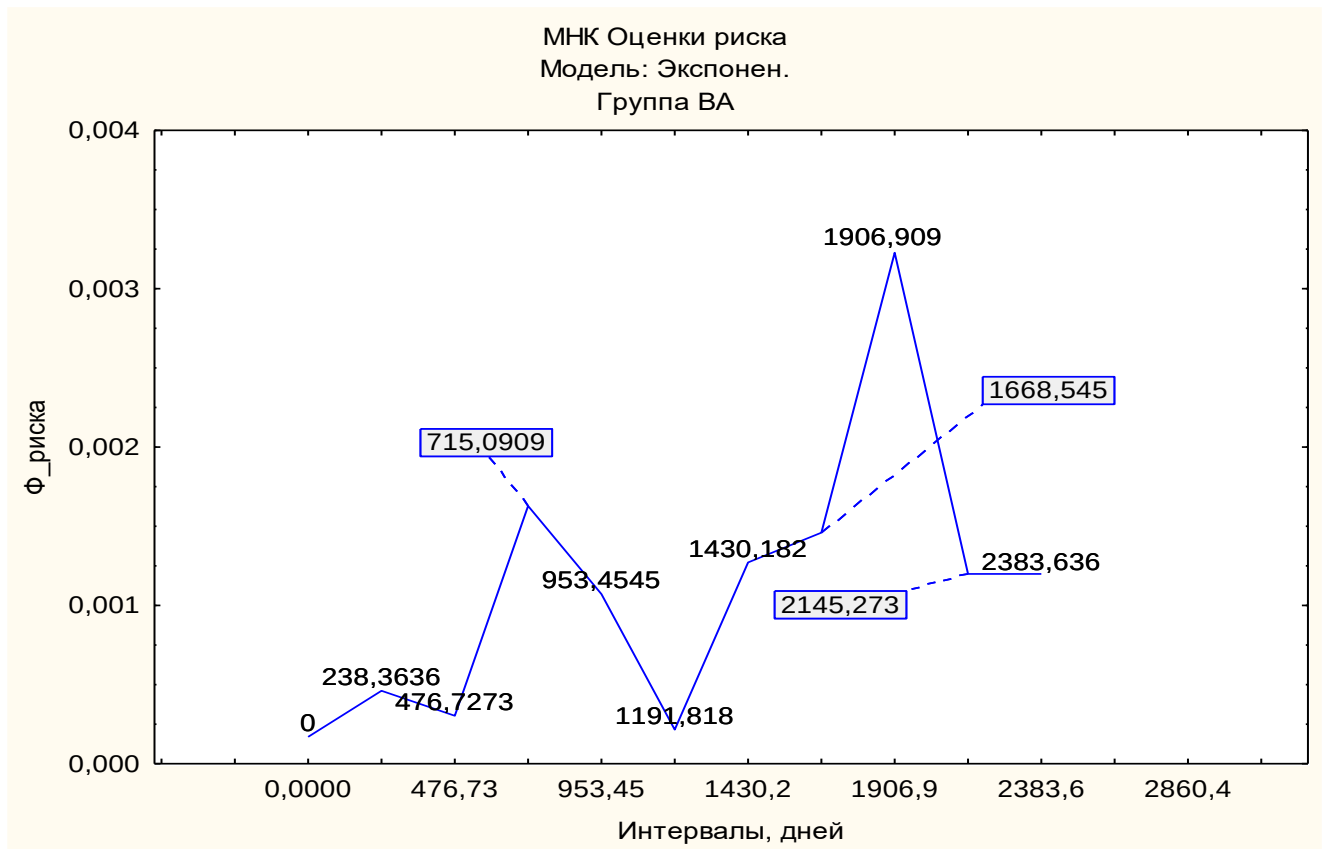


Рисунок 4.7 – Функция риска умереть среди пациентов исследуемой группы в различные моменты времени

Степень риска летального исхода на 8 месяц от начала лечения составила 5%. На 16 месяц от начала лечения степень риска летального исхода несколько снизилась и составила 3%. На 24 месяц от начала лечения степень риска летального исхода резко возросла и составила 16 %. На 31 месяц от начала лечения – снизилась до 11 %. На 39 месяц от начала лечения степень риска летального исхода резко снизилась до 2%. На 47 месяц от начала лечения степень риска летального исхода у пациентов исследуемой группы возросла до 13%. На 55 месяц от начала лечения степень риска летального исхода увеличилась до 15%. На 63 месяц от начала лечения степень риска летального исхода в исследуемой группе больных резко возросла и составила 32%. На 71 месяц от начала лечения степень риска летального исхода больных резко снизилась до 12%. Таким образом, основные пики степени риска летального исхода у больных исследуемой группы приходятся на 24 и 63 месяцы от начала лечения и составили 16% и 32 % случаев соответственно.

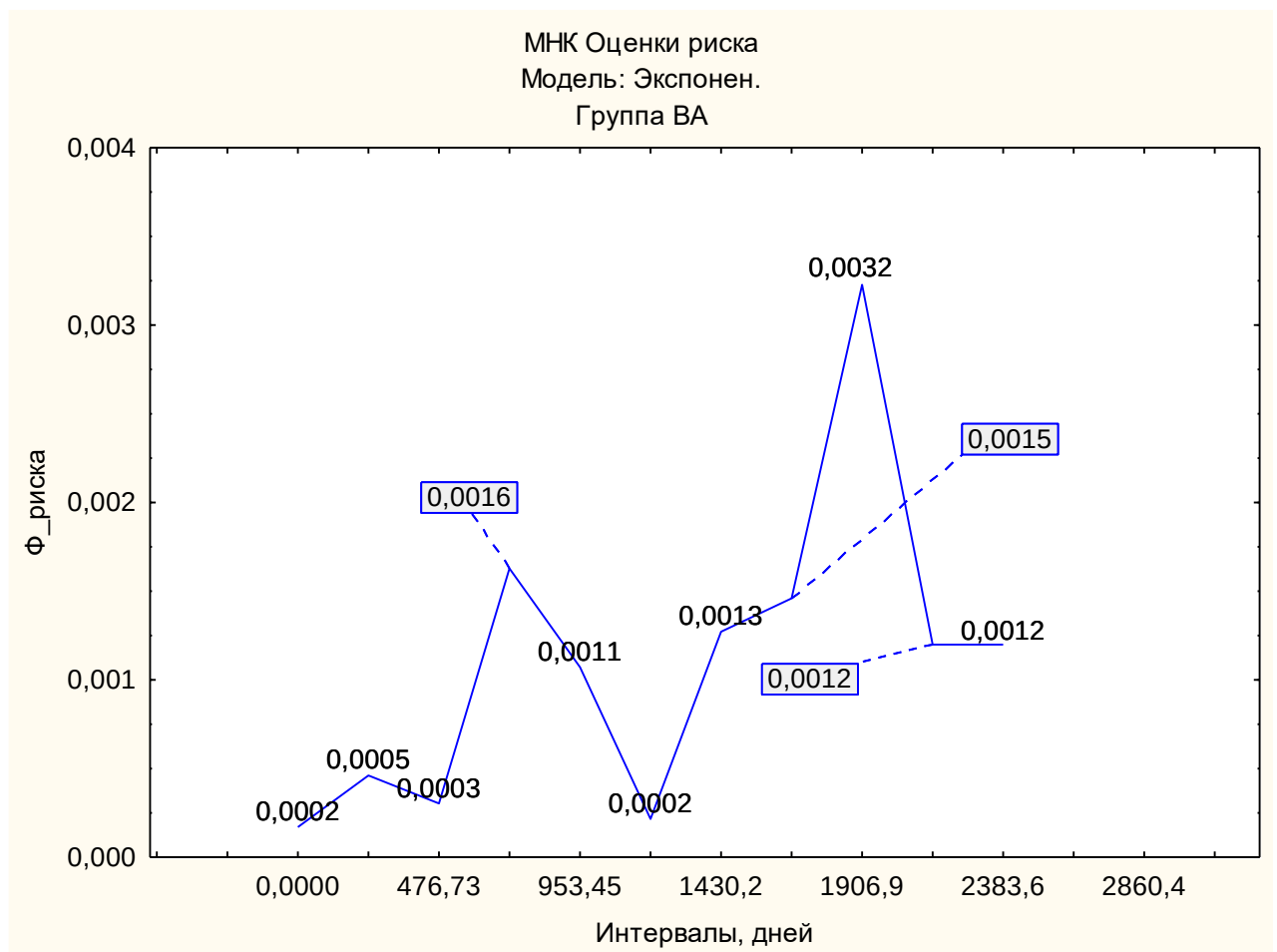


Рисунок 4.8 – Функции риска умереть среди пациентов исследуемой группы в степенях риска

Функции риска по контрольной группе представлены для временных интервалов на рисунке 4.9 и в степенях риска на рисунке 4.10.

На 7 месяц от начала лечения доля умерших больных составила 15%. На 13 месяц от начала лечения доля умерших снизилась и составила 10%. На 20 месяц от начала лечения доля умерших пациентов резко возросла и составила 23%. На 27 месяц от начала лечения доля умерших больных снизилась и составила 9%. На 33 месяц от начала лечения доля умерших снова возросла и составила 16%. На 40 месяц от начала лечения доля умерших пациентов контрольной группы резко снизилась и составила 5%. На 46 месяц от начала лечения доля умерших резко увеличилась и составила 28%. На 53 и 60 месяцы от начала лечения доля умерших больных несколько снизилась и стабилизировалась, стала составлять 25%. На 66 месяц от начала лечения доля умерших пациентов снова возросла и составила 34%. Таким образом, основные пики летальных исходов у пациентов в контрольной группе пришлись на 20, 46 и 66 месяцы от начала лечения и составили 23%, 28% и 34% случаев соответственно.

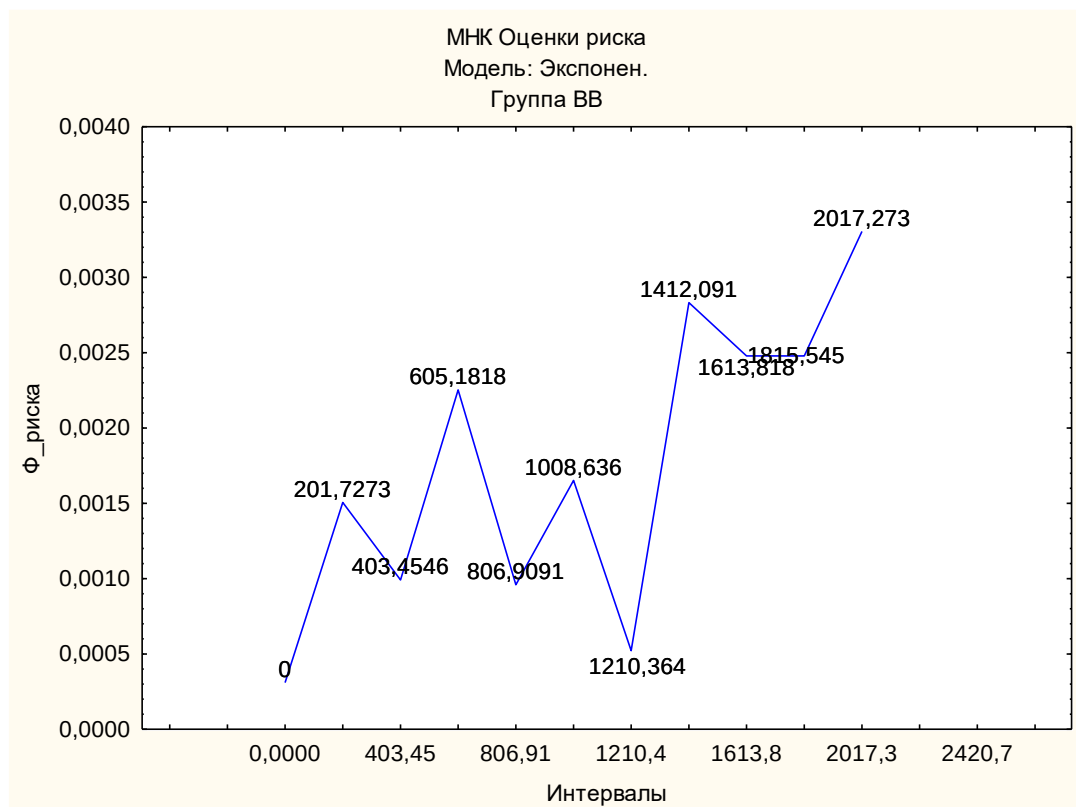


Рисунок 4.9 – Функция риска умереть среди пациентов контрольной группы в различные моменты времени

Степень риска летального исхода больных в контрольной группе на 7 месяц от начала лечения составила 15%. На 13 месяц от начала лечения степень риска летального исхода несколько снизилась и составила 10%. На 20 месяц от начала лечения степень риска летального исхода резко возросла и составила 23 %. На 27 месяц от начала лечения – резко снизилась до 10 %. На 33 месяц от начала лечения степень риска летального исхода увеличилась до 17%. На 40 месяц от начала лечения степень риска летального исхода у пациентов контрольной группы резко снизилась до 5%. На 46 месяц от начала лечения степень риска летального исхода больных резко увеличилась до 28%. На 53 и 60 месяцы от начала лечения степень риска летального исхода больных в контрольной группе резко несколько снизилась, стабилизировалась и составила 25%. На 66 месяц от начала лечения степень риска летального исхода больных возросла до 33%. Таким образом, основные пики степени риска летального исхода у больных контрольной группы приходятся на 20, 46 и 66 месяцы и составили 23%, 28% и 32 % случаев соответственно.

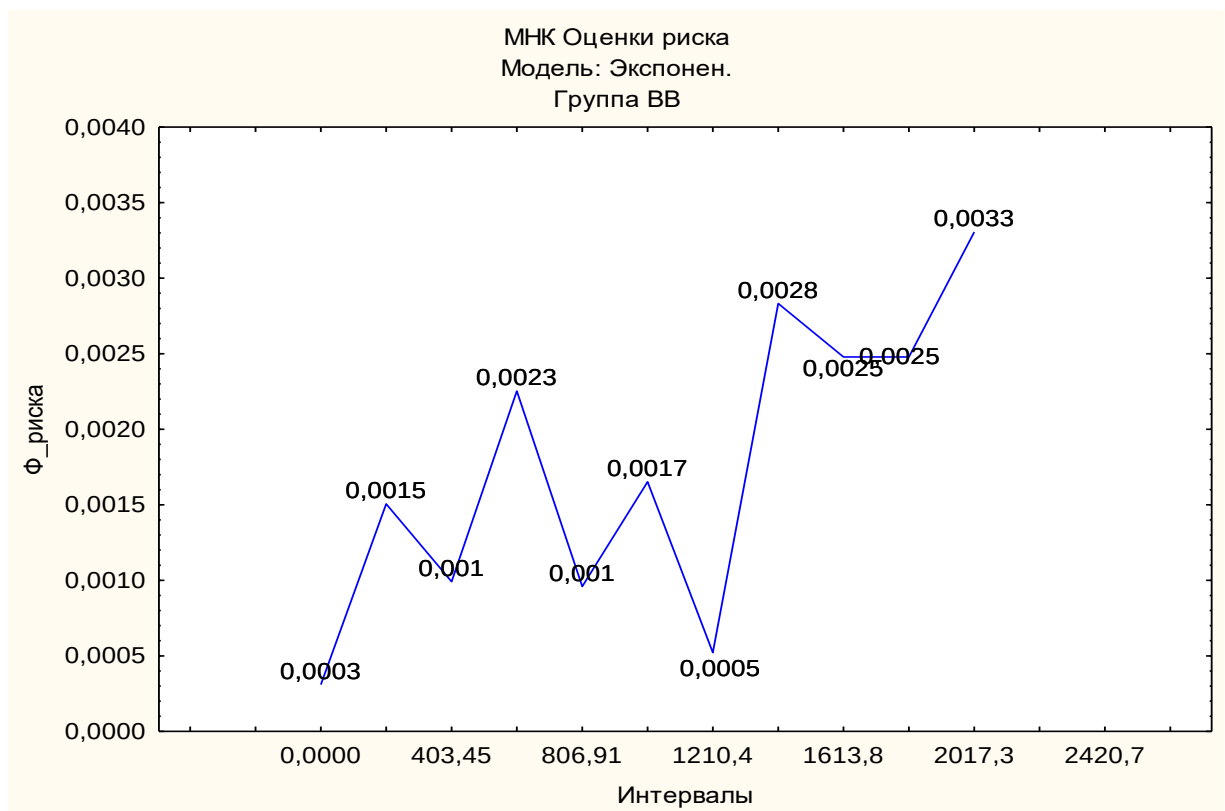


Рисунок 4.10 – Функции риска умереть среди пациентов контрольной группы в степенях риска

РАЗДЕЛ 5

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.
ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМ РАКОМ ЯЗЫКА

Постоянно и повсеместно продолжающийся в мире рост онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований ставит на повестку дня разработку наиболее эффективных методик лечения. Не вызывает сомнения тот факт, что хирургический метод лечения, как самостоятельный, постепенно утрачивает свои позиции, что особенно остро ощущается на примере рака языка. Так, при местнораспространённом раке языка ряд авторов приводят методики хирургического лечения, которые заключаются в удалении всего органа либо субтотальное удаление органа [72, 105]. Однако при таких операциях наблюдаются ряд функциональных нарушений у пациентов, которые заключаются в нарушении жевательной и глотательной функции, а также возникает нарушение речи [134, 138, 140]. Несмотря на радикальное хирургическое лечение местнораспространённого рака языка частота рецидива опухоли, по мнению ряда авторов, составляет 40% [121]. При этом общая выживаемость и безрецидивный период у таких больных находится на достаточно низком уровне [89, 121, 133]. В настоящее время всё чаще выполняют первично-реконструктивные оперативные пособия при данной патологии, которые позволяют улучшить качество жизни пациентов, однако безрецидивный период и общая выживаемость не являются удовлетворительными [81, 164].

По мнению ряда авторов, в лечении местнораспространённого рака языка играет важную роль комбинация оперативного лечения с лучевой терапией либо химиотерапевтическое лечение с лучевой терапией [88].

Важную роль в лечении данной патологии играет индукционная химиотерапия. Так, в одном из исследований ретроспективно проанализированы истории болезней пациентов с раком слизистой полости рта и языка за 2007 – 2016

годы. В исследование вошли 81 пациент с местнораспространённым раком слизистой полости рта и языка, которые получали индукционную химиотерапию (2 цикла химиотерапии по схеме: гемцитабин, 1000 мг/м², внутривенно, 1 и 8 дни; цисплатин, 75 мг/м², внутривенно в 1-й день). После проведения химиотерапии пациентам выполняли хирургическое вмешательство в объёме частичной глоссэктомии с реконструктивным компонентом с последующим адъювантным лечением. Медиана наблюдения составила 24 месяца. 3-х летняя выживаемость – 77%, 5-ти летняя выживаемость – 58%. Полная регрессия опухоли наблюдалась у 17% больных, у 23% - не было ответа на лечение [120].

В другом исследовании, пациенты с местнораспространённым раком языка были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, которые получали химиолучевую терапию в режиме максимальная доза – 68,4 Гр/30 фракций (цисплатин, 100 мг/м², 3 раза в неделю). Во вторую группу вошли больные, которые получали индукционную химиотерапию по схеме TRF (доцетаксел и цисплатин, 75 мг/м² в 1 день, фторурацил, 750 мг/м² – 1-4 дни) с последующей химиолучевой терапией. 3-х летняя и общая выживаемость в первой группе составили 56% и 86%, а во второй группе – 45 % и 68% [114].

Химиолучевая терапия в лечении местнораспространённого рака языка показывает достаточно неплохие результаты. Так, в одном из исследований были проанализированы результаты лечения 140 пациентов с местнораспространённым раком языка и слизистой дна полости рта за период с 1994 по 2014 года. Лучевая терапия проводилась один или два раза в день в максимальной дозе – 70-75 Гр. Химиотерапия включала введение фторурацила и гидроксимочевину. Медиана наблюдения составила 5,7 года. Пятилетняя выживаемость составила 63,2 %; выживаемость без прогрессирования – 58,7%, локорегиональный контроль – 78,6%, дистанционный контроль – 87,2% [95].

Наряду с дистанционной лучевой терапией при лечении местнораспространённого рака языка используют высокодозную брахитерапию. По мнению ряда авторов, высокодозная брахитерапия позволяет улучшить отдалённые результаты лечения больных с местнораспространённым раком языка.

Так, первично-специфическая выживаемость у пациентов с данным видом лечения составила 68%. Региональный контроль – 76%. Общая выживаемость в течение 4-х лет составила 68% [109].

С целью улучшения терапевтического эффекта по сравнению с традиционной лучевой терапией при местнораспространённом раке языка используется протонная терапия. В Вашингтонском университете при ретроспективном исследовании были изучены результаты лечения 46 пациентов с марта 2015 года по август 2017 года. 28 пациентов получили окончательную протонную терапию с модулированной интенсивностью (IMPT) до общей дозы от 70 до 74,4 Гр, а 18 пациентов получили послеоперационную IMPT до 60-66 Гр. Наиболее распространенными ранней токсичностью 3 степени были дерматит (76%) и мукозит (72%). Наиболее частой поздней токсичностью была ксеростомия 2 степени (30%). При среднем периоде наблюдения 19,2 месяца (межквартильный размах [IQR], 11,2-28,4) первичный полный ответ составил 100%, а узловой полный ответ составил 92%. Местно-регионарных или краевых рецидивов зарегистрировано не было, выживаемость без прогрессирования составила 93,5%, а общая выживаемость — 95,7% [145].

При рецидивном течении местнораспространённого рака языка, а также отдалённых метастазах, по мнению ряда авторов, необходимо проводить паллиативную химиотерапию [123].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что для улучшения непосредственных и отдалённых результатов лечение пациентов с местнораспространённым раком языка должно быть комплексным. У этого контингента больных в последние годы стали широко применять неoadъювантную полихимиотерапию, которая способна индуцировать непосредственный противоопухолевый эффект, снизить биологическую активность опухоли, уменьшить стадию заболевания за счёт уменьшения размеров первичной опухоли, увеличить резектабельность, повысить абластику, определить чувствительность опухоли к химиотерапии (лекарственный патоморфоз). Эффект от химиотерапии коррелирует с продолжительностью безрецидивного периода, а достижение

морфологически подтверждённой полной регрессии опухоли достоверно улучшает отдалённые результаты лечения.

В связи с незначительным прогрессом в лечении местнораспространённого рака языка актуальным является также и усовершенствование новых методов лекарственного воздействия, одним из которых является неoadъювантная внутриартериальная полихимиотерапия [161].

Рациональность внутриартериальной терапии определяется несколькими факторами. За счёт эффекта «первого прохождения» при регионарном введении около 50% цитостатика остаётся в соответствующем регионе. Концентрация химиопрепарата в тканях повышается в несколько раз при одновременном снижении системной токсичности. Установка катетера непосредственно в сосуды, питающие опухоль суперселективно, позволяет ещё больше улучшить эти показатели.

С помощью внутриартериальной полихимиотерапии селективно повреждаются ткани опухоли, индуцируется состояние клинической ремиссии в виде уменьшения массы и объёма новообразования, уменьшается стадия заболевания, нерезектабельные опухоли переводятся в резектабельное состояние. Неoadъювантная внутриартериальная полихимиотерапия является альтернативой предоперационной лучевой терапии и сокращает в 2-3 раза период реализации терапевтического эффекта [73].

Применение неoadъювантной внутриартериальной полихимиотерапии рекомендовано как метод выбора в лечении резистентных к системной химиотерапии форм рака языка, а также как первый этап лечения местнораспространённых форм рака языка в качестве одного из компонентов комплексного лечения. В основу настоящего исследования положены ближайшие и отдалённые результаты комплексного лечения 101 больных местнораспространённым раком языка, находившихся на лечении в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г. В. Бондаря с 1995 по 2018 годы. При этом, в исследуемую группу вошли 51 пациент с местнораспространённым раком языка, комплексное лечение которых

проводилось с использованием неадьювантной внутриартериальной полихимиотерапии. В контрольную группу вошли 50 пациентов сопоставимых по критериям TNM с исследуемой группой, которые получили комплексное лечение с использованием системной полихимиотерапии. Разработан способ катетеризации катетеризации наружной сонной артерии, её ветвей с целью проведения модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии, безопасный в использовании.

Существует способ катетеризации артериальных сосудов по методике Сельдингера, который используется во многих онкологических центрах с целью проведения внутриартериальной полихимиотерапии практически при любой локализации злокачественных опухолей. Однако предложенный нами способ катетеризации артерий мы считаем более приемлемым. Преимуществами нашего способа катетеризации наружной сонной артерии, её ветвей над катетеризацией артерий по методу Сельдингера являются: возможность проведения нескольких курсов внутриартериальной полихимиотерапии через один катетер (установленный внутриартериально катетер можно безопасно использовать до 2-3 курсов, не извлекая из артерии), дополнительный повреждающий фактор для первичного опухолевого процесса – ишемия (во время катетеризации по предложенному способу выполняют перевязку либо наружной сонной артерии, либо её ветви, что создаёт ишемию первичной опухоли языка), удобный способ лечения для пациентов (введение химиопрепаратов осуществляется с помощью инфузомата. Аппарат портативен, лёгок, в связи с чем пациент может вместе с ним свободно передвигаться по палате, отделению, не прерывая при этом лечение), экономическая доступность предложенного способа.

В настоящее время, согласно унифицированным и локальным протоколам, лечение местнораспространённого рака языка предполагает обязательное проведение полихимиотерапии. Полихимиотерапия преследует достижение следующих целей: уменьшение объёма первичной опухоли, уменьшение размеров и количества поражённых лимфатических узлов, увеличение безрецидивной и

общей выживаемости, изучение факторов прогноза (патоморфоз опухоли) и в зависимости от этого планирование дальнейшего лечения.

В ходе проведенного исследования разработана оригинальная схема внутриартериальной полихимиотерапии для лечения в неоадьювантном режиме местнораспространённого рака языка с последующим проведением лучевой терапии и оперативным лечением.

Успехи в онкологии определяются в значительной мере развитием химиотерапии, внедрением в практику ряда новых схем лечения и улучшения ближайших и отдалённых результатов лечения.

В лечении пациентов с местнораспространённым раком языка особую актуальность приобрела проблема качества жизни пациентов, в частности качества жизни в процессе проведения им химиотерапии. Именно поэтому нежелательные эффекты системной химиотерапии, проявляющиеся в виде медикаментозной токсичности, определяют одну из наиболее важных составляющих качества жизни онкологических больных.

Использование современной интенсивной химиотерапии требует внедрения системы дополнительных мероприятий, обеспечивающих как получение ожидаемого эффекта, так и качества жизни больного в процессе лечения.

В работах различных украинских, российских и зарубежных авторов отмечено, что в настоящее время для внутриартериальных инфузий химиопрепаратов используют язычную, поверхностную височную, наружную сонную артерию. Общим обоснованием выбора внутриартериального пути введения химиопрепаратов в программе комплексного лечения больных местнораспространённым раком языка является обеспечение локального воздействия на очаг опухоли при одновременном снижении токсических влияний на здоровые ткани организма высоких концентраций препаратов [6, 9, 73, 161].

Опыт зарубежных коллег также подтверждает отсутствие серьёзных побочных эффектов, связанных с использованием относительно нестандартного, внутриартериального пути введения химиопрепаратов при разумном и взвешенном подходе к осуществлению манипуляций с артериальными сосудами [118].

В настоящее время для обеспечения режима непрерывной длительной инфузии химиопрепаратов применяют рентгенэндоваскулярные доступы к сосудам, кровоснабжающих язык, через бедренную артерию по Сельдингеру [55]. Основным ограничением проведения этой методики является отсутствие в большинстве клиник необходимого дорогостоящего оборудования. Кроме того, протяжённое (около 1 метра) расположение катетера в просвете магистральных сосудов несёт угрозу развития тромботических осложнений [73], что ограничивает сроки проведения внутриартериальной полихимиотерапии несколькими днями [86].

Используемый в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г. В. Бондаря метод внутриартериальной полихимиотерапии путём формирования ангиостомы из язычной артерии или ствола наружной сонной артерии с целью упрощения доставки химиопрепаратов к очагу поражения по сравнению с рентгенэндоваскулярными методами селективной катетеризации обладает абсолютной экономической доступностью в реализации.

Проведенный анализ многолетнего опыта клиники, а также оценка полученных непосредственных и отдалённых результатов комплексного лечения больных с местнораспространённым раком языка с использованием неоадьювантной внутриартериальной полихимиотерапии подтверждают явные преимущества катетеризации язычной артерии либо ствола наружной сонной артерии за счёт лигирования последних для обеспечения ишемии опухоли языка, а также антеградного введения химиопрепаратов по кратчайшему пути.

Как показано в исследованиях нашего Центра, помимо применяемого метода катетеризации артериального русла, кровоснабжающего язык, важной ролью в улучшении непосредственных и отдалённых результатов сыграла разработанная нами оригинальная схема полихимиотерапии, которая заключается в редукции суммарной дозы одного из вводимого химиопрепарата (фторурацила) на 40%, а также длительного введения химиопрепаратов на протяжении 12 часовой непрерывной инфузии. Редукция дозы химиопрепарата позволила нам снизить частоту нежелательных побочных эффектов и осложнений, что в свою очередь

отрицательно не повлияло на отдалённые результаты лечения. Длительное, многодневное введение химиопрепаратов обеспечило постепенное накопление последних в «органе-мишене», создание максимальных терапевтических концентраций препаратов в очаге опухоли. Непрерывное длительное введение химиопрепаратов в артериальное русло повышает вероятность поражения злокачественно трансформированных клеток. Согласно общепринятой точки зрения, это также один из основных аргументов в пользу предлагаемой нами технологии неoadьювантной внутриартериальной полихимиотерапии больных раком языка [7].

Предложенные нами способы внутриартериального введения фармакологических средств позволили также исключить известные недостатки продолжительного нахождения катетера в просвете сосудов: повреждение интимы с развитием воспалительных реакций в виде эндартериитов, ангиоспазмов, тромбообразования и смещений катетера [115]. Очевидно, что вероятность развития перечисленных осложнений связана не только с временем нахождения катетера, но и с протяжённостью контакта катетера с эндотелием артерий. Наибольшее количество подобных осложнений и степень их выраженности сопровождают известные интервенционные рентгенэндоваскулярные вмешательства, когда катетеризацию выполняют через магистральные сосуды конечностей [155]. Угроза развития осложнений при внутриартериальном введении препаратов вынуждает многих существенно ограничить время введения химиопрепаратов и рекомендовать болюсные режимы инфузии [118].

В проведенной работе ещё раз подтверждено, что накопленный в клинике опыт однозначно свидетельствует о возможности реализации технологии внутриартериальной доставки лекарственных препаратов к очагу опухоли у всех первично-неоперабельных больных раком языка. Как показали полученные результаты хромоангиографических исследований, с позиций обеспечения депонирования лекарственного средства в опухолевом очаге, наиболее предпочтительной является антеградная катетеризация язычной артерии с перевязкой её у места бифуркации либо ствола наружной сонной артерии с

лигированием её выше места отхождения верхней щитовидной артерии. Данные технические приёмы позволяют достичь максимальной концентрации химиопрепаратов, что рассматривается многими авторами в качестве основного аргумента в пользу внутриартериальных инфузий химиопрепаратов.

Проведенное нами исследование показало, что внутриартериальная полихимиотерапия практически не имеет противопоказаний и характеризуется высокой эффективностью при использовании в паллиативных режимах. Такой вывод подтверждается рядом публикаций зарубежных авторов. По их данным, внутриартериальное введение лекарственных препаратов практически не имеет противопоказаний [73, 118, 161].

В исследовании, которое проведено в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г. В. Бондаря, установлено, что несмотря на отличия в структуре первичного патоморфологического диагноза больных сравниваемых групп, очевидно, что степень развития лечебного патоморфоза зависит от метода введения препарата. Так, 3 степени патоморфоза, являющийся одним из наиболее благоприятных, у больных группы внутриартериального введения наблюдались в 33 случаях ($65 \pm 7\%$ 95% ДИ=52-78) из 51 случаев, а в контрольной группе – 6 случаев ($12 \pm 5\%$ 95% ДИ=3-21) из 50 случаев ($p < 0,01$). Патоморфоз 4-й степени в исследуемой группе был зафиксирован в 3-х случаях ($6 \pm 3\%$ 95% ДИ=0-12), а в контрольной группе ни одного случая. При сравнении с данными литературы, можно отметить существенно более высокий уровень развития патоморфологических изменений по сравнению с другими формами неoadьювантной или консервативной терапии [28, 39].

В контрольной группе патоморфоз 1 степени составил $46 \pm 7\%$ 95% ДИ=32-60, т.е почти половина случаев не демонстрировали патоморфологического ответа.

Наиболее выраженный патоморфоз (3 и 4 степени) в исследуемой группе зафиксирован при морфологическом диагнозе плоскоклеточный ороговевающий рак G3 – 45% случаев, а в контрольной группе патоморфоз 3 степени был зафиксирован установлен при плоскоклеточной ороговевающей и неороговевающей карциноме G3 – 6% и 6% случаев соответственно.

Таким образом, при первичной патоморфологической оценке рака языка и анализе развития лечебного патоморфоза выявлены отличия в степени выраженности изменений в зависимости от использования метода неoadъювантной терапии, а также в зависимости от начального гистологического варианта опухоли. Наиболее выраженный ответ при обеих методиках получен для плоскоклеточный ороговевающих и неороговевающих карцином G3. Для карцином низкой степени злокачественности лучший результат в отношении развития патоморфологического ответа достигается при внутриартериальном методе введения.

Медиана выживаемости в исследуемой группе составила 36 месяцев, а в контрольной – 24,5 месяцев. Трехлетняя выживаемость в исследуемой группе равна $80 \pm 6\%$, а в контрольной – $57 \pm 7\%$ ($p < 0,05$). Пятилетняя выживаемость среди пациентов исследуемой группы – $39 \pm 7\%$, а в контрольной группе в 2 раза ниже – $19 \pm 5\%$ ($p < 0,05$). По восьмилетней выживаемости в двух группах, несмотря на различные показатели, достоверных различий нет ($p > 0,05$). При сравнении с литературными данными 3-х и 5-ти летняя выживаемость в исследуемой группе практически не отличалась [118, 161].

В одном из исследований, были проанализированы результаты лечения 118 пациентов, которые получили внутриартериальную химиолучевую терапию по поводу местнораспространённого рака языка в период с июня 2006 года по июнь 2015 год. Лечение состояло из лучевой терапии (всего 50-70 Гр) и одновременной ежедневной внутриартериальной химиотерапии (доцетаксел, 50-70 мг/м², цисплатин, 125-175 мг/м²) в течение 5-7 недель. Локорегиональный контроль и общую выживаемость рассчитывали по методу Каплана-Майера. Модель пропорциональных рисков Кокса использовалась как для одновременного, так и для многомерного анализа. Трёхлетняя выживаемость составила 81,5%, что практически не отличалось от результатов нашего исследования. Пятилетняя выживаемость составила 77,6%, что существенно выше, чем в нашем исследовании (рисунок 5.1).

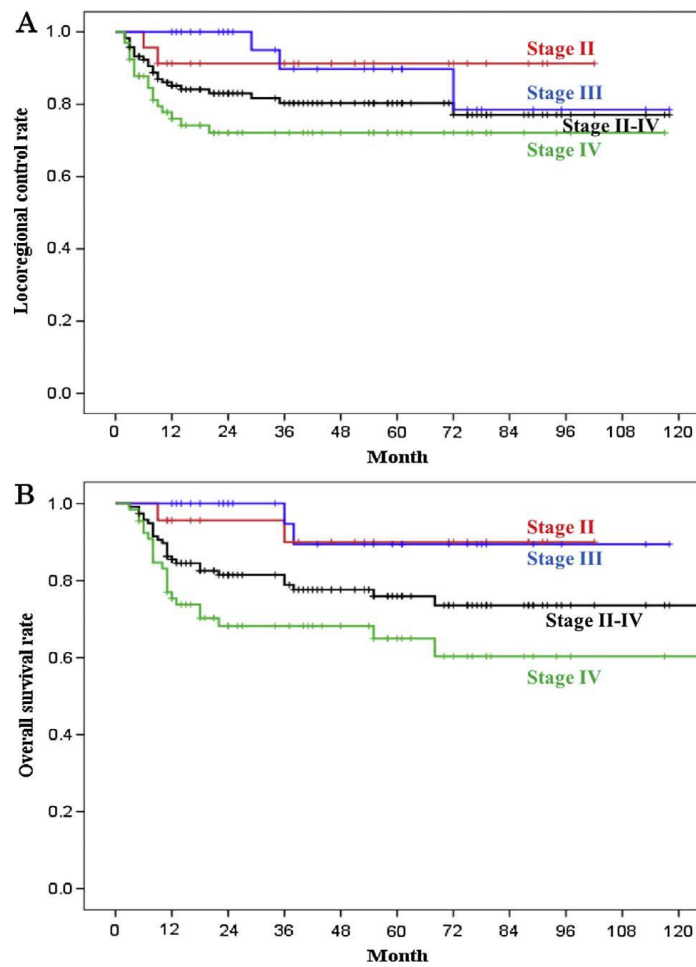


Рисунок 5.1 – Kaplan-Meier plots of locoregional control (A) and overall survival (B) rates. (A) Three-year and 5-year LRC rates for all patients are 80.3% and 77.1%, respectively. At 3 years, the LRC rates of stage II, III, and IV patients are 91.3%, 89.7%, and 72.1%, respectively. (B) Three-year and 5-year OS rates are 81.5% and 77.6%, respectively. At 3 years, the OS rates of stage II, III, and IV patients are 90.0%, 94.7%, and 64.9%, respectively

Токсичность 3 и 4 степени включала нейтропению у 16,1 % пациентов и мукозиты у 87,3% пациентов. Токсичность 3 степени включала анемию – 12,7% пациентов, тромбоцитопению – 3,4% пациентов, тошноту/рвоту – 3,4% пациентов, дерматит – 45,7 % пациентов, дисфагию – 74,6% пациентов, лихорадку – 2,5 % пациентов; в нашем исследовании токсичность 3 и 4 степени у пациентов не наблюдалась [78].

В другом исследовании, были проанализированы ретроспективно результаты лечения 31 пациента с местнораспространённым раком языка (III-IV

стадии), которые получили внутриартериальную химиотерапию в сочетании с лучевой терапией и системной химиотерапией по схемам: цисплатин и фторурацил либо доцетаксел, цисплатин, фторурацил в период с октября 2015 года по февраль 2021 года. Химиопрепарат (цисплатин) вводили ретроградно через поверхностную височную артерию, а кончик помещали в наружную сонную артерию между верхнечелюстной и лицевой артериями. Микрокатетер продвигали в каждую артерию, питающую опухоль, под контролем рентгеноскопии, при этом вводили цисплатин в дозе 50 мг/м², еженедельно с нейтрализацией тиосульфатом натрия. Трехлетняя общая выживаемость составила 81,6%, что также практически не отличалось от результатов нашего исследования (рисунок 5.2).

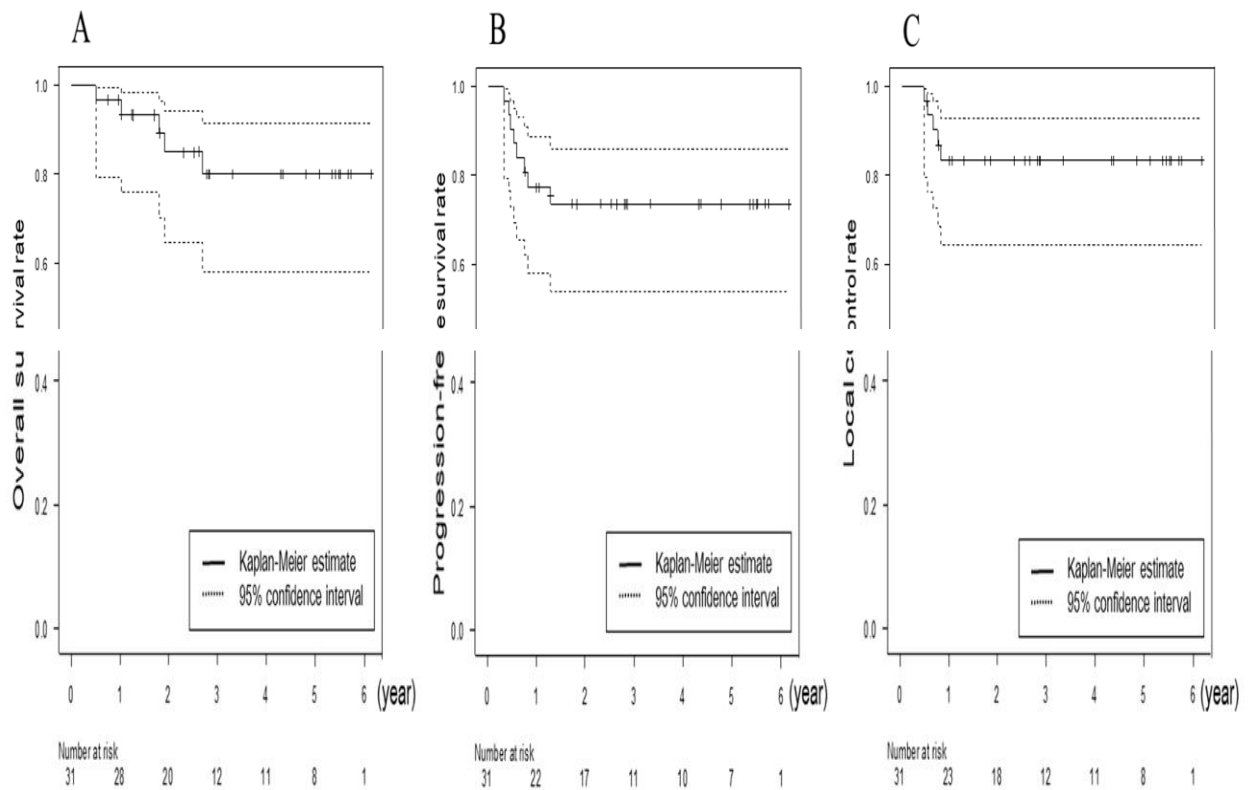


Рисунок 5.2 – (A) Overall survival, (B) progression-free survival, and (C) local control rates analyzed by the Kaplan–Meier method

Токсичность 3-й степени и выше включала оральный мукозит (45%), нейтропению (39%), тошноту (13%), анемию (10%), тромбоцитопению (10%), сухость во рту (10%) и лихорадку (3%); в нашем исследовании токсичность 3 и 4 степени у пациентов не наблюдалась [118].

Для более детального анализа степени различия в кривых выживаемости применяли несколько методов: Лог-ранговый критерий, критерий Гехана-Вилкоксона, F-критерий Кокса, критерий Кокса-Ментела, критерий Вилкоксона-Пето. 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.

Комплексное лечение местнораспространённого рака языка с применением неoadьювантной регионарной полихимиотерапии в сочетании с лучевой терапией позволяет улучшить непосредственные и отдалённые результаты, превосходящие стандартные протоколы лечения рака языка, предусматривающие системную химиотерапию и поэтому может быть рекомендовано к широкому применению у данной категории больных.

Углубленное изучение эффективности предложенного комплексного лечения местнораспространённого рака языка возможно позволит создать новый подход в терапии злокачественных опухолей.

Анализ иных паллиативных методов лечения (внутрилимфатическая полихимиотерапия, системная полихимиотерапия, консервативная лучевая терапия) и их сочетаний позволит достоверно определить наиболее рациональный подход в лечении больных с местнораспространённым раком языка.

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 неoadъювантной 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной модифицированной селективной внутриартериальной полихимиотерапии в полном объёме у всех 51 больного исследуемой группе и провести постхирургическое стадирование по критерию pN

(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)).

3. Нагноение послеоперационной раны зафиксировано в одном случае ($2 \pm 2\%$ 95% ДИ=0-6) у больных исследуемой группы. Кровотечение из опухоли языка отмечено у двух больных ($4 \pm 3\%$ 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 (T3-4N0-3M0) с включением неoadъювантной 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 СОКРАЩЕНИЙ

- ВАПХТ – внутриартериальная полихимиотерапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДИ – доверительный интервал
- ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- КТ – компьютерная томография
- ЛТМИ – лучевая терапия с модуляцией интенсивности
- ЛРР – локорегионарное метастазирование
- ЛУ – лимфатический узел
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НИР – научная исследовательская работа
- НМСВПХТ – неоадьювантная модифицированная селективная
внутриартериальная полихимиотерапия
- НПФ – неблагоприятные прогностические факторы
- НСПХТ – неоадьювантная системная полихимиотерапия
- ОГШ – опухоли головы и шеи
- ПОЛТ – послеоперационная лучевая терапия
- ПР – полость рта
- ПХТ – полихимиотерапия
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РОД – разовая очаговая доза
- РПР – рак полости рта
- СВАПХТ – селективная внутриартериальная полихимиотерапия
- СОР – слизистая оболочка рта
- СОД – суммарная очаговая доза
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХЛТ – химиолучевая терапия

bFGF – основной фактор роста фибробластов

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – шкала оценки тяжести состояния пациента

EGFR (EGF) – epidermal growth factor receptor – эпидермальный фактор роста

HPV – вирус папилломы человека

IL-8 – интерлейкин

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

TAC – схема химиотерапии, которая включает в себя доцетаксел, эпирубицин, циклофосфамид

TCP – схема химиотерапии, которая включает доцетаксел, цисплатин, циклофосфамид

TEB – схема химиотерапии, которая включает доцетаксел, этопозид, блеомицина

TFP – схема химиотерапии, которая включает доцетаксел, 5-флуороурацил и цисплатин

TNM – tumor, nodus и metastasis – характеристики опухоли, регионарные лимфоузлы, отдалённые метастазы

TP – схема химиотерапии, которая включает доцетаксел и цисплатин

TRF – схема химиотерапии, которая включает доцетаксел или паклитаксел, цисплатин или карбоплатин, 5-флуороурацил

VEGF – vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айдарбекова, А. А. Эффективность хирургических вмешательств при лечении регионарных метастазов у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / А. А. Айдарбекова, В. Л. Любаев // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – №2 (18). – С. 11–15.
2. Анализ прогностических факторов и выбор тактики лечения при раке слизистой оболочки полости рта /Л. П. Яковлева, М. А. Кропотов, Е. Г. Матякин [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 3(39). – С. 83–85.
3. Белова, З. В. Возможности МРТ в оценке эффективности химиолучевого и хирургического лечения рака языка / З. В. Белова // Актуальные вопросы современной медицины : материалы III Дальневосточного медицинского молодежного форума. – Хабаровск, 2019. – С. 467–468.
4. Бондарь, Г. В. Перспективы применения длительной внутримышечной инфузии лекарственных препаратов в лечении опухолей основных локализаций / Г. В. Бондарь, Н. П. Шматков // Материалы VI съезда онкологов УССР. – Киев, 1980. – С. 87—90.
5. Вихлянов И. В. Оптимизация комплексного лечения плоскоклеточного рака полости рта и ротового отдела глотки : специальность 14.00.27 «Хирургия», 14.00.14 «Онкология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Вихлянов, Игорь Владиславович; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2005. – 288 с.
6. Внутриаартериальная ХТ у больных с местнораспространенными рецидивами рака слизистой полости рта / А. Г. Рерберг, А. В. Бойко, Л. В. Болотина [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2017. – Спецвыпуск (Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития: материалы I Всероссийского конгресса РАТРО, Сочи, 27-28 апреля 2017 г.). – С. 93.
7. Возможности внутриаартериальной регионарной полихимиотерапии в лечении нерезектабельных опухолей головы и шеи / И. Е. Седаков, Н. Г. Семикоз,

А. Г. Гончар [и др.]// Новообразование. – 2017. – Т. 9, №3(17). – С. 168–172.<https://doi.org/10.26435/neoplasm.v9i3.218>

8. Возможности ультразвуковой диагностики опухолей языка / В. А. Соловьев, Л. А. Митина, С. О. Степанов [и др.]// II междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи : сборник тезисов. – Москва, 2014. – С. 31.

9. Воробйов, О. М. Неоад’ювантна поліхіміотерапія в комплексному лікуванні хворих зі злоякісними новоутвореннями порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки III, IV А та IV В стадії / О. М. Воробйов, О. В. Шмикова, М. О. Воробйов // Клиническая онкология. – 2014. – №3 (15). – С. 1.

10. Ганиев, А. А. Непосредственные результаты внутриартериальной регионарной аутоплазмохимиотерапии в комплексном лечении местнораспространенного рака языка и дна полости рта / А. А. Ганиев, М. А. Халматова // Проблемы биологии и медицины. – 2018. – № 1(99). – С. 29–31.

11. Гасюк, Н. В. Патогенетичні механізми передпухлинної цитотрансформації слизової оболонки порожнини рота в умовах нікотинової інтоксикації / Н. В. Гасюк, Г. А. Єрошенко // Шпитальна хірургія. – 2015. – №1. – С. 64–68.

12. Гірна, Г. А. Використання онкомаркерів на етапах діагностики і лікування хворих на плоскоклітинний рак орофарингеальної ділянки / Г. А. Гірна, І. Д. Костишин // Онкология. – 2017. – Т. 19, №1. – С. 11–16.

13. Енгеров О.И. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯЗЫКА // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 2. DOI <https://doi.org/10.17624/spno.30399>.

14. Енгибарян, М. А. Инновационный подход к лечению местнораспространенного рака языка. / М. А. Енгибарян, А. К. Гварамия // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – С. 39.

15. Зайцев, А. В. Изучение взаимодействия микротрубочек с белками кинетохорного комплекса : специальность 03.01.02 «Биофизика» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Зайцев Анатолий Владимирович ; Российская академия наук.—Москва, 2015. —118 с.

16. Ивина, А. А. Значение белков Ki-67 и GLUT1 при оценке злокачественной трансформации эпителия слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, В. А. Семкин, И. И. Бабиченко // Архив патологии. – 2016. – Т. 78, № 5. – С. 15–19. <https://doi.org/10.17116/patol201678515-19>
17. Ивина, А. А. Иммуногистохимические критерии дифференциальной диагностики плоского эпителия при пиогенной гранулеме и плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, В. А. Семкин, И. Н. Бабиченко // Стоматология. – 2017. – Т. 96, №2. – С. 33–35. DOI:10.17116/stomat201796233-35
18. Ивина, А. А. Морфологические основы эпителиально-мезенхимальной трансформации эпителия слизистой оболочки рта при неоплазии / А. А. Ивина, В. А. Семкин, И. И. Бабиченко // Стоматология. – 2017. – Т. 96, №5. – С. 11–13. DOI:10.17116/stomat201796511-13
19. Ивина, А. А. Цитокератин 15 как диагностический маркер начал малигнизации эпителия слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, В. А. Семкин, И. И. Бабиченко // Стоматология. – 2018. – Т. 97, №6. – С. 61–62. <https://doi.org/10.17116/stomat20189706161>
20. Ивина, А. А. Роль сигнального пути Sonic Hedgehog в формировании плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, В. А. Семкин, И. И. Бабиченко // Стоматология. – 2018. – Т. 97, №3. – С. 4–6. <https://doi.org/10.17116/stomat20189734>
21. Игнатова, А. В. Прогностическое значение биомаркеров при плоскоклеточном раке полости рта. Обзор литературы / А. В. Игнатова, А. М. Мудунов, М. Н. Нариманов // Опухоли головы и шеи. – 2014. – № 4. – С. 28–33.
22. Иммуногистохимические особенности опухоли и ее микроокружения при плоскоклеточном раке языка / Р. Ф. Зибиров, С. А. Мозеров, В. В. Полькин, Ф. Е. Севрюков // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 6. – С. 413–420. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198061413>
23. Иммуноморфология плоского лишая слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, А. А. Ивина, А. В. Гусева, И. И. Бабиченко // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 4–7. <https://doi.org/10.17116/stomat20169524-7>

24. Имянитов, Е. Н. Молекулярные механизмы опухолевого роста/ Е. Н. Имянитов // Вопросы онкологии. –2010. – № 2. – С. 117–128.

25. Имянитов, Е. Н. Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой терапии/ Е. Н. Имянитов, В. М. Моисеенко // Вопросы онкологии. – 2008. – № 2. – С. 121–132.

26. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году/ А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. □Москва : ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. □С. 10–31

27. Комбинированное лечение злокачественных новообразований головы и шеи с реконструктивнопластическими оперативными вмешательствами / Е. Л. Чойнзонов, В. А. Новиков, М. Р. Мухамедов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 4. – С. 602–606.

28. Комплексный подход в лечении местно-распространенного рака ротоглотки / М. А. Кропотов, Л. П. Яковлева, Е. Л. Дронова [и др.] // Журнал Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т. 6. – С. 35–41. DOI: 10.17 650 / 2222-1468-2016-6-2-35-41

29. Коробко, Є. В. Комбіноване лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини: сучасний стан проблеми (огляд літератури та результати власних досліджень)/ Є. В.Коробко, В. С. Процик // Клиническая онкология. – 2015. – № 3 (19). – С. 48–52.

30. Коробко, Є. В. Зміни якості життя хворих на рак ротової порожнини під впливом індукційної хіміотерапії та променевої терапії/ Є. В.Коробко, В. С. Процик // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. –2015. – №6. – С. 48–55.

31. Коробко, Є.В. Використання індукційної хіміотерапії в комплексному лікуванні хворих на рак ротової порожнини з урахуванням імуногістохімічних факторів / Є.В.Коробко, В. С. Процик // Клінічна онкологія. –2015. – №4(20). – С. 33–38.

32. Костишин, І. Д. Прогностична роль клінічних даних і молекулярно-біологічних тканинних маркерів при великофракційному передопераційному

опроміненні раку гортані / І. Д. Костишин, Е. В. Лукач, О. А. Туманова // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 116–120.

33. Криченков, А. С. Хитозан и его производные: векторы в генной терапии / А. С. Криченков, С. Андронов, Ю. А. Скорик // Российский химический комментарий. – 2017. – Т. 86, № 3. – С. 231–239. <https://doi.org/10.1070/RCR4636>

34. Лучевые методы диагностики в обнаружении сторожевых лимфатических узлов у пациентов с ранним плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта: обзор литературы / Ш. Р. Гветадзе, М. Лю, К. Д. Илькаев [и др.] // Стоматология. – 2017. – Т. 96, №5. – С. 69–73. DOI:10.17116/stomat201796569-73

35. Любаев, В. Л. Современная стратегия лечения местно-распространённого рака слизистой оболочки полости рта / В. Л. Любаев, В. Ж. Бржезовский // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 3 (39). – С. 68–69.

36. Маркеры эффективности предоперационной таксансодержащей химиотерапии местно-распространённого рака молочной железы / Т. Ю. Семиглазова, В. В. Клименко, Л. В. Филатова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – № 3. – С. 363–367.

37. Место внутриартериальной химиотерапии (ВАХТ) в комплексном лечении местно-распространенного рака языка / Э. В. Савенок, Е. Д. Панов, М. С. Ольшанский [и др.] // Proceedings of the First International Forum of Oncology and Radiology, Moscow, September 23–28 2018. – Москва, 2018. – С. 188.

38. Микробиоценоз основных биотопов полости рта у пациентов с карциномой языка на этапах комплексного лечения / С. Н. Лебедев, В. М. Богатов, В. М. Червинец [и др.] // Стоматология. – 2015. – Т. 94, №1. – С. 30–34. DOI:10.17116/stomat201594130-34

39. Мудунов А. М. Сравнительная оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки : специальность 14.00.14 «Онкология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата

медицинских наук / Мудунов Али Мурадович ; Российский онкологический центр им. Н. Н. Блохина. – Москва, 2022. – 25 с.

40. Оптимизация заживления раны путем коррекции микробиоты полости рта при лечении новообразований языка / С. Н. Лебедев, В. М. Червинец, А. Б. Давыдов [и др.] // Стоматология. – 2017. – Т. 96, №6. – С. 35–39. DOI:10.17116/stomat201796635-39

41. Особенности транскрипционной активности генов в различных гистологических подтипах плоскоклеточного рака языка / Д. С. Кутилин, А. Э. Данилова, А. Ю. Максимов [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2023. – Т. 10, № 1. – С. 57–78. DOI: 10.17650 / 2313-805X-2023-10-1-57-78

42. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес, И. Н. Пустынский, Л. В. Демидов. – Москва : Практическая медицина, 2013. – 480 с.

43. Первый опыт использования индуктора эндогенных интерферонов на этапах лучевой терапии рака орофарингеальной зоны / Е. М. Франциянц, Л. Я. Розенко, В. И. Гусев [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 3. – С. 161–168. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-161-168

44. Первый опыт применения высокодозной брахитерапии в лечении рака языка / А. М. Ярёмченко, Г. М. Манихас, А. М. Жуманкулов [и др.] // Стоматология славянских государств : сборник трудов по материалам VIII Международной научно-практической конференции / под редакцией А.В. Цимбалистова, Б.В. Трифонова, А.А. Копытова. – Белгород, 2015. – С. 384–385.

45. Перспективы использования эндоваскулярной хирургии в лечении рака языка / О. И. Кит, М. А. Енгибарян, А. К. Гварамия [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 180.

46. Письменный, И. В. Эволюция хирургии рака языка, новые технологии, реабилитация и качество жизни пациентов / И. В. Письменный, В. Д. Архипов, В. И. Письменный // Наука и инновации в медицине. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 68–71.

47. Показники діагностики та результати різних методів лікування хворих на рак ротової порожнини в Івано-Франківській області (2003–2012 рр.) / І. Д.

Костишин, В. В. Бойко, В. Р. Романчук, Г. А. Гірна //XII З'їзд оториноларингологів України. – Львів, 2015. — С. 271.

48. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка / С. В. Канаев, С. Н. Новиков, П. И. Крживицкий [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 250–255.

49. Прогностическая роль лабораторных и иммуногистохимических маркеров в рецидивировании плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта /С. И. Кутукова, Г. М. Манихас, А. И. Яременко [и др.]// Опухоли головы и шеи. – 2014. – № 3. – С. 47–50.

50. Профилактика и лечение постлучевых мукозитов у пациентов с онкологическими заболеваниями слизистой оболочки полости рта / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, Е. С. Абрамова, К. В. Умарова // Клиническая онкология. –2016. – №4. – С. 18–21.

51. Рак в Україні, 2013–2014. Захворюваність, смертність,показники діяльності онкологічної служби / З. П.Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович [та ін.]; ред. докт. мед. наук О.О. Колеснік. – Київ, 2015. – № 16.Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – 106 с.

52. Рак слизової порожнини рота. Діагностика і лікування в Івано-Франківській області/ І. Д. Костишин, В. В. Бойко, В. Р. Романчук, Г. А. Гірна // Галицький лікарський вісник. Частина 2. – 2015. – № 4 (22). – С. 119–122.

53. Результаты функциональной реконструкции языка у пациентов с местнораспространенным раком полости рта / А. В. Мордовский, А. П. Поляков, А. Д. Каприн [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 5–10.

54. Результаты функционально-щадящего противоопухолевого лечения больных с опухолями головы и шеи / Г. Б. Адильбаев, Г. Ж. Кыдырбаева, В. В.Шипилова, Ж. Т. Садык // Онкология и радиология Казахстана. – 2015. – № 1 (35). – С. 14–15.

55. Роль внутриартериальной полихимиотерапии в комплексном лечении неоперабельного рака языка/ И. Е. Седаков, Н. Г. Семикоз, Р. А. Пивоваров [и др.]//

Новообразование. – 2017. – Т. 9, №2(17). – С. 112–118.<https://doi.org/10.26435/neoplasms.v16i2.74>

56. Роль системной полихимиотерапии в лечении местнораспространённого рака полости рта / А. К. Лишацкий, П. К. Гаврилин, И. О. Новиков [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 10, № 3(18). – С. 45–53. DOI: 10.26563/tumor.v17i1.75

57. Романов, И. С. Перспективы использования цетуксимаба в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи / И. С. Романов // Здоров'я України, 2015. – Режим доступа:<http://health-ua.com/article/3016.html> (дата обращения: 16.01.2025).

58. Сикорский, Д. В. Изучение качества жизни в лечении местнораспространённого и рецидивного орофарингеального рака. Современное состояние проблемы. / Д. В. Сикорский, С. О. Подвязников // Опухоли головы и шеи. – 2015. – № 2. – С. 35–38. DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-2-35-38

59. Совершенствование терапевтического комплекса мероприятий при лечении орального мукозита на фоне лучевой терапии при «заинтересованности» тканей полости рта / К. Г. Караков, Т. Н. Власова, А. В. Оганян, Н. А. Мордасов // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 22. – С. 34–35.

60. Современные аспекты лечения плоскоклеточного рака головы и шеи / И. Е. Седаков, Н. Г. Семикоз, В. В. Комендант [и др.] // Новообразование. – 2018. – Т. 10, № 2 (21). – С. 44–50. DOI: 10.26435/neoplasms.v10i2.250

61. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта / В. А. Титова, Г. П. Снигирева, В. Ю. Петровский, Е. Н. Телышева // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 47–54. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-5-47-54

62. Современные подходы комплексного лечения злокачественных опухолей полости рта / И. Н. Тихомиров, Е. А. Сахаров, Р. К. Ивановский // Сибирский медицинский журнал. – 2024. – Т. 22, №3. – С. 47–54. DOI: 10.21294/1814-4861-2024-15-5-47-54

63. Соколовська, М. В. Ефективність радіосенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінювання при променевому лікуванні раку слизової

оболонки ротової порожнини II–III стадій / М. В. Соколовська// Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 151–153.

64. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих // Онкологія. – 2008. – Т. 10, №1 (додаток). – С. 1–80.

65. Стоматологический и онкологический статусы у пациентов с карциномой языка /А. Б. Давыдов, С. Н. Лебедев, Ю. В. Лебедева, О. Б. Давыдова // Стоматология. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 25–29. <https://doi.org/10.17116/stomat201594125-29>

66. Ультразвуковое исследование с использованиемконтрастных препаратов /А. Н. Сенча, М. С. Могутов, Ю. Н. Патрунов [и др.]. – Москва : Видар-М; 2015. – 142 с.

67. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – Москва : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

68. Щетинин, Р. А. Перфузионная компьютерная томография в диагностике рака языка / Р. А. Щетинин // Злокачественные опухоли. – 2019. –Т. 9, № 3. – С. 117.

69. Яргин, С. В. Обзор книги «Dabbs, D. J.D9oiHnePAPuEQAjvDr7NVzWm16LEyx9tVp. – 3rdedition. –Elsevier, 2010 // Укр. медичний часопис. – 2010. – №4(9). – С. 96–98.

70. Adduct-specific monoclonal antibodies for the measurement of cisplatin-induced DNA lesions in individual cell nuclei/ B. Liedert, D. Pluim, J. Schellens [et al.] // Nucleic Acids Res. –2006. – Vol. 34, N 6. – P. 47. DOI: 10.1093/nar/gkl051

71. Alaeddini, M. Correlation between Invasion Mode and the Histologic Risk Assessment Model in Oral Squamous Cell Carcinoma / M. Alaeddini, S. Etemad-Moghadam // Oral and Maxillofacial Surgery. – 2016. – Vol. 20, N 4. – P. 353–358.<https://doi.org/10.1007%2Fs10006-016-0572-3>

72. An alternative surgical technique for advanced tongue/tongue base cancer without free flap reconstruction / C. C. Huang, T. L. Yang, W. H. Tseng [et al.] // J. Formos Med. Assoc. – 2022. – Vol. 121, N 12. – P. 2626–2632. doi: 10.1016/j.jfma.2022.07.007

73. Arterial chemoradiotherapy for locally advanced tongue cancer: analysis of retrospective study of therapeutic results in 88 patients / N. Fuwa, T. Kodaira, K. Furutani [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72, N 4. – P. 1090–1100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.021

74. Assessment of anxiety and depression in oral mucositis patients undergoing cancer chemoradiotherapy: a randomized cross-sectional study / N. C. Chaitanya, K. Garlapati, D. R. Priyanka [et al.] // *Indian J. Palliat. Care.* — 2016. – Vol. 22, N 4. – P. 446–454. doi: 10.4103/0973-1075.191797

75. Berger, V. D. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy / V. D. Berger, E. Zandonade, M. H. Monteiro de Barros Miotto // *BMC Oral Health.* – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 107. doi: 10.1186/s12903-016-0300-2

76. Bisen, P. S. Biology of oral cancer: key apoptotic regulators / P. S. Bisen, Z. Khan, S. Bundela // Boca Raton : CRC Press, 2013. – 292 p. – ISBN: ISBN-10: 1466575581. DOI:10.1201/b15091

77. Cancer Facts & Figures / American Cancer Society. – Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2015. – 88 p.

78. Chemoradiotherapy using retrograde superselective intra-arterial infusion for tongue cancer: Analysis of therapeutic results in 118 cases / K. Mitsudo, Y. Hayashi, S. Minamiyama [et al.] // *Oral Oncol.* – 2018. – Vol. 79. – P. 71–77. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.02.002

79. Chimenos-Küstner, E. Aetiopathology and prevention of oropharyngeal cancer / E. Chimenos-Küstner, M. S. Marques-Soares, M. Schemel-Suárez // *Semergen.* – 2019. – Vol. 45, N 7. – P. 497–503. doi: 10.1016/j.semerg.2019.03.004

80. Chimeric perforator flap based on the descending branch of lateral circumflex femoral artery for tongue reconstruction after advanced tongue cancer resection / Z. H. Wang, G. M. Fu, Y. B. Chen [et al.] // *Zhonghua Er. Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2019. – Vol. 54, N 12. – P. 907–911. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.12.005

81. Chimeric perforator flap based on the descending branch of lateral circumflex femoral artery for tongue reconstruction after advanced tongue cancer resection / Z. H. Wang, G. M. Fu, Y. B. Chen [et al.] // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2019. – Vol. 54, N 12. – P. 907–911. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.12.005
82. Chow, L. Q. M. Head and Neck Cancer /L. Q. M. Chow // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, N 1. — P. 60–72. doi: 10.1056/NEJMra1715715
83. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer /M. R. Posner, D. M. Hershock, C. R. Blajman [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1705-15. doi: 10.1056/NEJMoa070956
84. Clinical effectiveness, toxicity, and failure patterns of helical tomotherapy for postoperative oral cavity cancer patients / C. H. Hsieh, P. W. Shueng, L. Y. Wang [et al.] // *Onco. Targets Ther.* – 2014. – N 7. – P. 405–414. doi: 10.2147/OTT.S59998
85. Cohen, E. E. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy /E. E. Cohen, J. Baru, D. Huo [et al.] // *Head Neck*. – 2009. – Vol. 31. – P. 1013–1021. DOI: 10.1002/hed.21062
86. Combination of retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and Seldinger method in locally advanced oral cancer / M. Uehara, R. Ohya, M. Kodama [et al.] // *J. Cancer Res. Ther.* – 2015. – Vol. 11, N 2. – P. 475–478. doi: 10.4103/0973-1482.140833
87. Combined human papillomavirus typing and TP53 mutation analysis in distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma / T. Daher, M. K. Tur, A. Brobeil [et al.] // *Head Neck*. – 2018. – Vol. 40, N 6. – P. 1109–1119. doi: 10.1002/hed.25041
88. Comparative effectiveness of primary radiotherapy versus surgery in elderly patients with locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma / D. J. Sher, J. Yan, A. Day [et al.] // *Oral Oncol.* – 2019. – Vol. 88. – P. 18–26. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.004

89. Compartmental surgery for oral tongue and floor of the mouth cancer: Oncologic outcomes / C. Piazza, A. Grammatica, N. Montalto [et al.] // *Head Neck*. – 2019. – Vol. 41, N 1. – P. 110–115. doi: 10.1002/hed.25480
90. Concu, R. Cetuximab and the Head and Neck Squamous Cell Cancer / R. Concu, M. N. D. S Cordeiro // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 18, N 3. – P. 192–198. doi:10.2174/1568026618666180112162412
91. Concurrent chemoradiotherapy with intravenous cisplatin and docetaxel for advanced oral cancer /K. Sato, Y. Hayashi, K. Watanabe [et al.] // *Nagoya J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 81, N 3. – P. 407–414. doi: 10.18999/nagjms.81.3.407
92. Contrast- enhanced ultrasound mapping of sentinel lymph nodes in oral tonguecancer — a pilot study / S. R. Gvetadze, P. Xiong, M. Lv [et al.] // *Dentomaxillofac. Radiol.* – 2017. – Vol. 46. – P. 20160345. doi: 10.1259/dmfr.20160345
93. Contrast-enhanced ultrasound — guided axillary lymph node core biopsy:diagnostic accuracy in preoperative staging of invasive breast cancer / S. Rautiainen, M. Sudah, S. Joukainen [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2015. – Vol. 84. – P. 2130–2136. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.08.006
94. Dabbs, D. J. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications / D. J. Dabbs. – 4th edition. – New York : Elsevier Health Sciences, 2014. – 960 p.
95. Definitive chemoradiation for locally-advanced oral cavity cancer: A 20-year experience / C. C. Foster, J. M. Melotek, R. J. Brisson [et al.] // *Oral Oncol.* – 2018. – Vol. 80. – P. 16–22. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.03.008
96. Drug concentration estimation using contrast-enhanced MRI in intra-arterial chemotherapy for head and neck cancers / S. Ito, N. Fuwa, M. Nomura [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. – 2021. – Vol. 48, N 3. – P. 496–501. doi: 10.1016/j.anl.2020.10.012
97. Effects of Cetuximab and Erlotinib on the behaviour of cancer stem cells in head and necksquamous cell carcinoma / M. F. Setúbal Destro Rodrigues, L. Gammon, M. M. Rahman [et al.] // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9, N 17. – P. 13488–13500. doi: 10.18632/oncotarget.24416

98. Effects of flavonoids on tongue squamous cell carcinoma / G. Gutiérrez-Venegas, M. A. Sánchez-Carballido, C. D. Suárez [et al.] // Cell Biol. Int. – 2020. – Vol. 44, N 3. – P. 686–720. doi: 10.1002/cbin.11266
99. Epidemiologic aspects of oral cancer / G. Sarode, N. Maniyar, S. C. Sarode [et al.] // Dis. Mon. – 2020. – Vol. 66, N 12. – P. 100988. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100988
100. Evaluation of the use of freehand SPECT for sentinel node biopsy in early stage oral carcinoma / D. A. Hauveling, S. van Weert, K. H. Karagozoglu, R. de Bree // Oral Oncol. – 2015. – Vol. 51. – P. 287–290. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.12.001
101. Expression of E-, P- and N-Cadherin and Its Clinical Significance in Cervical Squamous Cell Carcinoma and Precancerous Lesions / B. Li, H. Shi, F. Wang [et al.] // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11, N 5. – P. 0155910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155910>
102. Feasibility of real-time near-infrared fluorescence tracer imaging in sentinel node biopsy for oral cavity cancer patients / A. Christensen, K. Juhl, B. Charabi [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 23. – P. 65–72. doi: 10.1245/s10434-015-4883-7
103. Feller, L. Oral squamous cell carcinoma: epidemiology, clinical presentation and treatment / L. Feller, J. Lemmer // J. Cancer Ther. – 2012. – N 3. – P. 263–268. DOI: 10.4236/jct.2012.34037
104. Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer / D. I. Rosenthal, A. S. R. Mohamed, A. S. Garden [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2017. – Vol. 98, N 5. — P. 1002–1011. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.218
105. Functional outcomes and survival of patients with oral and oropharyngeal cancer after total glossectomy / I. C. M. Quinsan, G. C. Costa, A. V. M. Priante [et al.] // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2020. – Vol. 86, N 5. – P. 545–551. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.02.005

106. Gingival squamous cell carcinoma mimicking as a desquamative lesion / A. Keshava, S. Gugwad, R. Baad, R. Patel // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2016. – Vol. 20. – P. 75–78. doi: 10.4103/0972-124X.164765
107. Han, G. Mechanisms correlated with chemotherapy resistance in tongue cancers / G. Han // *J. Cancer Res. Ther.* – 2018. – Vol. 14, N 1. – C. 1–5. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_763_17
108. Head and neck reconstruction: The supraclavicular flap: technical note / R. Javadian, C. Bouland, A. Rodriguez [et al.]// *Ann. Chir. Plast. Esthet.* – 2019. – Vol. 64, N 4. – P. 374–379. doi: 10.1016/j.anplas.2019.06.005
109. High-dose-rate interstitial brachytherapy boost in inoperable locally advanced tongue carcinoma / M. A. Santos, J. L. Guinot, M. I. Tortajada [et al.] // *Brachytherapy.* – 2017. – Vol. 16, N 6. – P. 1213–1218. doi: 10.1016/j.brachy.2017.07.006
110. Hsa_circ_0005379 regulates malignant behavior of oral squamous cell carcinoma through the EGFR pathway /W. Su, Y. Wang, F. Wang [et al.] // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 400.doi: 10.1186/s12885-019-5593-5
111. Immunoexpression of Epithelial Mesenchymal Transition Proteins E-Cadherin, β -Catenin, and N-Cadherin in Oral Squamous CellCarcinoma / P. V. Angadi, P. V. Prakash Patil, V. Angadi [et al.] // *International Journal of Surgical Pathology.* – 2016. – Vol. 24, N 8. – P. 696–703.<https://doi.org/10.1177/1066896916654763>
112. Immunomodulated anterior chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced tongue cancer: An Institutional experience / B. Chhatui, Devleena, S. Roy [et al.] // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* – 2015. – Vol. 36, N 1. – P. 43–48. doi: 10.4103/0971-5851.151782
113. Impairments in Food Oral Processing in Patients Treated for Tongue Cancer / A. Depeyre, B. Pereira, N. Pham-Dang [et al.] // *Dysphagia.* – 2020. – Vol. 35, N 3. – P. 494–502. doi: 10.1007/s00455-019-10054-5
114. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus CCRT for locally advanced hypopharynx and base of tongue cancer / S. H. Lim, J. M. Sun, J. Hong [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 36, Suppl. 1. – S217–S224. doi: 10.3904/kjim.2019.161

115. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus CCRT for inoperable tongue cancer / N. C. Min, M. K. Sun, J. Hong [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2024. – Vol. 48, suppl. 1. – S188–S195. doi: 10.4065/kjim.2023.178

116. Induction TPF chemotherapy followed by CRT with fractionated administration of cisplatin in patients with unresectable locally advanced head and neck cancer / S. Okano, T. Enokida, T. Onoe[et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 24, N 7. – P. 789–797. doi: 10.1007/s10147-019-01418-w

117. Infrared thermography as an adjunctive tool for detection of femoral arterial thrombosis after cardiac catheterization: A prospective, pilot study / S. L. Kang, L. Manojlovich, D. Mrozcek, L. Benson // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2022. – Vol. 99, N 4. – P. 1149–1156. doi: 10.1002/ccd.30115

118. Initial Experience of Intra-Arterial Chemotherapy Using a Novel External Carotid Arterial Sheath System Combined with Radiotherapy and Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Tongue Cancer / M. Nomura, N. Fuwa, S. Ito [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, N 22. – P. 5529. doi: 10.3390/cancers14225529

119. Intraoperative OCT assessment of retinal vascular complications secondary to intraarterial chemotherapy for retinoblastoma / J. Santamaría Álvarez, J. Català-Mora, R. M. Barraso [et al.] // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2023. – Vol. 46, N 5. – e132–e134. doi: 10.1016/j.jfo.2022.07.017

120. Locally Advanced Oral Tongue Cancer: Is Organ Preservation a Safe Option in Resource-Limited High-Volume Setting? / M. Hussain, M. Faisal, M. Abu Bakar [et al.] // *Ann. Maxillofac. Surg.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 158–163. doi: 10.4103/ams.ams_166_19

121. Long-term disease-free survival in surgically-resected oral tongue cancer: a 10-year retrospective study / A. Marra, M. Violati, F. Broggio [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* – 2019. – Vol. 39, N 2. – P. 84–91. doi: 10.14639/0392-100X-2336

122. Marur, S. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment / S. Marur, A. A. Forastiere // *Mayo Clin. Proc.* – 2016. – Vol. 91, N 3. – P. 386–396. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017

123. Metronomic palliative chemotherapy in locally advanced, recurrent and metastatic head-and-neck cancer: A single-arm, retrospective study of a regional cancer center of North India (Asia) / K. K. Harsh, S. R. Maharia, R. K. Nirban [et al.] // J. Cancer Res. Ther. – 2020. – Vol. 16, N 3. – P. 559–564. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_702_18

124. Mitochondria as a critical target of the chemotherapeutic agent cisplatin in head and neck cancer / K. J. Cullen, Z. Yang, L. Schumaker [et al.] // J. Bioener. Biomemb. – 2007. – Vol. 39. – P. 43–50. DOI: 10.1007/s10863-006-9059-5

125. Modified Weekly Cisplatin-Based Chemotherapy Is Acceptable in Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer / H. J. Lu, C. C. Yang, L. W. Wang [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 307576. doi: 10.1155/2015/307576

126. Molecular mechanisms of cisplatin resistance/ L. Galluzzi, L. Senovilla, I. Vitale [et al.] // Oncogene. – 2012. – N 1. – P. 1-15. doi: 10.1038/onc.2011.384

127. Multicenter Phase II Study of Panitumumab in Platinum Pretreated, Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer / M. Siano, F. Molinari, V. Martin, N. Mach // Oncologist. – 2017. – Vol. 22, N 7. – P. 782-e70. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0069

128. Näsman, A. A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer - potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine / A Näsman, J. Du, T. Dalianis // J. Intern. Med. – 2020. – Vol. 287, N 2. — P. 134–152. doi: 10.1111/joim.13010

129. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial / J. D. Schoenfeld, G. J. Hanna, V. Y. Jo [et al.] // JAMA Oncol. – 2020. – Vol. 6, N 10. – P. 1563–1570. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2955

130. Noordhuis, P. 5-Fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidylate synthetase inhibition in human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1025–1032. DOI: 10.1093/annonc/mdh264

131. Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients / M. S. Díaz-Carrasco, M. Almanchel-Rivadeneira, A. Tomás-Luiz [et al.] // Farm. Hosp. – 2018. – Vol. 42, N 1. – P. 10–15. doi: 10.7399/fh.10857

132. Oliveira, L. R. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in oral squamous cell carcinoma / L. R. Oliveira, A. Ribeiro-Silva // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2011. – Vol. 40. – P. 298–307. doi: 10.1016/j.ijom.2010.12.003
133. Oncological outcomes in patients undergoing major glossectomy for advanced carcinoma of the oral tongue / R. Katna, B. Bhosale, R. Sharma [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2020. – Vol. 102, N 7. – P. 514–518. doi: 10.1308/rcsann.2020.0100
134. Oncological outcomes of total glossectomy procedure for advanced tongue cancer: a single-centre experience / H. Nemade, S. A. Chaitanya, S. Kumar [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2022. – Vol. 51, N 2. – P. 152–158. doi: 10.1016/j.ijom.2021.04.006
135. Oral cancer on the gingiva in patients with proliferative leukoplakia: A study of 30 cases / J. Bagan, J. Murillo-Cortes, M. Leopoldo-Rodado [et al.] // *J. Periodontol.* – 2019. – Vol. 90, N 10. – P. 1142–1148. doi: 10.1002/JPER.18-0620
136. Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults / M. S. Kies, D. H. Boatright, G. Li [et al.] // *Head Neck.* – 2012. – Vol. 34, N 9. – P. 1255–1262. doi: 10.1002/hed.21906
137. Pignon, J. P. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients / J. P. Pignon, A. leMaitre, E. Maillard // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 92, N 1. – P. 4–14. DOI:10.1016/j.radonc.2009.04.014
138. Predictors of chewing and swallowing disorders after surgery for locally advanced oral cancer with free flap reconstruction: A prospective, observational study / A. Ohkoshi, T. Ogawa, A. Nakanome [et al.] // *Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 27, N 3. – P. 490–494. doi: 10.1016/j.suronc.2018.05.029
139. Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins / T. Y. Huang, L. P. Hsu, Y. H. Wen [et al.] // *Oral Oncol.* – 2010. – Vol. 46. – P. 49–55. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.10.011
140. Predictors of swallow function after transoral surgery for locally advanced oropharyngeal cancer / J. H. Gross, M. Townsend, H. Y. Hong [et al.] // *Laryngoscope.* – 2020. – Vol. 130, N 1. – P. 94–100. doi: 10.1002/lary.27856

141. Preoperative radiochemotherapy in the treatment of advanced oral cancer: outcome of 276 patients / C. Klug, D. Berzaczy, M. Voracek [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2009. – Vol. 37, N 6. – P. 344–347. doi: 10.1016/j.jcms.2008.11.012
142. Principles, technical issues and clinical applications: (18) F-FDG PET/CT quantification in head and neck squamous cell cancer / G. Manca, E. Vanzi, D. Rubello [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 1360–1375 doi: 10.1007/s00259-015-3294-0
143. Prognostic significance of VEGF immunohistochemical expression in oral cancer: a meta-analysis of the literature / S. F. Zhao, X. D. Yang, M. X. Lu [et al.] // *Tumor Biol.* – 2013. – Vol. 34, N 5. – P. 3165–3171. doi: 10.1007/s13277-013-0886-9
144. Prognostic value of blood and lymphatic vessel markers in tongue cancer: A systematic review / R. Almahmoudi, M. Kasanen, M. Sieviläinen [et al.] // *Cancer Sci.* – 2019. – Vol. 110, N 11. – P. 3424–3433. doi: 10.1111/cas.14189
145. Proton Therapy for Locally Advanced Oropharyngeal Cancer: Initial Clinical Experience at the University of Washington / S. Aljabab, A. Liu, T. Wong [et al.] // *Int. J. Part. Ther.* – 2020. – Vol. 6, N 3. – P. 1-12. doi: 10.14338/IJPT-19-00053.1
146. Radiological approach for the newly incorporated T staging factor, depth of invasion (DOI), of the oral tongue cancer in the 8th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual: assessment of the necessity for elective neck dissection / A. Baba, K. Hashimoto, R. Kayama [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* – 2020. – Vol. 38, N 9. – P. 821–832. doi: 10.1007/s11604-020-00982-w
147. Resistance to cancer chemotherapy: failure in drug response from ADME to P-gp / K. O. Alfarouk, C. M. Stock, S. Taylor [et al.] // *Cancer Cell Int.* – 2015. – Vol. 15. – P. 71–83. doi: 10.1186/s12935-015-0221-1
148. Salama, J. K. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer / J. K. Salama, T. Y. Seiwert, E. E. Vokes // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 4118–4126. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2697

149. Santuray, R. T. New Therapies in Head and Neck Cancer / R. T. Santuray, D. E. Johnson, J. R. Grandis // *Trends Cancer*. – 2018. – Vol. 4, N 5. – P. 385–396. doi: 10.1016/j.trecan.2018.03.006

150. Sentinel lymph node biopsy using computed tomographic lymphography in patients with early tongue cancer / K. Honda, K. Ishiyama, S. Suzuki [et al.] // *Acta Otolaryngol.* – 2015. – Vol. 135, N 5. – P. 507–512. doi: 10.3109/00016489.2015.1010126

151. Shan, J. Human papillomavirus and oral squamous cell carcinoma: A review of HPV-positive oral squamous cell carcinoma and possible strategies for future / J. Shan, Y. Dong // *Curr. Probl. Cancer*. – 2017. – Vol. 41, N 5. – P. 323–327. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2017.02.006

152. Shang, Z. J. VEGF is upregulated by hypoxic stimulation and related to tumor angiogenesis and severity of disease in oral squamous cell carcinoma: in vitro and in vivo studies / Z. J. Shang, Z. B. Li, J. R. Li // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2006. – Vol. 35, N 6. – P. 533–538. doi: 10.1016/j.ijom.2005.09.006

153. Simultaneous targeting of EGFR, HER2, and HER4 by afatinib overcomes intrinsic and acquired cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma cell lines / I. De Pauw, F. Lardon, J. Van den Bossche [et al.] // *Mol. Oncol.* – 2018. – Vol. 12, N 6. – P. 830–854. doi: 10.1002/1878-0261.12197

154. Siu, A. Differential diagnosis and management of oral ulcers / A. Siu, K. Landon, D. Ramos // *Semin Cutan. Med. Surg.* – 2015. – Vol. 34. – P. 171–177. doi: 10.12788/j.sder.2015.0170

155. Stern, D. J. Periprocedural vascular access complications associated with percutaneous femoral arterial access using the modified Seldinger's technique in dogs during cardiac catheterization: a single-center experience / D. J. Stern, T. Gunasekaran, R. A. Sanders // *J. Vet. Cardiol.* – 2020. – Vol. 32. – P. 28–32. doi: 10.1016/j.jvc.2020.09.004

156. Takayama, K. Treatment results of alternating chemoradiotherapy followed by proton beam therapy boost combined with intra-arterial infusion chemotherapy for

stage III-IVB tongue cancer / K. Takayama, T. Nakamura, A. Takada // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 142, N 3. – P. 659–667. doi: 10.1007/s00432-015-2069-0

157. Tanaka, T. I. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer / T. I. Tanaka, F. Alawi // Dent. Clin. North Am. – 2018. – Vol. 62, N 1. – P. 111–120. doi: 10.1016/j.cden.2017.08.008

158. Tarek, A. A. Preparation, characterization, and potential application of chitosan, chitosan derivatives, and chitosan metal nanoparticles in pharmaceutical drug delivery / A. A. Tarek, M. A. Bader // Drug Design, Development and Therapy. – 2016. – N 10. – P. 483–507. <https://doi.org/10.2147/dddt.s99651>

159. The role of Tau protein in resistance to paclitaxel / M. Smoter, L. Bodnar, R. Duchnowska [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2011. – Vol. 68, N 3. – P. 553–557. doi: 10.1007/s00280-011-1696-7

160. Tongue cancer: A discrete oral cavity subsite / S. S. Shetty, A. Kudpaje, R. Jayaraj [et al.] // Oral Oncol. – 2019. – Vol. 99. – P. 104348. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.029

161. 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. – Vol. 105, N 6. – P. 714–719. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.11.023

162. Tymour Forouzanfar Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review / A. A. Hussein, M. N. Helder, J. G. de Visscher [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2017. – Vol. 82. – P. 115–127. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.026

163. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing / J. A. Marteijn, H. Lans, W. Vermeulen [et al.] // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2014. – Vol. 15. – P. 465–481. DOI: 10.1038/nrm3822

164. Use of the double-paddle anterolateral thigh flap for locally advanced tongue carcinoma requiring second site reconstruction / K. A. Nguyen, C. Q. Nguyen, T. A. Nguyen [et al.] // Surg. Oncol. – 2022. – Vol. 44. – P. 101838. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101838

165. Vinzenz, K. Восстановительная хирургия лица -функциональная и эстетическая челюстно-лицевая реконструкция / K. Vinzenz, C. Schaudy // Headandneck/голова и шея. Журнал общероссийской общественной организации федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2015. – № 2. – С. 5–16.

166. You, E. L. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management / E. L. You, M. Henry, A. G. Zeitouni // Curr. Oncol. – 2019. – Vol. 26, N 2. – P. 119—123.doi: 10.3747/co.26.4819

167. β -Tubulin-II-expression strongly predicts outcome in patients receiving induction chemotherapy for locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a companion analysis of the TAX 324 trial / K. J. Cullen, L. Schumaker, N. Nikitakis [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, N 36. – P. 6222–6228. doi: 10.1200/JCO.2009.23.0953

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

**Классификация стадий развития злокачественных опухолей полости рта
(TNM) 8-е издание (American Joint Committee on Cancer).**

Символ «Т» содержит следующие градации:	
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
Tis	Карцинома in situ
T1	Опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении, при ГИ ≤ 5 мм ГИ – глубина инвазии, не общая толщина опухоли
T2	Опухоль >2 см но ≤ 4 см, при ГИ >5 мм и ≤ 10 мм, изменить на : опухоль ≤ 2 см, с ГИ > 5 мм и ≤ 10 мм; или опухоль > 2 см и ≤ 4 см, с ГИ ≤ 10 мм
T3	Опухоль >4 см или любая опухоль при ГИ >10 мм, но ≤ 20 мм, изменить на: опухоль > 2 см и ≤ 4 см, с ГИ более 10 мм; или опухоль > 4 см с ГИ ≤ 10 мм
T4a	Губа: инвазия опухоли в кортикальный слой кости или вовлекает нижний альвеолярный нерв, дно полости рта, кожу (подбородка или носа) Полость рта: Опухоль максимальным размером более 4 см и/или глубина инвазии более 20 мм. изменить на: опухоль > 4 см с ГИ > 10 мм. Опухоль прорастает только прилежащие ткани (например, кортикальный слой нижней или верхней челюсти, гайморову пазуху или кожу лица).
T4b	Опухоль распространяется на жевательный аппарат, крыловидные отростки основной кости или основания черепа и/или охватывает сонную артерию

Символ «сN» указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных ЛУ по данным клинико-инструментального исследования:	
Nx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных ЛУ
N1	Метастазы в одном ЛУ на стороне поражения <3 см в наибольшем измерении, ENE отсутствует

Продолжение приложения А

N2	Метастазы в одном ЛУ на стороне поражения более 3см, но не более 6 см в наибольшем измерении, при этом ENE отсутствует; или метастазы в несколько ЛУ на стороне поражения, не один из которых, не больше 6см в наибольшем измерении, при этом ENE отсутствует; или билатеральные или метастазы на стороне противоположной поражению не один из которых не один из которых, не больше 6см в наибольшем измерении, при этом ENE отсутствует.
N2a	Метастазы в одном ЛУ на стороне поражения >3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении, при этом ENE отсутствует
N2b	Метастазы в нескольких ЛУ на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, при этом ENE отсутствует
N2c	Метастазы в ЛУ с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении и ENE отсутствует
N3	Метастазы в ЛУ >6 см в наибольшем измерении и ENE отсутствует, или метастазы любого размера и ENE+
N3a	Метастазы в ЛУ >6 см в наибольшем измерении и ENE отсутствует
N3b	Метастазы любого размера и ENE+

Символ «pN» указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных ЛУ по данным патолого-анатомического исследование операционного материала:

Nx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных ЛУ
N1	Метастазы в одном ЛУ на стороне поражения <3 см в наибольшем измерении, ENE отсутствует

Продолжение приложения А

N2	Метастазы в одном ЛУ на стороне поражения <3 см и ENE+; или >3 см и <6 см в наибольшем измерении и ENE отсутствует; или метастазы в нескольких ЛУ шеи на стороне поражения, до 6 см в наибольшем измерении и ENE отсутствует, или с обеих сторон либо с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении и ENE отсутствует
N2a	Метастазы в одном ЛУ на стороне поражения <3 см и ENE+, или >3 см, но <6 см в наибольшем измерении, ENE отсутствует
N2b	Метастазы в нескольких ЛУ на стороне поражения <6 см в наибольшем измерении и ENE отсутствует
N2c	Метастазы в ЛУ с обеих сторон или с противоположной стороны <6 см в наибольшем измерении и ENE отсутствует
N3	Метастазы в ЛУ >6 см в наибольшем измерении и ENE отсутствует; или в одном ипсилатеральном ЛУ не более 3 см и ENE+; или множественные ипсилатеральные, контралатеральные или билатеральные метастазы с ENE+;
N3a	Метастазы в ЛУ >6 см в наибольшем измерении и ENE отсутствует
N3b	Метастаз в одном ипсилатеральном ЛУ и ENE+, или множественные ипсилатеральные, контралатеральные или билатеральные метастазы с ENE+, или единственный контралатеральный метастаз любых размеров и ENE+

Символ «М» характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов:

M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Наличие отдаленных метастазов

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
0	<i>In situ</i>	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	любое T	N3	M0
	T4b	любое N	M0
IVC	любое T	любое N	M1

Гистопатологическая дифференцировка

Gx	Степень дифференцировки не может быть установлена
G1	Высокая степень дифференцировки
G2	Средняя степень дифференцировки
G3	Низкая степень дифференцировки

Оценка состояния онкологического пациента по шкале Карновского

Нормальная физическая активность, пациент не нуждается в специальном уходе	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90 баллов	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости	70 баллов	Пациент обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60 баллов	Пациент иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
	50 баллов	Пациенту часто требуется помощь и медицинское обслуживание
Пациент не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40 баллов	Большую часть времени пациент проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь
	30 баллов	Пациент прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
	20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия
	10 баллов	Умиравший пациент, быстрое прогрессирование заболевания
	0 баллов	Смерть

Оценка статуса пациента по шкале ECOG

Оценка	
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 баллов по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80 баллов по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно — в вертикальном положении (50-60 баллов по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 баллов по шкале Карновского)
4	Пациент совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 баллов по шкале Карновского)

Оценки лечебного патоморфоза опухоли по Г.А. Лавниковой (1979)

Оценка	
I степень	более 50% опухолевой паренхимы сохранено
II степень	сохранено 20 - 50% опухолевой паренхимы
III степень	до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов
IV степень	полное отсутствие опухолевой паренхимы

Шкала RECIST 1.1 (Response Evolution Criteria in Solid Tumors)

Полный ответ (Complete Response - CR)	Исчезновение всех экстранодальных целевых образований. Все патологические лимфатические узлы должны уменьшиться < 10 мм по короткой оси в абсолютном значении.
Частичный ответ (Partial Response - PR)	Уменьшение суммы наибольших размеров очагов более чем на 30%; для сравнения берется первичное исследование.
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD)	- Увеличение суммы наибольших размеров не менее чем на 20% по сравнению с временной точкой, имеющей наименьшую сумму наибольших размеров (надир) - Сумма наибольших размеров должна демонстрировать абсолютное увеличение размеров не менее чем на 5 мм. - Достоверное появление нового опухолевого очага
Стабилизация заболевания (Stable Disease - SD)	Несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.