

САФАРОВ ДАВИД АФАТДИНОВИЧ

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕГИОНАРНОЙ
ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ОРГАНОВ
ГОЛОВЫ И ШЕИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Мудунов Али Мурадович

Долгушин Борис Иванович

Официальные оппоненты:

Новожилова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением опухолей головы и шеи государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы".

Решульский Сергей Сергеевич доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологическим (головы и шеи) федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства”.

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «7» апреля 2022 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак органов головы и шеи (ОГШ) является актуальной медико - социальной проблемой, ежегодно в мире регистрируется свыше 700 тысяч впервые выявленных случаев заболевания, более 40 тысяч – в Российской Федерации. Причем, среднегодовой темп прироста заболеваемости раком органов головы и шеи составляет 1,33%. Преобладающим морфологическим вариантом является плоскоклеточный рак. Несмотря на раннее появление клинической картины большинства злокачественных опухолей данной области, в 42% случаев диагноз устанавливается на III – IV стадии.

Характерной особенностью злокачественных опухолей ОГШ является преимущественно локорегионарное распространение, а также достаточно высокий уровень рецидивирования и смертности. Показатель общей 5-летней выживаемости в общей популяции больных за последние 10 лет вырос с 54.7% лишь до 65.9%.

При этом зачастую стандартом лечения является комбинированный подход с хирургическим вмешательством на первом этапе в достаточно большом объеме, что приводит к выраженным функциональным и эстетическим нарушениям. Это привело к разработке химиолучевого лечения, которое позволяет, в ряде случаев, избежать хирургического вмешательства. Показатели выживаемости при этом сопоставимы с таковыми при комбинированном лечении с использованием хирургического метода. Однако, применение данной методики на сегодняшний день ограничено выраженным спектром токсичности, что побуждает исследователей искать альтернативные методики лечения.

Одним из таких подходов является регионарная внутриартериальная химиотерапия, заключающаяся в регионарной перфузии химиопрепарата через питающий артериальный источник, что позволяет добиться резкого повышения биодоступности лекарственного средства в опухолевой ткани и снизить воздействие на здоровые органы и ткани. Это позволяет проводить более эффективное лечение с умеренным спектром токсичности. Однако, на

сегодняшний день не разработано четкого алгоритма лечения, не выявлены возможности регионарной внутриартериальной химиотерапии (РВАХТ) и не сформирован четкий список показаний и противопоказаний к проведению методики.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности данной темы и необходимости проведения дальнейших научных исследований методики селективной внутриартериальной химиотерапии, позволяющей проводить высокоэффективное консервативное лечение.

Цель исследования

Целью данного исследования является улучшение результатов лечения пациентов с местно-распространенными формами рака органов головы и шеи с использованием регионарной внутриартериальной полихимиотерапии.

Задачи исследования

1. Изучить непосредственную эффективность регионарной внутриартериальной химиотерапии у больных с местно – распространенным раком органов головы и шеи.
2. Оценить токсичность регионарной внутриартериальной химиоинфузии доцетаксела и цисплатина с системным введением 5 – фторурацила – по показателям гематологической и почечной токсичности, а также выраженности местных воспалительных реакций.
3. Определить факторы, влияющие на эффективность методики регионарной внутриартериальной химиотерапии.
4. Провести анализ отдаленных результатов лечения больных местно – распространенным раком органов головы и шеи, пролеченных с применением регионарной внутриартериальной полихимиотерапии.

Методология и методы исследования

Для выполнения поставленных в исследовании задач, с 2018 г. по 2021 г. был произведен набор двух проспективных групп пациентов с различными локализациями рака ОГШ. Всего было включено 99 пациентов. Все пациенты

начали лечение по схеме индукционной РВАХТ, заключающейся во в/а введении доцетаксела 60 мг/м² и цисплатина 60 мг/м² в 1 й день курса и последующей внутривенной инфузией 5 – фторурацила 1000 мг/м²/сут в течение 96 часов – от 2 х до 4 х курсов – в зависимости от выраженности ответа после первых 2 х курсов лечения и первичной распространенности опухолевого процесса. Пациенты из группы консервативного лечения в последующем получали радикальный курс лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ). Пациентам из группы хирургического лечения проводилась операция в объеме первичной распространенности опухолевого процесса с последующей адъювантной лучевой или химиолучевой терапией. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц “Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru, SPSS 21.0 for Windows. Показатели общей выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана-Мейера. Также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования. Достоверность различий выживаемостей в группах рассчитывали по log-rank test. Для выявления независимых прогностических факторов проводили одно – и многофакторный регрессионный анализ по Коксу. Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Использовали результаты одно– и многофакторного регрессионного анализа.

Научная новизна

В пределах нашего исследования впервые в России на большом материале будет выполнена оценка эффективности комбинированного лечения с применением регионарной полихимиотерапии при различных локализациях рака органов головы и шеи. Так же было определено оптимальное количество курсов

лечения, определен профиль токсичности для данной группы больных и разработан оптимальный алгоритм комбинированного лечения.

Теоретическая и практическая

В данной работе произведена оценка эффективности регионарной внутриартериальной химиоинфузии, выявлена зависимость успешности терапии от различных клинико – анатомических, а также технических аспектов. Новый метод индукционной РВАХТ позволит повысить эффективность комбинированного лечения пациентов с местно – распространенными формами раком головы и шеи.

Личный вклад

Автор самостоятельно произвел анализ и систематизация данных литературных источников с целью выбора оптимальной тактики проведения РВАХТ. Самостоятельно составил структуру и дизайн диссертационной работы, сформулировал цель и задачи исследования, собрал и обработал данные проспективной группы лечения больных, провел статистический анализ информации, интерпретацию полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Результаты исследования опубликованы автором в печатных работах и оформлены в виде диссертации.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация Сафарова Давида Афатдинович соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»).

Положения, выносимые на защиту

1. Регионарная внутриартериальная химиотерапия (РВАХТ) демонстрирует высокую эффективность в лечении плоскоклеточного рака органов головы и шеи (ПРГШ).

2. Применение РВАХТ на индукционном этапе позволяет значительно увеличить эффективность консервативных методик лечения местно – распространенного ПРГШ.

3. Эффективность РВАХТ зависит от распространенности опухолевого процесса. Наибольшую эффективность методика демонстрирует при наличии в области опухолевого поражения изолированного доминантного источника кровоснабжения.

4. Эффективность РВАХТ в отношении метастазов в регионарные лимфатические узлы значительно уступает эффективности по отношению к первичному опухолевому очагу.

5. РВАХТ выгодно отличается от стандартных режимов системной ПХТ по показателям системной токсичности.

Внедрение результатов исследования

Полученные автором результаты исследования легли в основу химиолучевого лечения с применением методики индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии, которая используется в клинической работе онкологического отделения хирургических методов лечения (опухолей головы и шеи) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 02 июля 2021 года на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения рентгенодиагностических методов диагностики и лечения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Объём и структура работы

Работа представлена на 181 странице машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 179 названий отечественных и зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 48 таблицами и 39 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа основывается на ретро – и проспективном анализе данных лечения 99 больных местно – распространенной формой рака ОГШ. Все пациенты проходили лечение и наблюдались в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2017 г. по 2021 г.

Минимальное время наблюдения за пациентами составило 3.3 месяца, максимальное – 48.8 месяцев. Медиана длительности наблюдения 15.5 месяцев, а средний период наблюдения $16,9 \pm 8,9$ месяцев.

Всего в исследование было включено 13.1% (13) пациентов со II стадией заболевания, 40.4% (40) пациентов с III стадией, а также 46.5% (46) пациентов с IV стадией заболевания (Таблица 1).

При оценке распространенности опухоли выявлено, что у 19.2% (19) пациентов опухоль соответствовала критерию T2, у 47.5% (47) пациентов – T3 и у 33.3% (33) пациентов – T4 (Таблица 2).

Среди 99 пациентов, включенных в исследование, у 28 (28.3%) был рак слизистой оболочки гортани, 6 (6.1%) пациентов с поражением гортаноглотки. В дальнейшем, учитывая схожую клинику – анатомическую картину и общность обрабатываемого сосудистого бассейна, эти 2 группы больных были объединены и составили самую большую когорту исследования, составляющую 34 (34.4%) пациента.

Таблица 1 – Распределение больных в зависимости от локализации опухоли и стадии заболевания

Стадия	Локализация опухоли					Всего
	Полость носа и пазухи	Полость рта	Ротоглотка	Гортаноглотка	Гортань	
Число пациентов	21	29	15	6	28	99
II	1 (4,8%)	5 (17,2%)	2 (13,3%)	–	5 (17,8%)	13 (13,1%)
III	5 (23,8%)	8 (27,6%)	6 (40,0%)	3 (50,0%)	18 (64,3%)	40 (40,4%)
IV	15 (71,4%)	16 (55,2%)	7 (46,7%)	3 (50,0%)	5 (17,9%)	46 (46,5%)

Также в исследование было включено 29.3% (29) больных раком слизистой оболочки полости рта, у 21 (21.2%) пациента было зарегистрировано поражение слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух и у 15 (15.1%) пациентов рак ротоглотки (Таблицы 2 и 3).

Таблица 2 – Распространенность первичного опухолевого очага в зависимости от локализации опухоли

		Локализация опухоли					Всего
		Нос и пазухи	Полость рта	Ротоглотка	Гортаноглотка	Гортань	
Число пациентов		21 (21.2%)	29 (29.3%)	15 (15.1%)	6 (6.1%)	28 (28.3 %)	99
T	2	1 (4,8%)	7 (24,1%)	4 (26,7%)	2 (33,3%)	5 (17,8%)	19 (19,2%)
	3	5 (23,8%)	12 (41,4%)	8 (53,3%)	3 (50,0%)	19 (67,9%)	47 (47,5%)
	4	15 (71,4%)	10 (34,5%)	3 (20,0%)	1 (16,7%)	4 (14,3%)	33 (33,3%)

У 31 пациента (31.3%) было выявлено поражение регионарных лимфатических узлов различной степени выраженности (N+) (Таблица 3).

Таблица 3 – Поражение лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли

		Локализация опухоли					Всего
		Нос и пазухи	Полость рта	Ротоглотка	Гортаноглотка	Гортань	
Число пациентов		21	29	15	6	28	99
N	0	18(85,7%)	14(48,3%)	9(60,0%)	2(33,3%)	25(89,3%)	68(68,7%)
	1-3	3(14,3%)	15(51,7%)	6(40,0%)	4(66,7%)	3(10,7%)	31(31,3%)

Одной из анатомических особенностей области головы и шеи является четкое деление на ангиосомы, кровоснабжающие определенные органы и ткани, а также симметричность расположения органов головы и шеи относительно средней линии. Это определяет возможности адекватной регионарной перфузии необходимого участка тканей без повреждения окружающих структур. Исходя из этого, одним из важных факторов, учитываемых при отборе пациентов в клиническое исследование, а также при проведении диагностической ангиографии, являлось распространение первичного опухолевого очага за среднюю линию – на противоположную сторону.

У 73.7% (73) включенных в исследование пациентов отмечалось одностороннее опухолевое поражение, у 26.3% (26) опухоль распространялась за среднюю линию. Чаще это явление встречалось среди опухолей, классифицируемых как T4 – у 11/ 33 пациентов (33.3%), а также было выявлено у 12/ 47 (25.5%) больных с T3 и лишь у 3/ 19 (15.8%) пациентов с T2 (Таблица 4).

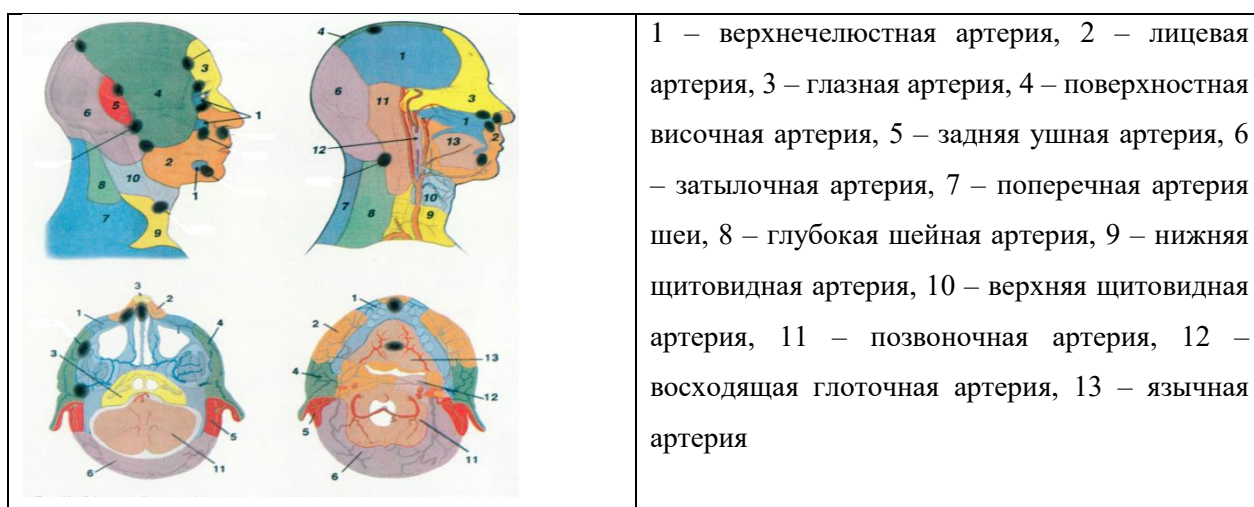
Таблица 4 – Распространенность опухолевого поражения

	T2		T3		T4		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	19		47		33		99	
На соседние анатомические области	6	31,6	15	31,9	24	72,7	45	45,5
Переход за среднюю линию	3	15,8	12	25,5	11	33,3	26	26,3

Техника проведения процедуры регионарной химиоинфузии

Проведение диагностического и лечебного этапов эндоваскулярной процедуры осуществлялось под местным обезболиванием 0.5% раствором Лидокаина. Внутрисосудистый доступ осуществлялся путем пункции бедренной артерии по методике Сельдингера с применением интродьюсеров 5F. Проводилась каротидная артериография с катетеризацией наружной или внутренней сонной артерии, в зависимости от локализации опухолевого очага, и проводилась диагностическая ангиография необходимой зоны.

После проведения диагностической ангиографии производилось определение доминантных источников кровоснабжения и их селективная катетеризация для введения химиопрепарата.

**Рисунок 1. Ангиосомы области головы и шеи**

Дизайн исследования и группы пациентов

Согласно разработанному дизайну исследования, всем пациентам проводилось от 2х до 4х курсов (в среднем 2,7 курса) РВАХТ – в зависимости от выраженности клинического ответа после первых 2х курсов лечения и первичной распространенности опухолевого процесса. При местно – распространенных опухолях Т3 и Т4, а также при распространении опухолевого очага на противоположную сторону, проводились дополнительные курсы лечения – и в каждый последующий курс РВАХТ обрабатывались различные артериальные бассейны (АБ).

В большинстве случаев пациентам проводилось 3 курса РВАХТ – 56 (56.6%) пациентов, реже 2 курса – 33 (33.3%) пациента, 6 пациентов (6.1%) получили 4 курса лечения. Увеличение количества курсов лечения до 3 – 4х циклов требовалось у 78.2% больных с IV стадией заболевания, при III стадии заболевания проводилось, в большинстве случаев, 2 – 3 курса лечения – 90% случаев, пациентам со II стадией чаще всего проводилось 2 курса – 61.5% случаев. 1 пациенту (1.0%), как было описано ранее, проведение регионарной ВАХТ не удалось.



Рисунок 2 – Дизайн исследования и группы пациентов

У 65.7 % больных обрабатывалось 2 -3 артериальных бассейна, у 32.3% пациентов обрабатывался лишь 1 артериальный бассейн. И у 1 го (1.0%) больного было обработано 4 артериальных бассейна (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика индукционной ПХТ в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания		II		III		IV		Всего	
Число пациентов		13		40		46		99	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число курсов	1	1	7,7	2	5,0	1	2,2	4	4,0
	2	8	61,5	16	40,0	9	19,6	33	33,3
	3	3	23,1	20	50,0	33	71,7	56	56,6
	4	1	7,7	2	5,0	3	6,5	6	6,1
Количество артериальных бассейнов	1	6	46,1	13	32,5	13	28,3	32	32,3
	2	4	30,8	18	45,0	14	30,4	36	36,4
	3	3	23,1	8	20,0	18	39,1	29	29,3
	4	–	–	–	–	1	2,2	1	1,0
	0 (не проведена РВАХТ)	–	–	1	2,5	–	–	1	1,0

Результаты исследования

Непосредственные результаты после индукционной РВАХТ

На этапе индукционной ПХТ из исследования было выведено 5 пациентов – 1 (1.0%) больной не получил лечения из – за технического осложнения – перфорации таргетной артерии. У 4 – х (4.0%) пациентов был оценен клинический эффект после РВАХТ, но пациенты ввиду развития осложнений или отказа от дальнейшего лечения были выведены из исследования и не учитывались при оценке отдаленных результатов исследования.

Таким образом, у 98 (98.9%) пациентов, включенных в исследование, оценен клинический эффект после индукционного этапа, в анализе отдаленных результатов лечения участвовало 94 (95%) пациента.

Однофакторный анализ полученных данных показал, что на эффективность РВАХТ влияет - возраст больных ($p=0.023$), распространенность первичного опухолевого очага (Т) ($p = 0.002$), стадия опухолевого процесса ($p = 0.001$), число курсов проведенной РВАХТ ($p = 0.005$).

ЧОО опухоли после индукционной РВАХТ составила 95.9% для всех больных. При этом у 73.5% (72 х) пациентов развился полный клинический эффект (ПР), у 22.4% (22 х) больных – частичная регрессия (ЧР опухоли, у 4.1% (4 х) пациентов стабилизация опухолевого процесса. Чаще всего, достижение ПР на этапе РВАХТ возникало при опухолях Т2 – в 89.5% случаев (17 пациентов) и Т3 – в 80,9% случаев (38 пациентов), а при опухолях Т4 – в 51,5% случаев (17 пациентов) ($p < 0.05$). ЧР чаще всего регистрировалась у пациентов с опухолевой распространенностью Т4 – 36.4% (2 больных). Стабилизация после индукционной РВАХТ выявлена лишь у 12.1% (4) пациентов с опухолью Т4 ($p < 0.05$) (Рис 3).

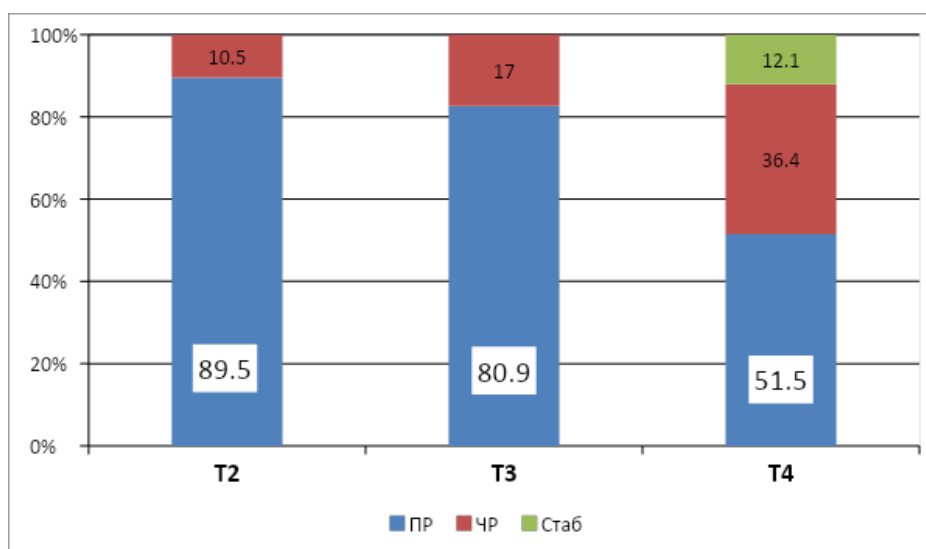


Рисунок 3 – Выраженность клинического ответа в зависимости от распространенности опухолевого процесса по критерию “Т”

В дальнейшем, нами был проведен анализ зависимости эффективности лечения от количества проведенных курсов ХТ и количества требующих обработки АБ. Выявлена достоверная закономерность увеличения количества

курсов лечения с увеличением размера опухоли. Так, 1 – 2 курса РВАХТ проводилось 63.2% (12) пациентов с опухолью Т2 и лишь 15.1% (5) больным с опухолью Т4. Проведение же 3 – 4 курсов химиотерапии требовалось 84.9% (28) больным с опухолями Т4, и лишь 36.8% (7) с опухолями Т2 ($p=0,0006$) (Табл. 6).

Таблица 6 – Число курсов РВАХТ при опухолях различной распространенности

	Т2		Т3		Т4		Всего	
Число пациентов	19		46		33		98	
Число курсов								
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 – 2	12	63,2	19	41,3	5	15,1	36	36,7
3 – 4	7	36,8	27	58,7	28	84,9	62	63,3

Так же выявлено, что обеспечение адекватной перфузии химиопрепарата при опухолях Т2, в большинстве случаев, достигалось обработкой 1 – 2 АБ – 73,6% (14), тогда как при опухолях Т4 этот показатель составлял 54.5% (18). Обработка 3 – 4 АБ требовалась в 45.5% (15) случаев при опухолях Т4 и у 26.4% (5) больных с опухолями Т2 ($p < 0.05$). Данное обстоятельство говорит о наличии при опухолях Т2 доминантного источника кровоснабжения, в то время как при местно – распространенных опухолях кровоснабжение диверсифицируется, снижая эффективность РВАХТ (Таблица 7).

Таблица 7 – Количество используемых АБ в зависимости от Т

	Т2		Т3		Т4		Всего	
Число пациентов	19		46		33		98	
Количество АБ	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%

Продолжение таблицы 7

1 – 2	14	73,6	36	78,2	18	54,5	68	69,4
3 – 4	5	26,4	10	21,8	15	45,5	30	30,6

Выявлено, что при обработке 1 го АБ у 84.4% (27) больных регистрировалась ПР, тогда как при необходимости увеличения числа точек введения химиопрепарата до 2 – х и 3-х АБ, частота ПР снижалась до 75,0% (27 пациентов) и 62,1% (18 пациентов), соответственно (различия между 1 и 3 АБ статистически достоверны $p = 0.045$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Клинический ответ (по ВОЗ) в зависимости от количества использованных артериальных бассейнов при регионарной ВАХТ

Клинический ответ	Число бассейнов								Всего	
	1		2		3		4		5	
Число пациентов	32		36		29		1		98	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР	27	84,4	27	75,0	18	62,0	–	–	72	73,5
ЧР	4	12,5	6	16,7	11	37,9	1	100	22	22,4
Стабилизация	1	3,1	3	8,3	–	–	–	–	4	4,1
Итого объективных ответов	31	96,9	33	91,7	29	100	1	100	94	95,9

В наше исследование был включен 31 пациент с клиническими признаками метастатического поражения регионарных лимфатических узлов шеи различной степени выраженности. Частота объективного клинического ответа после РВАХТ составила 96.8%, причем лишь у 35.5% (11) пациентов зарегистрирована ПР, тогда как у 61.3% (19) больных отмечена ЧР шейных лимфатических узлов, у 3.2% (1) пациентов отмечена стабилизация. Распространенность метастатического процесса не имела значимого влияния на эффективность лечения (Таблица 9).

Таблица 9 – Клинический ответ (по ВОЗ) в лимфатических узлах в зависимости от первичной распространенности метастазов (N) после РВАХТ

Клинический ответ	Статус лимфоузлов										Всего	
	cN1		cN2a		cN2b		cN2c		cN3			
Число пациентов	8		2		12		8		1		31	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПР	3	37,5	1	50,0	4	33,3	3	37,5	–	–	11	35,5
ЧР	4	50,0	1	50,0	8	66,7	5	62,5	1	100	19	61,3
Стабилизация	1	12,5	–	–	–	–	–	–	–	–	1	3,2
Итого объективных ответов	7	87,5	2	100	12	100	8	100	1	100	30	96,8

Лечебный патоморфоз после РВАХТ

В нашем исследовании 32 – м (32,3%) пациентам было произведено удаление первичного опухолевого очага с шейной лимфодиссекцией по показаниям и еще 2 – м пациентам – с плоскоклеточным раком слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи – расширенная эндоскопическая биопсия после индукционной РВАХТ. У 73,5% (25 из 34х) оперированных пациентов выявлен лечебный патоморфоз IV степени. При анализе влияния размера и распространенности опухоли на развитие лечебного патоморфоза выявлено, что полный лечебный эффект развился у 85,7% с опухолью T2, у 75 % и 63,6 % пациентов с опухолями T3 и T4, соответственно (Рисунок 4).

При обработке 1 – 2 АБ – в 76 % случаев развивался патоморфоз IV степени, а при обработке 3 – 4 АБ – в 66,7%. Другими словами, отсутствие доминантного источника кровоснабжения снижает частоту развития полного патоморфологического эффекта после РВАХТ (Таблица 10).

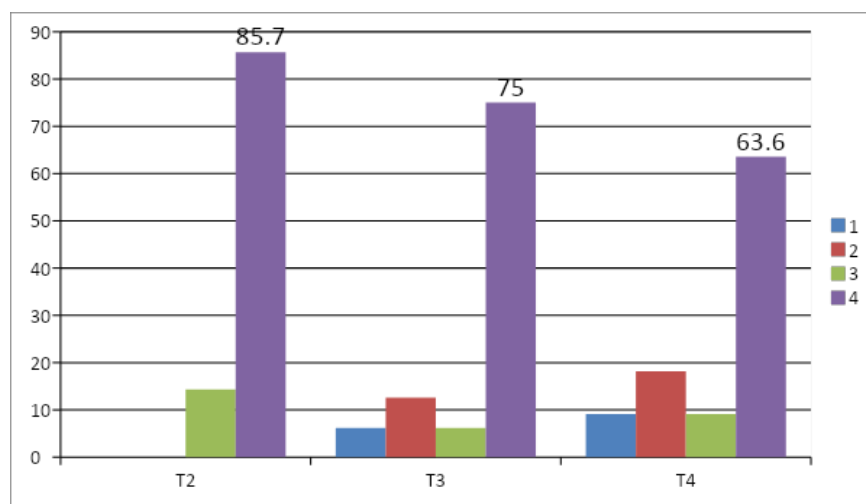


Рисунок 4 – Выраженность степени патоморфоза

Таблица 10 – Патоморфоз в опухолевом очаге в зависимости от числа требующих обработки артериальных бассейнов при РВАХТ

	Количество артериальных бассейнов				Всего	
	1-2 бассейна		3-4 бассейна			
Число пациентов	25		9		34	
Степень патоморфоза	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-3	6	24,0	3	33,3	9	26,5
4	19	76,0	6	66,7	25	73,5

Клинический ответ после окончания всего курса лечения в консервативной группе

По окончании курса лечения в консервативной группе – у 87.1% (54) больных зарегистрирован полный клинический ответ, у 12.9% (8) больных выявлена частичная регрессия опухоли. После индукционного этапа этот показатель составлял 71.0% и 22.6%, соответственно. Ни у одного больного не было отмечено стабилизации опухолевого процесса или прогрессирования

заболевания после окончания радикального курса ХЛТ ($p < 0.023$). ЧОО для всех локализация составила 100%.

Отдаленные результаты лечения

Среднее время наблюдения за всеми 94 пациентами составило $16,8 \pm 8,9$ месяцев (от 3,3 до 48,8 месяцев, медиана 15,5 месяцев). Общая 1 – и 2 х летняя выживаемость (ОВ) для всех 94 пациентов, прошедших полный объем лечения, составила $97,4 \pm 1,8\%$ и $93,0 \pm 4,7\%$, соответственно (Рисунок 5).

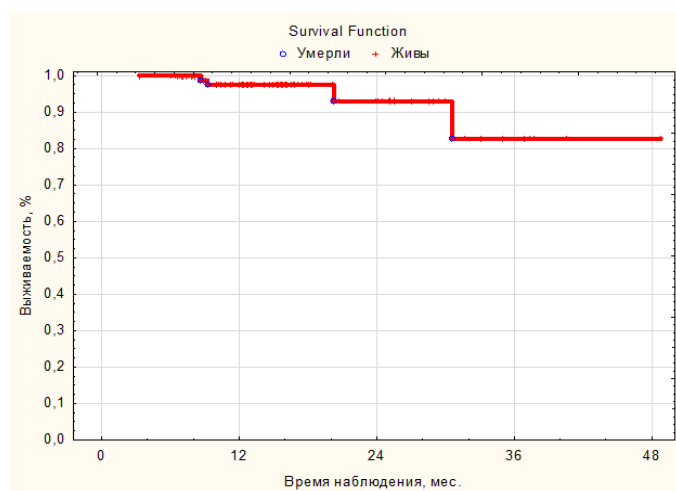


Рисунок 5 – Общая выживаемость для всех 94 пациентов

Показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) для всех пациентов составил $91,6 \pm 3,1\%$ на 1– м году наблюдения и $89,6 \pm 3,5\%$ на 2м году после лечения (Рисунок 6).

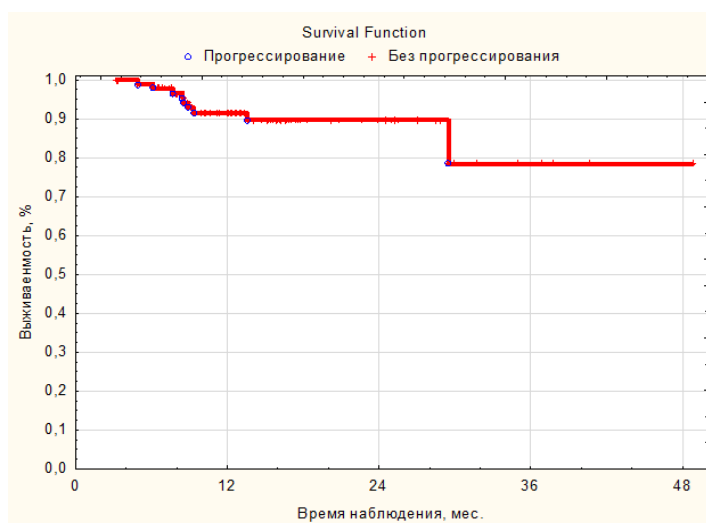


Рисунок 6 – Выживаемость без прогрессирования для всех 94 пациентов

При анализе отдаленных результатов было выявлено, что 1 – летняя ОВ для пациентов группы консервативного лечения составила $95,9 \pm 2,8$ %, в группе хирургического лечения – 100% ($p = 0.11$).

При анализе структуры рецидива за период наблюдения $16,8 \pm 8,9$ месяцев, всего у 9.6% (9) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания. Только у 1го (3.1%) пациента группы хирургического лечения развился локальный рецидив. В группе консервативного лечения прогрессирование заболевания выявлено у 12.9% (8 из 62 – х пациентов). Причем в 8,1% (5 пациентов) случаев прогрессирование характеризовалось локальным или локорегионарным рецидивом, в 4.8%% (3 пациента) случаев были выявлены отдаленные метастазы. За время наблюдения 4.3% (4) пациентов погибли от проявлений заболевания – все из группы консервативного лечения (Таблица 11).

Таблица 11 – Структура рецидива в зависимости от группы лечения

		Консервативное		Хирургическое		Всего	
Число пациентов		62		32		94	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смертность		4	6,5	–	–	4	4,3
Частота прогрессирования		8	12,9	1	3,1	9	9,6
Вид прогрессирования	Локальный и локорегионарный рецидив	5	8,1	1	3,1	6	66,7
	Отдаленные метастазы	3	4,8	–	–	3	33,3

При распространении опухоли за среднюю линию, 1 – летняя ВВП снижалась с $97,1 \pm 2,0$ до $75,5 \pm 9,6$ ($p = 0.036$) (Рисунок 7).

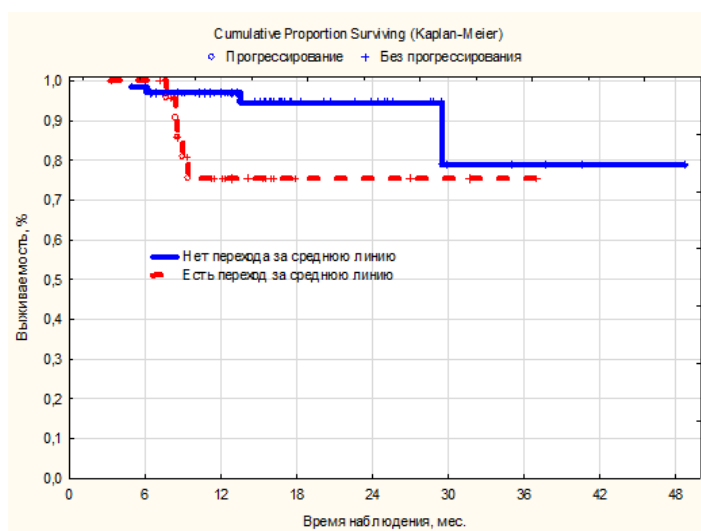


Рисунок 7 – Выживаемость без признаков прогрессирования в зависимости от перехода за среднюю линию, %

Другим важным фактором, влияющим на эффективность лечения, является количество проведенных курсов индукционной РВАХТ. Выявлено что при увеличении количества проведенных курсов ХТ с 2х до 4х происходило снижение уровня 1 – летней ВБП с $96,6 \pm 3,4\%$ до $53,3 \pm 24,8\%$ ($p = 0.04$) (Рисунок 8).

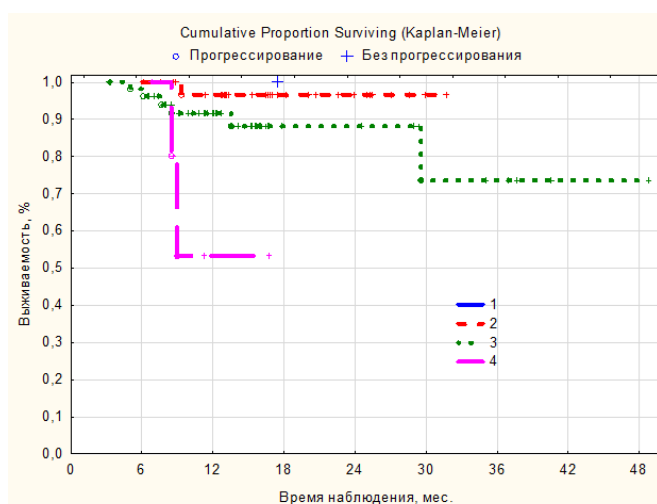


Рисунок 8 – Выживаемость без признаков прогрессирования в зависимости от количества проведенных курсов индукционной РВАХТ

1 – летняя ВБП была выше в группе пациентов, достигших ПР на этапе индукционной РВАХТ – $98,4 \pm 1,6\%$, тогда как у пациентов, достигших ЧР – $73,6 \pm 11,5\%$ ($p=0,00002$) (Рисунок 9).

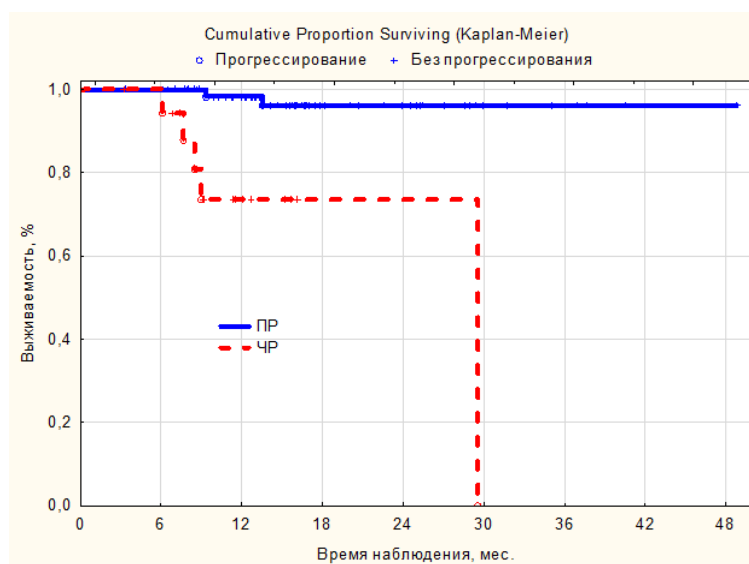


Рисунок 9 – ВВП в зависимости от клинического эффекта после индукционной РВАХТ

Анализ побочных эффектов лечения показал, что лишь у 25.3% пациентов наблюдалась лейкопения 3 – 4 степени, у 21.2 % - диарея 3 – 4 степени, у 11 % - тошнота 3й степени. Нефротоксичность 2 – й степени – только у 1 го пациента. Наиболее частым осложнением были мукозиты и дерматиты в зоне, кровоснабжаемой таргетным АБ. У 22.2% пациентов выявлен мукозит 3 й степени и у 8.1% пациентов возникло выраженное повреждение местных тканей в зоне введения химиопрепарата – IV степени. Лишь у 3% пациентов не было зарегистрировано явлений мукозита или дерматита.



Рисунок 10 – Мукозит слизистой оболочки правой боковой поверхности языка IV степени

В наше исследование было включено 34 пациента с опухолью гортани и гортаноглотки - выявлено, что у 42.4% (14) пациентов были явления мукозита 3 – 4 степени. Причем у 9.0% (3 – х) пациентов отмечались явления хондронекроза

гортани – произведена санационная ларингэктомия и по результатам гистологического исследования выявлен патоморфоз IV степени (Рисунок 12).



Рисунок 11 – Хондронекроз гортани после РВАХТ

ВЫВОДЫ

1. ЧОО после индукционной РВАХТ составила 95.9 %, а частота развития ПР – 73.5 %. Полный лечебный патоморфоз после РВАХТ наблюдался в 73.5 % случаев, что говорит о высокой эффективности режима лечения.

2. С увеличением размера и распространенности опухолевого очага увеличивается количество кровоснабжающих его АБ - при этом снижается выраженность клинического ответа за счет снижения перфузии химиопрепарата в опухолевой ткани – при обработке 1 го артериального бассейна ПР развивалась в 84.4 % случаев, 2 х бассейнов – 75.0 %, 3х бассейнов – 62.1 %.

3. Эффективность РВАХТ в отношении метастазов в лимфатических узлах шеи значительно ниже, чем в отношении первичного опухолевого очага – 35.5 % полных клинических регрессий против 73.5 %.

4. Включение РВАХТ в лечебный план позволяет увеличить эффективность консервативного лечения. Проведение радикальной ЛТ после РВАХТ позволяет повысить частоту полных клинических регрессий на 16.1%, частота развития ПР в группе ХЛТ составила 87.1%.

5. Достижение ПР на этапе РВАХТ позволяет рассчитывать на эрадикацию первичной опухоли. У данной группы пациентов прогрессирование было выявлено в 4.6 % случаев, а при достижении ЧР – 28.6 % случаев.

6. Проведение ХТ в виде регионарной селективной перфузии позволяет в снизить системные токсические проявления. Так, лишь у 25.3 % пациентов наблюдались явления лейкопении 3 – 4 степени. Нефротоксичность 2 – й степени – у 1 – го пациента. Тошнота 3й степени лишь у 11 % пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) при ангиографическом исследовании может позволить более объективно оценивать кровоснабжение опухоли и проводить более эффективное лечение за счет достижения оптимального уровня перфузии химиопрепарата в опухолевой ткани.

2. Наличие изолированного кровоснабжения одной анатомической области (гортани, языка) является благоприятным фактором достижения высокой эффективности РВАХТ.

3. Факторами, снижающими эффективность РВАХТ, являются:

- опухоли T4 согласно классификации TNM
- распространение опухоли за среднюю линию
- наличие контралатеральных метастазов cN2c или метастазов cN3

согласно классификации TNM – в связи с низкой общей эффективностью в отношении метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Сафаров, Д.А.**, Результаты консервативного лечения местно – распространенного плоскоклеточного рака гортани с применением регионарной внутриартериальной полихимиотерапии / **Д.А. Сафаров**, А.М. Мудунов, Б.И. Долгушин, А.А. Ахундов, И.А. Задеренко, Д.А. Пешко // Опухоли головы и шеи. - 2021. - №1., Том 11. - С. 41 - 50.

2. **Сафаров, Д.А** Регионарная внутриартериальная полихимиотерапия как метод повышения эффективности консервативного лечения местно – распространенного рака слизистой оболочки полости рта / А.М. Мудунов, Б.И. Долгушин, **Д.А. Сафаров**, А.А. Ахундов, М.Н. Нариманов, И.А. Трофимов, Б.Г. Пхешхова // Опухоли головы и шеи. - 2019. - №3, Том 9. - С. 24 - 28.

3. **Сафаров, Д.А.** Результаты комплексного лечения местно - распространенного рака слизистой оболочки полости рта с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии / **Д.А. Сафаров**, М.А. Кропотов, И.В. Погребняков, С.Б. Алиева // Опухоли головы и шеи. - 2021. - №3, Том 11. - С. 38 - 40.