

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
имени Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИТРОФАНОВ
Александр Сергеевич

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Общая характеристика заболевания.....	16
1.2 Стадирование рака носоглотки.....	17
1.3 Местно-распространенные опухоли носоглотки.....	19
1.4 Химиотерапия.....	20
1.5 Химиолучевая терапия.....	21
1.6 Хирургическое лечение	22
1.7 Осложнения лечения	22
1.8 Регионарная химиотерапия.....	26
1.9 Химиоэмболизация сосудов опухоли	28
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Отбор пациентов в исследование	33
2.2 Методы исследования	40
2.3 Методы лечения	41
2.3.1 Суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли	42
2.3.2 Химиолучевая терапия	44
2.3.3 Адьювантная химиотерапия	46
2.3.4 Сопутствующая терапия ранних осложнений	47
2.4 Наблюдение	48
2.5 Статистическая обработка результатов	48
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
3.1 Оценка безрецидивной выживаемости	51
3.1.1 Оценка факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость в группе химиоэмболизации + химиолучевой терапии.....	53

3.1.2 Оценка факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость в группе химиолучевой терапии.....	54
3.2 Оценка общей выживаемости в группах химиоэмболизации + химиолучевой терапии и химиолучевой терапии.....	56
3.2.1 Оценка факторов, влияющих на общую выживаемость в группе химиоэмболизации + химиолучевой терапии.....	59
3.2.2 Оценка факторов, влияющих на общую выживаемость в группе химиолучевой терапии.....	60
3.3 Анализ частоты объективного ответа	62
3.4 Анализ частоты и степени тяжести осложнений.....	64
3.5 Алгоритм ведения пациентов с местно-распространенными опухольями носоглотки	72
 Глава 4 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ НОСОГЛОТКИ cT3N2M0	
74	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	103
Приложение А (справочное). Патент на изобретение № 2762238	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно данным эпидемиологических исследований, первичная заболеваемость раком носоглотки в мире составляет 129 079 случаев, летальность от рака носоглотки – 72 987 человек [64, 72].

К сожалению, около 70% пациентов обращается уже с местно-распространенными процессами, с выраженными клиническими проявлениями (диплопия, экзофтальм, потеря чувствительности, невралгические боли, нарушение глотания), связанными с поражением черепных нервов [41].

В настоящее время лечение местно-распространенных злокачественных новообразований носоглотки осуществляется с использованием комбинированного подхода, включающего химиолучевое лечение, с последующей адъювантной химиотерапией. Золотым стандартом в лечении распространенных опухолей носоглотки остаётся сочетанная химиолучевая терапия, чья эффективность была доказана в межгрупповом исследовании «Химиорадитерапия по сравнению с радиотерапией у пациентов с местно-распространенным раком носоглотки 0099». В данном исследовании сравнивалось две группы пациентов. Обе группы получали радиотерапию фракциями по 1,8-2,0 Гр/день в течении 5 дней с перерывом в 2 дня в количестве 35-39 фракций до суммарной дозы равной 70 Гр. Однако, основная группа, в отличии от контрольной, дополнительно получала химиотерапию цисплатином 100 мг/м² 1, 22 и 43 дни совместно с лучевой терапией, а затем еще три курса химиотерапии в адъювантном режиме: 80 мг/м² цисплатина в 1 день в сочетании с 5-Фторурацилом 1 000 мг/м²/день в 1-4 дни с перерывом в 28 дней от начала введения. Общая и безрецидивная трёхлетняя выживаемости в контрольной группе составили 47% и 24% соответственно. Применение же сочетанного химиолучевого лечения в основной группе увеличило общую трёхлетнюю выживаемость до 78% (p <0,005), а безрецидивную до 69% (p <0,001) [30].

Следует отметить ещё одно мультицентровое исследование проведенное M. Tam et al., результаты которого были опубликованы в 2018 г. В этом ретроспективном исследовании анализировались данные пациентов с распространенным раком носоглотки T3-T4N2 и T1-T4N3, которые в качестве лечения получали сочетанную химиолучевую терапию, но часть из них получила химиотерапию в неoadьювантном режиме. Всего для исследования был отобран 1 731 пациент, получавшие лечение с 2004 по 2014 г. 504 (29%) из них получали неoadьювантную химиотерапию. В итоге, при анализе результатов был проведён log-rank тест, который не показал значимых различий в трехлетней общей выживаемости: 66% в группе с неoadьювантной химиотерапией против 70% в группе с конкурентной химиолучевой терапией ($p=0,29$). При многофакторном анализе не обнаружено статистически значимых различий в выживаемости связанных с неoadьювантной химиотерапией ([HR]: 1,05, 95% доверительный интервал [CI]: 0,89-1,25, $p=0,54$) [86].

В проспективном исследовании R.L. Hong et al. опубликованном в *Annals of Oncology* в 2018 году было проведено сравнение безрецидивной выживаемости двух групп пациентов с распространенным раком носоглотки. В основной группе в отличие от контрольной было проведено 3 цикла неoadьювантной полихимиотерапии комбинацией препаратов, включающих: митомицин 8 мг/м^2 + эпирубицин 60 мг/м^2 + цисплатин 60 мг/м^2 в Д1, 5-Фторурацил 450 мг/м^2 + лейковорин 30 мг/м^2 в Д8. Обе группы получали радиотерапию фракциями по 1,8-2,0 Гр/день в течении 5 дней с перерывом в 2 дня в количестве 35-39 фракций до суммарной дозы равной 70 Гр. в сочетании с химиотерапией цисплатином в дозе 30 мг/м^2 еженедельно. После периода наблюдения медиана которого была 72,0 месяца, в основной группе пациентов показатель безрецидивной выживаемости был значительно выше, чем в контрольной (5-летняя выживаемость 61% по сравнению с 50% соответственно, HR 0,739, 95% доверительный интервал – 0,565-0,965, $p = 0,0264$) [60].

По мнению авторов [61, 82, 12], хирургическое лечение при местно-распространенных злокачественных опухолях носоглотки требует удаления

опухоли в пределах здоровых тканей, для достижения отрицательного края резекции, подтвержденного патоморфологически. При этом хирургические операции, выполненные открытым доступом, являются травмирующими, и обладают неудовлетворительными функциональными и косметическими результатами [61, 113], а использование эндоскопических и роботических хирургических методик не позволяет удалять опухоли большого размера [82], а также требуют специального оборудования, и не подходят для местнораспространенных опухолей. В связи с этим, в настоящее время хирургическое лечение применяется в основном при лечении местных рецидивов заболевания после проведенной химиолучевой терапии, либо при выполнении лимфодиссекции [113, 122].

Однако, при местном рецидиве рака носоглотки возможно использование лучевой терапии повторно. В мультицентровом исследовании, результаты которого были опубликованы в марте 2018 года в *Journal of Clinical Oncology*, были включены 558 пациентов, у которых был морфологически подтвержден местный рецидив опухоли носоглотки после лучевой терапии, либо сочетанной химиолучевой терапии. В качестве лечения рецидива опухоли эти пациенты получили повторную лучевую терапию: 60-70 Гр за 27-35 фракций (основная группа), 60-70 Гр за 30-35 фракций (группа контроля, National Cancer Centre Singapore), 36-70 Гр за 6-34 фракции (группа контроля, Sun Yat-Sen University Cancer Center). Задачей исследования было определение прогностического индекса (ПИ) для персонализации рекомендаций по проведению повторной лучевой терапии у пациентов с местными рецидивами рака носоглотки. При многофакторном анализе оказалось, что на увеличение смертности влияют три показателя: объём рецидивной опухоли, при его увеличении на 1,01/mL растёт вероятность возникновения токсичности 5 степени [$p > 0,001$]; возраст возникновения рецидива увеличение на 1,02/год [$p = 0,008$]; перенесённая при первичном облучении токсичность ≥ 3 степени увеличивает риск на 1,90 [$p = 0,001$]. Итогом данного исследования стала стратификация пациентов на две группы: высокого и низкого риска [102]. Также был создан онлайн калькулятор для оценки

степени риска при повторной лучевой терапии у пациентов с рецидивным раком носоглотки [97].

Одной из современных методик малоинвазивной терапии злокачественных опухолей является химиоэмболизация сосудов опухоли. Она характеризуется малой травматичностью, возможностью создания высокой концентрации химиопрепарата внутри опухоли при минимальном общем токсическом эффекте, а также ишемизацией новообразования [2, 8].

В исследовании S. Rohde et al. опубликованном в 2006 г., было описано две группы пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и орофарингеальной области: основная и контрольная. Обе группы получали цисплатин в дозе 150 мг/м² в неoadьювантном режиме, но в основной группе введение цисплатина выполнялось при помощи химиоэмболизации, а в контрольной группе проводилась стандартная внутривенная инфузия. Было обнаружено, что концентрация цисплатина в опухоли при химиоэмболизации значительно выше (180 мкм), чем при инфузии (37 мкм), согласно определению концентрации (непосредственно в опухоли и в плазме крови). Частота ответа первичной опухоли составила 73% против 43% соответственно ($p < 0,001$) [73].

Химиоэмболизация опухолей головы и шеи была также описана в исследовании A.F. Kovács опубликованном в 2005 г., где сравнивались две группы пациентов: у 30 пациентов основной группы была проведена химиоэмболизация сосудов опухоли цисплатином, группа контроля составляла также 30 пациентов, которым была проведена химиотерапию препаратами платины. После одной процедуры химиоэмболизации у 1 группы отмечалась ремиссия у 73% пациентов (18,5% продемонстрировали ремиссию, подтвержденную морфологически), во второй группе после 1 цикла у 46,7% пациентов [78].

Ранее суперселективная химиоэмболизация опухолей носоглотки была описана в статье коллектива авторов опубликованной в Сибирском онкологическом журнале в 2016 году. В ней описывался ретроспективный анализ результатов лечения 33 пациентов с морфологически верифицированными местно-распространенными новообразованиями носоглотки (30 с плоскоклеточным раком,

3 с меланомой носоглотки), которым первым этапом комбинированного лечения на базе РНХИ им. проф. А.Л. Поленова была выполнена СХЭ при помощи Гепасфер заполненных доксорубицином. Для продолжения лечения пациенты поступали в НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова, где выполнялась сочетанная химиолучевая терапия: ДЛТ до радикальной дозы 60-66 Гр, 6 циклов полихимиотерапии, при этом 2 цикла ПХТ проводились совместно с ДЛТ. Полный регресс был описан у 24 (80%) пациентов, частичный регресс у 6 (20%) пациентов, 3 пациента с плоскоклеточным раком носоглотки умерли спустя два года после лечения и 1 пациент с меланомой носоглотки через 6 мес. [6].

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. Безрецидивная выживаемость 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 местно-распространенной 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 местно-распространенными 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 местно-распространенной 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).

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.

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).

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.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика заболевания

По данным мировой литературы, каждый год регистрируется более 890 000 новых случаев заболевания плоскоклеточным раком головы и шеи и 507 000 летальных исходов, вызванных опухолями головы и шеи [3, 4, 66]. По данным международного агентства по исследованию рака (IARC) в 2020 г. в Российской Федерации выявлено 28 869 новых случаев заболевания опухолями головы и шеи, а количество летальных исходов – 14 406 [64].

По данным IARC ежегодно в мире регистрируется 133 000 новых случаев злокачественных опухолей носоглотки и 80 000 ассоциированных с ними летальных исходов [65]. Рак носоглотки встречается в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин [26, 24]. Такая разница в заболеваемости между мужчинами и женщинами может быть в различии стиля жизни и привычек (например, табакокурение) [85]. Заболеваемость раком носоглотки увеличивается с возрастом и достигает пика в возрасте от 50 до 59 лет, затем постепенно снижается [29, 125].

По данным SEER (Surveillance epidemiology and end results) общая пятилетняя выживаемость пациентов за 2020 год составляет 85% для I-II стадии, 71% для III стадии и 49% для IV стадии болезни [114]. Показатели общей пятилетней выживаемости пациентов с карциномой носоглотки не превышают 61% в большинстве стран мира.

Географическое распространение опухоли, частые случаи в КНР (47,7% всех случаев в мире в 2018 г.), позволили сосредоточить усилия исследователей в отдельно взятых регионах [60]. Помимо генетики хозяина, инфекция вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), возможно, является наиболее частой причиной развития рака носоглотки. Благодаря эпидемиологическим исследованиям выявлены другие потенциальные факторы риска: семейный анамнез карциномы носоглотки,

активное и пассивное курение табака, употребление консервированных продукты питания, алкоголь, а также гигиена полости рта [14, 21, 33, 89, 111].

По данным Всемирной организации здравоохранения, выделяют три патологических подтипа рака носоглотки: плоскоклеточный ороговевающий, плоскоклеточный неороговевающий и базалоидный плоскоклеточный. Неороговевающий рак носоглотки можно разделить на дифференцированные и недифференцированные опухоли [11]. Ороговевающий подтип составляет менее 20% случаев во всем мире и является относительно редким в эндемичных районах, таких как южный Китай; неороговевающий подтип составляет большинство случаев в эндемичных районах (>95%) и преимущественно связаны с ВЭБ [10, 69, 79].

По данным мировой статистики, 90% взрослых людей в мире поражены ВЭБ [38]. Давно известно, что более опасные штаммы ВЭБ преобладают в регионах с высокой заболеваемостью раком носоглотки [50], что говорит о том, что вариабельность штамма ВЭБ способствует эндемическому характеру рака носоглотки. Более того, исследование Lin et al. в котором оценивалось, количество ДНК ВЭБ в плазме, определенное количественно с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявило корреляцию с ответом на лечение, риском рецидива, и общей выживаемостью пациентов с карциномой носоглотки. Это важное исследование показало, что концентрация ДНК ВЭБ в плазме может использоваться в качестве маркера прогностической информации, мониторинга ответа на терапию и прогнозирования клинического рецидива у пациентов с опухолями носоглотки [103, 108].

1.2 Стадирование рака носоглотки

Стадирование рака носоглотки осуществляется по общепринятой классификации TNM 8 пересмотра Американского объединенного комитета по

раку принятого в 2017 году [20]. Хотя количество выявляемых копий ВЭБ-ДНК в плазме или сыворотке до лечения показало во многих исследованиях, что оно является прогностическим фактором и отражает опухолевую нагрузку [40, 95, 99, 101, 105], оно не было включено в 8-ю редакцию классификации TNM. Возникают проблемы как из осуществимости метода, так и из практичности. Проблемы включают отсутствие стандартизации и согласованности методов тестирования между лабораториями, доступность метода в разных регионах вызывает вопросы, также значительная часть (20%) пациентов не имеет обнаруживаемых вирусных копии [101], что делает невозможным включение его в классификацию, предназначенную для опухолей в целом. Общий объем опухоли (GTV) [41, 100] – еще один фактор, предложенный ранее по данным нескольких исследований, как прогностический фактор, но не включенный в cTNM для опухолей носоглотки в 8-м издании. Связано это с тем, что недостаточно данных исследований на больших выборках пациентов, в связи с чем трудно оценить его диагностическую значимость.

Магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и ПЭТ/КТ всего тела с ¹⁸F-ФДГ в настоящее время являются наиболее часто используемыми методами визуализации для определения стадии опухоли носоглотки и разметки перед лучевой терапией. МРТ мягких тканей шеи с высоким разрешением лучше использовать для оценки распространения первичной опухоли и оценки метастазов в ретрофарингеальных лимфатических узлах, чем КТ, в то время как оба этих метода имеют одинаковую точность в обнаружении метастатического поражения шейных лимфатических узлов [16, 124]. ПЭТ/КТ всего тела лучше использовать для диагностики отдаленных метастазов, по сравнению со стандартными методами визуализации (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, сцинтиграфия скелета). Также метод ПЭТ/КТ более чувствительный и точный для обнаружения мелких метастазов в лимфатических узлах шеи и остаточные или рецидивирующие опухоли [37, 48, 87, 98]. Следовательно, МРТ и ПЭТ/КТ могут быть предпочтительными методами при стадировании пациентов с высоким риском отдаленных метастазов. В последнее время стал клинически применяться метод

одновременного проведения ПЭТ/МРТ всего тела и показал большую точность в стадировании рака носоглотки, чем отдельно выполненные МРТ и ПЭТ/КТ [124]. Поскольку ПЭТ/КТ также обеспечивает визуализацию параметров метаболизма, он может предположить биологию опухоли и прогнозировать результаты лечения. Метаболические индексы ПЭТ/КТ, выполненных до и во время лучевой терапии являются полезными прогностическими факторами для выявления пациентов с высоким риском регионарного или отдаленного метастазирования [103]. При объединении полученных из ПЭТ/КТ параметров метаболизма и данных о количестве копий ДНК ВЭБ в плазме крови стратифицирует пациентов с опухолями носоглотки в разные подгруппы риска лучше, чем обычная система TNM [130]. Новые методы радиомики направлены на преобразование медицинских сканов в осязаемые, количественные функции для помощи в принятии решений в онкологии, экономично и неинвазивно [63]. Предложена многопараметрическая номограмма радиомики на основе МРТ для лучшего прогнозирования при распространенных опухолях носоглотки [84].

1.3 Местно-распространенные опухоли носоглотки

К местно-распространенным относятся опухоли носоглотки III-IVa-b стадии (T3-4, N0-3, M0 согласно TNM). В настоящее время лечение местно-распространенных злокачественных новообразований носоглотки осуществляется с использованием комбинированного подхода, включающего вводные циклы химиотерапии, химиолучевое лечение (ХЛТ), с последующей адъювантной химиотерапией (АХТ).

1.4 Химиотерапия

Основной причиной провала в лечении и смерти пациентов с опухолями носоглотки остается склонность к развитию отдаленных метастазов. Следовательно, необходимо более интенсивное системное лечение у пациентов III-IV стадии. Согласно исследованиям, адъювантную химиотерапию удаётся завершить лишь у 60% пациентов, 50% пациентам требуется редукция дозы [39]. На этом фоне выигрышной стратегией выглядит применение индукционной химиотерапии (ИХТ) в полных дозах. Европейское общества медицинской онкологии рекомендует применение различных режимов индукционной терапии у пациентов с местно-распространенными процессами.

Недавно было завершено исследование III фазы в котором сравнивали ИХТ с цисплатином и гемцитабином с последующим ХЛТ по сравнению с ХЛТ у пациентов с III/IVB стадией (согласно 7-му изданию AJCC) рака носоглотки. Результаты показали преимущество в пользу ИХТ в безрецидивной выживаемости (БРВ) – 85,3% по сравнению с 76,5% (95% доверительный интервал [ДИ], 0,34-0,77; $p=0,001$), общей выживаемости (ОВ) – 94,6% по сравнению с 90,3% (95% ДИ, 0,24-0,77) и отдаленной БРВ, с более высокой острой, но не поздней токсичностью [62]. Важно, что 96,7% пациентов, рандомизированных в группу ИХТ, получили 3 курса цисплатина/гемцитабина и 92% получили не менее 2 циклов цисплатина 100 мг/м² одновременно с ЛТ. Стоит отметить что в это исследование не были включены пациенты cT3-4 N0.

Отдаленные результаты рандомизированного исследования ИХТ с цисплатином и 5-фторурацил (5-ФУ) с последующей ХЛТ по сравнению с ХЛТ только подтвердили пользу ИХТ для повышения результатов выживаемости и показали сопоставимую позднюю токсичность [71]. Более того, мета анализ Сети Индивидуальных Данных Пациента показал, что ИХТ с таксанами с последующей ХЛТ оценивается как лучшее лечение с точки зрения ОВ по сравнению с одной современной ХЛТ или с АХТ [81]. Долгосрочные результаты от многоцентрового

рандомизированного исследования показало, что изменение тактики от ХЛТ+АХТ к ИХТ+ХЛТ позволяет достичь значительного увеличения БРВ и незначительные увеличение в ОВ без негативного влияния на позднюю токсичность [88].

1.5 Химиолучевая терапия

Золотым стандартом в лечении распространенных опухолей носоглотки остаётся сочетанная химиолучевая терапия, чья эффективность была доказана в межгрупповом исследовании «Химиорадиотерапия по сравнению с радиотерапией у пациентов с местно-распространенным раком носоглотки 0099». В данном исследовании сравнивалось две группы пациентов. Обе группы получали радиотерапию фракциями по 1,8-2,0 Гр/день в течении 5 дней с перерывом в 2 дня в количестве 35-39 фракций до суммарной дозы равной 70 Гр. Однако, основная группа, в отличии от контрольной, дополнительно получала химиотерапию цисплатином 100 мг/м² 1, 22 и 43 дни совместно с лучевой терапией, а затем еще три курса химиотерапии в адьювантном режиме: 80 мг/м² цисплатина в 1 день в сочетании с 5-Фторурацилом 1 000 мг/м²/день в 1-4 дни с перерывом в 28 дней от начала введения. Общая и безрецидивная трёхлетняя выживаемости в контрольной группе составили 47% и 24% соответственно. Применение же сочетанного химиолучевого лечения в основной группе увеличило общую трёхлетнюю выживаемость до 78% (p<0,005), а безрецидивную до 69% (p<0,001) [26].

В более свежих исследованиях режимы ХЛТ варьируются от исследования к исследованию: цисплатин обычно является препаратом выбора, различается лишь дозирование – 40 мг/м² один раз в неделю или 80-100 мг/м² каждые 3 недели. Тем не менее, различия в радиочувствительности и профилях токсичности между различными схемами дозирования могут пренебрегать важностью интенсификации дозы, где кумулятивная концентрация цисплатина 200 мг/м² может быть границей оптимальной эффективности без ИХТ [34, 45, 91] и 160 мг/м²

цисплатина с предшествующей ИХТ [90]. Альтернативой цисплатину могут выступать: 5-ФУ+ тегафур, оксалиплатин и недаплатин [43, 44, 57]. Однако способ подведения дозы и режим лучевой терапии остаётся неизменным.

1.6 Хирургическое лечение

По мнению авторов [24, 82, 93], хирургическое лечение при местнораспространенных злокачественных опухолях носоглотки требует удаления опухоли в пределах здоровых тканей, для достижения отрицательного края резекции, подтвержденного патоморфологически. При этом хирургические операции, выполненные открытым доступом, являются травмирующими, и обладают неудовлетворительными функциональными и косметическими результатами [24, 113], а использование эндоскопических и роботических хирургических методик не позволяет удалять опухоли большого размера [82], а также требуют специального оборудования, и не подходят для местнораспространенных опухолей. В связи с этим, в настоящее время хирургическое лечение применяется в основном при лечении местных рецидивов заболевания после проведенной химиолучевой терапии, либо при выполнении лимфодиссекции [83, 113].

1.7 Осложнения лечения

В настоящее время, самым грозным и частым острым осложнением лечения опухолей носоглотки остаётся кровотечение, встречается оно у 77,8% пациентов [109], летальность составляет по данным разных литературных источников от 37,5% до 100% [28, 49, 52, 94, 112]. Потенциальная летальность вынуждает отказываться от радикального лечения (химиолучевая терапия) в пользу

паллиативной помощи. Каких-либо стандартных протоколов лечения и предупреждения кровотечений во время проведения лучевой терапии не существует. Несколько исследователей сообщали об успешном опыте применения эмболизации или перевязки сосудов опухоли на стороне поражения для остановки кровотечения, однако, эти же авторы сообщают о необходимости избегать подобных методов, так как даже при успешном выполнении процедуры эмболизации, возможен рецидив кровотечения в раннем послеоперационном периоде [23, 31, 55-56, 88, 128].

Другими часто встречающимися ранними осложнениями являются мукозиты, тошнота и рвота, нейтропения. Согласно данным мета-анализа, проведенного Chun Wang et al., и включающего анализ данных 2 801 пациента с опухолями носоглотки, проведение химиолучевой терапии связано с более высоким риском возникновения мукозитов (36,6%), тошноты и рвоты (14,6%), нейтропении (22,8%) [92, 126]. Эти острые осложнения становятся причиной перерыва в лечении, который негативно влияет на исходы.

Тяжелый мукозит обычно вызывает у пациентов затруднение при глотании и локальную боль, что оказывает прямое влияние на лечение с необходимостью снижения дозы, отсрочки или даже прекращения лучевой терапии. Это условие также может способствовать развитию опасных для жизни инфекций, особенно если у пациента нейтропения [9]. За последние годы был выявлен ряд факторов риска токсичности, связанной с лечением, которые можно разделить на специфические для лечения (например, график фракционирования, облучаемый объем нормальной тканей, доза в нормальных тканях) и специфические для пациента (например, возраст, курение и употребление алкоголя, а также предрасполагающие факторы, такие как ксеростомия или инфекция) [7].

К сожалению, помимо ранних осложнений, влияющих на лечение, выделяются отсроченные осложнения, которые влияют на качество жизни после лечения.

Ксеростомия является наиболее распространенной поздней токсичностью при лечении назофарингеальной карциномы. Средняя доза на околушную железу

<10-15 Гр приводит к незначительному изменению слюноотделения, тогда как средние дозы >40 Гр связаны с заметным снижением слюноотделения [18, 68]. RTOG 0022 сообщает о 1-летней частоте ксеростомии 1 и 2 степени 52% и 13,5% соответственно [59]. Средняя индивидуальная доза на околоушной железе, использованная в этом клиническом исследовании, составляла 26 Гр или меньше. Новые исследования показывают, что вклад подчелюстных слюнных желез в слюноотделение имеет решающее значение, даже большее, чем вклад околоушных слюнных желез [46, 118]. Учитывая новые данные, растет интерес к сохранению одной или обеих подчелюстных слюнных желез, что означает снижение средней дозы до 39 Гр или ниже у пациентов, у которых нет клинического поражения лимфоузлов на уровне Ib [42].

Пациенты с опухолями носоглотки предрасположены к повреждению сенсорных структур или ЦНС. Нейросенсорная тугоухость напрямую связана с суммарной дозой, полученной внутренним ухом (улиткой) [101, 116]. Сложность заключается в непосредственной близости от улитки к самой носоглотке, а также к основанию черепа, которое может подвергаться риску субклинического распространения заболевания. Проспективное исследование, включавшее 31 пациента, получившего одностороннюю ЛТ со стандартным фракционированием, показало, что средняя кохлеарная доза должна быть менее 45 Гр [101]. Однако в этом исследовании не учитывалась дополнительная токсичность химиотерапии [110] и склонность к ухудшению слуха, связанную с возрастной потерей слуха.

Такое отсроченное осложнение как радиационно-индуцированная оптическая нейропатия (РИОН) может привести к необратимой потере остроты зрения и/или полей зрения. Обзор QUANTEC предполагает, что максимальная доза облучения <55 Гр на зрительные нервы и хиазму приводит к менее чем 2% заболеваемости РИОН при дозе 1,8-2,0 Гр за фракцию. Дозы облучения >60 Гр, необходимые для радикального лечения рака носоглотки [129], связаны со значительным увеличением риска РИОН до 20% [107]. Первичные опухоли носоглотки, которые примыкают к перекресту зрительных нервов или окружают

его, представляют особенно сложную ситуацию из-за высокого риска двусторонней слепоты; в этих случаях может быть рассмотрена индукционная химиотерапия [96], но, к сожалению, этот подход редко дает удовлетворительные результаты в ситуациях истинного поражения. Независимо от ответа опухоли на индукционную химиотерапию, основные принципы лучевой терапии требуют, чтобы дозы облучения, предназначенные для областей с высоким риском микроскопического поражения, были доставлены во все области распространения заболевания, за вычетом явно неповрежденных структур (например, не затронутых мышц или костей) насколько это возможно [47].

Некроз головного мозга, а именно височной доли является поздним осложнением облучения NPC с вариабельной картиной, которую легко спутать с прогрессией опухоли. Emami et al. первоначально подсчитали, что ограничение одной трети мозга дозой 60 Гр или менее будет связано с 5% риском связанного с лучевой терапией повреждения головного мозга через 5 лет [67]. В нынешнюю эпоху IMRT ограничение больших объемов мозговой ткани максимальной дозой 60 Гр часто достижимо даже в случаях обширного поражения основания черепа или кавернозного синуса. Таким образом, частота некроза височной доли резко снизилась в эпоху IMRT. Более актуальной задачей для онкологов-радиологов является тщательность при оптимизации плана лечения, чтобы избежать «горячих точек» в височной доле. Например, в одном исследовании D 0,5 см³ при дозе 69 Гр связывали с визуализированными на МРТ изменениями, указывающими на повреждение височной доли [123, 131]. Дозы облучения, доставляемые в ствол головного мозга, могут быть значительными при распространенном раке носоглотки со значительным поражением ската. Ствол головного мозга можно облучить до 54 Гр с помощью обычного фракционирования, не опасаясь неврологических последствий, таких как бульбарный паралич [58]. Меньшие объемы (1-10 мл) ствола головного мозга могут выдержать 59 Гр при обычном фракционировании, но риск радиационно-ассоциированного поражения, по-видимому, заметно возрастает при дозах выше 64 Гр [12].

Остеорадионекроз (ОРН), возможно, является наиболее широко известным поздним осложнением ЛТ головы и шеи. После высоких доз облучения пораженные участки костного матрикса становятся гипоксическими, гиповаскулярными и гипоцеллюлярными, что приводит к плохому заживлению после травматических повреждений [76, 82]. Наихудшим сценарием постлучевого удаления зубов или другой неожиданной травмы нижней челюсти является перелом челюсти, который не заживает, что может привести к необходимости мандибулэктомии и реконструкции свободным лоскутом. В исследовании Liao et al. дозы ≥ 70 Гр повышали риск остеорадионекроза [24]. В совместном групповом исследовании NRG-HN001 рекомендуемая максимальная доза на нижнюю челюсть составляла 70 Гр, но небольшое пятно на нижней челюсти или височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС) до 0,03 см³ могло получить до 75 Гр. Это признание реальности того, что может быть трудно устранить горячие точки на нижней челюсти и что иногда приходится идти на компромиссы, чтобы защитить другие, более чувствительные органы. Воздействие облучения на ВНЧС может привести к ограничению открывания рта в результате фиброза и сокращения крыловидных мышц и/или сам сустав после облучения. Риск тризма увеличивается, когда дозы более 60 Гр доставляются в ВНЧС, медиальные крыловидные или жевательные мышцы [106].

1.8 Регионарная химиотерапия

Существует несколько видов регионарной химиотерапии, которые различаются в зависимости от способа введения: аппликационная, инъекционная, внутривполостная, эндолимфатическая и внутриартериальная. При опухолях носоглотки, только два пути создают оптимальные условия для контакта опухоли и химиопрепарата: эндолимфатическая и внутриартериальная.

Достижения в эндоваскулярной хирургии позволили в 1980-х использовать технику суперселективной катетеризации, которая предполагает введение катетера

в ветви магистральных сосудов (при опухолях головы и шеи – ветви наружной сонной артерии), для лечения онкологических пациентов. Одной из первых работ, использующих эту технику, стало исследование Lee et al. проведенное в MD Anderson. В исследовании принимал участие 41 первичный пациент с опухолями головы и шеи. Все пациенты получили кратковременные (1-1,5 ч) инфузии цисплатина в наружную сонную артерию, достигнув частоты немедленного ответа опухоли 29,3% [75]. Затем, используя более совершенную технику суперселективной катетеризации, они пролечили 24 пациента с распространенными опухолями околоносовых пазух. Немедленный ответ опухоли составил 91%. Примечательно, что восемь пациентов избежали калечащих операций в результате лечения [121].

В Японии Imai et al. [120] и Korogi et al. [119] исследовали суперселективную интраартериальную инфузию при опухолях головы и шеи. Микрокатетер устанавливали через бедренную артерию в артерии-мишени, выбранные в зависимости от локализации опухоли. Hirai et al. [119] описали теоретические преимущества своих методов следующим образом: 1 – катетеризация проста и безопасна благодаря усовершенствованию катетеров и ангиографических устройств; 2 – есть возможность точной идентификации питающих сосудов; 3 – даже когда опухоль имеет несколько питающих артерий, все они могут быть легко катетеризованы за один сеанс; 4 – пациенты полностью избавлены от необходимости поддерживающего лечения между сеансами.

Наиболее используемой схемой комбинированного лечения опухолей головы и шеи, включающей внутриартериальное введение цисплатина в дозе 150 мг/м² под прикрытием тиосульфата натрия (болус – 9 гр., затем 12 гр. каждые 12 часов) с одновременным облучением по стандартной программе (РОД =2 Гр., СОД до 70 Гр.), стала RADPLAT, разработанная Robbins [13, 54].

В последствии, внутриартериальная химиотерапия рассматривалась в ряде работ, результаты которых подтвердили ее эффективность [8, 10, 36, 39, 70]. Однако, сдерживающим фактором для развития технологии и внедрения ее в повсеместную врачебную практику, стала сложность технологии введения

препаратов и высокая летальность (около 6%), непосредственно связанная с химиотерапией.

1.9 Химиоэмболизация сосудов опухоли

Метод суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли является техническим приемом, который способствует повышению локальной концентрации химиопрепарата. Он был официально включен Министерством здравоохранения Российской Федерации в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи. Этот метод особенно важен для пациентов с высоким риском кровотечения или уже с состоявшимся кровотечением. Однако, в комбинированном лечении опухолей головы и шеи остаётся редко применяемым. [35].

Эмболизация – это метод, при котором в опухоль вводятся различные агенты, которые блокируют кровоток и вызывают ишемический некроз. Например, если использовать гемостатическую губку, то окклюзия сохраняется на протяжении 2-4 недель, что достаточно для появления ишемического повреждения. После этого периода происходит реканализация артерий, что позволяет проводить следующие этапы лечения (химиотерапия, лучевая терапия). Если же использовать не рассасывающиеся материалы, например, частицы поливинилалкоголя или микросферы, то ишемия сохраняется дольше, что может привести к окклюзии части артерий и затруднить проведение повторных процедур. Эмболизация используется редко в изолированной форме, обычно перед операцией для снижения риска кровотечений [1].

Базовые принципы химиоэмболизации были обсуждены ранее в статьях П.Г. Таразова [8]. Однако, эффективность комбинированного химиолучевого лечения с использованием эмболизации и химиоэмболизации неоднозначна, и остается вопрос о влиянии на эффективность лучевого и химиолучевого лечения.

Тем не менее, было получено фармакокинетическое обоснование этого подхода [7, 51].

Химиоэмболизация (ХЭ) сочетает эффекты внутриартериальной химиотерапии и эмболизации. Учитывая, что современные рекомендации по лечению опухолей носоглотки включают в себя проведение индукционной химиотерапии, проведение химиоэмболизации на первом этапе лечения может помочь достичь выигрыша в выживании. Чаще всего для эмболизации используют микросферы, насыщенные лекарством (DEB). Для этого смешивают химиопрепарат с DEB, которые являются пористыми микросферами из полиэтилена, калиброванными по размеру (от 30-50 до 500-700 мкм) и не рассасывающимися. Затем эти микросферы вводят в питающую сосудистую сеть опухоли как можно более точно. Это увеличивает время действия химиопрепарата с нескольких часов до нескольких дней. Такой метод, благодаря воспроизводимости условий, позволяет привести проведение ХЭ к единому стандарту [6].

Следует отметить, что количество опубликованных работ и размер групп пациентов являются невеликими. Более того, дозы препаратов, применяемых в исследованиях, низкие, что не позволяет полностью оценить частоту побочных эффектов. Результаты, представленные в этих работах, обрывисты и не имеют длительного периода наблюдения. Дать объективную оценку эффективности данного метода при местно-распространенном раке носоглотки почти невозможно [115, 131].

В 2006 году S. Rohde и его коллеги продемонстрировали, что сочетание регионарной химиотерапии и эмболизации сосудов кристаллической суспензией цисплатина повышает противоопухолевую эффективность. Объективный ответ первичной опухоли составил 73%, в то время как при инфузии он был равен 43%. При химиоэмболизации концентрация цисплатина в опухоли была выше (180 мкм), чем при инфузии (37 мкм) [29, 77].

Одним из перспективных направлений применения ХЭ – паллиативное лечение больных опухолями головы и шеи (в том числе носоглотки). Основная

часть исследований, посвященных раку носоглотки и проведенных в регионах Восточной Азии и в западных странах сосредоточились на курабельных пациентах. Очень мало исследований, описывающих лечение у пациентов по тем или иным причинам не подходящих для стандартной терапии. Преимущества системной цитотоксической химиотерапии у инкурабельных пациентов не были доказаны в рандомизированных исследованиях, однако, исторические исследования подтверждают, что рак носоглотки приобретает фатальный характер в течение года без лечения [80]. Ранее сообщалось в основном о ретроспективных или однокрупных исследованиях фазы II [19, 27, 25, 32, 49, 117]. Недавно опубликовано рандомизированное исследование III фазы под авторством Zhang et al., в котором сравнивался классический режим цисплатина с 5-фторурацилом против режима гемцитабин-цисплатин [58]. В проспективном исследовании Patil, опубликованном в декабре 2020 г. рассматривалось проведение паллиативной химиотерапии у 51 пациента, медиана общей выживаемости достигала 513 дней. В январе 2022 г. было опубликовано ретроспективное исследование Zheng et al., оно включало в себя анализ первично метастатических пациентов с опухолями носоглотки, было доказано, что лечение первичного очага даёт выигрыш в общей выживаемости у пациентов с метастатической формой рака носоглотки [17].

Отметим эффективность методики при лечении неизлечимых пациентов [28]. В отдельных случаях ремиссия достигает достаточно длительный период (до 13 мес.). Что может быть расценено как успех проводимой терапии. Говоря об инкурабельности стоит отметить группу пациентов с метастатическим поражением. Эта группа пациентов часто получает только паллиативную химиотерапию до прогрессирования с последующей сменой линии химиотерапии. В исследовании You et al. [53] опубликованном в 2020 г. рассмотрена безопасность и эффективность проведения сочетанной химиолучевой терапии у пациентов с впервые выявленным метастатическим раком носоглотки. Группа пациентов подвергавшаяся химиолучевой терапии сравнивалась с группой паллиативной химиотерапии, исследование достигло конечной точки и было отмечено улучшение общей двухлетней выживаемости 76,4% в группе сочетанной

химиолучевой терапии по сравнению с 54,5% в группе только химиотерапии ($p=0,004$). Также было отмечено улучшение безрецидивной выживаемости в группе химиолучевой терапии ($p=0,001$). В 2022 г. было опубликовано ретроспективное исследование Zheng [16] в котором авторы рассматривали необходимость проведения химиолучевой терапии после проведения паллиативной химиотерапии. В исследование были включены две группы пациентов, группа исследования после проведения хотя бы одного цикла паллиативной химиотерапии получала химиолучевую терапию, группа исследования после проведения паллиативной химиотерапии получила только лучевую терапию. Пятилетняя общая выживаемость в группе с сочетанной химиолучевой терапией была выше 53%, чем в группе только лучевой терапии после паллиативной химиотерапии 36,2% ($p=0,004$). При многофакторном анализе отмечено, что проведение химиолучевой терапии после паллиативной химиотерапии является независимым благоприятным фактором, влияющим на общую выживаемость ($p=0,009$). Кроме того, проведение одновременной химиолучевой терапии после 4-6 циклов паллиативной химиотерапии или проведение одновременной монокимиотерапии препаратом платины было связано со значительным улучшением выживаемости в соответствующей когорте (5-летняя выживаемость, 60,4% или 57,4% соответственно).

Серьезной проблемой при лечении пациентов с опухолями носоглотки является кровотечение. Чаще всего оно развивается на фоне другого проводимого лечения (например, лучевого), однако, может возникнуть и спонтанное кровотечение из опухоли. Селективная эмболизация артерий, питающих опухоль, которую мы можем совместить с химиоэмболизацией для достижения стабилизации, становится успешным методом предотвращения кровотечений, наравне с интраоперационной перевязкой питающих сосудов. Учитывая малую инвазивность метода, эмболизация может быть выполнена даже у пациентов с высоким риском интраоперационных осложнений [15, 127].

Как и любой метод, химиоэмболизация имеет свои осложнения. Чаще всего встречаются параличи черепно-мозговых нервов, некрозы кожи или слизистых

оболочек, а также случайные сосудистые окклюзии, что связано с попаданием эмболизирующих агентов в нецелевые сосуды. Кроме того, учитывая большое количество анастомозов между бассейнами наружной и внутренней сонной артерий – возможны различные по тяжести поражения глаз. Осложнения химиоэмболизации могут подразделяться на малые и серьезные, в зависимости от клинической картины. Ранее сообщалась о развитии ишемических инсультов и внутримозговых кровоизлияний, однако, всего в 3-6% случаев [35].

Учитывая высокий риск возникновения потенциально летальных осложнений (кровотечение из магистральных сосудов) от стандартной лучевой и химиолучевой терапии местно-распространенного назофарингеального рака определяют необходимость разработки новых алгоритмов лечения, направленных на снижение частоты и тяжести нежелательных явлений и достижение клинического ответа. Одним из подходов является использование современных рентген-эндоваскулярных методик, а именно химиоэмболизации, дает возможность лечить пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями в носоглотке.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Отбор пациентов в исследование

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. 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.).

Критериями включения были:

- возраст старше 18 лет;
- подписанное добровольное согласие на использование данных пациента в исследовании;
- установленный диагноз, подтвержденный морфологически, местно-распространенного рака носоглотки T3-4N1-3M0 стадии;
- оценка соматического статуса по критериям ECOG 0-1;
- пациент получал один или несколько этапов комбинированного лечения на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- отрицательное значение теста на беременность.

Критериями исключения были:

- отсутствие установленного диагноза, подтвержденного морфологически, рака носоглотки и T1-2 M1 стадии;
- возраст младше 18 лет;
- оценка соматического статуса по критериям ECOG ≥ 2 ;
- отдаленное метастазирование;
- беременность или лактация.

В период с 2012 по 2021 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России прошли обследование и получили специализированное противоопухолевое лечение 103 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественной опухоли носоглотки. 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 (рисунок 1):

- 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.

Обе группы сравнимы по клинико-морфологическим характеристикам.

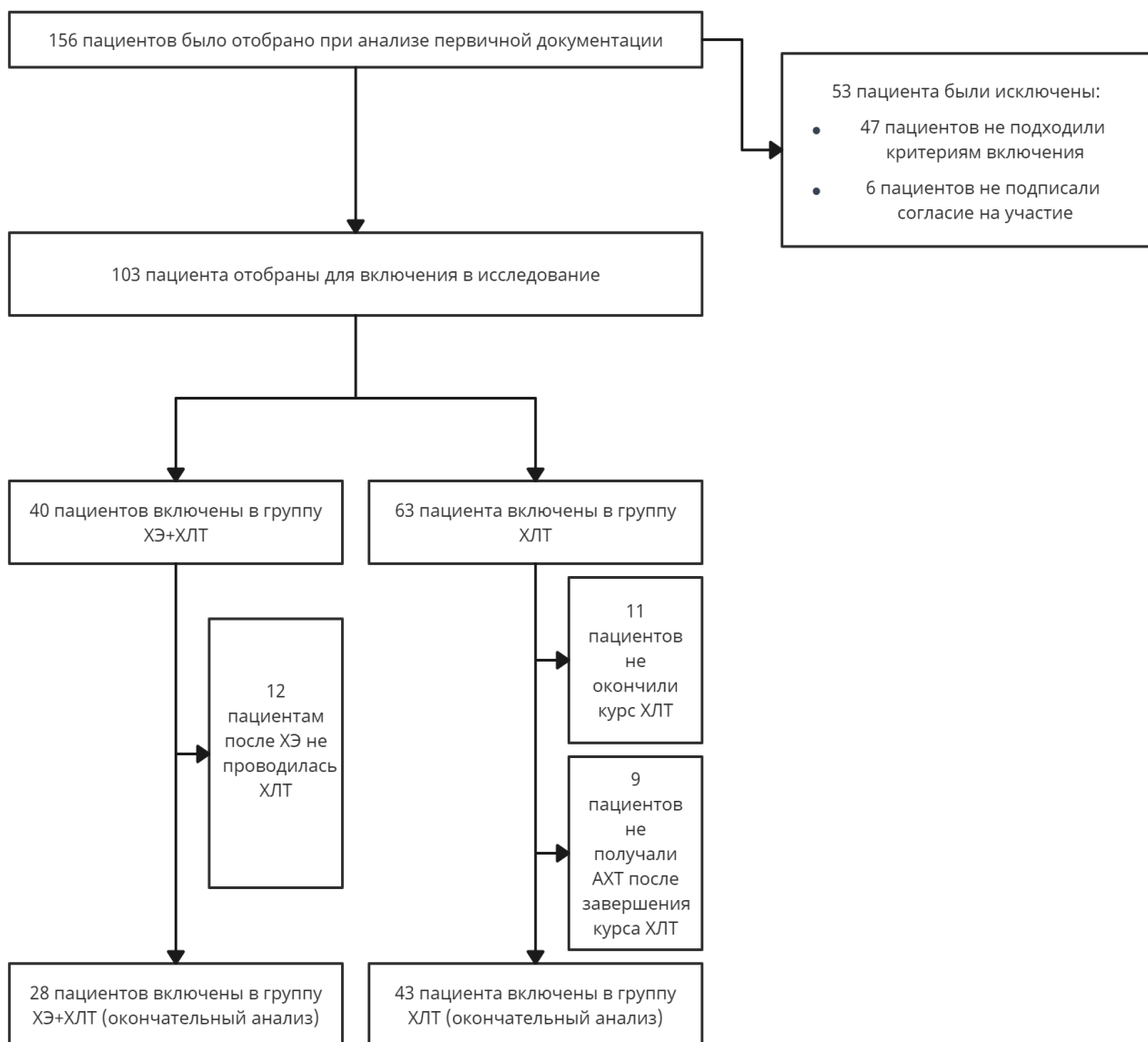


Рисунок 1 – Схема исследования

Общая характеристика пациентов с местно-распространенными опухолями носоглотки представлена в таблицах 1, 2. Средний возраст пациентов составил – 49 лет. По гендерному признаку пациенты распределены следующим образом: количество женщин – 29, количество мужчин – 42.

Таблица 1 – Характеристика всех групп пациентов

Характеристика		Группа ХЭ+ХЛТ	Группа ХЛТ	р
Возраст, Ме (Q ₁ -Q ₃)		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%)	
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%)	
сTNM	сT3N0M0	2 (7,1)	5 (11,6)	0,32
	сT3N1M0	8 (28,6)	9 (20,9)	
	сT3N2M0	7 (25,0)	17 (39,5)	
	сT3N3M0	1 (3,6)	4 (9,3)	
	сT4N0M0	1 (3,6)	1 (2,3)	
	сT4N1M0	2 (7,1)	2 (4,7)	
	сT4N2M0	7 (25,0)	3 (7,0)	
	сT4N3M0	0 (0,0)	2 (4,7)	
Всего		28 (100%)	43 (100%)	

Продолжение таблицы 1

Характеристика		Группа ХЭ+ХЛТ	Группа ХЛТ	р
Локализация	Задняя стенка носоглотки	18 (64,3%)	29 (67,4%)	0,92
	Левая боковая стенка носоглотки	7 (25,0%)	9 (20,9%)	
	Правая боковая стенка носоглотки	3 (10,7%)	5 (11,6%)	
Всего		28 (100%)	43 (100%)	
Инвазия окружающих тканей	Да	28 (100,0%)	37 (86,0%)	0,07
	Нет	0 (0,0%)	6 (14,0%)	
Всего		28 (100%)	43 (100%)	
Контактная деструкция костей черепа	Да	22 (78,6%)	33 (76,7%)	1,00
	Нет	6 (21,4%)	10 (23,3%)	
Всего		28 (100%)	43 (100%)	
Переход опухоли на противоположную сторону	Да	19 (67,9)	29 (67,9)	0,97
	Нет	9 (32,1)	14 (32,1)	
Всего		28 (100%)	43 (100%)	

Статистически значимых различий между группами нет. Нами был проведен анализ данных о вредных привычках и выявлено, что статистически значимых различий между двумя группами пациентов выявлено не было, однако, было установлено, что в группе ХЭ+ХЛТ курильщики встречались в 2,099 раза чаще (рисунок 2).

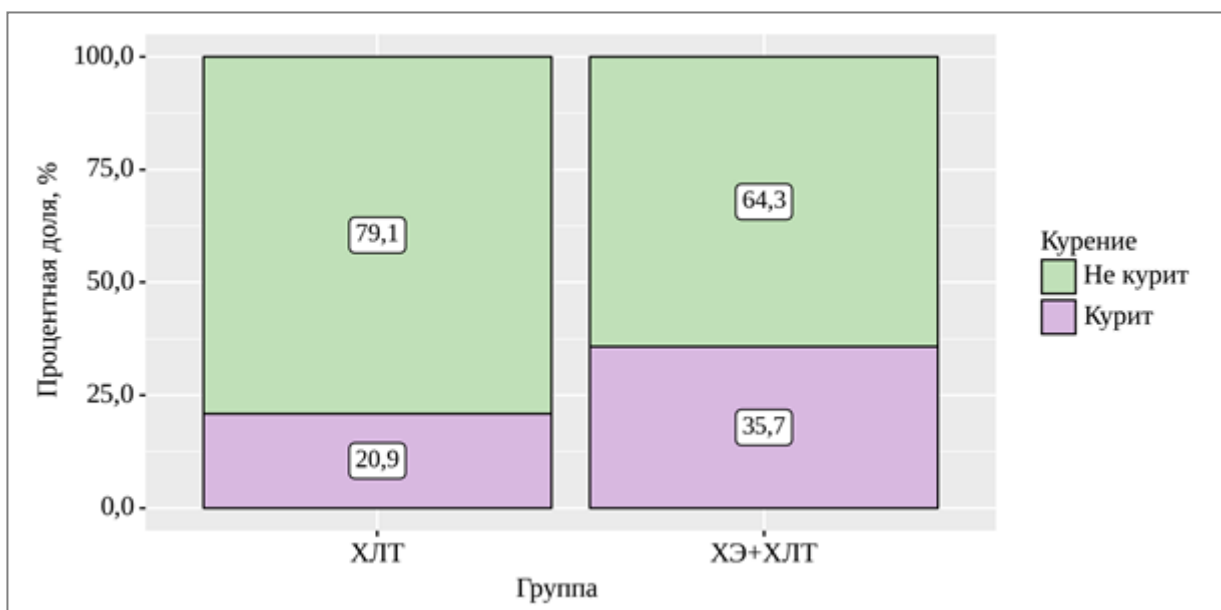


Рисунок 2 – Анализ распределения курящих пациентов в зависимости от проведенного лечения

Согласно представленной таблице 1 при оценке пораженности пациентов EBV в зависимости от проведенного лечения, были выявлены существенные различия ($p < 0,01$). Установлено, что ассоциации с вирусом Эпштейн-Барр определялась чаще в группе ХЭ+ХЛТ (рисунок 3).

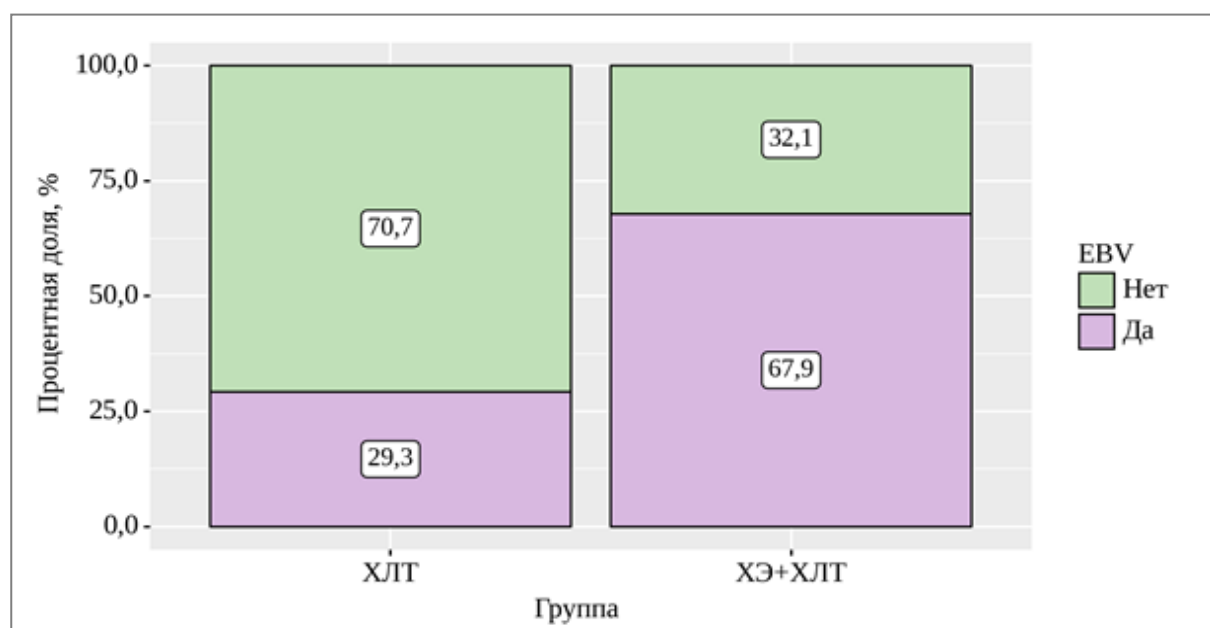


Рисунок 3 – Анализ пораженности пациентов EBV в зависимости от проведенного лечения

При анализе данных о локализации первичной опухоли не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,87$). Чаще всего (в 70% случаев в группе ХЛТ и в 64,3% случаев в группе ХЭ+ХЛТ) первичная опухоль локализовалась на задней стенке носоглотки (рисунок 4).

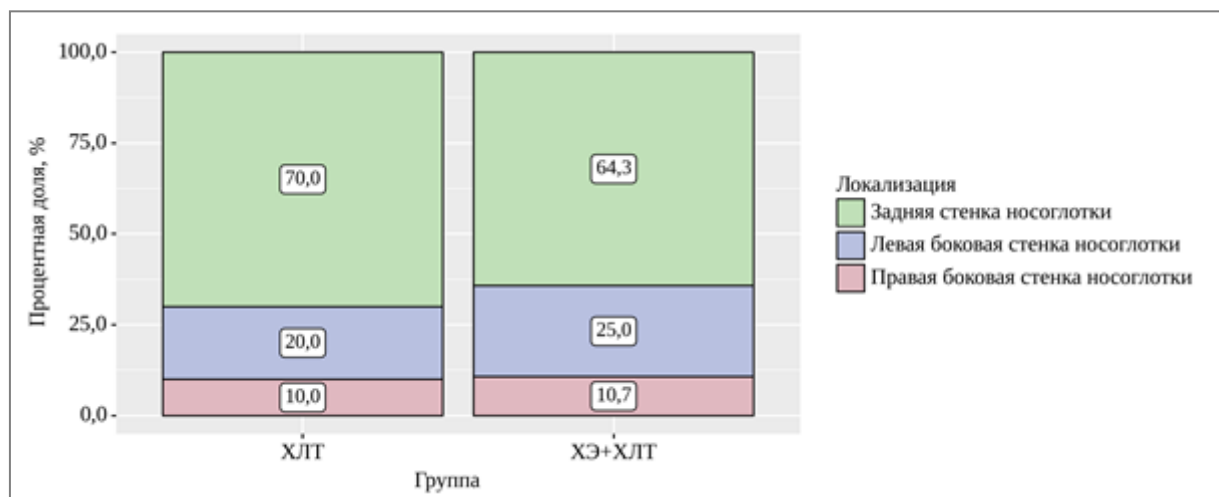


Рисунок 4 – Анализ локализации
в зависимости от показателя проведенного лечения

Таблица 2 – Стадия TNM согласно TNM 7 AJCC

Показатель	Категории	Группа		p
		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%)	
Стадия AJCC	3	31 (72,1)	17 (60,7)	0,32
	4	12 (27,9)	11 (39,3)	
Всего		43 (100%)	28 (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) (рисунок 5).

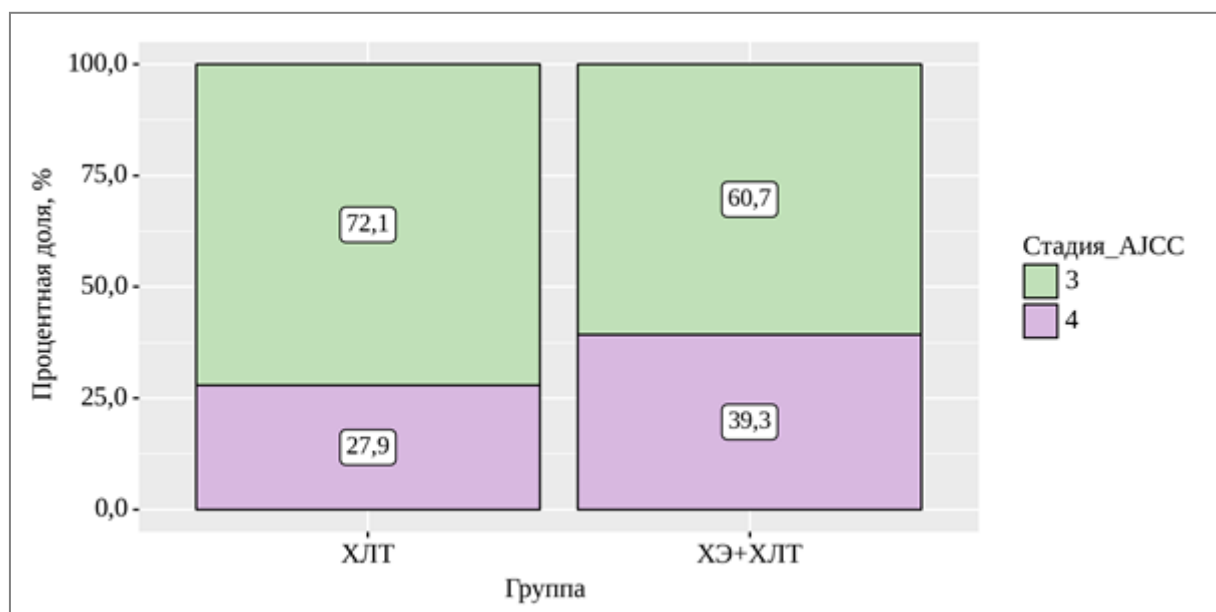


Рисунок 5 – Анализ распределения по стадии AJCC в зависимости от проведенного лечения

2.2 Методы исследования

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.

2.3 Методы лечения

Пациенты, включенные в исследование, получали различные виды специализированного лечения, в различных комбинациях.

2.3.1 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 (НераSphere 25-50 мкм) – во флакон, содержащий в себе микросферы нужного диаметра вводился препарат Доксорубицин из расчета 25 мг/м². 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 Viplane (рисунок 6) ангиографический катетер с помощью ангиографического проводника заводится в наружную сонную артерию, выполняется ангиография (рисунок 7, А), 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 нёбная артерия со стороны поражения). Производится суперселективная химиоэмболизация сосудистой сети опухоли при помощи микросфер, насыщенных противоопухолевым препаратом. После проведенной эмболизации проводится контрольная ангиография (рисунок 7, Б) 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.

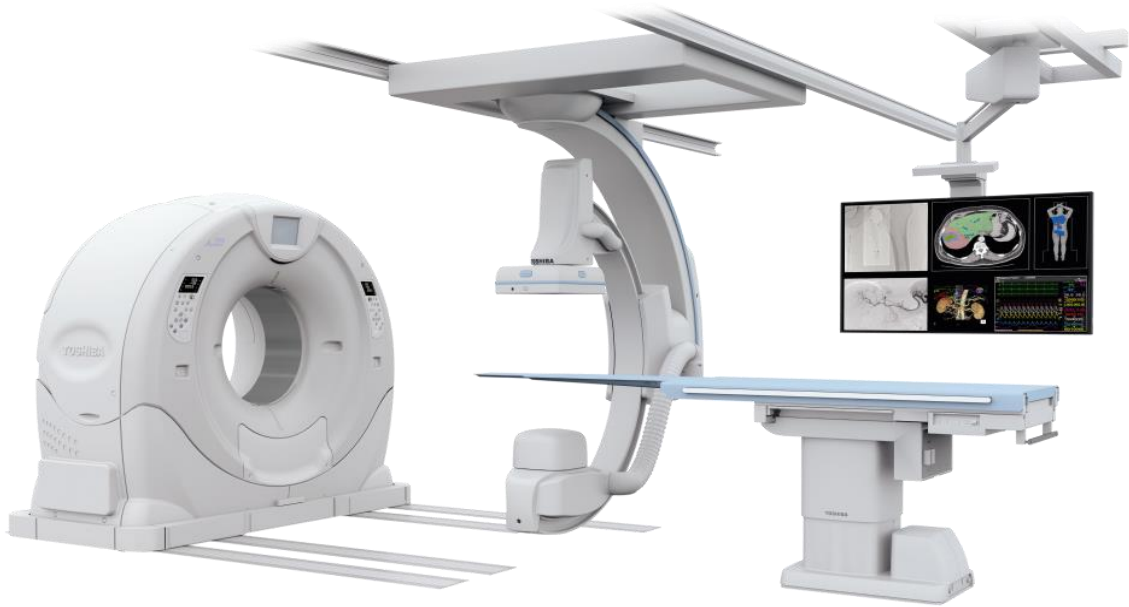
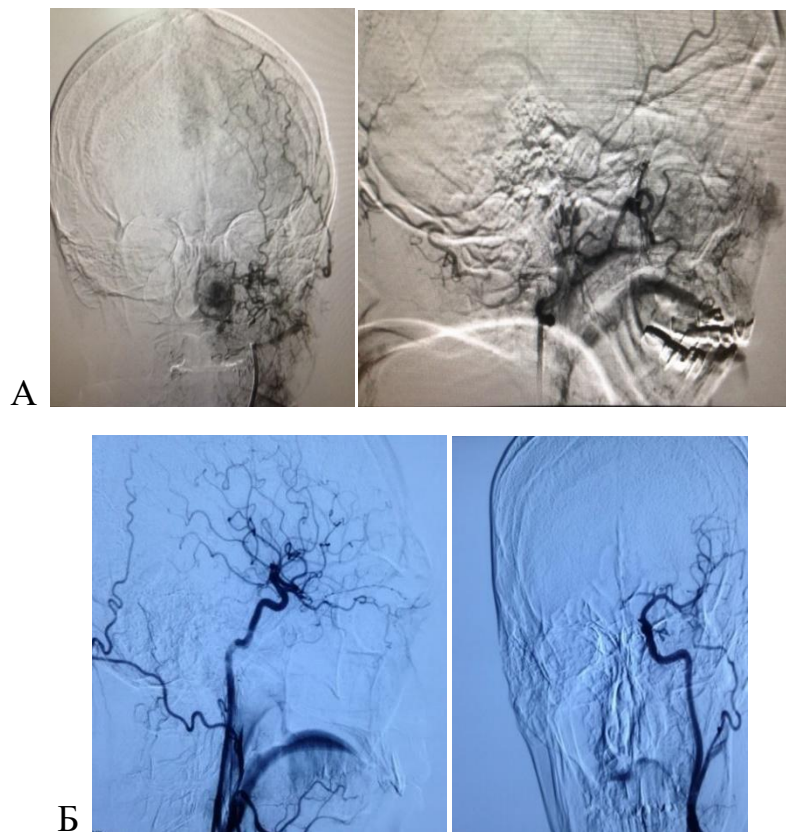


Рисунок 6 – КТ-ангиограф INFINIX-I Biplane



А – перед выполнением ХЭ; Б – После выполнения ХЭ.

Рисунок 7 – Ангиография сосудов опухоли

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.

2.3.2 Химиолучевая терапия

71 пациент (100%) обеих групп получали химиолучевую терапию. Пациенты группы исследования (28 человек) получали химиолучевую терапию через 21 день после проведения процедуры суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли, а пациенты контрольной группы (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^2 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-НТЗ) 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.

2.3.3 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/м² разведенный на 500 мл физиологического раствора NaCl, время инфузии 60 минут. Затем пациенту устанавливалась помпа для постоянной внутривенной инфузии заправленная препаратом 5-Фторурацил в расчете 1 000 мг/м² 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-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). 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.

2.3.4 Сопутствующая терапия ранних осложнений

В процессе химиолучевой терапии у пациентов часто возникали осложнения в виде грибкового поражения слизистых – мукозитов, а также эпидермитов разной степени выраженности. Для успешного лечения было необходимо своевременное назначение поддерживающей терапии, включающей противогрибковые, противоязвенные и нутритивные препараты. При выявлении поражения слизистых или кожи, с поверхности пораженного участка выполнялся посев на чувствительность к антибиотикам, одновременно до получения результата посева назначалась эмпирическая терапия. Терапия включала в себя амоксиклав 1 200 мг. 3 раза в сутки в/в капельно, флуконазол 2 мг/мл 100 мл. 1 раз в сутки, орнидазол 5 мг/мл 100 мл. 1 раз в сутки. После получения результатов посева терапия корректировалась. В случае отсутствия такой терапии, осложнения могли привести к прерыванию основного этапа лечения. При выборе метода лечения мукозитов у конкретного пациента учитывалась степень тяжести патологического состояния, включая наличие болезненности в полости рта и глотки, а также возможность пациента говорить и принимать пищу через рот. Все мероприятия направлялись на повышение переносимости проводимого противоопухолевого лечения и снижение риска осложнений.

2.4 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.

2.5 Статистическая обработка результатов

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.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

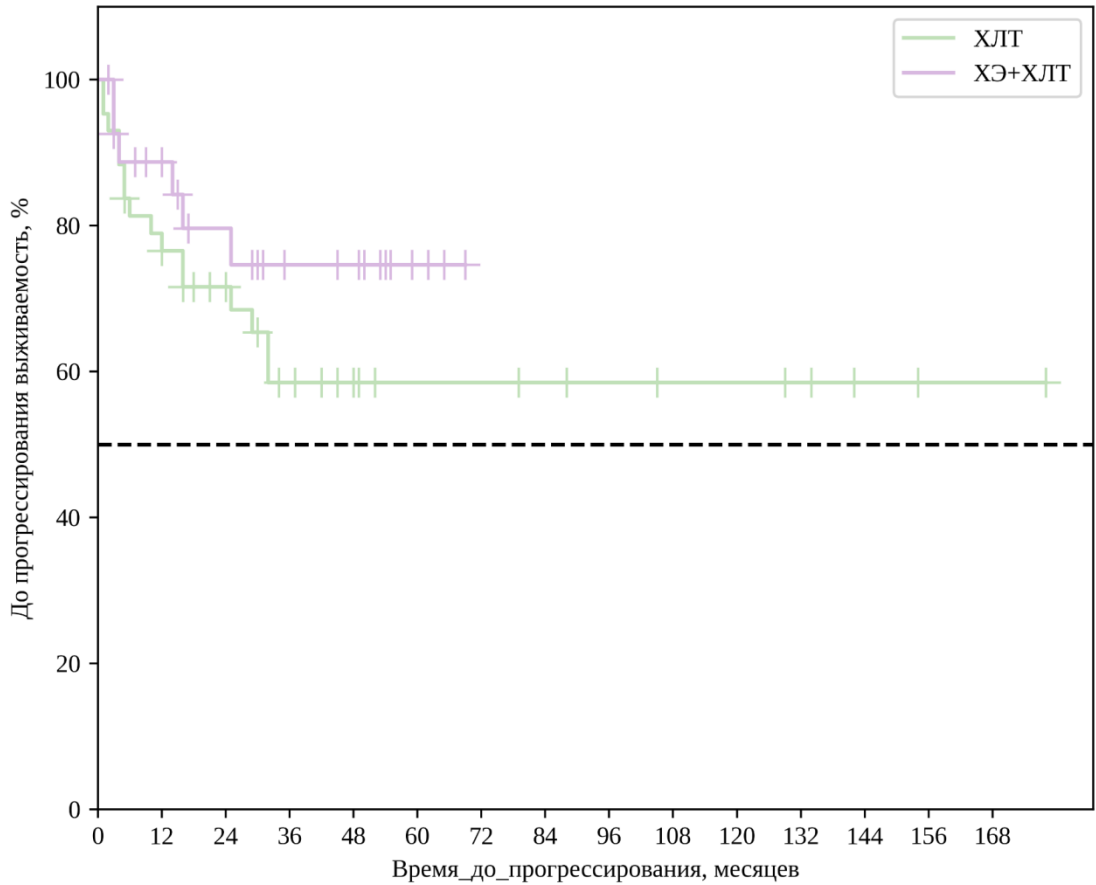
В сравнительный анализ результатов лечения был включен 71 (100%) первичный пациент с местно-распространенной опухолью носоглотки. Получившие две различные комбинации методов лечения: группа ХЭ+ХЛТ (основная группа пациентов) – первым этапом была проведена суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли носоглотки, вторым этапом была проведена химиолучевая терапия, завершающим этапом была адъювантная химиотерапия; группа ХЛТ (контрольная группа) – первым этапом была проведена химиолучевая терапия, завершающим этапом проведена адъювантная химиотерапия. Все пациенты получили лучевую терапию в СОД=66-70 Гр. и полностью завершили свое лечение.

В данной работе все пациенты группы ХЭ+ХЛТ были пролечены с использованием предложенной новой методикой лечения, запатентованной (патент № 2762238 от 17.02.2021 г.) для пациентов с ЗНО носоглотки, данная группа пациентов составила 28 человек.

При анализе поздних и ранних осложнений лечения пациентов использована шкала оценки RTOG.

3.1 Оценка безрецидивной выживаемости

Был проведен анализ безрецидивной выживаемости у исследуемых групп пациентов в зависимости от проведенного лечения, результаты представлены на рисунке 8. Медиана наблюдения за безрецидивной выживаемостью составила 29 месяцев (IQR 12 – 50 месяцев) для обеих групп.



ХЛТ															
Наблюдений	43	31	23	15	10	8	8	7	6	5	5	4	2	1	1
Цензурировано	0	2	8	12	17	19	19	20	21	22	22	23	25	26	26
Событий	0	10	12	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
ХЭ+ХЛТ															
Наблюдений	28	20	16	11	10	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	5	7	11	12	18	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Событий	0	3	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Рисунок 8 – Кривая выживаемости до прогрессирования в зависимости от проведенного лечения.

Безрецидивная выживаемость через 1 год составила 88,7% (95% ДИ=69,0-96,2; рисунок 8) в группе ХЭ+ХЛТ и 76,5% (95% ДИ=60,8-86,6; рисунок 15) в группе ХЛТ. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 79,6% (95% ДИ=57,5-91,0; рисунок 8) в группе ХЭ+ХЛТ и 71,6% (95% ДИ=55,4-82,8; рисунок 8). Различия безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,01$).

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

Медиана наблюдения за пациентами группы ХЭ+ХЛТ составила 30 месяцев. Произведен мультивариантный анализ факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость в группе ХЭ+ХЛТ. Согласно литературным данным, факторами прогнозирования, влияющими на безрецидивную и общую выживаемость, являются ассоциация опухоли с вирусом Эпштейна-Барр, распространение опухолевого процесса, размеры первичной опухоли, возраст и общее состояние здоровья пациента. В данном исследовании были выявлены факторы риска, которые оказывали влияние на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов данной выборки.

Различия безрецидивной выживаемости, 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 (в 2,4 раза), контактной деструкции костей черепа (в 8,2 раза) и мужской пол (в 5,5 раз) увеличивали риски прогрессии (таблица 3, рисунок 9).

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
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;	0,21	0,098;	0,06

	0,030-2,172		0,009-1,111	
Контактная деструкция: Есть ДКЧ	2,013; 0,233-17,427	0,53	8,215; 0,729-92,601	0,09

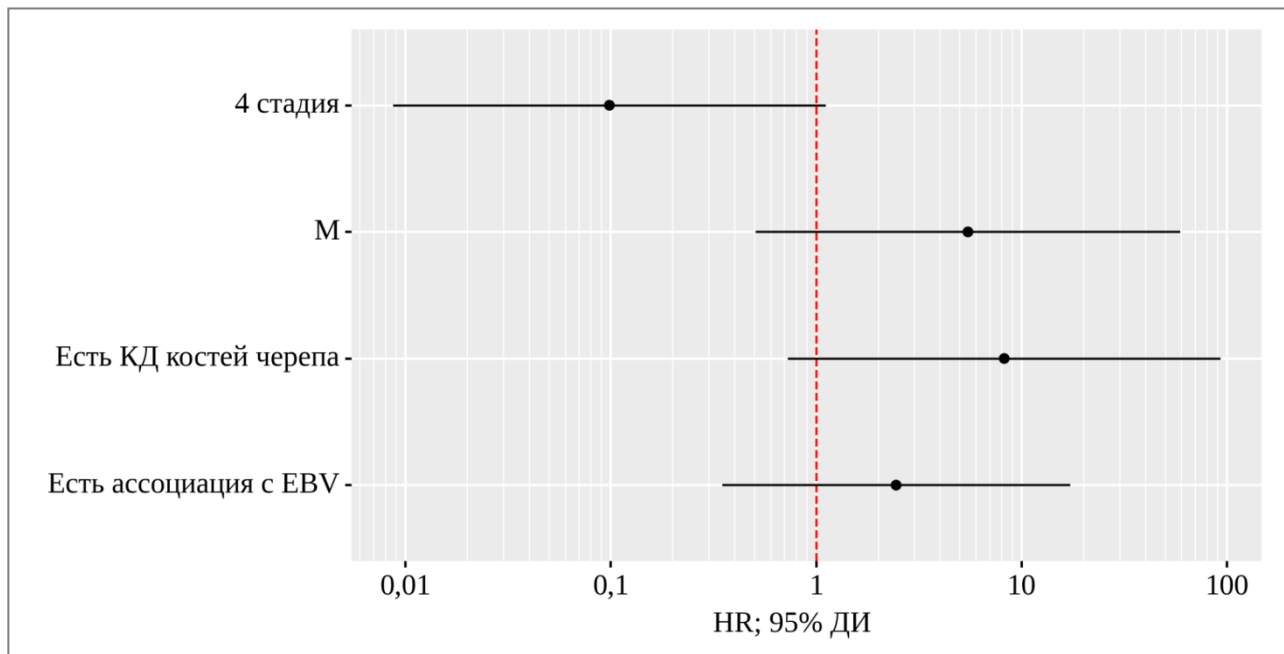


Рисунок 9 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов, влияющих на статус прогрессирования

3.1.2 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, рисунок 10).

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 ($p < 0,05$).				

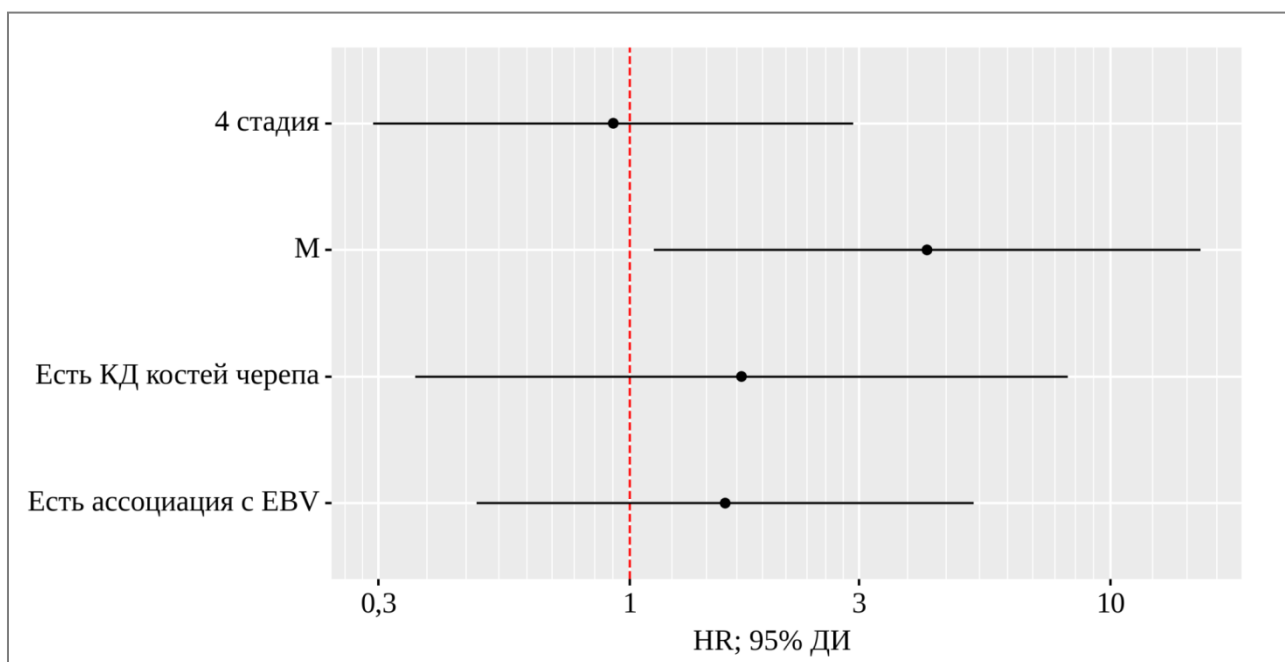


Рисунок 10 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов, влияющих на статус прогрессирования

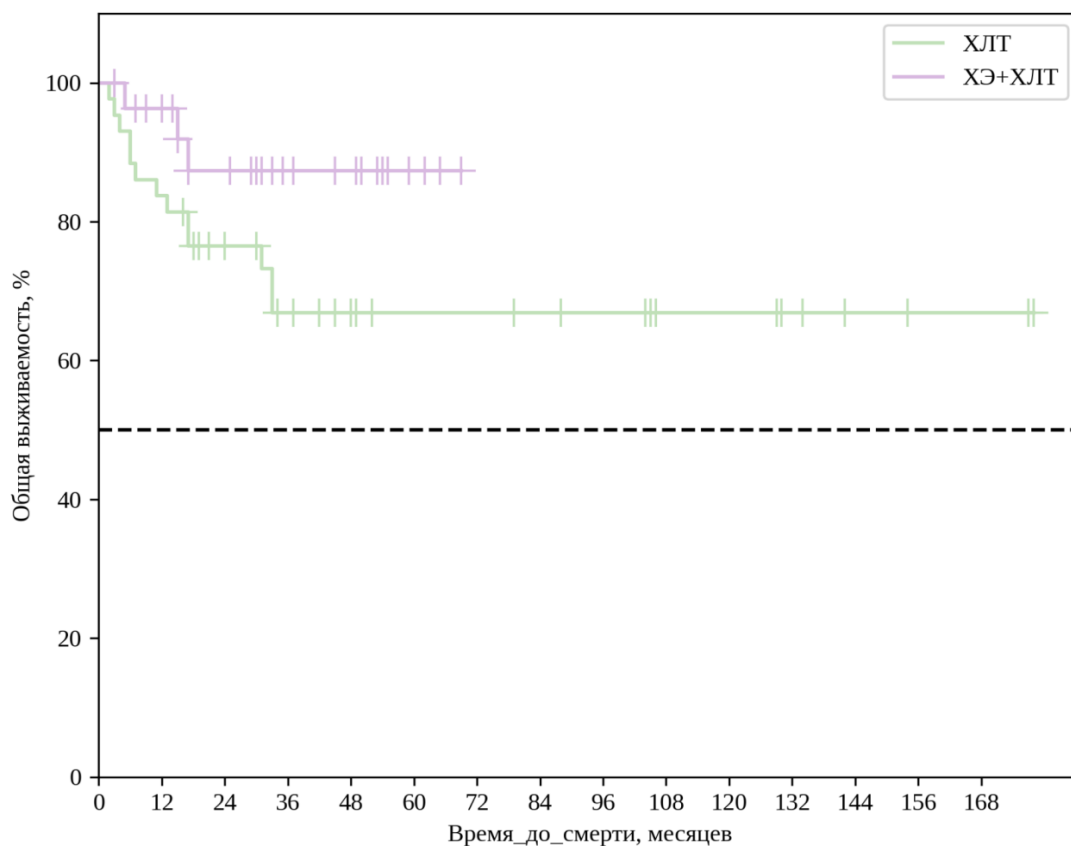
3.2 Оценка общей выживаемости в группах химиоэмболизации + химиолучевой терапии и химиолучевой терапии

Был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от проведенного лечения.

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; рисунок 11), для группы ХЛТ – 83,7% (95% ДИ=68,9-91,9; рисунок 11). Общая двухлетняя выживаемость составила соответственно 87,3% (95% ДИ=65,4-95,8; рисунок 11) и 76,5% (95% ДИ=60,6-86,6; рисунок 11). 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, рисунок 12).



ХЛТ		43	36	26	19	14	12	12	11	10	7	7	5	3	2	2
Наблюдений		0	0	7	11	16	18	18	19	20	23	23	25	27	28	28
Цензурировано		0	7	10	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Событий		28	23	18	12	10	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ХЭ+ХЛТ		0	4	7	13	15	21	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Наблюдений		0	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Цензурировано		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Событий																

Рисунок 11 – Кривая общей выживаемости
в зависимости от проведенного лечения

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;	0,04*	5,553;	0,03*

	1,070-21,376		1,198-25,747	
--	--------------	--	--------------	--

Продолжение таблицы 5

Фактор риска	Нескорректированный результат		Скорректированный результат	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Химиоэмболизация: проведена	0,398; 0,111-1,426	0,16	0,337; 0,079-1,438	0,14
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
сTAJCC: 4 стадия	1,064; 0,357-3,175	0,91	0,837; 0,258-2,720	0,77

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

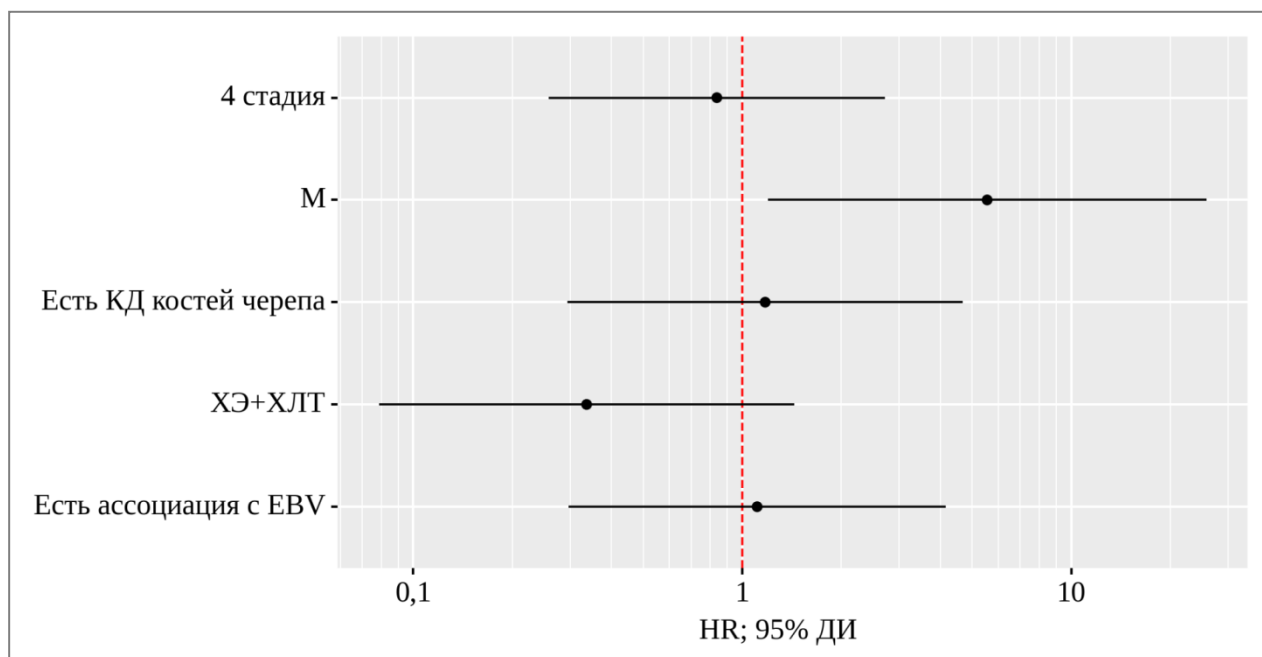


Рисунок 12 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов, влияющих на общую выживаемость

**3.2.1 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, на рисунке 13 представлено влияние всех оцененных факторов в сравнении с 95% ДИ.

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

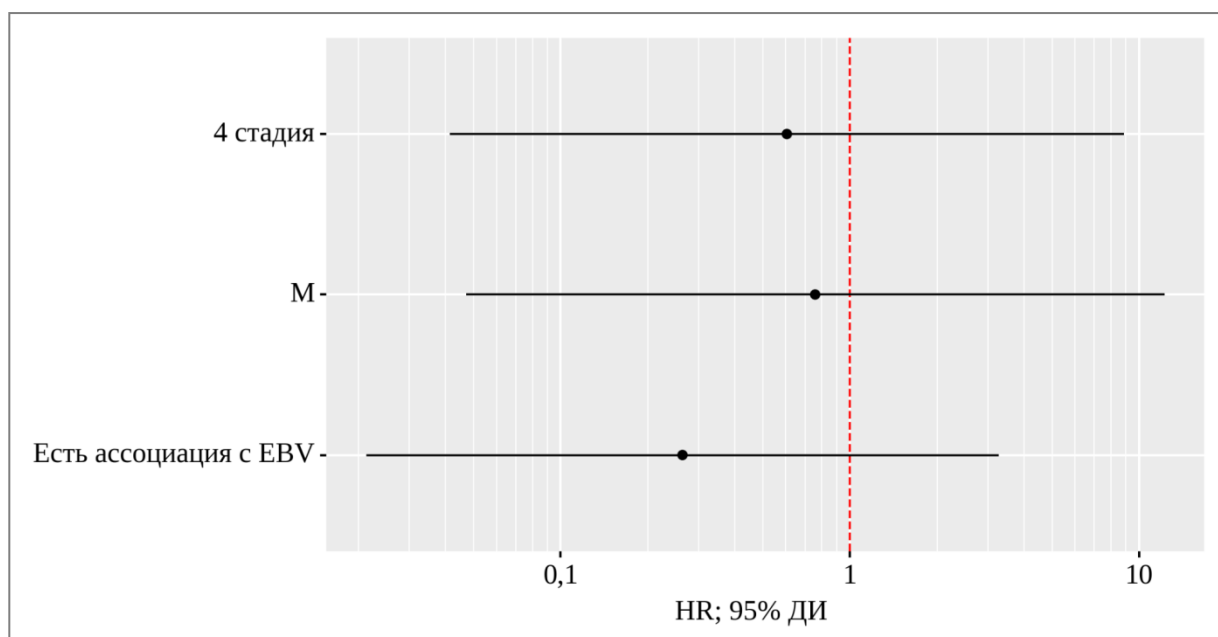


Рисунок 13 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов, влияющих на общую выживаемость

Различия безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p=0,72$).

3.2.2 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 и на рисунке 14.

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
сТАJCC: 4 стадия	1,292; 0,378-4,414	0,68	1,102; 0,283-4,294	0,89

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

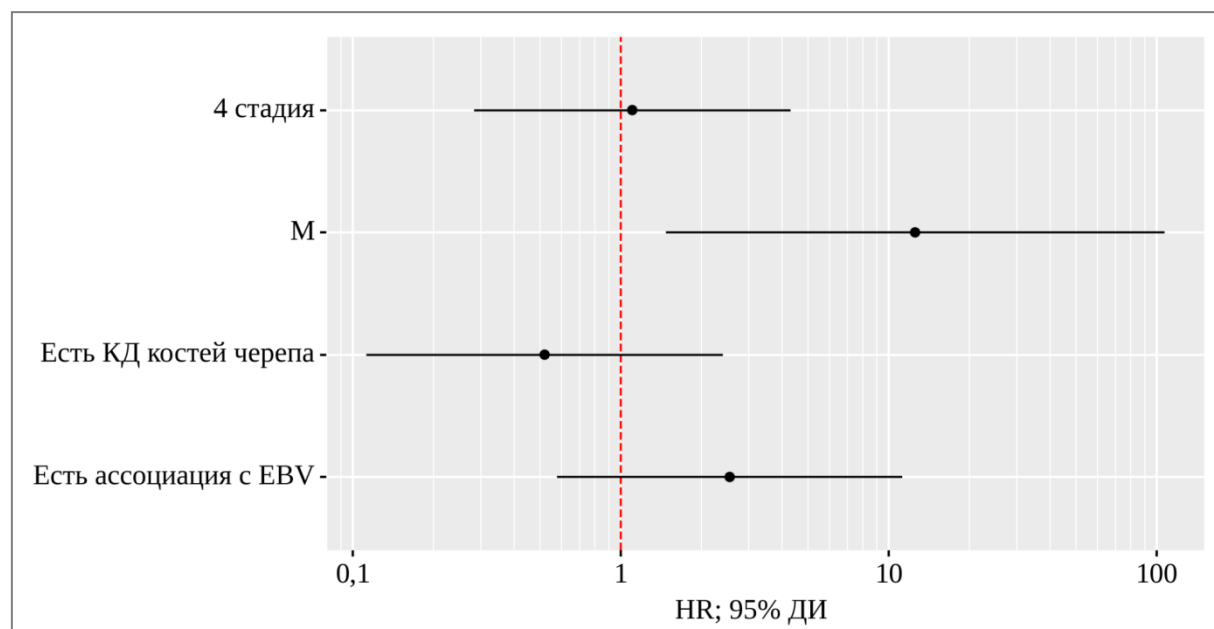


Рисунок 14 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов, влияющих на выживаемость

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.

3.3. Анализ частоты объективного ответа

Непосредственные результаты лечения оценивались с помощью МРТ/КТ мягких тканей шеи, головного мозга с внутривенным контрастированием.

В группе, включавшей суперселективную химиоэмболизацию сосудов опухоли носоглотки, технический успех эндоваскулярных вмешательств, выполняемых под местной анестезией из правого феморального доступа, составил 100%.

После проведения химиоэмболизации сосудов опухоли в группе ХЭ+ХЛТ (основная группа) были получены следующие результаты: полный регресс достигнут у 1 (3,6%) пациента, частичный регресс у 11 (39,3%) пациентов, стабилизация у 16 (57,4%). Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Частота объективного ответа после проведения суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли носоглотки

Показатель	Категории	Группа
		ХЭ+ХЛТ
Объективный ответ	Полный регресс	1 (3,6%)
	Частичный регресс	11 (39,3%)
	Стабилизация	16 (57,4%)
	Всего	28 (100%)

После завершения курса химиолучевой терапии в основной группе ХЭ+ХЛТ отмечались следующие результаты: полный регресс был достигнут у 15 (53,6%) пациентов, частичный регресс у 12 (42,9%) пациентов, стабилизация у 1 (3,6%) пациента. В группе ХЛТ (контрольная) ответ был следующим: полный регресс достигнут у 23 (53,5%) пациентов, частичный регресс у 17 (39,5%), стабилизация у 3 (7%) пациентов. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнение частоты объективного ответа после проведения химиолучевой терапии

Ответ	Группа		p
	ХЛТ	ХЭ+ХЛТ	
Полный регресс (ПР)	23 (53,5%)	15 (53,6%)	0,82
Частичный регресс (ЧР)	17 (39,5%)	12 (42,9%)	
Стабилизация	3 (7,0%)	1 (3,6%)	
Всего	43 (100%)	28 (100%)	

Из представленных в таблице 10 данных видно, что в основной группе ХЭ+ХЛТ (n=28) после проведения АХТ, 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 пациента (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 10 – 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%)	

При анализе данных частоты объективного ответа опухоли после проведенного курса комбинированного лечения не было достигнуто статистической значимой разницы между группами ($p=0,40$).

3.4 Анализ частоты и степени тяжести осложнений

В процессе проведения химиолучевого лечения в обеих группах были отмечены местные реакции. По окончании терапии у всех пациентов ($n=71$) были выявлены мукозиты и эпителииты различной степени выраженности. Тем не менее, ни у кого из пациентов не возникла необходимость в проведении гастростомии. Тяжелых побочных эффектов (ототоксичность, нейротоксичность) отмечено не было.

Был проведен анализ ранних осложнений ЛТ в зависимости от проведенного лечения (таблица 11).

Таблица 11 – 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)	
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)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).				

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*) (рисунок 16).

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) (рисунок 15). 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) (рисунок 17).

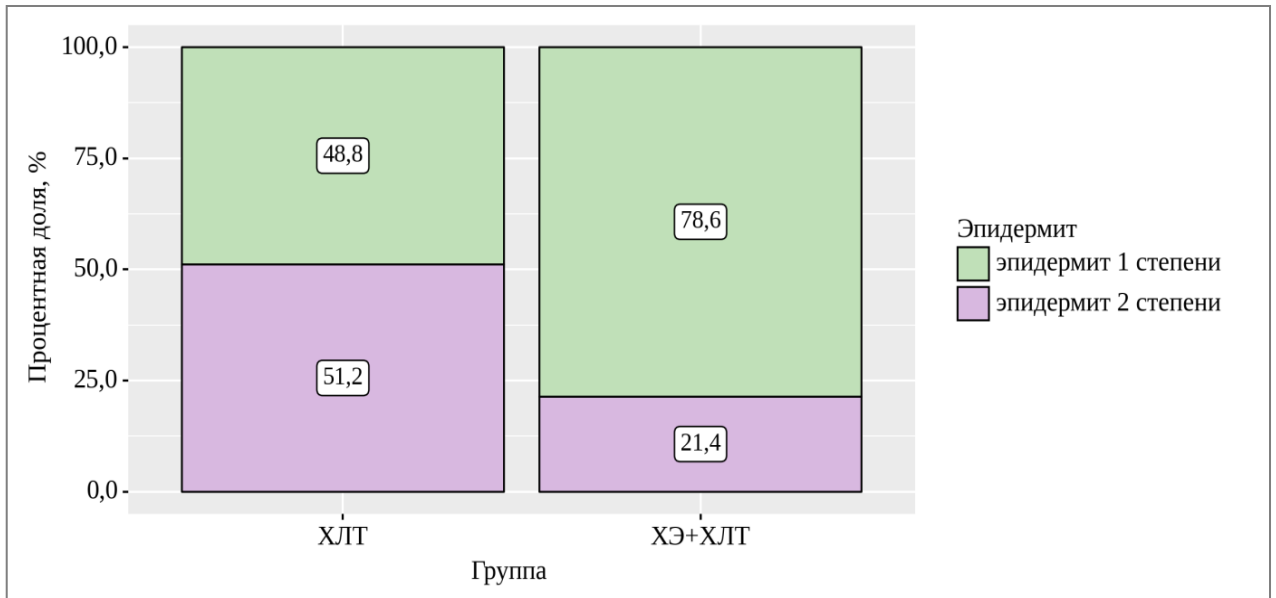


Рисунок 15 – Анализ частоты развития и тяжести эпидермита в зависимости от проведенного лечения

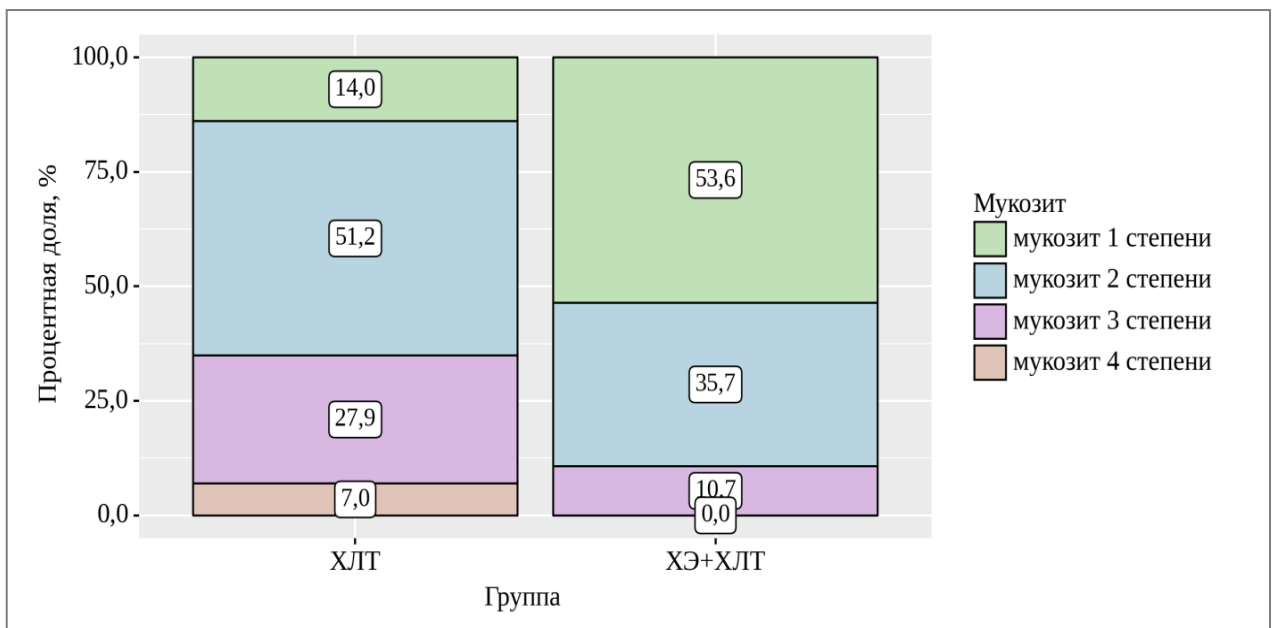


Рисунок 16 – Анализ частоты развития и тяжести мукозита в зависимости от проведенного лечения

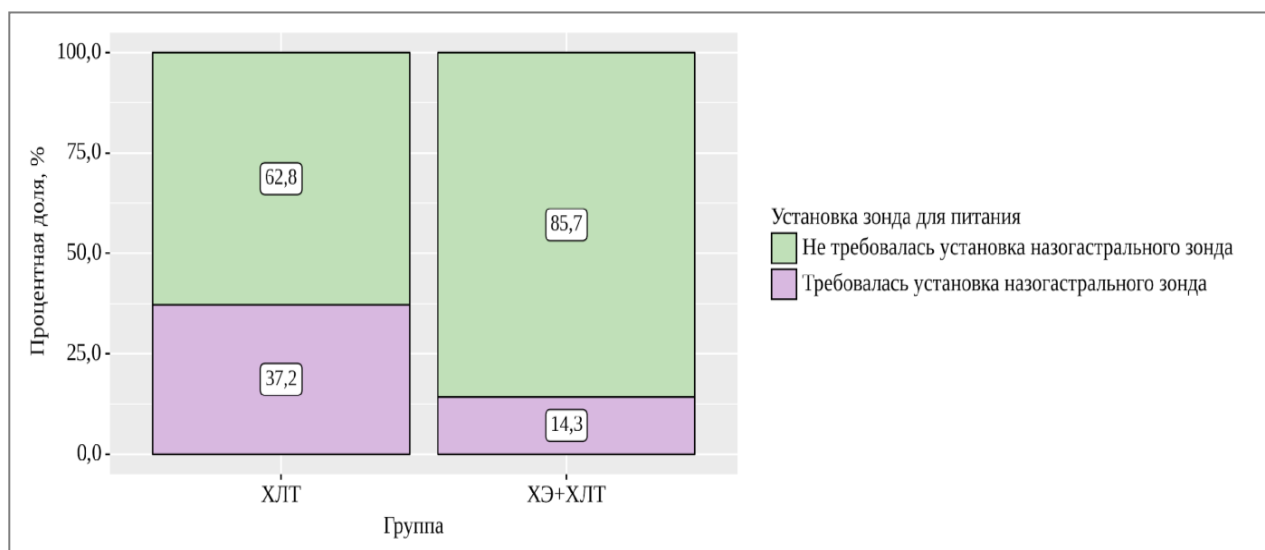


Рисунок 17 – Анализ частоты установки назогастрального зонда для питания в зависимости от проведенного лечения

Также был проведен анализ поздних осложнений ЛТ в зависимости от проведенного лечения, результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – 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 12

Показатели	Категории	Группа		p
		ХЛТ	ХЭ+ХЛТ	
Повреждение слизистых	1 степень	3 (7,0)	14 (50,0)	<0,01*
	2 степень	28 (65,1)	12 (42,9)	
	3 степень	12 (27,9)	2 (7,1)	
Всего		43 (100)	28 (100)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).				

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, нами 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. 1 степень повреждения кожи в группе ХЭ+ХЛТ встречалась 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) (рисунок 18). 1 степень повреждения подкожной ткани в группе ХЭ+ХЛТ отмечалась у 57,1% пациентов, 2 степень у 42,9%, в группе ХЛТ 32,6%, 53,5%, 3 степень у 14% пациентов (p=0,03) (рисунок 19). Повреждения слизистых 1 степени отмечалось 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) (рисунок 20).

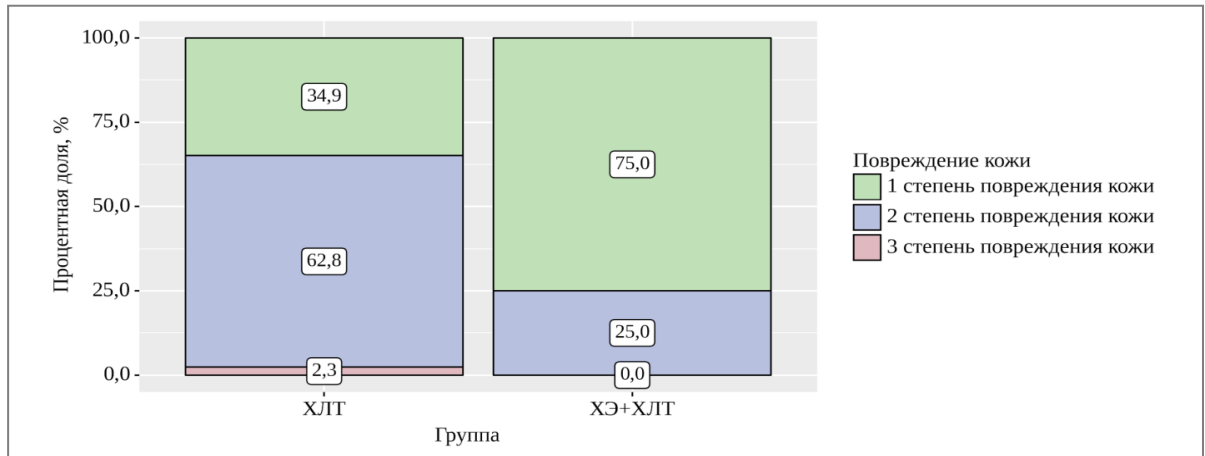


Рисунок 18 – Анализ частоты развития и тяжести повреждений кожи в зависимости от проведенного лечения

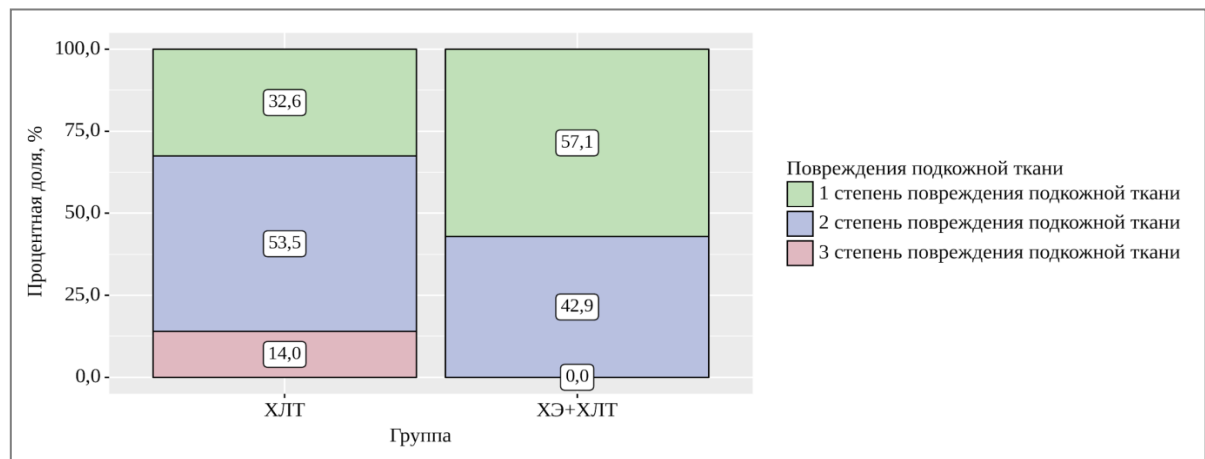


Рисунок 19 – Анализ частоты развития и тяжести повреждений подкожной ткани в зависимости от проведенного лечения

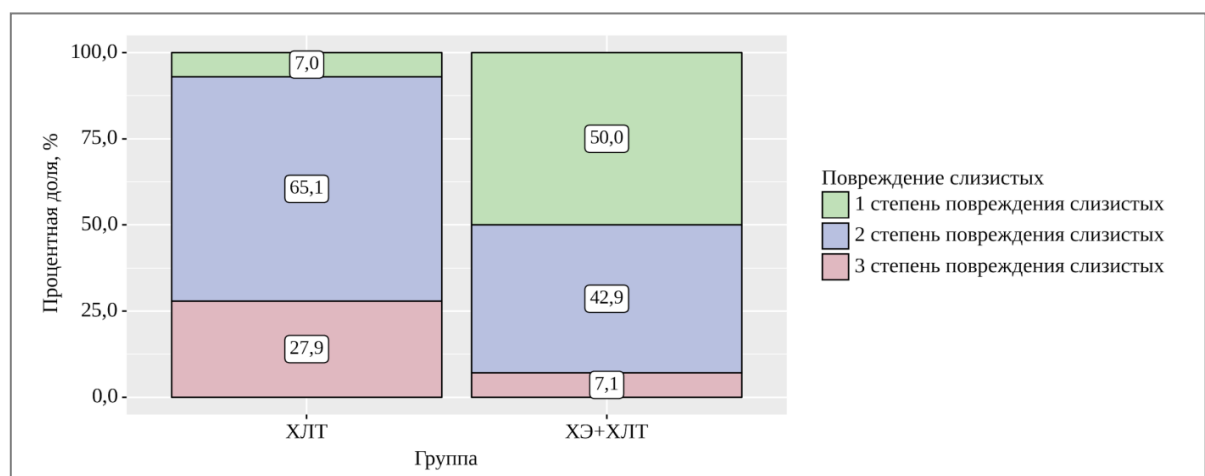


Рисунок 20 – Анализ частоты развития и тяжести повреждений слизистых в зависимости от проведенного лечения

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 13, рисунки 21, 22). 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 13 – 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)
Боль после ХЭ	Есть болевой синдром	0 (0)
	Боль, не требующая приема анальгетиков	12 (42,9)
	Нет болевого синдрома	16 (57,1)

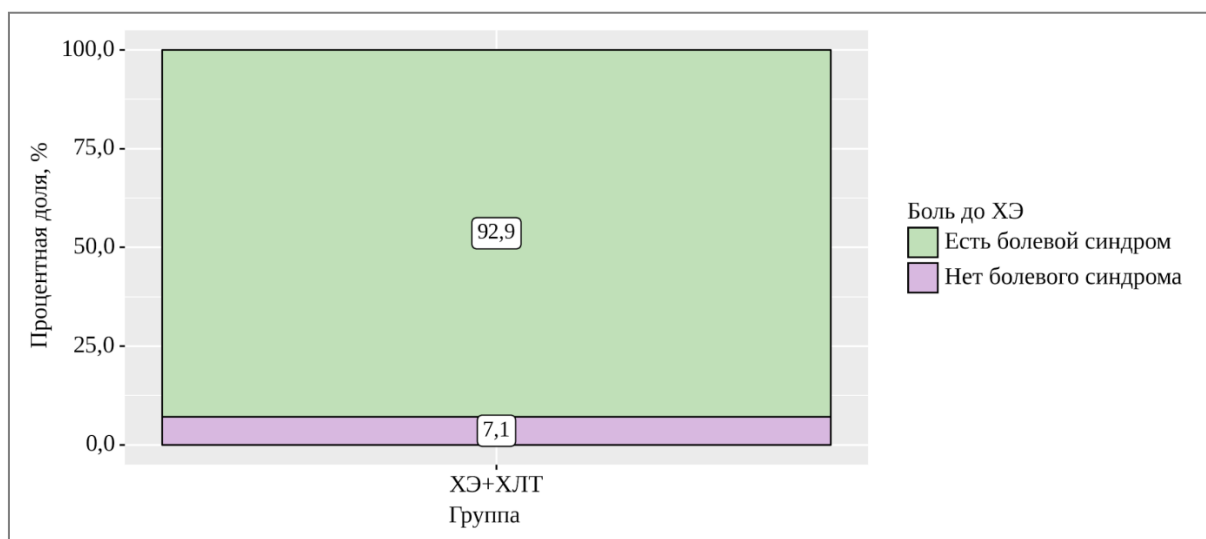


Рисунок 21 – Анализ наличия болевого синдрома до ХЭ

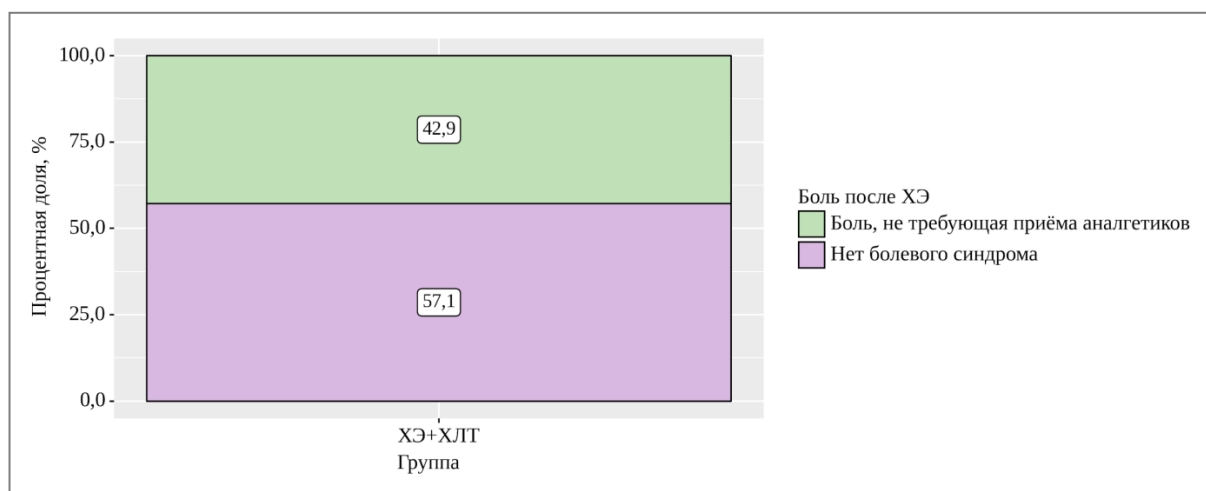


Рисунок 22 – Анализ наличия болевого синдрома после ХЭ

Исследование показало, что суперселективная химиоэмболизация сосудов опухолей носоглотки перед началом стандартной химиолучевой терапии является безопасным методом (осложнения непосредственно после проведения СХЭ встретилось у 1 пациента- некроз мягких тканей крыла носа) у пациентов с местно-распространенными опухолями носоглотки с высоким риском развития кровотечения из опухоли при местно-распространенном процессе. Отметим, что 100% пациентов группы XЭ+ХЛТ на амбулаторном этапе было отказано радиотерапевтами в проведении стандартной химиолучевой химиотерапии.

3.5 Алгоритм ведения пациентов с местно-распространенными опухолями носоглотки

В данной работе предложен алгоритм лечения местно-распространенных злокачественных опухолей носоглотки (рисунок 23). 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.

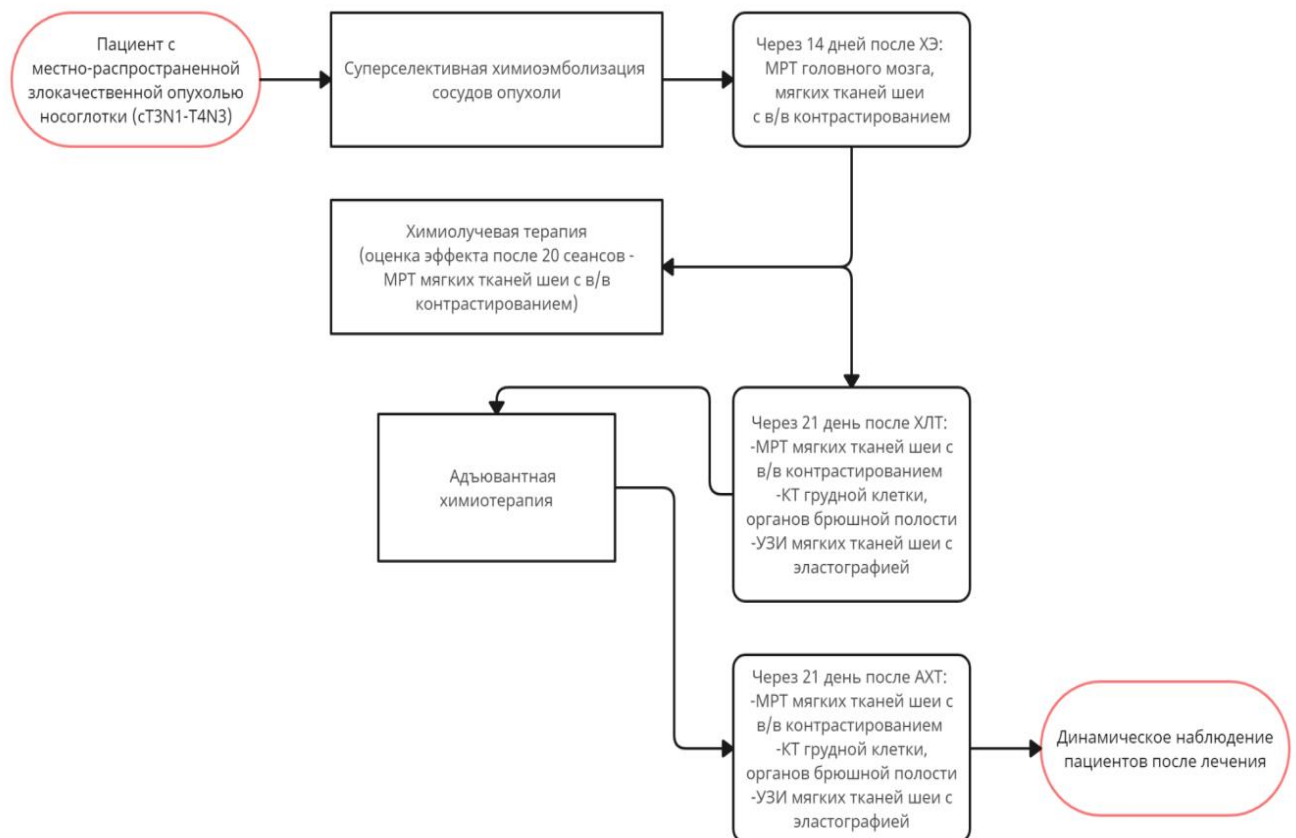


Рисунок 23 – Алгоритм лечения пациентов
с местно-распространенной опухолью носоглотки

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^2 и 5-фторурацил в дозе 750 мг/м^2 . 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^2 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-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).

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.

Глава 4

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ НОСОГЛОТКИ cT3N2M0

Данный клинический случай лечения пациента с местно-распространенной злокачественной опухолью носоглотки, описан и представлен для демонстрации возможностей лечения, несмотря на локализацию, распространенность и стадию опухолевого процесса. Период наблюдения составил 6 лет.

Представлен комплекс лечебных мероприятий у данного пациента согласно разработанному нами алгоритму комбинированного лечения пациентов с местно-распространенными злокачественными образованиями носоглотки. По данному алгоритму лечения получен патент на изобретение № 2762238 от 17.02.2021 г.: «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей носоглотки», Бюл. № 35 16.12.2021.

Мужчина, 41 года на момент обращения, европейского происхождения, впервые обратился за медицинской помощью к онкологу по месту жительства в феврале 2017 г. с жалобами на увеличение лимфатических узлов на шее. При первичном осмотре выполнена биопсия, однако, биопсия оказалась не информативна. Пациент был направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России для верификации процесса.

На прием в ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова пациент обратился в апреле 2017 г. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием выявлено образование носоглотки с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи, с подрастанием к внутренней сонной артерии и охватом ее окружности на $\frac{1}{2}$, размер опухолевого инфильтрата достигал 24×35×18 мм (рисунок 24). Гистологическая картина при исследовании материала, полученного при помощи эксцизионной

биопсии лимфатического узла шеи слева, соответствовала метастазу низкодифференцированного неороговевающего плоскоклеточного рака (WHO III).

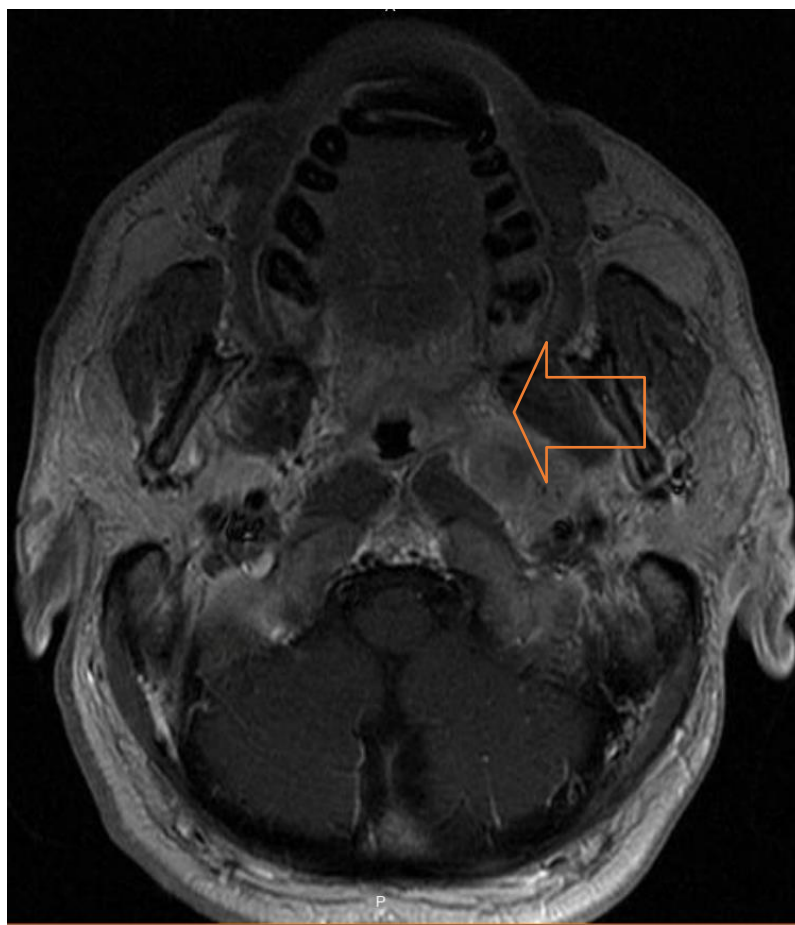


Рисунок 24 – МРТ мягких тканей шеи до выполнения СХЭ
(стрелка указывает на опухоль)

Пациент был обсужден на онкологическом консилиуме, учитывая подрастание к внутренней сонной артерии, высокую вероятность возникновения профузного кровотечения во время проведения химиолучевой терапии, решено первым этапом лечения выполнить суперселективную химиоэмболизацию сосудов опухоли (СХЭ). 04.05.2017 г. пациенту выполнена СХЭ. По данным контрольного МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием от 23.05.2017 г. выявлено уменьшение размера первичной опухоли в рамках стабилизации (рисунок 25).

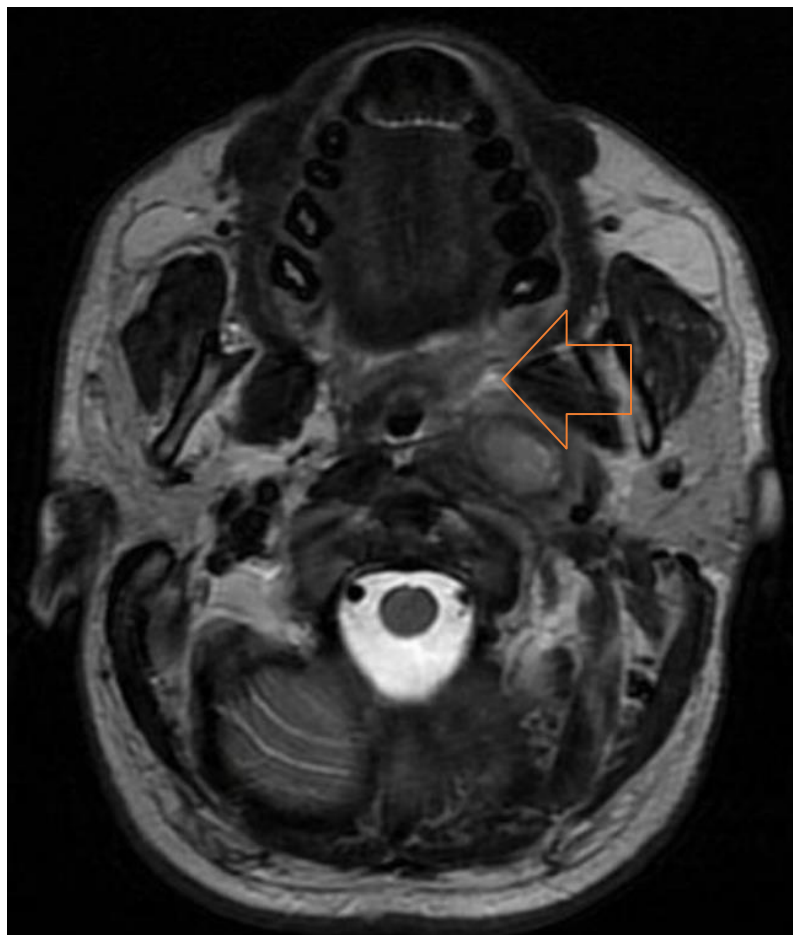


Рисунок 25 – МРТ мягких тканей шеи после выполнения СХЭ

С июня по август 2017 г. пациент проходил курс химиолучевой терапии, включавший курс дистанционной конформной лучевой терапии на Novalis Tx (Varian Medical Systems, США). Облучали зону первичной опухоли носоглотки и регионарный лимфатический коллектор с обеих сторон в режиме 5/2 с разовой дозой 2 Гр; суммарная доза 66 Гр. Химиотерапия проводилась по схеме PF (Цисплатин+5-фторурацил) с редукцией дозы на 25%, для снижения общей токсичности, в составе химиолучевой терапии проведено 2 курса полихимиотерапии (ПХТ). После завершения курса химиолучевой терапии, пациенту проведено ещё 4 курса ПХТ по схеме PF в полных дозах. Через 3 недели после завершения курса лечения выполнено контрольное МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, по результатам выявлен полный регресс первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов (рисунок 26).

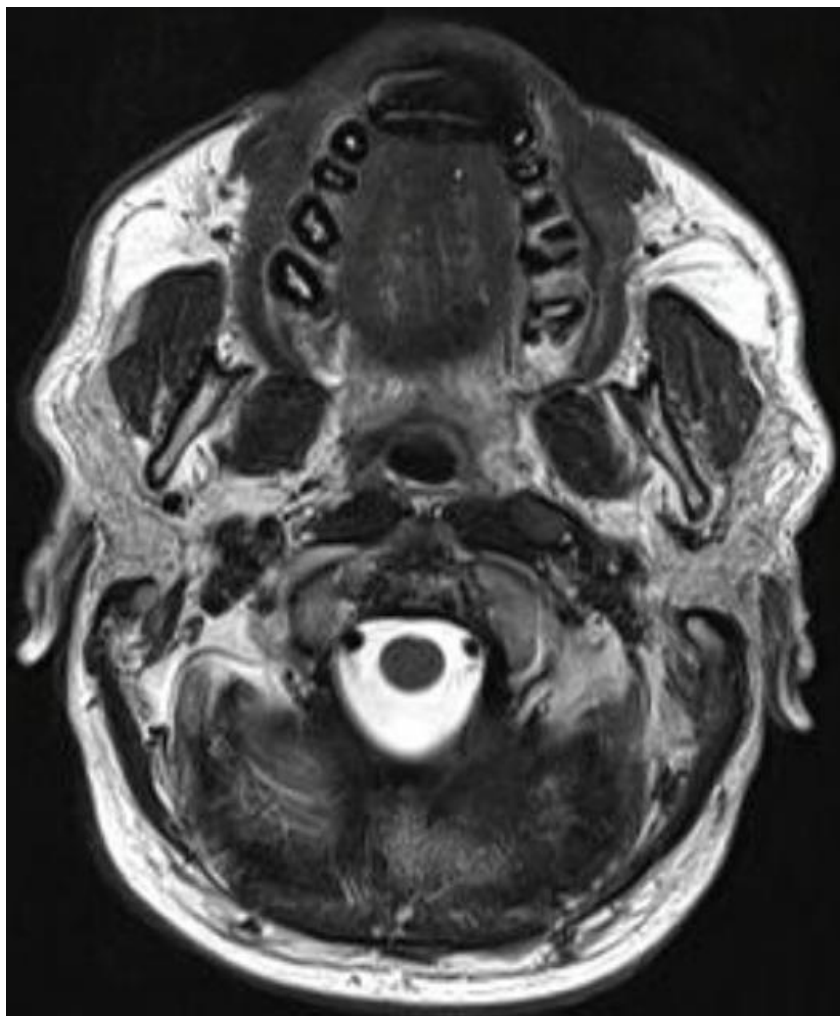


Рисунок 26 – Контрольное МРТ мягких тканей шеи
после завершения курса лечения

Дальнейшее динамическое наблюдение предполагало контрольные обследования с частотой 1 раз в три месяца в течение 2018 г., 1 раз в 6 месяцев в течение 2019-20 гг. и 1 раз в год в период с 2021 по 2023 г., включающие УЗИ мягких тканей шеи, МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Признаки рецидива опухоли по данным МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием от 21.12.2022 г. отсутствуют (рисунок 27).

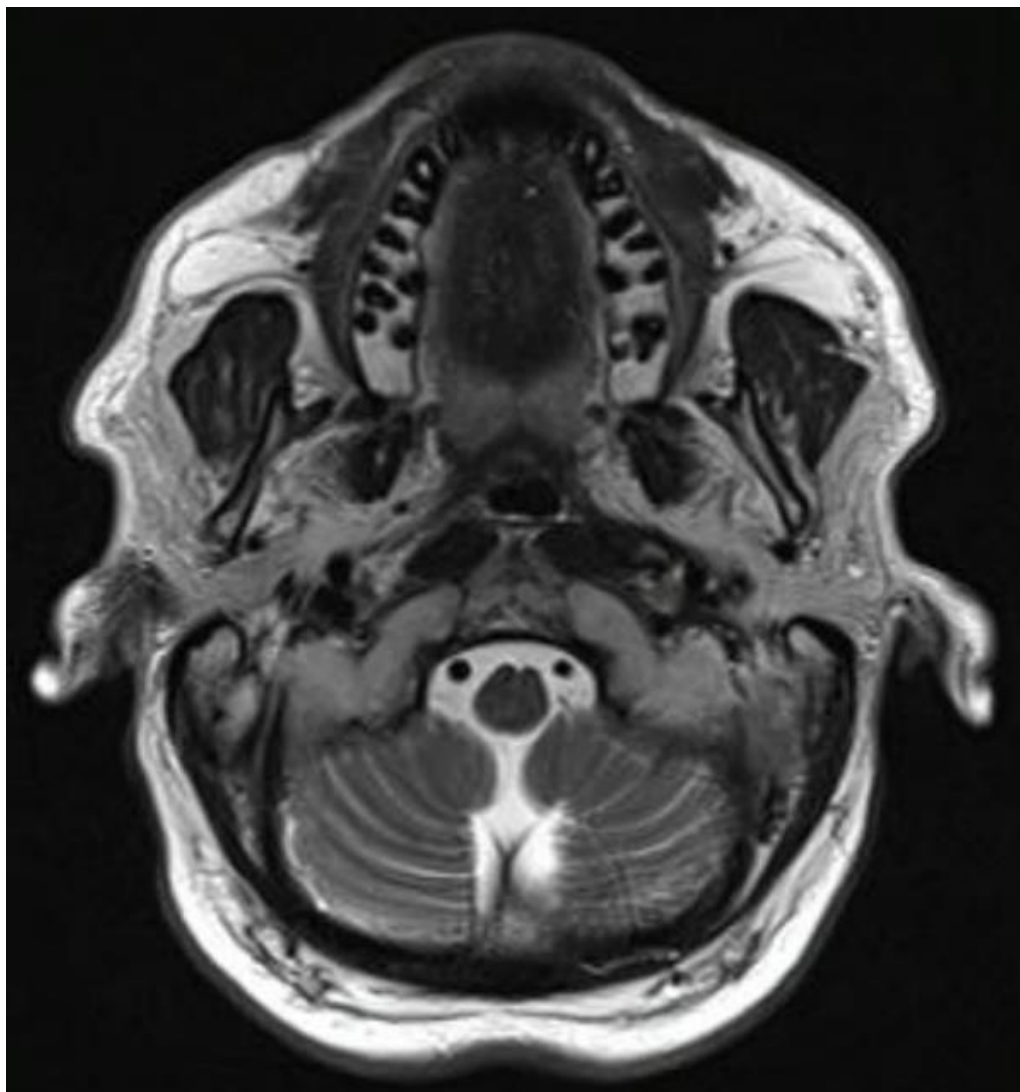


Рисунок 27 – Контрольное МРТ мягких тканей шеи от 21.12.2022 г.

Представленный клинический случай демонстрирует успешное лечение пациента со злокачественной опухолью носоглотки. Лечение было комбинированным и включало СХЭ, химиолучевую терапию и химиотерапию. Длительность ремиссии после окончания радикального лечения составляет 5 лет 3 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдаленные результаты лечения были отслежены у 100% пациентов, включенных в исследование. В группе ХЛТ показатель однолетней безрецидивной выживаемости составил 76,5%, однолетней общей выживаемости 83,7%, что сопоставимо с данными мировой литературы. В группе пациент ХЭ+ХЛТ показатель однолетней БРВ составил 88,7%, однолетней общей выживаемости 96,3%. При сравнении двух групп пациентов выявлено статистически значимое различие в БРВ (76,5% против 88,7% $p < 0,01$) и в общей выживаемости (83,7% против 96,3% $p = 0,03$). При сравнении частоты объективного ответа статистически значимых различий обнаружено не было, однако, на результат может оказывать влияние малый размер выборки.

Эффекты химиоэмболизации сосудов опухоли изучены: благодаря ишемизации опухоли размер его уменьшается, риск кровотечения из опухоли резко снижается. Согласно исследованию L. Guo et al., размер первичной опухоли (GTV-R), оцененный до начала проведения химиолучевой терапии, является прогностическим фактором [71]. Однако исследований по поводу влияния GTV-R на прогноз после проведенной индукционной химиотерапии нет, также нет исследований, позволяющих сделать вывод о влиянии химиоэмболизации на GTV-R, что оставляет возможность для дальнейшей разработки темы.

Несмотря на то что процедура химиоэмболизации давно известна и часто применяется при лечении, например, гепатоцеллюлярного рака, эффект ее при терапии опухолей головы и шеи исследован не так широко, что связано не только с редкостью данной нозологии, но и анатомически сложным расположением первичной опухоли и высокими рисками осложнений в виде возможных инсультов и некрозов мягких тканей шеи лица, носа и языка. Для исключения данного вида осложнений необходимо иметь глубокое знание анатомии и практические навыки и опыт проведения данного вмешательства, а при возникновении возможных осложнений – способность их устранить в короткие сроки.

В исследовании M.I. Koukourakis et al. была продемонстрирована важность плотности сосудов в опухоли, так как гипоксия опухолевой ткани может непосредственно негативно влиять на результат лучевой и химиолучевой терапии [27]. В связи с этим возникает вопрос: химиоэмболизация сосудов опухоли может оказывать негативный эффект на последующую химиолучевую терапию? Ранее в статье Y. Mikami et al. было обсуждено влияние скорости неоангиогенеза на прогноз при опухолях головы и шеи [22]. Учитывая результаты проведенного исследования, можно с уверенностью отметить, что проведение СХЭ не влияет на результаты ХЛТ.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная химиоэмболизация в комбинированном лечении злокачественных опухолей языка и верхней челюсти: предварительные результаты / Ю.В. Суворова, П.Г. Таразов, Л.И. Кобытова [и др.] // Вестник радиологии. – 2002. – № 2. – С. 23-28.
2. Гранов, А.М. Интервенционная радиология в онкологии: пути развития и технологии / А.М. Гранов, М.И. Давыдов. – СПб.: Фолиант, 2013. – 560 с.
3. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – 1. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
4. Мерабишвили, В.М. Состояние онкологической помощи в России. Аналитические показатели: одногодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа) / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С. 38-47.
5. Место внутриартериальной химиотерапии (вахт) в комплексном лечении местно-распространенного рака языка / Э.В. Савенок, Е.Д. Панов, М.С. Ольшанский [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 2
6. Мультиmodalный подход в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки / З.А. Раджабова, Е.В. Ткаченко, М.М. Гиршович [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 99-109.
7. Оральные мукозиты как осложнение противоопухолевого лечения у пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи: обзор литературы / З.А. Раджабова, М.А. Котов, О.А. Серeda [и др.] // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 606-613.

8. Сдвижков, А.М. Использование внутриартериальной регионарной химиотерапии в комплексном и паллиативном лечении больных с опухолями головы и шеи / А.М. Сдвижков, В.И. Борисов, И.В. Солдатов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2001. – № 2-3. – С. 38.
9. Таблицы QUANTEC (количественного анализа эффектов нормальных тканей в клинике) // Radiooncology: [website]. – URL: <http://radiooncology.com/vracham/quantec> (date of application: 18.02.2021).
10. Таразов, П.Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций / П.Г. Таразов // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 131-139.
11. A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma / H.Y. Wang, Y.L. Chang, K.F. To [et al.] // Chinese journal of cancer: electronic journal – URL: <http://www.cancercommun.com/>. – date of publication: 05.05.2016.
12. A retrospective dosimetry study of intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation-induced brainstem injury and dose-volume analysis / C.Y. Yao, G.R. Zhou, L.J. Wang [et al.] // Radiation oncology (London, England): electronic journal. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1105-z>. – Date of publication: 03.10.2018.
13. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer / K.T. Robbins, D. Vicario, S. Seagren [et al.] // American journal of surgery. – 1994. – Vol. 168, № 5. – P. 419-422.
14. Active and Passive Smoking and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma: A Population-Based Case-Control Study in Southern China / E.T. Chang, Z. Liu, A. Hildesheim [et al.] // American journal of epidemiology. – 2018. – Vol. 187, № 2. – P. 398.
15. Acute haemorrhage in patients with advanced head and neck cancer: value of endovascular therapy as palliative treatment option / A.M. Sesterhenn, J. Iwinska-Zelder, C.V. Dalchow [et al.] // The Journal of laryngology and otology. – 2006. – Vol. 120, № 2. – P. 117-124.

16. Add-on individualizing prediction of nasopharyngeal carcinoma using deep-learning based on MRI: A multicentre, validation study / X. Cao, X. Chen, Z.C. Lin [et al.] // *iScience : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104841>. – Date of publication: 03.08.2022.
17. Addition of chemoradiotherapy to palliative chemotherapy in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: a real-world study / S.H. Zheng, Y.T. Wang, S.R. Liu [et al.] // *Cancer cell international*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 36.
18. Advances in Image-Guided Radiotherapy in the Treatment of Oral Cavity Cancer / H.H. Nien, L.Y. Wang, L.J. Liao [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022 – Vol. 14, № 19. – P. 4630.
19. Advances in pathogenesis and precision medicine for nasopharyngeal carcinoma / Q. Y. Zhu, G.X. Zhao, Y. Li [et al.] // *MedComm*. – 2021. – Vol. 2, № 2. – P. 175-206.
20. *AJCC Cancer Staging Manual* / M.B. Amin, S. Edge, F. Greene [et al.]. – 8th ed. – USA: NY: Springer, 2017. – 1032 p.
21. Analysis of survival adjusted for quality of life using the Q-TWiST function: Interface in R / E. Bogart, A. Jouin, H. Béhal [et al.] // *Computer methods and programs in biomedicine*. – 2016. – № 125. – P. 79-87.
22. Angiogenesis in head and neck tumor / Y. Mikami, M. Tsukuda, I. Mochimatsu [et al.] // *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. – 1993. – № 4. – P. 645-650.
23. Angiographic Embolization for the Treatment of Epistaxis: A Review of 108 Cases / L. Elden, W. Montanera, K. Terbrugge [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 1994. – Vol. 111, №. 1. – P. 44-50.
24. Association between tooth extraction during radiotherapy and the risk of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancers / P. H. Liao, C. Lin, J.Y. Huang [et al.] // *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07885-2>. – Date of publication: 09.03.2023.

25. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials / W. Fang, Y. Yang, Y. Ma [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 1338-1350.
26. *Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII* / D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay [et al.]. – Leon, France: World Health Organization, 2002. – 781 p. – ISBN 978-92-832-2155-5.
27. Cancer vascularization: implications in radiotherapy? / M.I. Koukourakis, A. Giatromanolaki, E. Sivridis, I. Fezoulidis // *International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics*. – 2000. – № 2. – P. 545-553.
28. Capecitabine Monotherapy as Palliative Treatment for Patients with Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer / B. Alshamsan, A.M. Gad, M.K. Alata [et al.] // *Journal of oncology : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.1155/2022/6860413>. – Date of publication: 05.04.2022.
29. Characteristics and Survival Analysis of Patients With Nasopharyngeal Cancer in Western Greece / C. S. Avdulla, T. Papadas, N. Mastronikolis, E. Jelastopulu // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. e14711.
30. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099 / M. Al-Sarraf, M. LeBlanc, P.G. Giri [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 1998. – Vol. 16, № 4. – P. 1310-1317.
31. Chen, H.Y. Repeated massive epistaxis after re-irradiation in recurrent nasopharyngeal carcinoma / H.Y. Chen, X.M. Ma, Y.R. Bai // *Contemporary oncology*. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 371-376.
32. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma: evidence from current practice and future perspectives / J. Lang, C. Hu, T. Lu [et al.] // *Cancer management and research. : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S197544>. – Date of publication: 10.07.2019.

33. Cigarette smoking increases the risk of nasopharyngeal carcinoma through the elevated level of IgA antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen: A mediation analysis / W.L. Hsu, Y.C. Chien, Y.T. Huang [et al.] // *Cancer medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 1867-1876.
34. Cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy improved the survival of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma after induction chemotherapy by reducing early treatment failure / X.L. Yang, L.L. Zhang, J. Kou [et al.] // *BMC Cancer : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10237-8>. – Date of publication: 29.11.2022.
35. Clinical and histopathological results after local chemoembolization of oral and oropharyngeal carcinoma - comparison with intra-arterial chemoperfusion in Germany / S. Rohde, B. Turowski, J. Berkefeld, A.F. Kovács. // *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. – 2006. – Vol. 178, № 10. – P. 979-986.
36. Clinical outcomes of retrograde intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for elderly oral squamous cell carcinoma patients aged over 80 years old / Y. Hayashi, K. Mitsudo, K. Sakuma [et al.] // *Radiation oncology*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 112.
37. Clinical utility of simultaneous whole-body ¹⁸F-FDG PET/MRI as a single-step imaging modality in the staging of primary nasopharyngeal carcinoma / S.C. Chan, C.H. Yeh, T.C. Yen [et al.] // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2018. – Vol. 45, № 8. – P. 1297-1308.
38. Cohen, J. I. Epstein-Barr virus infection / J.I. Cohen // *The New England journal of medicine*. – 2000. – Vol. 343, № 7. – P. 481-492.
39. Comparative study of superselective intra-arterial chemoradiotherapy versus radical surgery on distant metastasis for advanced oral cancer / W. Kobayashi [et al.] // *Journal of Oral Oncology*. – 2014. – Vol. 2014, № 5. – P. 1-7.
40. Comparison between the seventh and eighth edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer integrated with pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA level in a non-Chinese population: secondary analysis from

- a prospective randomized trial / S. Kitpanit, N. Jittapiromsak, A. Sriyook [et al.] // Japanese journal of clinical oncology. – 2019. – Vol. 49, № 12. – P. 1100-1113.
41. Comparison of the seventh and eighth editions of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma: analysis of 1317 patients treated with intensity-modulated radiotherapy at two centers / X.L. Yang, Y. Wang, S.B. Liang [et al.] // BMC cancer. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 606.
42. Comparison of xerostomia incidence after three-dimensional conformal radiation therapy and contralateral superficial lobe parotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer / T. Kawamoto, K. Nihei, Y. Nakajima [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 2018. – Vol. 45, № 5. – P. 1073-1079.
43. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial / L.Q. Tang, D.P. Chen, L. Guo [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 461-473.
44. Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial / W.F. Li, N.Y. Chen, N. Zhang [et al.] // International journal of cancer. – 2019. – Vol. 145, № 1. – P. 295-305.
45. Concurrent-Adjuvant Chemoradiation Therapy for Stage III-IVB Nasopharyngeal Carcinoma-Exploration for Achieving Optimal 10-Year Therapeutic Ratio / W.T. Ng, S.Y. Tung, V. Lee [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2018. – Vol. 101, № 5. – P. 1078-1086.
46. Correlation between plan quality improvements and reduced acute dysphagia and xerostomia in the definitive treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma / T. Cui, M.C. Ward, N.P. Joshi [et al.] // Head & neck. – 2019. – Vol. 41, № 4. – P. 1096-1103.
47. Criteria for Verification and Replanning Based on the Adaptive Radiotherapy Protocol "Best for Adaptive Radiotherapy" in Head and Neck Cancer / B. Bak,

- A. Skrobala, A. Adamska [et al.] // *Life* (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 722.
48. Detection and staging of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma in the era of FDG PET/MR / Y. Piao, C. Cao, Y. Xu [et al.] // *European archives of otorhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. – 2022. – Vol. 279, № 1. – P. 353-359.
49. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study / S. Kim, E. François, T. André [et al.] // *The Lancet. Oncology : electronic journal* – URL: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30321-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30321-8). – Date of publication: 02.07.2018.
50. EBV strain variation: geographical distribution and relation to disease state / M. Abdel-Hamid, J.J. Chen, N. Constantine, M. Massoud // *Virology*. – 1992. – Vol. 190, № 1. – P. 168-175.
51. Eckardt, A. *Intra-arterial Chemotherapy in Head and Neck Cancer: Current Results and Future Perspectives* / A. Eckardt (ed.). – Einhorn-Press-Verlag, 1999.
52. Editorial: Oral complications in cancer patients / W.A. González-Arriagada, G. Ottaviani, D. Dean [et al.] // *Frontiers in oral health. : electronic journal* – URL: <https://doi.org/10.3389/froh.2022.1116885>. – Date of publication: 26.01.2023.
53. Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Phase 3 Randomized Clinical Trial / R. You, Y.P. Liu, P.Y. Huang [et al.] // *JAMA oncology*. – 2020. – Vol. 6, № 9. – P. 1345-1352.
54. Efficacy of targeted chemoradiation and planned selective neck dissection to control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer / K.T. Robbins, F.S. Wong, P. Kumar [et al.] // *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. – 1999. – Vol. 125, № 6. – P. 670-675.

55. Endovascular Treatment of Radiation-Induced Petrous Internal Carotid Artery Aneurysm Presenting with Acute Haemorrhage. A Report of Two Cases / K.M. Cheng, C.M. Chan, Y.L. Cheung [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. – 2001. – Vol. 143, № 4. – P. 351-356.
56. Etiology and management of nasopharyngeal hemorrhage after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma / J. Zhan, S. Zhang, X. Wei [et al.] // *Cancer management and research*. – 2019. – № 11. – P. 2171-2178.
57. Evolutionary role of chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: a literature-based network meta-analysis / L. Li, W. Liang, J.X. Zhu [et al.] // *Cancer management and research*. – 2019. – № 11. – P. 501-512.
58. Factors associated with neurological recovery of brainstem function following postoperative conformal radiation therapy for infratentorial ependymoma / T.E. Merchant, R.M. Chitti, C. Li [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2010. – Vol. 76, № 2. – P. 496-503.
59. Final Report of NRG Oncology RTOG 0022: A Phase I/II Study of Conformal and Intensity / A.S. Garden, J. Harris, A. Eisbruch [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics. : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.02.057>. – Date of publication: 14.03.2023.
60. Final results of a randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with stage IVA and IVB nasopharyngeal carcinoma -Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG) 1303 Study / R.L. Hong, C.F. Hsiao, L.L. Ting [et al.] // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2018. – Vol. 29, № 9. – P. 1972-1979.
61. Five-year Survival Data on the Role of Endoscopic Endonasal Nasopharyngectomy in Advanced Recurrent rT3 and rT4 Nasopharyngeal Carcinoma / E.H.C. Wong, Y.T. Liew, S.P. Loong, N. Prepageran // *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. – 2020. – Vol. 129, № 3. – P. 287-293.

62. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma / Y. Zhang, L. Chen, G. Q. Hu [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 12. – P. 1124-1135.
63. Gillies, R.J. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data / R.J. Gillies, P.E. Kinahan, H. Hricak // *Radiology*. – 2016. – Vol. 278, № 2. – P. 563-577.
64. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394-424.
65. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249.
66. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study / C. Fitzmaurice, D. Abate, N. Abbasi [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2019. – Vol. 5, № 12. – P. 1749-1768.
67. Head and Neck Radiation Therapy Patterns of Practice Variability Identified as a Challenge to Real-World Big Data: Results From the Learning from Analysis of Multicentre Big Data Aggregation (LAMBDA) Consortium / A. Caissie, M. Mierzwa, C.D. Fuller [et al.] // *Advances in radiation oncology : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.100925>. – Date of publication: 23.02.2022.
68. Impact of Oral Cavity Dosimetry on Patient Reported Xerostomia and Dysgeusia in the Setting of Deintensified Chemoradiotherapy / D.V. Fried, S.K. Das, C. Shen [et al.] // *Advances in radiation oncology : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.100952>. – Date of publication: 25.03.2022.

69. Increased Prevalence of EBV Infection in Nasopharyngeal Carcinoma Patients: A Six-Year Cross-Sectional Study / A.E. Al-Anazi, B.S. Alanazi, H. Alshanbari [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 643.
70. Indications for superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy in cases of hypopharyngeal cancer / J. Furusawa, A. Homma, R. Onimaru [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. – 2015. – Vol. 42, № 6. – P. 443-448.
71. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial / Q. Yang, S.M. Cao, L. Guo [et al.] // *European journal of cancer*. – 2019. – № 119. – P. 87-96.
72. International Agency for Research on Cancer 2018. / J. Ferlay // *Global Cancer Observatory: cancer today*. Lyon, France: [website]. – URL: <https://gco.iarc.fr/today> (date of application: 19.02.2021).
73. Intra-arterial high-dose chemotherapy with cisplatin as part of a palliative treatment concept in oral cancer / S. Rohde, A.F. Kovács, B. Turowski [et al.] // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2005. – Vol. 26, № 7. – P. 1804-1809.
74. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial / C.R. Rasch, M. Hauptmann, J. Schornagel [et al.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, № 9. – P. 2159-2165.
75. Intraarterial chemotherapy of head and neck tumors / Y.Y. Lee, S. Wallace, I. Dimery, H. Goepfert // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 1986. – Vol. 7, № 2. – P. 343–348.
76. Irradiation-induced nasopharyngeal necrosis (INN) in newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiation therapy: clinical characteristics and the influence of treatment strategies / Y. Xu, Y. Liu, Z. Wang [и др.] // *Radiation oncology (London, England)*. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 13.

77. Klinische und histopathologische Ergebnisse nach lokaler Chemoembolisation oraler und oropharyngealer Karzinome--Vergleich mit intraarterieller Chemoperfusion [Clinical and histopathological results after local chemoembolization of oral and oropharyngeal carcinoma--comparison with intraarterial chemoperfusion] / S. Rohde, B. Turowski, J. Berkefeld, A.F. Kovács // *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* – 2006. – Vol. 178, № 10. – P. 979-986.
78. Kovács, A.F. Chemoembolization using cisplatin crystals as neoadjuvant treatment of oral cancer / A.F. Kovács // *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals.* – 2005. – Vol. 20, № 3. – P. 267-279.
79. Lian, M. Combining Epstein-Barr virus antibodies for early detection of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis / M. Lian // *Auris, nasus, larynx.* – 2023. – Vol. 50, № 3. – P. 430-439.
80. Lyle, M.S. Cancer of the Nasopharynx: Its Natural History and Treatment / M.S. Lyle // *Archives of otolaryngology.* – 1961. – Vol. 74, № 6. – P. 714-715.
81. Marx, R.E. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology / R.E. Marx // *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* – 1983. – Vol. 41, № 5. – P. 283-288.
82. Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC): An update on 26 trials and 7080 patients / P. Blanchard, A.W. M. Lee, A. Carmel [et al.] // *Clinical and translational radiation oncology.* – 2021. – № 32. – P. 59-68.
83. Minimally invasive surgery alone compared with intensity-modulated radiotherapy for primary stage I nasopharyngeal carcinoma / Y.P. Liu, X. Lv, X. Zou [et al.] // *Cancer communications.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 75.
84. MRI-based radiomics nomogram may predict the response to induction chemotherapy and survival in locally advanced nasopharyngeal carcinoma / L. Zhao, Y. Xi, J. Gong [et al.] // *European radiology : electronic journal.* – URL: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06211-x>. – Date of publication: 01.08.2019.

85. Nasopharyngeal carcinoma: understanding its molecular biology at a fine scale / P. Paul, H. Deka, A. K. Malakar [et al.] // *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation*. – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 33-41.
86. Neoadjuvant chemotherapy in local-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A National Cancer Database analysis / M. Tam, A. Lee, S.P. Wu [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2018. – Vol. 128, № 12. – P. 2770-2777.
87. Nodal grouping in nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance, N classification, and a marker for the identification of candidates for induction chemotherapy / Y. Liu, S. Chen, A. Dong [et al.] // *European radiology*. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 2115–2124.
88. NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma / A.W. M. Lee, R.K.C. Ngan, W.T. Ng [et al.] // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126, № 16. – P. 3674-3688.
89. Occupational exposures and risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-risk area: A population-based case-control study / Y. Chen, E.T. Chang, Q. Liu [et al.] // *Cancer : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.1002/cncr.33536>. – Date of publication: 06.04.2021.
90. Optimal cumulative cisplatin dose in nasopharyngeal carcinoma patients receiving additional induction chemotherapy / J.W. Lv, Z.Y. Qi, G.Q. Zhou [et al.] // *Cancer science*. – 2018. – Vol. 109, № 3. – P. 751-763.
91. Optimizing the cumulative cisplatin dose during radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: Dose-effect analysis for a large cohort / L. Peng, C. Xu, Y. P. Chen [et al.] // *Oral oncology : electronic journal* – URL: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.12.028>. – Date of publication: 31.12.2018.
92. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy / C. Pulito, A. Cristaudo, C. Porta [et al.] // *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. – 2020 – Vol. 39, № 1. – P. 210.

93. Outcomes for the treatment of locoregional recurrent nasopharyngeal cancer: Systematic review and pooled analysis / E. Newton, D. Valenzuela, J. Foley [et al.] // *Head & neck*. – 2021. – Vol. 43, № 12. – P. 3979-3995.
94. Percutaneous embolization to control intractable epistaxis in nasopharyngeal carcinoma / S.W. Mok, J.N. Marshall, M. Chan, A.H. Van // *Head & Neck*. – 1999. – Vol. 21, № 3. – P. 211-216.
95. Plasma Epstein-Barr viral DNA complements TNM classification of nasopharyngeal carcinoma in the era of intensity-modulated radiotherapy / L. Zhang, L.Q. Tang, Q.Y. Chen [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 5. – P. 6221-6230.
96. Potential improvement of tumor control probability by induction chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma / A.W. Lee, K.Y. Lau, W.M. Hung [et al.] // *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 2008. – Vol. 87, № 2. – P. 204-210.
97. Predicting Radioresistant Nasopharynx Carcinoma Survival // *MedLever*: [website]. – URL: <http://prancis.medlever.com> (date of application: 01.02.2022).
98. Prediction of outcomes in patients with local recurrent nasopharyngeal carcinoma: development and validation of a four-factor prognostic model integrating baseline characteristics and [18F]FDG PET/CT parameters / W. Dongxiang, L. Liting, L. Yujing [et al.] // *European radiology*. – 2023. – Vol. 33, № 4. – P. 2840-2849.
99. Pretherapy quantitative measurement of circulating Epstein-Barr virus DNA is predictive of posttherapy distant failure in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type / S.F. Leung, A.T. Chan, B. Zee [et al.] // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98, № 2. – P. 288-291.
100. Pretreatment prognostic factors of survival and late toxicities for patients with nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy / Y.H. Lin, T.L. Huang, C.Y. Chien [et al.] // *Radiation oncology (London, England) : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0990-5>. – Date of publication: 20.03.2018.

101. Prognostic Impact of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Treated using Intensity-Modulated Radiation Therapy // Nature: [website]. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep22000> (date of application: 12.02.2021).
102. Prognostic Model for Stratification of Radioresistant Nasopharynx Carcinoma to Curative Salvage Radiotherapy / Y.Q. Li, Y.M. Tian, S.H. Tan [et al.] // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36, № 9. – P. 891-899.
103. Prognostic value of baseline [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography parameters MTV, TLG and asphericity in an international multicenter cohort of nasopharyngeal carcinoma patients / S. Zschaeck, Y. Li, Q. Lin [et al.] // PLoS One : electronic journal. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236841>. – Date of publication: 30.07.2020.
104. Prospective evaluation of the early effects of radiation on the auditory system frequencies of patients with head and neck cancers and brain tumors after radiotherapy / A. Hajisafari, M. Bakhshandeh, S. Aghamiri [et al.] // Ear, nose, & throat journal. – 2018. – Vol. 97, № 3. – P. E10-E17.
105. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma / J.C. Lin, W.Y. Wang, K.Y. Chen [et al.] // The New England journal of medicine. – 2004. – Vol. 350, № 24. – P. 2461-2470.
106. Radiation dose to the masseter and medial pterygoid muscle in relation to trismus after chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer / S.A. Kraaijenga, O. Hamming-Vrieze, S. Verheijen [et al.] // Head & neck. – 2019. – Vol. 41, № 5. – P. 1387-1394.
107. Radiation-induced optic neuropathy after stereotactic and image guided intensity-modulated radiation therapy (IMRT) / S. Brecht, J. Boda-Heggemann, J. Budjan [et al.] // Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology : electronic journal – URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.02.003>. – Date of publication: 01.05.2019.

108. Radiotherapy Alone Versus Concurrent or Adjuvant Chemoradiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma Patients with Negative Epstein-Barr Virus DNA after Induction Chemotherapy / F. Kong, G. Pan, C. Du [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 1689.
109. Reirradiation of Brain and Skull Base Tumors With Fractionated Stereotactic Radiotherapy / K. Tokuuye, Y. Akine, M. Sumi [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 1998. – Vol. 40, № 5. – P. 1151-1155.
110. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients / N. Das, D. Kaushal, S.K. Patro [et al.] // *Acta oto-laryngologica*. – 2021. – Vol. 141, № 9. – P. 885-893.
111. Residence characteristics and risk of nasopharyngeal carcinoma in southern China: A population-based case-control study / Y. Chen, E.T. Chang, Z. Liu [et al.] // *Environment international : electronic journal*. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106455>. – Date of publication: 27.02.2021.
112. Retrospective analysis of massive epistaxis and pseudoaneurysms in nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy / L. Zeng, W. Wan, Q. Luo [et al.] // *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. – 2022. – Vol. 297, № 6. – P. 2973-2980.
113. Salvage surgery for recurrence of laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: A retrospective study from 2005 to 2013 / K. Pujo, P. Philouze, A. Scalabre [et al.] // *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. – 2018. – Vol. 135, № 2. – P. 111-117.
114. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD // National cancer institute: SEER program. : website – URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/ (date of application: 05.02.2021).

115. Selective intraarterial chemoradiation therapy for oropharyngeal carcinoma with high-dose cisplatin / R. Nishio, K. Saito, H. Ito [et al.] // Japanese journal of radiology. – 2011. – T. 29, № 8. – P. 570-575.
116. Sensorineural Hearing Loss in Nasopharyngeal Carcinoma Survivors in the Modern Treatment Era - The Early and Late Effects of Radiation and Cisplatin / P.L. Yip, K.C.J. Mok, H.S. Ho [et al.] // Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). – 2022. – Vol. 34, № 4. – P. e160-e167.
117. Siu, LL Phase I/II study of the CAPABLE regimen for patients with poorly differentiated carcinoma of the nasopharynx / L.L. Siu, P.M. Czaykowski, I.F. Tannock // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 1998. – Vol. 16, № 7. – P. 2514-2521.
118. Sparing all salivary glands with IMRT for head and neck cancer: Longitudinal study of patient-reported xerostomia and head-and-neck quality of life / P.G. Hawkins, J.Y. Lee, Y. Mao [et al.] // Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. – 2018. – Vol. 126, № 1. – P. 68-74.
119. Stages III and IV squamous cell carcinoma of the mouth: three-year experience with superselective intraarterial chemotherapy using cisplatin prior to definitive treatment / T. Hirai, Y. Korogi, S. Hamatake [и др.] // Cardiovascular and interventional radiology. – 1999. – Vol. 22, № 3. – P. 201-205.
120. Superselective cisplatin (CDDP)-carboplatin (CBDCA) combined infusion for head and neck cancers / S. Imai, Y. Kajihara, O. Munemori [et al.] // European journal of radiology. – 1995. – Vol. 21, № 2. – P. 94-99.
121. Superselective intra-arterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors / Y.Y. Lee, I.W. Dimery, T.P. Van [et al.] // Archives of otolaryngology-head & neck surgery. – 1989. – Vol. 115, № 4. – P. 503-511.
122. Surgery for isolated regional failure in nasopharyngeal carcinoma after radiation: Selective or comprehensive neck dissection / Y.P. Liu, H. Li, R. You [et al.] // Laryngoscope. – 2019. – Vol. 129, № 2. – P. 387-395.

123. Temporal lobe injury patterns following intensity modulated radiotherapy in a large cohort of nasopharyngeal carcinoma patients / L. Lu, Y. Sheng, G. Zhang [et al.] // Oral oncology : electronic journal. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.07.020>. – Date of publication: 10.08.2018.
124. The Effect of Magnetic Resonance Imaging Based Radiomics Models in Discriminating stage I-II and III-IVa Nasopharyngeal Carcinoma / Q. Li, Q. Yu, B. Gong [et al.] // Diagnostics (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 300.
125. The global burden of nasopharyngeal carcinoma from 2009 to 2019: an observational study based on the Global Burden of Disease Study 2019 / H. Yu, X. Yin, Y. Mao [et al.] // European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. – 2019. – Vol. 279, № 3. – P. 1519-1533.
126. Toxicities of chemoradiotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an updated meta-analysis / Wang, C., Wang [и др.] // The Journal of international medical research. – 2019. – Vol. 47, № 7. – P. 2832-2847.
127. Transarterial embolization for control of bleeding in patients with head and neck cancer / Y.F. Chen, Y.C. Lo, W.C. Lin [и др.] // Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2010. – Vol. 142, № 1. – P. 90–94.
128. Treatment of intractable epistaxis in patients with nasopharyngeal cancer / X. Yang, H. Ren, M. Li [и др.] // Annals of medicine : electronic journal – URL: <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2200257>. – Date of publication: 19.04.2023.
129. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience / A.W.M. Lee, W.M. Sze, J.S.K. Au [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2005. – Vol. 61, № 4. – P. 1107-1116.

130. Value of early evaluation of treatment response using 18F-FDG PET/CT parameters and the Epstein-Barr virus DNA load for prediction of outcome in patients with primary nasopharyngeal carcinoma / Y.H. Chen, K.P. Chang, S.C. Chu [et al.] // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2019. – Vol. 46, № 3. – P. 650-660.
131. Wu, W.V. Radiation induced temporal lobe necrosis in nasopharyngeal cancer patients after radical external beam radiotherapy / W.V. Wu, S.Y. Tam // Radiation oncology (London, England). – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 112.
132. Yokoyama, J. A Novel Laryngeal Preservation Therapy for Advanced Glottic Laryngeal Cancer by Superselective Intra-arterial Chemotherapy / J. Yokoyama, M. Furukawa // Journal Japan Broncho-esophageal Society. – 2006. – Vol. 18, № 2. – P. 84-88.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

(справочное)

Патент на изобретение № 2762238

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2762238

СПОСОБ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НОСОГЛОТКИ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (RU), Раджабов Сайдахмед Джабраилович (RU), Котов Максим Андреевич (RU), Митрофанов Александр Сергеевич (RU), Гиринович Михаил Маркович (RU), Пономарева Ольга Игоревна (RU), Клименко Вероника Викторовна (RU), Костромина Екатерина Викторовна (RU)*

Заявка № **2021104122**

Приоритет изобретения **17 февраля 2021 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **16 декабря 2021 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **17 февраля 2041 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 0x0246CFB3087ACDF59A40A2F08092E9A118
Владелец: Малые Григорий Петрович
Действителен с 15.01.2021 по 15.01.2035

Г.П. Пелиев

