

*На правах рукописи*

**Митрофанов Александр Сергеевич**

**СУПЕРСЕЛЕКТИВНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ СОСУДОВ  
ОПУХОЛИ КАК ЭТАП КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-  
РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА НОСОГЛОТКИ**

3.1.6. Онкология. лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, доцент  
**Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна**

**Официальные оппоненты:** **Ольшанский Михаил Сергеевич**, доктор медицинский наук, бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения (Воронеж)

**Кульбакин Денис Евгеньевич**, доктор медицинских наук, Научно-исследовательский институт онкологии - филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий отделением опухолей головы и шеи (Томск)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Обнинск)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

**Филатова Лариса Валентиновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

По данным мировой литературы, первичная заболеваемость опухолями носоглотки (ОН) в мире в 2020 г. составила 133.354 случая, летальность составила 80.008 человек. На страны Азиатского региона в 2020 году пришлось 119 тысяч случаев, 47,7 % всех случаев РН в мире сконцентрировано в КНР [Brau F. et al., 2020]. В РФ в 2020 году было зафиксировано 587 новых случаев и 359 случаев смерти от данной нозологии [Каприн А.Д.соавт., 2019].

Помимо генетической предрасположенности, ВЭБ-инфекция, возможно, является наиболее распространенным возбудителем ОН. Другие потенциальные факторы риска, выявленные эпидемиологическими исследованиями, включают семейный анамнез ОН, активное и пассивное курение табака, употребление консервированных продуктов и алкоголя, а также гигиену полости рта [Chang E.T. et al., 2017; Tsao S.W. et al., 2014]. Диагноз ОН часто ставится на местно-распространенной стадии (от 75 до 90% случаев) из-за ее глубокой локализации, а показатели 10 летней выживаемости для случаев III и IV стадий составляют 74-79% и 46-56% соответственно, и, по данным разных групп исследователей, особенно низки в случаях IV стадии [Wu L.R. et al., 2019; Wang L. Et al, 2021].

Основным методом лечения для местно-распространенного ОН остаётся химиолучевая терапия. Эффективность данного метода была доказана в исследовании «Химиорadiотерапия по сравнению с радиотерапией у пациентов с местно-распространенным раком носоглотки 0099» [Al-Sarraf M. Et al., 1998], а также неоднократно подтверждалась в более современных исследованиях [Blanchard P. et al., 2015].

При выявлении во время первичной диагностики местно-распространенных процессов мы сталкиваемся с проблемами при назначении полноценного лечения из-за степени распространенности опухолевого процесса. В ситуации, когда пациенты обращаются уже с деструкцией костей черепа, назначение химиолучевой терапии связано с высокими рисками потенциально летальных осложнений, в особенности кровотечения из опухоли. Суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли, выполненная на первом этапе лечения, позволяет минимизировать возможность кровотечения и начать химиолучевую терапию. Суперселективная химиоэмболизация - современная методика малоинвазивной терапии злокачественных опухолей, характеризуется малой травматичностью, возможностью создания высокой концентрации химиопрепарата внутри опухоли при минимальном общем токсическом эффекте, а также ишемией новообразования [Гранов А.М., 2013; Беляев А.М. и др., 2018].

Таким образом, лечение местно-распространенных злокачественных новообразований носоглотки является сложным процессом, требующим комбинированного подхода. Одним из важных методов лечения является химиолучевая терапия, однако она может сопровождаться высоким риском кровотечения из опухоли. В связи с этим, в настоящее время активно исследуются новые методы лечения, такие как суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли. Эта методика позволяет уменьшить риск кровотечения и повысить эффективность лечения. Разработка алгоритма комбинированного лечения для пациентов с местно-распространенными опухолями носоглотки является важным шагом в лечении этого заболевания.

## **Степень разработанности темы**

В настоящее время различные группы исследуют вопросы лечебной тактики для пациентов с местно-распространенными опухолями носоглотки. Среди современных малоинвазивных методов лечения опухолей носоглотки можно выделить суперселективную химиоэмболизацию. Однако, на данный момент, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что влияние данного метода на безрецидивную, общую выживаемость, на ранние и поздние постлучевые осложнения, качество жизни пациентов не изучено достаточно. Этот ряд нерешенных вопросов послужил основанием для проведения данного исследования.

## **Цель исследования**

Оценка клинического значения суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли как этапа при комбинированном лечении у пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки.

## **Задачи исследования**

1. Оценить показатели общей и безрецидивной выживаемости в группе суперселективной химиоэмболизации с последующей химиолучевой терапией и группе химиолучевой терапии и факторы, влияющие на них.
2. Сравнить частоту объективного ответа в группе суперселективной химиоэмболизации с последующей химиолучевой терапией и группе химиолучевой терапии по критериям RECIST 1.1.
3. Сравнить ранние и поздние осложнения в группе суперселективной химиоэмболизации с последующей химиолучевой терапией и группе химиолучевой терапии.
4. Создать новый алгоритм лечения пациентов с местно-распространенными опухолями носоглотки.

## **Научная новизна исследования**

- проведена оценка эффективности суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли у пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки, используя критерии оценки RECIST 1.1;
- выявлена корреляция между степенью тяжести постлучевых осложнений и проведением суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли;
- впервые предложен алгоритм лечения пациентов с местно-распространенными опухолями носоглотки, при котором на первом этапе лечения проводится суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли с последующим проведением химиолучевой терапии, адъювантной химиотерапии (патент на изобретение № 2762238 от 17.02.2021 г.: «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей носоглотки»);
- оценено качество жизни пациентов при местно-распространенных злокачественных опухолях носоглотки при использовании методики суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В результате проведенной работы произведена оценка данных ретроспективного и проспективного анализа, дана комплексная оценка методу суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли у пациентов с местно-распространенными опухолями носоглотки.

Разработан и внедрен в клиническую практику новый алгоритм комбинированного лечения пациентов со злокачественными местно-распространенными опухолями носоглотки.

Установлено, что проведение химиоэмболизации сосудов опухоли у пациентов со злокачественными местно-распространенными опухолями носоглотки первым этапом лечения снижает частоту и выраженность постлучевых осложнений, что позволяет предотвратить перерывы в лечении и улучшает качество жизни, снижая выраженность болевого синдрома.

## **Методология и методы исследования**

Проведено ретроспективное исследование с проспективным включением. В качестве материала использованы данные обследования, лечения и динамического наблюдения 71 (100%) пациента со злокачественными местно-распространенными опухолями носоглотки с 2012 по 2021 год. В группу ХЭ+ХЛТ (исследуемая группа) были включены пациенты, которым первым этапом проводилась суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли с последующим комбинированным лечением (одновременная химиолучевая терапия с последующей адъювантной химиотерапией). Группу ХЛТ (контрольная группа) были включены пациенты, получавшие комбинированное лечение: одновременная химиолучевая терапия с последующей адъювантной химиотерапией. Дана комплексная оценка метода суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли у пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки.

В исследовании первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость в течение 12 месяцев, а вторичными конечными точками были общая выживаемость и доля пациентов, достигших общего ответа. Выживаемость без прогрессирования определялась как время от окончания лечения до появления местного или регионарного рецидива, отдаленного метастазирования или смерти от любой причины. Общая выживаемость определялась как время от включения в исследование до смерти от любой причины или до последнего наблюдения. Общий ответ был определен как сумма всех полных и частичных ответов. Доля пациентов, у которых был полный ответ, определялась как пациенты с регионарными лимфатическими узлами размером менее 10 мм по короткой оси и отсутствием первичной опухоли. Доля пациентов, у которых был частичный ответ, определялась как те, у кого сумма диаметров всех таргетных очагов уменьшилась на 30% или более по сравнению с исходными суммарными диаметрами.

Для проведения исследования по лечению местно-распространенных злокачественных опухолей носоглотки были изучены литературные источники по лечебной тактике у данной когорты пациентов и методологии проведения суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли. На основе полученных данных был разработан план исследования, в ходе которого были систематизированы результаты и сформулированы практические рекомендации. В результате был создан алгоритм комбинированного лечения для пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки.

При данной работе учитывались клинические рекомендации МЗ РФ от 2020 г., а также клинические рекомендации ведущих профессиональных медицинских ассоциаций.

### **Положения, выносимые на защиту**

- суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли у пациентов с местнораспространенной опухолью носоглотки выполненная на первом этапе перед началом химиолучевой терапии улучшает показатели однолетней безрецидивной выживаемости и однолетней общей выживаемости;
- проведенное исследование позволило установить, что у пациентов с местнораспространенными злокачественными опухолями носоглотки, выполнение первым этапом суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли приводит к снижению частоты и выраженности ранних и поздних постлучевых осложнений;
- после сравнительного анализа прогностических данных в группе пациентов с местнораспространенной злокачественной опухолью носоглотки было выявлено, что независимо от применяемого лечения мужской пол статистически значимо связан с более низкой общей и безрецидивной выживаемостью независимо от применяемого метода лечения.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Теоретические положения и методологические подходы, представленные в данной диссертационной работе, основаны на самостоятельном научном исследовании. Критерии отбора пациентов, дизайн исследования, использование современных методов исследования, правильность групп сравнения и статистический анализ данных, основанный на принципах доказательной медицины, гарантируют достоверность полученных результатов.

Основная группа (ХЭ+ХЛТ) состояла из 28 пациентов, которые получили специализированное комбинированное лечение, включающее суперселективную химиоэмболизацию сосудов опухоли, химиолучевую терапию и адъювантную химиотерапию. Контрольная группа (ХЛТ) состояла из 43 пациентов, которые получили специализированное комбинированное лечение, включающее химиолучевую терапию и адъювантную химиотерапию, чтобы обеспечить соответствие основной и контрольной групп.

Для повышения достоверности результатов, были использованы стандартные методы анализа данных, такие как критерии оценки RECIST 1.1, которые являются широко применяемыми в медицинских исследованиях. Кроме того, были учтены все возможные факторы, которые могли повлиять на результаты исследования.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на VII Ежегодном конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи (Москва, с 26.03. по 27.03.2021); IX Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, с 24.05. по 26.05.2021); Salahaddin University – Erbil 1st Biology international online symposium (Cancer, secrets of signaling, applications and treatment challenges) (г. Эрбил, Ирак 19.05.2021); VII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2021» (Санкт-Петербург, с 21.06. по 27.06.2021); European Congress on Head and Neck Oncology (ECHNO) and the International Congress on

Innovative Approaches in Head and Neck Oncology (ICHNO) (г. Брюссель, Бельгия с 30.06. по 03.07.2021); 14th Annual Meeting of the Korean Society of Medical Oncology & 2021 International Conference (KSMO, 2021) (г. Сеул, Южная Корея с 02.09. по 03.09.2021); 2022 the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting (JSMO, 2022) (г. Токио, Япония с 17.02. по 19.02.2022); X Международном междисциплинарном Конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, с 25.05. по 28.05.2022); V Юбилейном международном форуме онкологии и радиотерапии «Ради жизни – For Life» (Москва, с 19.09. по 23.09.2022); III Онкологическом онлайн-марафоне «Онлайн осень» (г. Нижний Новгород, с 20.10. по 21.10.2022), IX Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2023» (Санкт-Петербург, с 03.07. по 08.07.2023).

### **Внедрение результатов**

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 09.03.2023).

### **Личный вклад автора**

Автор диссертационной работы принимал участие в проведении радикального лечения больных со злокачественными образованиями носоглотки, в том числе проведении суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли, осуществлял ведение и наблюдение за больными. Он также участвовал на всех этапах процесса получения аналитического материала, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 4 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии).

### **Публикации**

По теме диссертации автором исследования опубликовано 7 работ, из них 2 в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. По теме диссертации получен патент на изобретение №2762238 от 17.02.2021 г.: «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей носоглотки», бюллетень № 35 от 16.12.2021 г.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (Обзор литературы, Материал и методы, Результаты, Клинический случай), Обсуждения результатов и заключения, Выводов, Практических рекомендаций, Перспектив дальнейшей разработки темы, Списка литературы, включающего 10 отечественных и 122 зарубежных источников и Приложения. Работа иллюстрирована 27 рисунками и содержит 13 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование с проспективным включением. Для решения поставленных задач в исследование были включены 103 пациента со злокачественными опухолями носоглотки, получавшие один или несколько этапов комбинированного лечения в условиях Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2012 по 2021 гг. (схема дизайна представлена на рис. 1). Верификация диагноза осуществлялась при помощи морфологического исследования гистологического материала. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка № 3/245 от 15.10.2020 г.).

В окончательный анализ был включен 71 пациент. Данная когорта пациентов была распределена на группы в зависимости от комбинации методов лечения: химиоэмболизация сосудов опухоли с последующей химиолучевой и адъювантной химиотерапией, либо химиолучевая терапия с последующей адъювантной химиотерапией.

В итоге, группы по количеству человек распределены следующим образом:

- группа пациентов, которым проведена химиоэмболизация сосудов опухоли с последующей химиолучевой терапией и адъювантной химиотерапией (группа ХЭ+ХЛТ) – 28 человек;
- группа пациентов, которым проведена химиолучевая терапия и адъювантная химиотерапия (группа ХЛТ) – 43 человека.



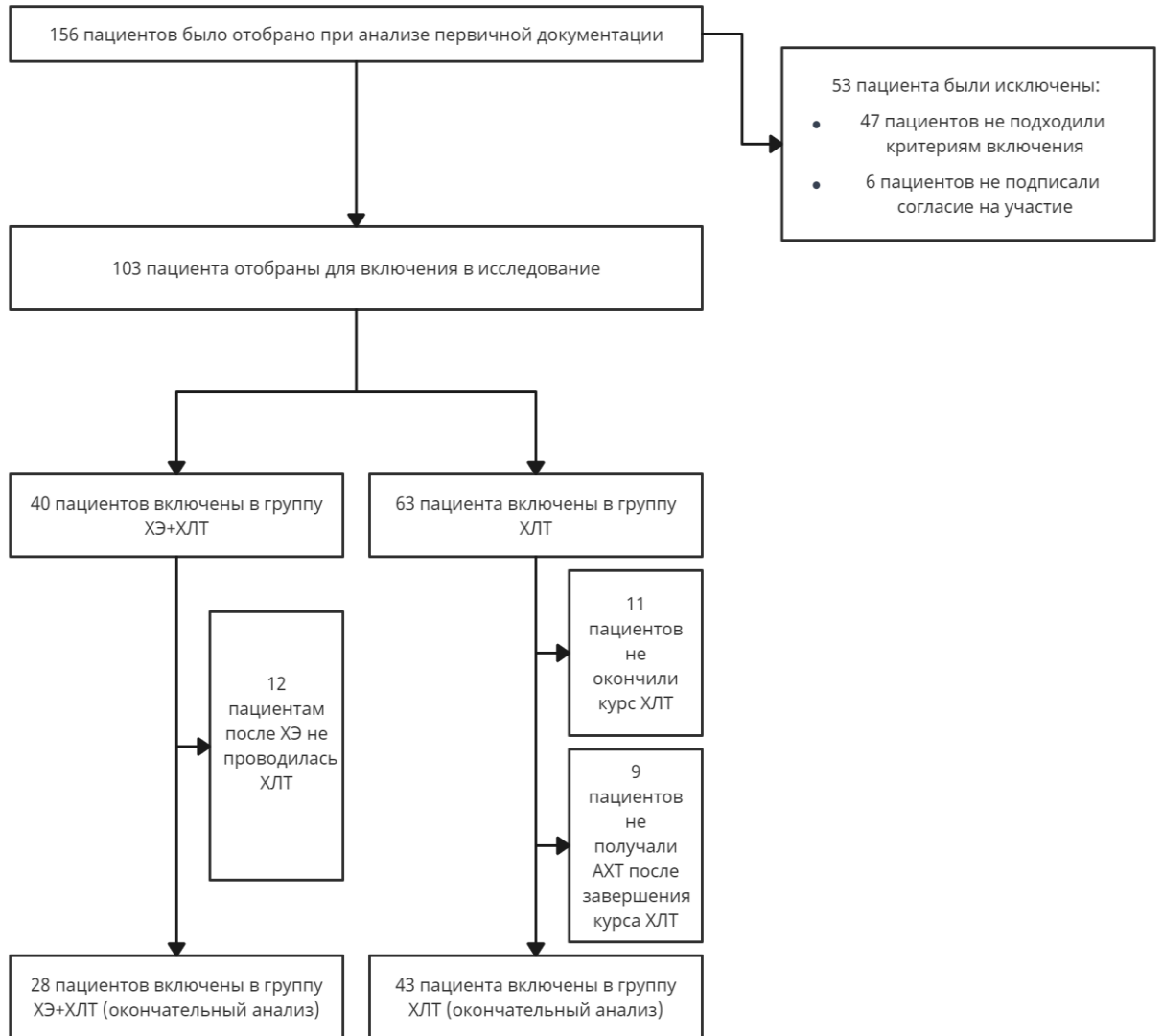


Рисунок 1. Схема дизайна исследования

Обе группы сравнимы по клиничко-морфологическим характеристикам. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика		Группа ХЭ+ХЛТ	Группа ХЛТ	р
Возраст, Ме (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )		49 (41-56)	50 (44-60)	0,24
Пол	Ж	11 (39,3%)	18 (41,9%)	0,83
	М	17 (60,7%)	25 (58,1%)	
Всего		28 (100%)	43 (100%)	

Продолжение таблицы 1

Характеристика		Группа ХЭ+ХЛТ	Группа ХЛТ	Р
Курение	Да	10 (35,7%)	9 (20,9%)	0,17
	Нет	18 (64,3%)	34 (79,1%)	
Всего		28 (100%)	43 (100%)	
Алкоголь	Да	6 (21,4%)	11 (25,6%)	0,69
	Нет	22 (78,6%)	32 (74,4%)	
Всего		28 (100%)	43 (100%)	
Гистологический тип	Неороговевающий дифференцированный	7 (25,0%)	3 (7,0%)	0,04
	Неороговевающий недифференцированный	20 (71,4%)	40 (93,0%)	
	Ороговевающий плоскоклеточный рак	1 (3,6%)	0 (0,0%)	
Всего		28 (100%)	43 (100%)	

Статистически значимых различий между группами нет. При анализе данных таблицы 2 выявлено, что все пациенты были разделены на 3 и 4 стадию заболевания. Из них в группе ХЭ+ХЛТ с 3 стадией заболевания – 17 человек, с 4 – 11 человек, а в группе ХЛТ с 3 стадией – 31 человек, с 4 – 12 человек. Пациенты с 4 стадией заболевания в группе ХЭ+ХЛТ встречались чаще в 1,672 раза, по сравнению с группой ХЛТ, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,609-4,587).

Таблица 2. Стадия TNM согласно TNM 7 AJCC

Показатель	Категории	Группа		Р
		ХЛТ	ХЭ+ХЛТ	
сTAJCC	3	35 (81,4%)	18 (64,3%)	0,21
	4	8 (18,6%)	10 (35,7%)	
Всего		43 (100%)	28 (100%)	
сNAJCC	0	6 (14,0%)	3 (10,7%)	0,45
	1	11 (25,6%)	10 (35,7%)	
	2	20 (46,5%)	14 (50,0%)	
	3	6 (14,0%)	1 (3,6%)	
Всего		43 (100%)	28 (100%)	

Продолжение таблицы 2

Показатель	Категории	Группа		p
		ХЛТ	ХЭ+ХЛТ	
Стадия AJCC	3	31 (72,1)	17 (60,7)	0,32
	4	12 (27,9)	11 (39,3)	
Всего		43 (100%)	28 (100%)	

### ***Методы диагностики.***

В исследовании участвовали пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом местно-распространенного рака носоглотки и стадированы согласно классификацией TNM 7 пересмотра Американского объединенного комитета по раку (AJCC). Диагноз устанавливался на основании клинического обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Для диагностики у всех пациентов использовались одни и те же методы исследования: подробный сбор жалоб и анамнеза, учитывая факторы риска развития злокачественных опухолей носоглотки, внешний осмотр шеи для определения ее симметрии, ЛОР-осмотр с использованием ЛОР-инструментов (носовое зеркало для передней риноскопии, гортанное зеркало малого размера для задней риноскопии) для оценки размеров, локализации и кровоточивости первичной опухоли, а также пальпацию регионарных лимфатических узлов для определения их размера, консистенции, болезненности и связи с окружающими тканями. Дополнительные методы включали волоконно-оптическую назофарингоскопию, магнитно-резонансную томографию или компьютерную томографию головы и шеи (КТ была проведена только у пациентов с противопоказаниями к МРТ) с в/в контрастированием, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием, а также УЗИ мягких тканей шеи с эластографией. Перед процедурой суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли пациентам проводилась КТ-ангиография для определения сосудистой сети опухоли. После процедуры суперселективной химиоэмболизации выполнялась повторная КТ-ангиография для оценки качества эмболизации сосудистой сети опухоли.

Качество жизни пациентов оценивалось в группе ХЭ+ХЛТ в два этапа: до проведения процедуры суперселективной химиоэмболизации и после. Использовались опросники EORTC (European organisation for research and treatment of cancer): QLQ-H&N35.

### ***Методы лечения.***

#### ***Суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли***

У пациентов группы исследования первым этапом комбинированного лечения была выполнена суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли на базе НИИ нейрохирургии им. профессора А.Л. Поленова в отделении хирургии сосудов головного и спинного мозга.

Сама процедура химиоэмболизации сосудов опухоли выполнялась следующим образом: перед выполнением эмболизации подготавливаются микросферы (NeraSphere 25-50 мкм) – во флакон, содержащий в себе микросферы нужного диаметра вводился препарат Доксорубин из расчета 25 мг/м<sup>2</sup>. В условиях ангиографической операционной после двукратной обработки операционного поля в области бедра, после проведения местной

анестезии проводится пункция бедренной артерии по Сельдингеру, устанавливается интродьюсер, при помощи КТ-ангиографа INFINIX-I Biplane ангиографический катетер с помощью ангиографического проводника заводится в наружную сонную артерию, выполняется ангиография, для обнаружения сосудистой сети опухоли. Сопоставляются данные ангиографии с данными ранее проведенной МРТ для точного определения локализации опухоли. После обнаружения сосудистой сети и питающих ее артерий микрокатетер с помощью микропроводника вводится в артерию питающую сосудистую сеть опухоли (верхнечелюстная артерия и ее ветви – нисходящая небная артерия со стороны поражения). Производится суперселективная химиоэмболизация сосудистой сети опухоли при помощи микросфер, насыщенных противоопухолевым препаратом. После проведенной эмболизации проводится контрольная ангиография последовательно из артерии, питающей сосудистую сеть опухоли (для подтверждения эффективности эмболизации сосудистой сети опухоли), затем из внутренней сонной артерии (для исключения образования бессосудистых зон в головном мозге). В течение суток пациент наблюдается в условиях нейрореанимации для осуществления коррекции возможных осложнений.

После проведения суперселективной химиоэмболизации сосудистой сети опухоли через 14 дней проводится оценка эффективности проведенного лечения при помощи магнитно-резонансной томографии головного мозга и мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием.

#### *Химиолучевая терапия*

71 пациент (100%) обеих групп получали химиолучевую терапию. Пациенты группы ХЭ+ХЛТ (28 человек) получали химиолучевую терапию через 21 день после проведения процедуры суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли, а пациенты группы ХЛТ (43 человека) в качестве первого этапа лечения.

Все пациенты во время проведения химиолучевой терапии получали химиотерапию по схеме «Цисплатин+5-Фторурацил» с редукцией дозы на 25% для снижения токсического эффекта при одновременной химиолучевой терапии. Несмотря на то, что схема «Цисплатин+5-Фторурацил» не является общепризнанной в качестве радиомодификатора, в нашем учреждении проводится именно эта схема для достижения лучшего объективного ответа за счет комбинации препаратов, принятых для лечения данной патологии. Пациенты получали Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии в дни 1,22 и 5-Фторурацил в виде 96-часовой инфузии в дни 1-4, 22-26 сочетано с лучевой терапией. Чтобы предотвратить нефротоксичность цисплатина, мы применяли 5-дневную гидратацию во время приема цисплатина (на 0-4-й дни), противорвотные препараты, такие как антагонисты серотониновых (5-НТ3) рецепторов (ондансетрон 8 мг) и дексаметазон (10 мг внутривенно) плюс метоклопрамид (10 мг внутримышечно), использовались для предотвращения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией (1-4 и 22-26 дни).

Перед началом лучевой терапии пациентам выполнялась КТ разметка на аппарате «Somatom Definition» («Siemens»). Дозиметрическое планирование осуществлялось при помощи системы «Eclipse» («Varian»). Планируемый целевой объем был создан путем добавления трехмерного отступа в 3-5 мм к очерченному целевому объему, для компенсации неопределенности в настройке лечения и движении внутренних органов. Общий объем опухоли (GTV) включал первичную опухоль и увеличенные лимфатические узлы. Целевой клинический объем с высоким риском (CTV1) определялся как общий объем опухоли

носоглотки плюс граница в 5-10 мм (2-3 мм кзади, если она прилегает к стволу головного или спинного мозга), чтобы охватить участки микроскопического расширения с высоким риском и всю носоглотку. Целевой клинический объем с низким уровнем риска (CTV2) был определен как клинический целевой объем высокого риска плюс запас в 5-10 мм (2-3 мм кзади, если прилегающий к стволу головного или спинного мозга), чтобы охватить участки микроскопического расширения с низким риском, включая основание черепа, скат, клиновидную пазуху, парафарингеальное пространство, крыловидные ямки, задние отделы полости носа, крыловидно-небные ямки, области ретрофарингеальных узлов и область шеи по выбору от уровня IV до уровня V.

Согласно предыдущим исследованиям рекомендуемая суточная фракционная доза в разных исследованиях варьируется от 1,80 Гр до 2,34 Гр для пациентов с карциномой носоглотки. Лучевая терапия в составе химиолучевой терапии проводилась в условиях стационара отделения опухолей головы и шеи на аппарате Novalis TX («VMS», «BrainLab») в режиме моделированной по интенсивности лучевой терапии фракциями по 1,8-2,2 Гр 5 дней в неделю с перерывом в 2 дня общим количеством фракций 32-35 до суммарной дозы 68-70 Гр. По достижении пациентом суммарной дозы 40 Гр проводилась промежуточная оценка проводимого лечения при помощи МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием.

Через 21 день после завершения курса химиолучевой терапии проводилась оценка проведенного лечения при помощи МРТ или КТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием (КТ была показана только пациентам с противопоказаниями к МРТ), КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием, УЗИ мягких тканей шеи с эластографией.

#### *Адьювантная химиотерапия*

Установлено, что после окончания курса химиолучевой терапии 71 пациент обеих групп (100%) получали адьювантную полихимиотерапию. Адьювантная терапия проводилась не ранее чем, через 3 недели после окончания химиолучевой терапии, не позднее, чем через 6 недель и после оценки эффекта ранее проведенного лечения. Пациенты обеих групп получали 2 консолидирующих цикла полихимиотерапии (ПХТ). Оценка эффекта производилась в соответствии с критериями RECIST 1.1.

По схеме «Цисплатин/Карбоплатин+5-Фторурацил» терапию получили 71 пациент. Лечение проводилось по следующему алгоритму: перед началом цикла ПХТ пациент получал стандартную инфузионную терапию для снижения токсического действия препаратов на функцию почек, уменьшения общего токсического действия. После проведения стандартной инфузионной терапии, в первые сутки пациент получал препарат Цисплатин в расчете 100 мг/м<sup>2</sup> разведенный на 500 мл физиологического раствора NaCl, время инфузии 60 минут. Затем пациенту устанавливалась помпа для постоянной внутривенной инфузии запрограммированная препаратом 5-Фторурацил в расчете 1 000 мг/м<sup>2</sup> разведенный по инструкции в зависимости от длительности инфузии (96 часов). Чтобы предотвратить нефротоксичность цисплатина, мы применяли 5-дневную гидратацию во время приема цисплатина (на 0-4-й дни), противорвотные препараты, такие как антагонисты серотониновых (5-HT<sub>3</sub>) рецепторов (ондансетрон 8 мг) и дексаметазон (10 мг внутривенно) плюс метоклопрамид (10 мг внутримышечно), использовались для предотвращения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией (1-4 и 22-26 дни). В зависимости от размера помпы, цикл ПХТ составлял 21 день, начиная с 1 дня инфузии химиопрепаратов.

После проведения 2 цикла ПХТ производилась оценка эффекта проведенного лечения через 21 день после начала цикла. Оценка проводилась при помощи магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, ультразвуковым исследованием мягких тканей шеи с эластографией.

#### *Наблюдение*

Динамическое наблюдение с контрольным обследованием пациентов, которым было выполнено специализированное лечение, проводилось 1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения, 1 раз в 6 месяцев в течение второго года и 1 раз в 12 месяцев в течение последующего срока наблюдения. С целью выявления прогрессирования и/или рецидива злокачественного процесса выполнялись: магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование мягких тканей шеи выполнялись при каждом контрольном обследовании, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием выполнялась 1 раз в 6 мес. При появлении клинических и/или инструментальных данных за наличие прогрессирования, рецидива злокачественного процесса, выполнялась морфологическая верификация процесса и при подтверждении – проводилось соответствующее лечение. Медиана динамического наблюдения пациентов, включенных в исследование составила 29 (Q1-Q3 16-54) месяцев.

#### *Методы статистического анализа*

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлена в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны. При построении таблиц использованы термины нескорректированный (unadjusted) и скорректированный (adjusted) показатели. Скорректированный показатель – скорректированное отношение шансов относительно других предикторов модели.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Оценка безрецидивной выживаемости*

Безрецидивная выживаемость через 1 год составила 88,7% (95% ДИ=69,0-96,2) в группе ХЭ+ХЛТ и 76,5% (95% ДИ=60,8-86,6) в группе ХЛТ. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 79,6% (95% ДИ=57,5-91,0) в группе ХЭ+ХЛТ и 71,6% (95% ДИ=55,4-82,8). Различия безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

### *Оценка факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость в группе химиоэмболизации + химиолучевой терапии*

По данным мировой литературы к прогностическим факторам, влияющим на безрецидивную и общую выживаемость является ассоциация опухоли с вирусом Эпштейна-Барр, распространение опухолевого процесса, размеры первичной опухоли, возраст пациента, общее состояние здоровья пациента. В результатах исследования здесь и далее приведены те факторы риска, которые оказывали влияние на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов в данном исследовании.

Медиана наблюдения за пациентами группы ХЭ+ХЛТ составила 30 месяцев. Произведен мультивариантный анализ факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость в группе ХЭ+ХЛТ.

Различия безрецидивной, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ( $p=0,15$ ). Несмотря на то, что статистической значимости достигнуто не было, стоит отметить, что наличие EBV, контактной деструкции костей черепа и мужской пол были связаны с худшей безрецидивной выживаемостью (таблица 3).

Таблица 3. Изменения рисков прогрессии в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Нескорректированный результат		Скорректированный результат	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Пол: М	2,840; 0,331-24,388	0,34	5,472; 0,508-58,981	0,16

Продолжение таблицы 3

Фактор риска	Нескорректированный результат		Скорректированный результат	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Есть ассоциация с EBV	1,098; 0,201-6,006	0,91	2,446; 0,348-17,204	0,37
Стадия AJCC: 4 стадия	0,253; 0,030-2,172	0,21	0,098; 0,009-1,111	0,06
Контактная деструкция: Есть ДКЧ	2,013; 0,233-17,427	0,53	8,215; 0,729-92,601	0,09

**Оценка факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость  
в группе химиолучевой терапии**

Медиана наблюдения за пациентами группы ХЛТ составила 29 месяца. Произведена оценка факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость в группе ХЛТ.

Различия безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ( $p=0,18$ ). В группе ХЛТ мужской пол в унивариантном и мультивариантном анализе был статистически значимо связан с худшей безрецидивной выживаемостью: риски прогрессии увеличивались в 4,151 раза (таблица 4).

Таблица 4. Изменения рисков прогрессии в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Нескорректированный результат		Скорректированный результат	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Есть ассоциация с EBV	1,252; 0,392-3,995	0,70	1,578; 0,480-5,190	0,45
Пол: М	3,790; 1,047-13,719	0,04*	4,151; 1,121-15,372	0,03*
Стадия AJCC: 4 стадия	1,417; 0,473-4,243	0,53	0,923; 0,292-2,917	0,89
Есть КД костей черепа	1,706; 0,381-7,641	0,49	1,706; 0,357-8,154	0,50
Примечание – * – влияние предиктора статистически значимо ( $p<0,05$ ).				



**Оценка общей выживаемости в группах  
химиоэмболизации + химиолучевой терапии и химиолучевой терапии**

Медиана наблюдения для оценки общей выживаемости в обеих группах была 33 месяца (IQR 16 – 54). Общая однолетняя выживаемость для группы ХЭ+ХЛТ составила 96,3% (95% ДИ=76,5-99,5), для группы ХЛТ – 83,7% (95% ДИ=68,9-91,9). Общая двухлетняя выживаемость составила соответственно 87,3% (95% ДИ=65,4-95,8) и 76,5% (95% ДИ=60,6-86,6). Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ( $p=0,03$ ).

Проведен уни- и мультивариантный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость в обеих группах. Мужской пол был статистически значимо связан с худшей общей выживаемостью: риски прогрессии увеличивались в 5,553 раза (таблица 5).

Таблица 5. Изменения рисков смерти в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Нескорректированный результат		Скорректированный результат	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Пол: М	4,781; 1,070-21,376	0,04*	5,553; 1,198-25,747	0,03*
Есть ДКЧ	1,069; 0,298-3,837	0,92	1,175; 0,294-4,685	0,82
Есть ассоциация с EBV	0,563; 0,176-1,801	0,33	1,110; 0,297-4,153	0,88
сТАJCC: 4 стадия	1,064; 0,357-3,175	0,91	0,837; 0,258-2,720	0,77

Примечание – \* – влияние предиктора статистически значимо ( $p<0,05$ ).

**Оценка факторов, влияющих на общую выживаемость  
в группе химиоэмболизации + химиолучевой терапии**

Был произведен анализ факторов, влияющих на общую выживаемость в группе ХЭ+ХЛТ. В таблице 6 представлены наиболее значимые факторы. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ( $p=0,72$ ).

Таблица 6. Изменения рисков летального исхода в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Нескорректированный результат		Скорректированный результат	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Есть ассоциация с EBV	0,277; 0,025-3,065	0,30	0,264; 0,021-3,268	0,30
Пол: М	1,159; 0,104-12,863	0,90	0,758; 0,047-12,225	0,85
Стадия AJCC: 4 стадия	0,644; 0,058-7,107	0,72	0,605; 0,041-8,873	0,71

**Оценка факторов, влияющих на общую выживаемость в группе химиолучевой терапии**

Был произведен анализ факторов, влияющих на общую выживаемость в группе ХЛТ. Влияние факторов, влияющих на общую выживаемость представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Изменения рисков летального исхода в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Нескорректированный результат		Скорректированный результат	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Пол: М	9,456; 1,207-74,085	0,03*	12,526; 1,471-106,694	0,02*
Есть ДКЧ	0,663; 0,174-2,522	0,55	0,519; 0,112-2,401	0,40
Есть ассоциация с EBV	1,260; 0,333-4,769	0,73	2,546; 0,578-11,210	0,22
cTAJCC: 4 стадия	1,292; 0,378-4,414	0,68	1,102; 0,283-4,294	0,89

Примечание – \* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ( $p=0,04$ ). Мужской пол в уни- и мультивариантном анализе был связан с худшей в 12,526 раза общей выживаемостью.

### ***Анализ частоты объективного ответа***

После проведения химиоэмболизации сосудов опухоли в группе ХЭ+ХЛТ были получены следующие результаты: полный регресс достигнут у 1 (3,6%) пациента, частичный регресс у 11 (39,3%) пациентов, стабилизация у 16 (57,4%).

После завершения курса химиолучевой терапии в основной группе ХЭ+ХЛТ отмечались следующие результаты: полный регресс был достигнут у 13 (46,4%) пациентов, частичный регресс у 15 (53,6%) пациентов. В группе ХЛТ ответ был следующим: полный регресс достигнут у 24 (55,8%) пациентов, частичный регресс у 16 (37,2%), стабилизация у 1 (4,7%) пациентов.

Из представленных в таблице 8 данных видно, что в основной группе пациентов ХЭ+ХЛТ (n=28), у которых проводилась химиоэмболизация сосудов опухоли первым этапом лечения, полный регресс опухолевого процесса по окончании лечения был зафиксирован у 23 пациентов (82,1%), частичный регресс у 4 пациентов (14,3%), стабилизация у 1 пациентов (3,6%). Общая частота объективных ответов в группе ХЭ+ХЛТ составила 96,4%.

Отметим, что 28 пациентам (100%) было отказано в проведение лучевой терапии, вследствие распространения опухолевого процесса и связанного с этим риска кровотечения из первичной опухоли. В группе пациентов, получавших ХЛТ (контрольная, n=43), полный регресс опухолевого процесса был зафиксирован у 30 пациентов (69,8%), частичный регресс у 8 пациентов (18,6%), стабилизация зафиксирована у 5 пациентов (11,6%). Общая частота объективных ответов у пациентов группы ХЛТ составила 88,4%.

Таблица 8. Сравнение частоты объективного ответа опухоли на проводимую терапию после завершения лечения

Ответ	Группа		p
	ХЛТ	ХЭ+ХЛТ	
Полный регресс (ПР)	30 (69,8)	23 (82,1)	0,40
Частичный регресс (ЧР)	8 (18,6)	4 (14,3)	
Стабилизация	5 (11,6)	1 (3,6)	
Всего	43 (100)	28 (100)	

### ***Анализ частоты и степени тяжести осложнений***

Был проведен анализ ранних осложнений ЛТ в зависимости от проведенного лечения (таблица 9).

Таблица 9. Анализ ранних осложнений ЛТ в зависимости от проведенного лечения

Показатели	Категории	Группа		p
		ХЛТ	ХЭ+ХЛТ	
Эпидермит	1 степени	21 (48,8)	22 (78,6)	0,01*
	2 степени	22 (51,2)	6 (21,4)	
Всего		43 (100)	28 (100)	

Продолжение таблицы 9

Показатели	Категории	Группа		p
		ХЛТ	ХЭ+ХЛТ	
Мукозит	1 степени	6 (14,0)	15 (53,6)	<0,01*
	2 степени	22 (51,2)	10 (35,7)	
	3 степени	12 (27,9)	3 (10,7)	
	4 степени	3 (7,0)	0 (0,0)	
Всего		43 (100)	28 (100)	
Установка зонда для питания	Не требовалась	27 (62,8)	24 (85,7)	0,04*
	Требовалась	16 (37,2)	4 (14,3)	
Всего		43 (100)	28 (100)	

При анализе ранних осложнений в зависимости от проведенного лечения, были выявлены существенные различия в частоте возникновения и тяжести таких осложнений как мукозит, эпидермит ( $p=0,01$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Также была проанализирована частота установки назогастрального зонда у данной когорты пациентов ( $p=0,04$ ) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона).

Развитие эпидермита 2 степени в группе ХЭ+ХЛТ встречалось реже в 3,841 раза, по сравнению с группой ХЛТ, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=0,260; 95% ДИ: 0,088-0,769). Назогастральный зонд в группе ХЭ+ХЛТ устанавливали реже в 3,556 раза, по сравнению с группой ХЛТ, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=0,281; 95% ДИ: 0,083-0,958).

Также был проведен анализ поздних осложнений ЛТ в зависимости от проведенного лечения, результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10. Анализ поздних осложнений ЛТ в зависимости от проведенного лечения

Показатели	Категории	Группа		p
		ХЛТ	ХЭ+ХЛТ	
Повреждение кожи	1 степень	15 (34,9)	21 (75,0)	<0,01*
	2 степень	27 (62,8)	7 (25,0)	
	3 степень	1 (2,3)	0 (0,0)	
Всего		43 (100)	28 (100)	
Повреждения подкожной ткани	1 степень	14 (32,6)	16 (57,1)	0,03*
	2 степень	23 (53,5)	12 (42,9)	
	3 степень	6 (14,0)	0 (0,0)	
Всего		43 (100)	28 (100)	

Продолжение таблицы 10

Показатели	Категории	Группа		p
		ХЛТ	ХЭ+ХЛТ	
Повреждение слизистых	1 степень	3 (7,0)	14 (50,0)	
	2 степень	28 (65,1)	12 (42,9)	
	3 степень	12 (27,9)	2 (7,1)	
Всего		43 (100)	28 (100)	

При анализе поздних осложнений в зависимости от проведенного лечения, были выявлены существенные различия в частоте возникновения и тяжести таких осложнений как повреждение кожи, повреждение подкожной клетчатки, повреждение слизистых, были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ,  $p = 0,03$ ,  $p < 0,01$  соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона).

Среди поздних осложнений оценивались повреждения кожи, подкожно-жировой клетчатки и слизистых. Повреждения кожи 1 степени в группе ХЭ+ХЛТ встречались у 75% пациентов, 2 степень у 25% пациентов, в группе ХЛТ 34,9%, 62,8% соответственно, а также у одного пациента (2,3%) отмечались повреждения 3 степени ( $p < 0,01$ ). Повреждения подкожной ткани 1 степени в группе ХЭ+ХЛТ отмечались у 57,1% пациентов, 2 степень у 42,9%, в группе ХЛТ 32,6%, 53,5%, 3 степень у 14% пациентов ( $p = 0,03$ ). Повреждения слизистых 1 степени отмечались у 50% группы ХЭ+ХЛТ, 2 степени у 42,9%, 3 степени у 7,1% пациентов, в группе ХЛТ 7%, 65,1% и 27,9% соответственно ( $p < 0,01$ ).

При анализе субъективных ощущений пациентов из группы ХЭ+ХЛТ, оказывающих влияние на качество жизни, показал следующее: через 7 дней после проведения химиоэмболизации сосудов опухоли статистически значимо различались следующие показатели – пациенты отмечали снижение выраженности болевого синдрома (полное исчезновение болевого синдрома или переход его в боль, не требующую приема анальгетиков) (таблица 11). Это важный эффект от проведенной суперселективной химиоэмболизации, который позволяет провести основное лечение без вынужденных перерывов, связанных с усталостью пациента – снижение болевого синдрома улучшает качество жизни данной тяжелой категории пациентов с назофарингеальной опухолью.

Таблица 11. Анализ наличия болевого синдрома

Показатели	Категории	Группа
		ХЭ+ХЛТ
Боль до ХЭ	Есть болевой синдром	26 (92,9)
	Нет болевого синдрома	2 (7,1)
	Боль, не требующая приема анальгетиков	0 (0)

Продолжение таблицы 11

Показатели	Категории	Группа
		ХЭ+ХЛТ
Боль после ХЭ	Есть болевой синдром	0 (0)
	Боль, не требующая приема анальгетиков	12 (42,9)
	Нет болевого синдрома	16 (57,1)

### Алгоритм ведения пациентов

#### с местно-распространенными опухолями носоглотки

По результатам исследования предложен алгоритм лечения местно-распространенных злокачественных опухолей носоглотки (рисунок 2).

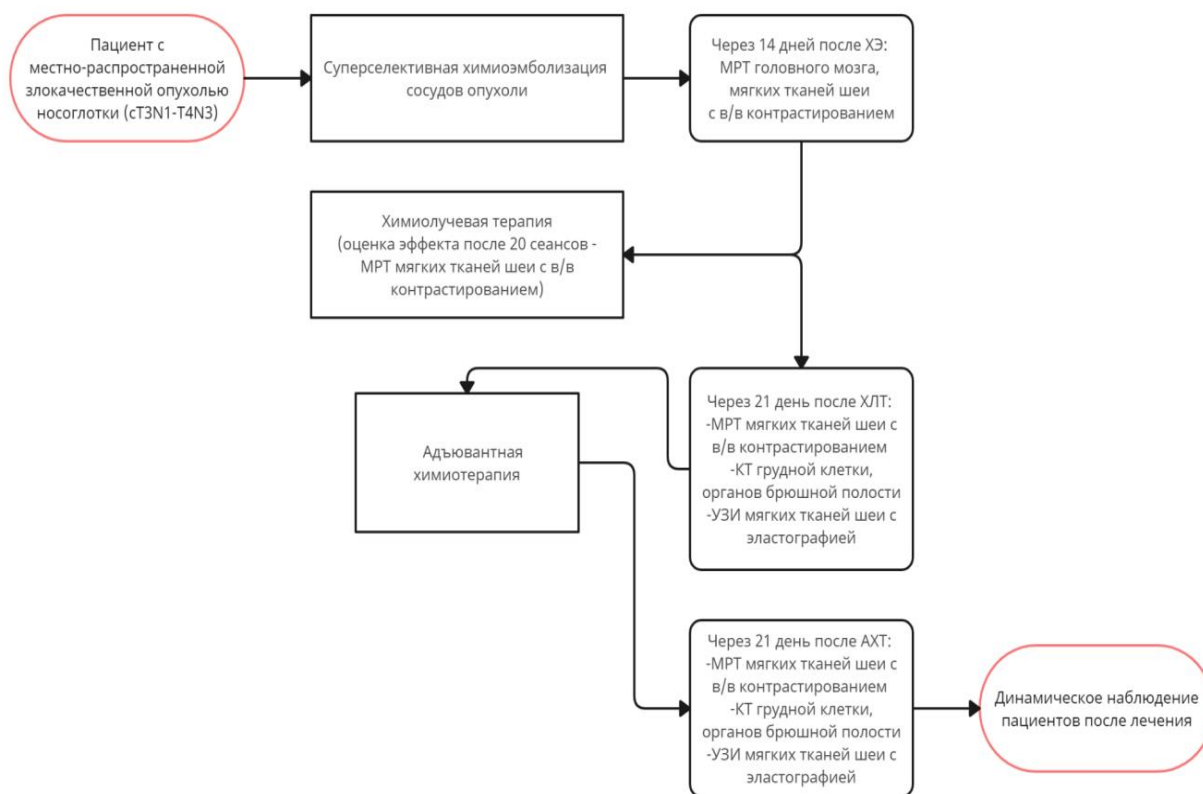


Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов с местно-распространенной опухолью носоглотки

Первым этапом после выявления местно-распространенной злокачественной опухоли носоглотки пациенту выполняется суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли в условиях рентгенэндоваскулярной операционной под контролем КТ при помощи микросфер, наполненных препаратом Доксорубицин.

Через 14 дней после проведенной химиоэмболизации пациенту выполняется МРТ головного мозга и мягких тканей шеи с в/в контрастированием, после чего на 21 сутки после

проведенной химиоэмболизации пациент поступает для проведения второго этапа – химиолучевой терапии. Курс дистанционной конформной лучевой терапии в суммарной дозе 66-70 Гр и разовой дозе 2 Гр с проведением сеансов лучевой терапии по схеме 5 сеансов в неделю с одновременным проведением двух циклов полихимиотерапии продолжительностью 4 суток и интервалом между курсами 21 сутки с использованием препаратов цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>. За курс химиолучевой терапии проводится два цикла химиотерапии. На 20 сеансе лучевой терапии пациенту проводится МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием для оценки проводимого лечения.

Через 21 день после завершения химиолучевой терапии производится оценка проведенного лечения при помощи МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием (КТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием при наличии противопоказаний к выполнению МРТ), КТ грудной клетки, органов брюшной полости с в/в контрастированием, УЗИ мягких тканей шеи с эластографией, после чего пациент поступает для проведения третьего этапа терапии – адъювантной химиотерапии. АХТ проводится по схеме «Цисплатин+5-Фторурацил». Пациенты получали Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в виде 2 часовой инфузии в дни 1, 22 и 5-Фторурацил в виде 96 часовой инфузии в дни 1-4, 22-26. Чтобы предотвратить нефротоксичность цисплатина, мы применяли 5-дневную гидратацию во время приема цисплатина (на 0-4-й дни), противорвотные препараты, такие как антагонисты серотониновых (5-НТ<sub>3</sub>) рецепторов (ондансетрон 8 мг) и дексаметазон (10 мг внутривенно) плюс метоклопрамид (10 мг внутримышечно), использовались для предотвращения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией (1-4 и 22-26 дни).

Через 21 день после завершения АХТ проводится оценка объективного ответа: физикальный осмотр, МРТ или КТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием (КТ была показана только пациентам с противопоказаниями к МРТ), КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием, УЗИ мягких тканей шеи с эластографией.

На алгоритм получен патент на изобретение № 2762238 от 17.02.2021 г.: «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей носоглотки», бюллетень № 35 от 16.12.2021 г.

### **Заключение**

Основной целью лечения опухолей носоглотки является улучшение выживаемости и снижение токсичности, вызванной лечением. Выбор схемы лечения основывается на многих факторах, в том числе, на желании пациента. При анализе результатов обнаружено улучшение однолетней безрецидивной и общей выживаемости после проведения первым этапом суперселективной химиоэмболизации. По результатам анализа можно сделать вывод, что пациенты, из группы ХЛТ, имели более высокую частоту развития эпидермита и мукозита, а также более высокую частоту потребности в установке назогастрального зонда и перерывах в проведении химиолучевой терапии. При оценке поздних осложнений, пациенты из группы ХЛТ имели более высокую частоту повреждения кожи, подкожно-жировой клетчатки и слизистых. Эти результаты могут быть использованы для оптимизации лечения и улучшения качества жизни пациентов. Предложенный в исследовании алгоритм лечения позволяет провести лечение в полном объеме пациентам с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки. Наше исследование дает представление о влиянии суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли у пациентов с местно-

распространенными опухолями носоглотки и открывает новые возможности при выборе лечения.

## **ВЫВОДЫ**

1. Предложенный алгоритм комбинированного лечения местно-распространенных опухолей носоглотки, включающий СХЭ первым этапом перед проведением ХЛТ и последующей АХТ увеличивает показатели однолетней БРВ и ОВ (76,5% против 88,7%  $p < 0,01$ ) и (83,7% против 96,3%  $p = 0,03$ ) соответственно. Мужской пол был статистически значимо связан с худшей ОВ и БРВ в обеих группах.

2. Предложенный алгоритм лечения не оказывает статистически значимого влияния на частоту объективного ответа после проведенного лечения: общая частота объективных ответов в группе ХЭ+ХЛТ составила 96,4% против 88,4% в группе ХЛТ ( $p = 0,40$ ).

3. Проведенный анализ ранних и поздних осложнений показал статистически значимую взаимосвязь тяжести ранних и поздних постлучевых осложнений, и проведенного лечения. В группе ХЭ+ХЛТ тяжесть таких ранних осложнений как мукозит и эпидермит была статистически ниже, чем в группе ХЛТ (ОШ=0,260; 95% ДИ: 0,088-0,769) ( $p = 0,01$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Вероятность установки назогастрального зонда в группе ХЭ+ХЛТ была в 3,556 раза ниже, чем в группе ХЛТ (ОШ =0,281; 95% ДИ: 0,083-0,958) ( $p = 0,04$ ).

4. Предложенный в исследовании запатентованный (патент на изобретение № 2762238 от 17.02.2021 г., бюл. № 35: «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей носоглотки») алгоритм позволяет провести лечение у пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Целесообразно применение разработанного алгоритма с целью снижения вероятности развития кровотечения из опухоли, улучшения БРВ и ОВ, снижения тяжести ранних постлучевых осложнений и выраженности болевого синдрома у пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки выполнение суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли с последующей химиолучевой терапией.

2. После выполнения суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли пациентам показано наблюдение в условиях нейрореанимации в течение первых суток после операции.

3. Результаты этого исследования могут быть применимы в специализированных центрах, имеющих в составе отделение рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, и отделение нейрореанимации.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Необходима дальнейшая разработка темы и предложенного алгоритма для исследования ОВ и БРВ, частоты объективного ответа на большей выборке пациентов. Также необходимо изучить влияние суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли



на объем первичной опухоли. Стоит отметить возможность применения предложенного алгоритма при опухолях головы и шеи других локализаций, что также требует исследования. Перспективными могут стать многоцентровые исследования для более всестороннего изучения проблемы.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХТ	– адъювантная химиотерапия
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
Гр	– Грей
ДИ	– доверительный интервал
ДКЧ	– деструкция костей черепа
ЗНО	– злокачественное новообразование
ИХТ	– индукционная химиотерапия
КТ	– компьютерная томография
ЛУ	– лимфатический узел
МН	– мягкое небо
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МТС	– метастаз
ОВ	– общая выживаемость
ПХТ	– полихимиотерапия
РОД	– разовая очаговая доза
СОД	– суммарная очаговая доза
СХЭ	– суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ХЭ	– химиоэмболизация
AJCC	– American Joint Committee on Cancer
DEB	– Drug-Eluting Beads
EBV	– Epstein- Barr Virus
GTV-P	– Gross Tumor Volume Primary
HR	– Hazard Ratio
RTOG	– Radiation Therapy Oncology Group

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Частота ответа после химиоэмболизации с последующей лучевой терапией у пациентов с местно-распространенным раком носоглотки (тезисы) / Митрофанов А.С., Раджабова З.А., Котов М.А., Раджабов С.Д., Гиршович М.М., Пономарева О.И. // Голова и шея. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 83-84.
2. Частота ответа после химиоэмболизации с последующей лучевой терапией у пациентов с местно-распространенной карциномой носоглотки (тезисы) / Митрофанов А.С., Раджабова З.А., Котов М.А., Раджабов С.Д., Гиршович М.М., Пономарева О.И., Ткаченко Е.В. // Евразийский онкологический журнал. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 612-613.
3. Mitrofanov A. P-54. Response rate after chemoembolization with followed radiationtherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma / Mitrofanov A., Radzhabova Z., Kotov M., Radzhabov S., Girshovich M., Ponomareva O. // Oral Oncology. – 2021. – Vol.118(S). – P. 8.
4. Эффективность метода суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли как этапа в комбинированном лечении рака носоглотки (тезисы) / Митрофанов А.С., Раджабова З.А., Котов М.А., Раджабов С.Д., Гиршович М.М., Пономарева О.И. // Тезисы. VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2021». – СПб: АНМО «Вопросы онкологии», 2021. – С. 144-145.
5. Современный подход к диагностике и лечению местно-распространенных злокачественных новообразований головы и шеи / Раджабов С.Д., Иванов А.А., Воронов В.Г., Раджабова З.А., Митрофанов А.С. // Эндоваскулярная хирургия. – 2021. – Т.8, №4. – С. 332-338. – DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-4-332-33.
6. Результаты лечения пациентов с раком носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли / Митрофанов А.С., Раджабова З.А., Котов М.А., Раджабова М.А. // Медицинский алфавит, Серия «Диагностика и онкотерапия». – 2022. – Т.4, №31. – С. 35-39. – DOI: 10.33667/2078-5631-2022-31-35-39.
7. Результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли / Митрофанов А.С., Раджабова З.А., Котов М.А., Раджабов С.Д., Гиршович М.М., Пономарева О.И., Костромина Е.В., Клименко В.В. // Вопросы онкологии. – 2023. – Т.69, №3. – С. 487-496. – DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-487-496.

### Патенты на изобретение

1. Патент № 2762238 Российская Федерация, МПК А61В; А61N; А61К; А61К; А61Р. Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных новообразований носоглотки [текст] / Раджабова З.А-Г., Раджабов С.Д., Котов М.А., Митрофанов А.С., Гиршович М.М., Пономарева О.И., Клименко В.В., Костромина Е.В.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – № 2021104122; заявл. 17.02.202; опублик. 16.12.2021, Бюл. №35. – 12 с.