

ВЫЖИГИНА БЕЛЛА БОРИСОВНА

**РЕГИОНАРНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА
ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026 г.

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

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Погребняков Игорь Владимирович

Официальные оппоненты:

Мудунов Али Мурадович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением опухолей головы и шеи клинического госпиталя «ЛАПИНО» группы компаний «Мать и Дитя».

Ольшанский Михаил Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной научно-клинический онкологический центр».

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «01» октября 2026 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, 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 «_____» _____ 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак органов головы и шеи является актуальной медико-социальной проблемой. Лечение рака органов головы и шеи напрямую связано со стадией. Несмотря на раннее появление клинической картины, больше, чем у половины пациентов диагностируется местно-распространенная форма заболевания. [А. Д. Каприн и соавт., 2022].

Стандартами лечения остаются комбинированное и комплексное лечение с хирургическим вмешательством на первом этапе. Лечение должно обладать не только высокой эффективностью, но и учитывать возможность функционального восстановления и социальной адаптации пациента. [Пачес А.И. и соавт., 2013, A. Tarsitano et al., 2013]. Этот подход в последние годы реализуется с помощью консервативного лечения, либо возможностями сложных реконструктивно-пластических операций.

Химиолучевое лечение позволяет достичь выраженного противоопухолевого эффекта и, в ряде случаев, избежать оперативного вмешательства. [G. Janoray et al. > 2020]. Проведение индукционной химиотерапии с последующей конкурентной химиолучевой терапией позволяет улучшить показатели 5 летней выживаемости. Тем не менее 6% смертей были связаны с непереносимой токсичностью лечения, а также другие тяжелые осложнения могут существенно ограничивать возможности проведения системной химиотерапии. [J. H. Lorch et al., 2011].

В настоящее время ведется поиск новых консервативных методик, которые могли бы улучшить выживаемость и качество жизни, снизить токсичность лечения. Проведение регионарной внутриартериальной химиотерапии (РВАХТ) при опухолях головы и шеи стало возможным благодаря выявлению четких ангиосомов, кровоснабжающих определенные органы и ткани. [N. D. Houseman et al., 2000]. Современные возможности интервенционной радиологии позволяют выполнить суперселективную катетеризацию питающих опухоль сосудов и таким

образом добиться высоких концентраций химиопрепарата в опухоли наряду с уменьшением системной токсичности.

Наш опыт, накопленный на базе НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина за 7 лет, позволяет предложить оптимальный индивидуальный подход в лечении различных локализаций местно-распространенного рака слизистой оболочки органов головы и шеи, дать оценку эффективности лечения, представить спектр нежелательных явлений и определить влияние различных прогностических факторов на выбор лечебной тактики.

Цель исследования

Улучшить результаты комплексного лечения больных с местно-распространенным раком органов головы и шеи с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии по показателям частоты объективного ответа.
2. Оценить эффективность химиолучевого лечения с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии по показателям частоты объективного ответа.
3. Определить факторы, оказывающие влияние на эффективность химиолучевого лечения с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии.
4. Оценить влияние характера артериального кровоснабжения анатомической области на эффективность иРВАХТ и на отдаленные показатели общей выживаемости.
5. Изучить отдаленные показатели общей и безрецидивной выживаемости в группе последовательного химиолучевого лечения с применением на индукционном этапе регионарной и системной химиотерапии, а также сравнить

их с результатами комбинированного лечения с хирургическим вмешательством на первом этапе.

6. Провести сравнительный анализ токсичности режимов лечения по показателям системных и местных нежелательных явлений.

Методология и методы исследования

Работа проведена как ретро-проспективное открытое контролируемое клиническое исследование в период с 2016 по 2024 гг. Был произведен набор трех групп пациентов с различными локализациями рака органов головы и шеи, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Всего в исследование было включено 229 пациентов, из которых в первую группу индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии (иРВАХТ) вошло 83 пациента, во вторую группу системной индукционной химиотерапии (исХТ) – 64 пациента. Третья группа включала в себя 82 пациента комбинированного лечения с хирургическим вмешательством на первом этапе.

На первом этапе в группе иРВАХТ проводилась индукционная химиотерапия по схеме: цисплатин в дозе 60 мг/м² в 1-й день (параллельно инфузия тиосульфата натрия) + доцетаксел в дозе 60 мг/м² внутриартериально в 1-й день + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно 2-5 день в виде 96-часовой инфузии с интервалом в 21 день. Пациентам в группе исХТ проводилась химиотерапия по той же схеме: цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день + доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день внутривенно + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно 1-4 дни в виде 96-часовой инфузии с интервалом в 21 день. В последующем, в группах консервативного лечения в зависимости от выраженности клинического ответа, проводилась лучевая либо химиолучевая терапия. В третьей группе комбинированного лечения на первом этапе было проведено хирургическое вмешательство и адъювантная лучевая или химиолучевая терапия.

Первичной конечной точкой исследования была частота объективного ответа после индукционной химиотерапии. Вторичными конечными точками исследования были общая и безрецидивная выживаемость, токсичность лечения.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программ IBM SPSS Statistics 27.0.1. и STATA/MP 17.0. Качественные данные сравнивали с использованием теста хи-квадрат, непараметрические с использованием теста Манна-Уитни. Выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier, различия оценивали при помощи теста log rank. Для изучения факторов, влияющих на показатели выживаемости, использовали Cox-регрессию.

Научная новизна

Выполнена оценка эффективности индукционной химиотерапии и комплексного лечения с применением регионарной химиотерапии при местно-распространенном раке органов головы и шеи. Впервые в исследовании проведен сравнительный анализ применения РВАХТ в рамках комплексного подхода к лечению. Оценены преимущества РВАХТ перед стандартной системной химиотерапией по показателям объективного ответа и уровню токсичности. Проведен сравнительный анализ общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования в группах комплексного лечения с системной или регионарной химиотерапией и комбинированного подхода в лечении местно-распространенного рака органов головы и шеи.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость заключается в углубленном изучении особенностей противоопухолевого эффекта регионарной внутриартериальной химиотерапии при местно-распространенном раке органов головы и шеи. В работе расширены представления о роли анатомо-ангиографических особенностей кровоснабжения опухоли в формировании терапевтического ответа. Полученные научные результаты позволят повысить эффективность

химиотерапевтического лечения в комбинации с лучевой терапией, снизить токсичность при сопоставимых онкологических результатах.

Практическая значимость работы заключается в обосновании эффективности и безопасности применения регионарной внутриартериальной химиотерапии в комплексном лечении больных с местно-распространенным раком органов головы и шеи.

Результаты исследования позволяют рекомендовать использование регионарной внутриартериальной химиотерапии в качестве эффективной альтернативы системной химиотерапии с целью повышения частоты объективного ответа и снижения выраженности нежелательных явлений. Разработанные критерии отбора пациентов и алгоритм выбора лечебной тактики могут быть внедрены в клиническую практику специализированных онкологических учреждений.

Личный вклад

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: разработка дизайна исследования, определение цели и задач исследования, набор пациентов, сбор данных, статистическая обработка, оформление и обобщение результатов исследования, оформление и представление выводов исследования, написание публикаций по результатам данной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки), направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. иРВАХТ демонстрирует высокую эффективность по количеству полных клинических ответов первичной опухоли в сравнении с исХТ после проведенной индукционной химиотерапии.
2. иРВАХТ демонстрирует высокую эффективность в отношении регионарных метастазов в сравнении с исХТ после проведенной индукционной химиотерапии.
3. иРВАХТ более эффективна в отношении рака слизистой оболочки полости рта в сравнении с исХТ.
4. иРВАХТ демонстрирует наибольшую эффективность при наличии одного изолированного артериального бассейна.
5. иРВАХТ демонстрирует высокую эффективность по количеству полных клинических ответов первичной опухоли в сравнении с исХТ после проведенного химиолучевого лечения при всех локализациях опухолевого процесса.
6. иРВАХТ обладает значимо меньшим спектром токсичности при сравнении с исХТ.
7. иРВАХТ имеет сопоставимые результаты в сравнении с комбинированным лечением и комплексным с системной химиотерапией на первом этапе.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования о эффективности индукционной регионарной химиотерапии широко внедрены и используются в повседневной клинической практике отделения опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для оптимизации и персонализации выбора метода доставки лекарственных препаратов у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи (акт внедрения от 20.02.2025г.)

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации состоялась 21 ноября 2025 года на совместной научной конференции отделения опухолей головы и шеи, отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), отделения опухолей костей и мягких тканей №3 (реконструктивной и пластической хирургии), отдела лекарственного лечения, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, отделения рентгенооперационного блока НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Соискатель Выжигина Белла Борисовна – автор 5 публикаций. По материалам диссертационного исследования опубликованы 2 печатные работы в изданиях, рецензируемых ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объём и структура работы

Текст диссертационной работы представлен на 152 страницах. Структура диссертации состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. В структуру диссертации входят 22 таблицы и 55 рисунков. В списке литературы - 165 источника (9 — отечественных; 156 — зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа основывается на ретро- и проспективном открытом контролируемом клиническом исследовании с включением 229 пациентов с

местно-распространенным раком органов головы и шеи. Все пациенты проходили лечение и наблюдались в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2016 по 2024 гг.

Дизайн исследования

Пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от тактики лечения. В исследование вошло две группы консервативного лечения: иРВАХТ (n=83) и системная индукционная химиотерапия с последующим ХЛТ (n=64). Третья группа включала в себя пациентов, получивших комбинированное лечение с хирургическим вмешательством на первом этапе (n=82).

Согласно разработанному дизайну исследования (Рисунок 1), пациентам в первой группе индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии (иРВАХТ) проводилось от 1 до 4х курсов ИХТ (в среднем 2,61, медиана 3). Схема химиотерапии: цисплатин в дозе 60 мг/м² в 1-й день (параллельно производилась инфузия тиосульфата натрия) + доцетаксел в дозе 60 мг/м² внутриартериально в 1-й день + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно 2-5 день в виде 96-часовой инфузии с интервалом в 21 день. Далее, в зависимости от выраженности клинического ответа, проводилась лучевая либо химиолучевая терапия с или без внутриартериальной радиомодификацией препаратами платины.

Пациентам в группе индукционной системной химиотерапии (исХТ) было проведено 1-3 курсов химиотерапии (в среднем 2,69, медиана 3). Схема химиотерапии: цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день + доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно 1-4 дни в виде 96-часовой инфузии с интервалом в 21 день. В последующем, в зависимости от выраженности клинического ответа, проводилась лучевая либо химиолучевая терапия.

В третьей группе комбинированного лечения на первом этапе было проведено хирургическое вмешательство. Решение о проведении лучевой терапии либо ХЛТ определялось по результату гистологического заключения операционного материала.



Рисунок 1 – Дизайн исследования и группы пациентов

Характеристики пациентов в группах были сбалансированы и сопоставимы между собой по значениям возраста, пола, общему статусу (по шкале ECOG), стадии заболевания, распространенности первичного очага и клинически выявленных метастазов в регионарных лимфатических узлах (N+), что отображено в Таблице 1. Стадия IVb представлена только в группе иРВАХТ, где 10 пациентов составляли 12% от группы. Стадии III и IVa обладают более сбалансированным распределением пациентов в каждой группе лечения.

Таблица 1 – Характеристика пациентов в группах по возрасту, полу, статусу по ECOG, локализации, стадии, морфологии

Характеристика	иРВАХТ, n (%)	исХТ, n (%)	Хирургия, n (%)
Возраст (лет)	58 [45-63]	62 [56-68]	58 [52-64]
Пол			
Женский	31 (37,3)	17 (26,6)	16 (19,5)
Мужской	52 (62,7)	47 (73,4)	66 (80,5)

Продолжение таблицы 1

ECOG			
ECOG 0	4 (4,8)	-	5 (6,1)
ECOG 1	76 (91,6)	55 (85,9)	70 (85,4)
ECOG 2	3 (3,6)	6 (9,4)	7 (8,5)
ECOG 3	-	3 (4,7)	-
Локализация			
Полость носа и придаточные пазухи	29 (34,9)	7 (10,9)	10 (12,2)
Полость рта	23 (27,7)	32 (50)	39 (47,6)
Гортань	31 (37,3)	25 (39,1)	33 (40,2)
Стадия TNM 8-й пересмотр			
II	11 (13,3)	1 (1,6)	3 (3,7)
III	32 (38,6)	28 (43,8)	34 (41,5)
IVa	30 (36,1)	35 (54,7)	45 (54,9)
IVb	10 (12,0)	-	-
T			
T2	12 (14,5)	4 (6,3)	7 (8,5)
T3	36 (43,4)	34 (53,1)	42 (51,2)
T4a	25 (30,1)	26 (40,6)	33 (40,2)
T4b	10 (12,0)	-	-
N			
N0	59 (71,1)	39 (60,9)	41 (50)
N+	24 (28,9)	25 (39,1)	41 (50)

Методы статистической обработки материала

Статистический анализ данных был выполнен с использованием программ IBM SPSS Statistics 27.0.1. и STATA/MP 17.0.

В анализе использовались описательные статистики: общее число для категориальных переменных и среднего ($\pm$ стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) для количественных переменных.

Для проверки нормальности распределения в количественных данных использовался тест Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных данных, не соответствующих нормальному распределению, в трех независимых группах использовали критерий Краскела–Уоллиса. Качественные и количественные данные оценивались с помощью критерия Пирсона и Манна-Уитни для оценки различий между качественными признаками в группах. Для сравнения качественных переменных применялся точный тест Фишера, различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для проведения корреляционного анализа с целью выявления взаимосвязи признака использовался коэффициент V Крамера. С интерпретацией по шкале Чеддока. При $p < 0,05$ значение считалось статистически значимо. Для множественных сравнений между качественными переменными был использован Z – критерий с поправкой Бонферрони.

Анализ выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера, включая лог-ранговый тест с использованием 95% доверительного интервала (ДИ). Выживаемость оценивалась от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине или до последнего контакта. При расчете безрецидивной выживаемости «событием» считали местный рецидив, метастазы в лимфатические узлы шеи или отдаленное метастазирование и смерть пациента. Для исследования ассоциации количественных предикторов со временем до исхода использовались однофакторные модели пропорциональных рисков Кокса, взаимосвязь считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Частота объективного ответа

В рамках исследования была проведена оценка эффективности регионарной внутриартериальной и системной индукционной химиотерапии. Частота объективного ответа (ЧОО) опухоли после проведения иРВАХТ составила 91,6% для всех пациентов, а в группе исХТ составила 90,6%. Полные ответы были

значимо выше в группе иРВАХТ в сравнении с исХТ и составили 53% против 28,1% соответственно, $p=0,004$ (Рисунок 2).

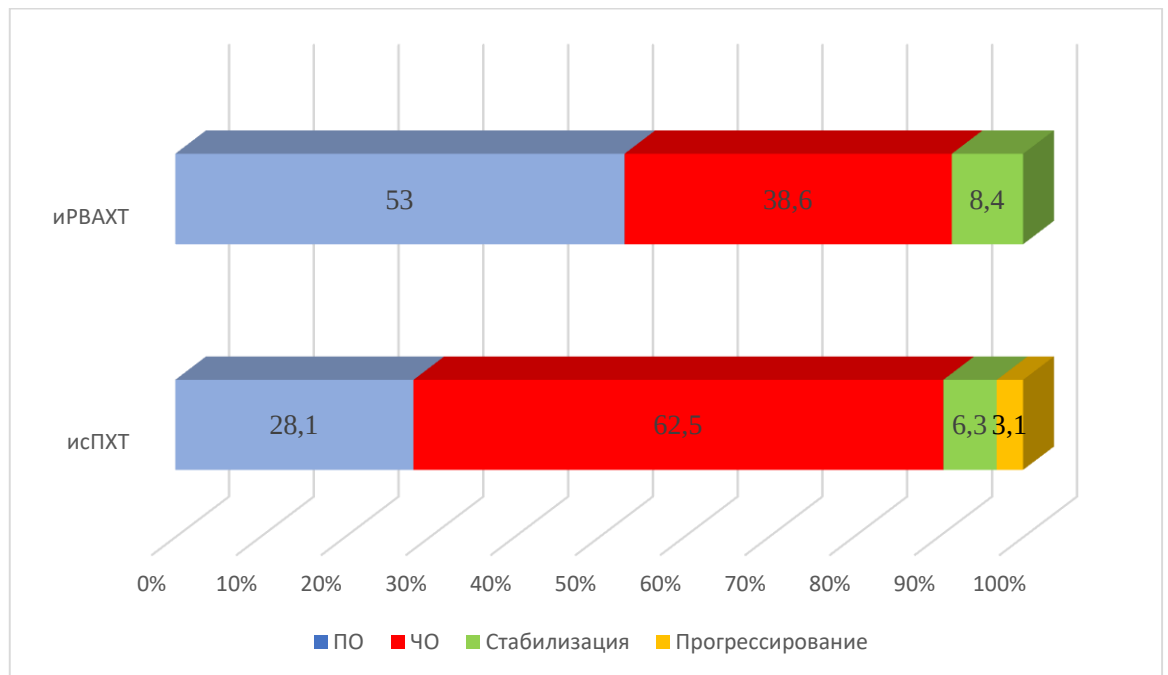


Рисунок 2 – Частота объективного ответа в группах иРВАХТ и исХТ

При сравнении показателей ПО в группах иРВАХТ и исХТ в зависимости от нозологии, у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта в группе иРВАХТ полный ответ достигнут у 47,8% пациентов, тогда как в группе исХТ — только у 15,6%, $p=0,011$. В случае рака гортани была зафиксирована тенденция к достижению статистической значимости между группами, $p=0,07$. Что касается пациентов с раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, то различий между группами иРВАХТ и исХТ выявлено не было, $p=0,548$.

Диверсификация опухолевого кровотока значимо коррелирует с ЧОО, $p < 0,001$. Так, при увеличении размеров опухолевого очага пропорционально увеличивается количество питающих артериальных сосудов, каждый из которых требует селективной катетеризации с последующим введением химиопрепарата — для достижения адекватной перфузии цитотоксического агента в опухолевой ткани. Выявлено, что при изолированном кровоснабжении опухолевого очага ПО выявлен у 67,3% (33) пациентов. Питание из одного доминантного бассейна чаще

всего характерно для опухолей гортани и языка. При увеличении точек введения эффективность снижалась до 33,3% (7) при 2-х и 30,8% при 3-х, $p=0,004$.

После окончания химиолучевого лечения ЧОО опухоли в группе иРВАХТ составил 97,5%, а в группе исХТ 76,5%, $p < 0,001$. При этом ПО в группе иРВАХТ был 90,1%, а в группе исХТ 66,7%, $p < 0,05$ (Рисунок 3).

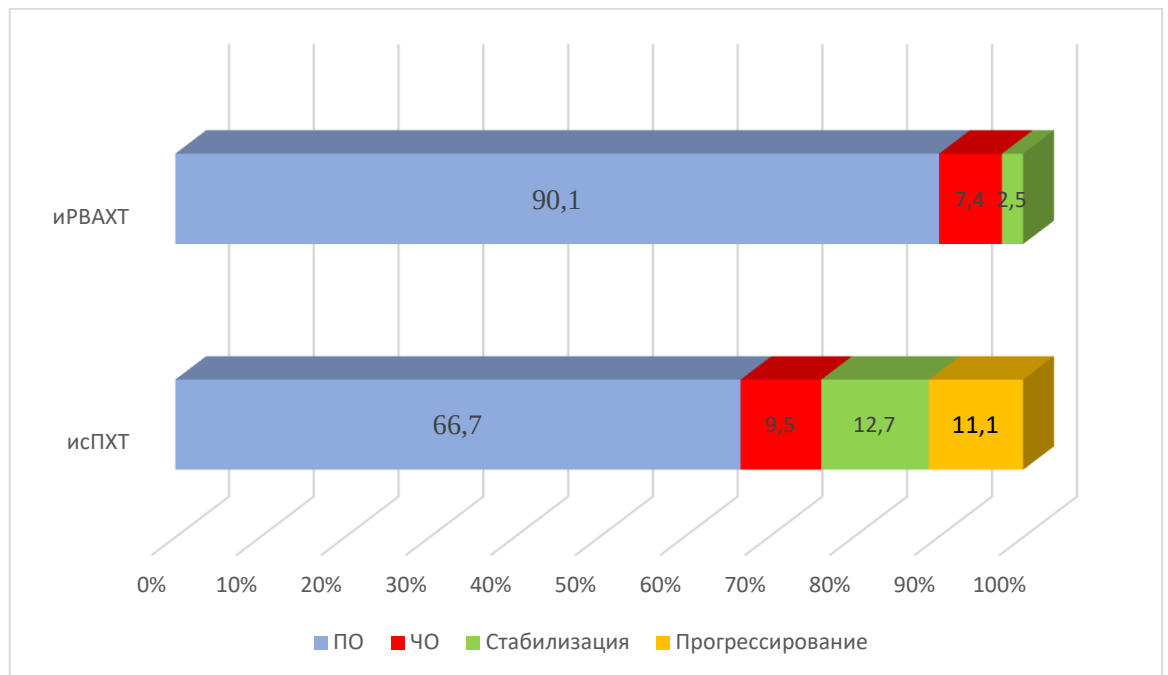


Рисунок 3 – Частота объективного ответа после химиолучевого лечения в группах иРВАХТ и исХТ

Выраженность ПО различалась в зависимости от локализации злокачественной опухоли при различных методах индукционной химиотерапии. Было выявлено значимое преимущество в группе иРВАХТ по сравнению с исХТ: у пациентов с раком гортани, $p=0,034$; у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта, $p=0,046$; и у пациентов с раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, $p=0,007$.

Отдаленные результаты лечения

По результатам исследования нами были получены сопоставимые цифры ОВ и ВБП. Общая 2-х летняя выживаемость (ОВ) иРВАХТ составила 71,5% [66,4-76,6], а в группах контроля: исХТ - 65,5% [59,5-71,6] и комбинированного лечения

- 68,2% [63,0-73,4] (Рисунок 4). Различий в группах по ОВ выявлено не было, $p=0,839$, $HR = 1,071$ 95%ДИ = (0,837 - 1,369).

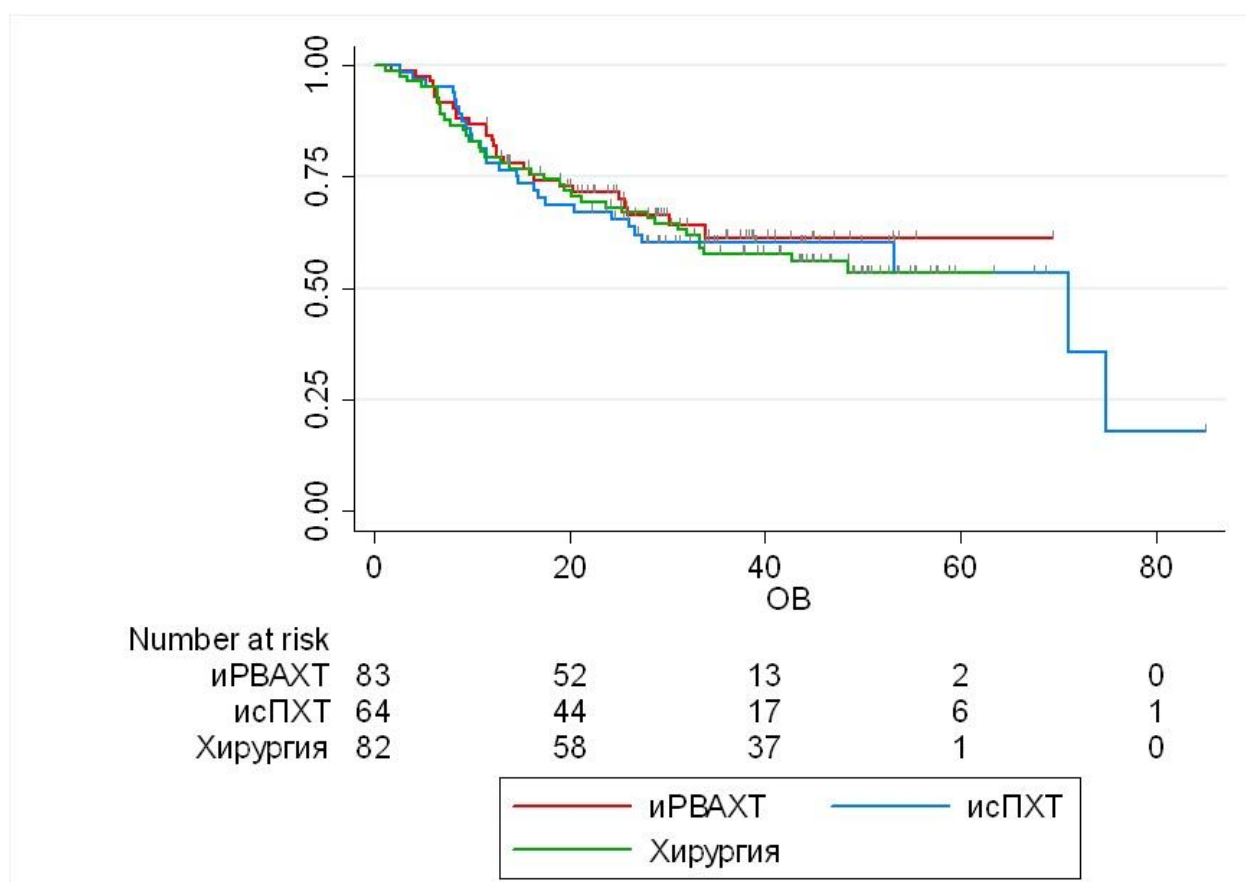


Рисунок 4 – Общая выживаемость в группах иРВАХТ, исХТ и комбинированного лечения

Схожие результаты получены для выживаемости без прогрессирования (ВБП), $p=0,225$, $HR = 0,929$ 95%ДИ = (0,739 - 1,169). Двухлетняя ВБП в группе иРВАХТ составила 56,4% [50,5-62,3], в группе исХТ - 52,5% [46,1-58,9] и в группе комбинированного лечения 64,3% [58,9-69,7] (Рисунок 5). При проведении сравнительного анализа между группами иРВАХТ, исХТ и комбинированного лечения между ОВ и ВБП в отношении локализации, распространенности опухолевого процесса значимых клинических различий не получено.

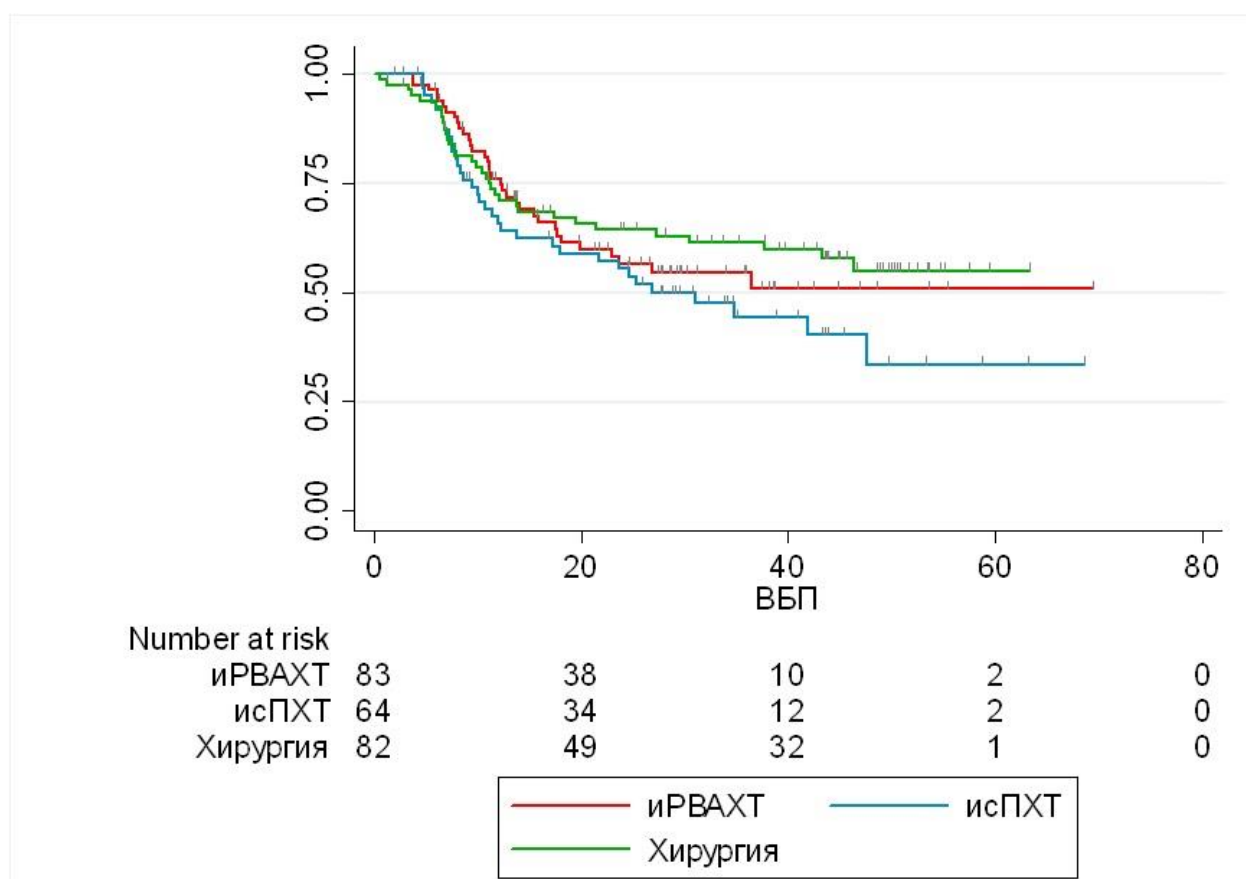


Рисунок 5 – Выживаемость без прогрессирования в группах иРВАХТ, исХТ и комбинированного лечения

При детальном изучении влияния различных факторов прогноза на выживаемость пациентов в группе иРВАХТ проведен однофакторный регрессионный анализ по Коксу. Выявлено, что на ОВ достоверно влияет стадия заболевания, $p=0,0017$, $HR = 2,049$ 95%ДИ = (1,29 - 3,23); распространенность опухоли, $p=0,0109$, $HR = 1,754$ 95%ДИ = (1,14 - 2,71); клинически выявленные регионарные метастазы в узлы шеи, $p=0,0178$, $HR = 2,573$ 95%ДИ = (1,21 - 5,47); и количество артериальных бассейнов, обрабатываемых во время иРВАХТ, $p=0,0107$, $HR = 1,774$ 95%ДИ = (1,16 - 2,72). В отношении ВБП были выявлены следующие факторы: стадия, $p = 0,0084$, $HR = 1,711$ 95%ДИ = (1,14 - 2,56) и выявленные регионарные метастазы, $p=0,0339$, $HR = 2,193$ 95%ДИ = (1,09 - 4,41).

Кровоснабжение опухолевого очага имеет центральное значение для методики иРВАХТ, что имеет отражение в отдаленных результатах. Так, 2-летняя ОВ при обработке одного доминантного источника кровоснабжения составила $82,6\% \pm 5,6$, в сравнении с необходимостью обработки 2-х артериальных бассейнов

47,6%±1,1, $p < 0,001$, и 3-х, где 2-х летняя ОВ составила 58,6%±1,4, $p = 0,043$. Медиана общей выживаемости у пациентов с двумя источниками кровоснабжения составила 16,33 месяца, тогда как при трех источниках она увеличивалась до 30,23 месяца. Это позволяет предположить, что для достижения более успешного результата целесообразно исследовать дополнительные источники кровоснабжения опухоли, особенно если один источник не обеспечил желаемого результата. При проведении анализа ВБП прослеживается схожая тенденция, однако, статистически не значимая, $p = 0,174$ (Рисунок 6).

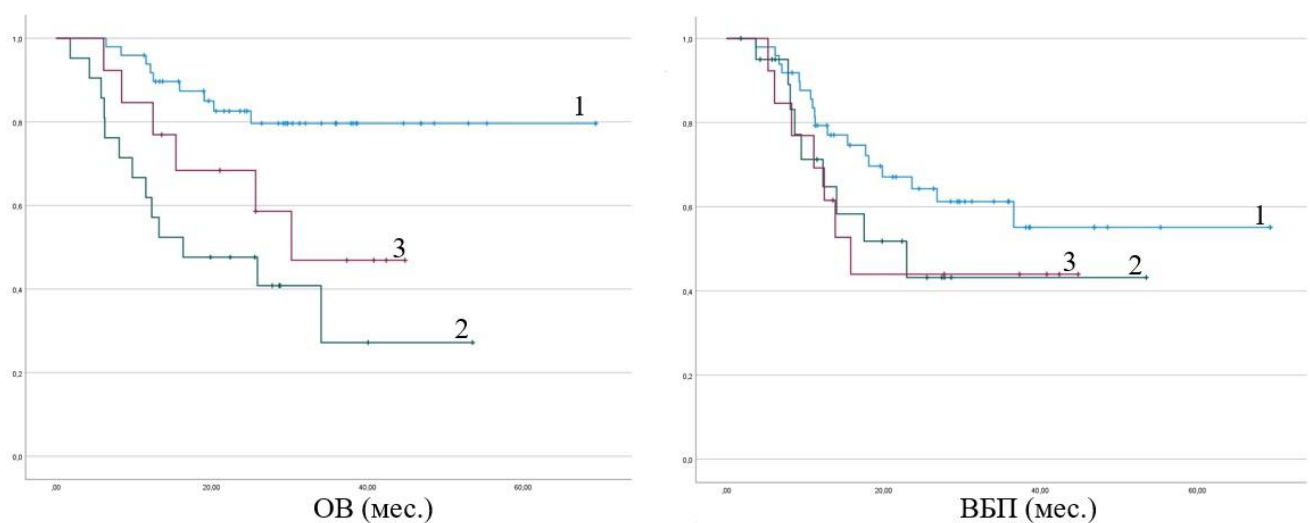


Рисунок 6 – Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в зависимости от количества обрабатываемых артериальных бассейнов в группе иРВАХТ

Клинический ответ опухоли после проведенной индукционной ХТ и после ХЛТ также является значимым предиктивным фактором для ОВ и ВБП. Достижение ПО значимо влияет на ОВ в двух группах консервативного наблюдения, при иРВАХТ ОВ, $p = 0,0069$, $HR = 2,167$ 95%ДИ = (1,27 - 3,70), и в группе исХТ ОВ $p < 0,001$, $HR = 3,557$ 95%ДИ = (1,876 - 6,747). Двухлетняя ОВ при ПО в группе иРВАХТ составила 81,6%±5,9, а в группе исХТ 88,9%±7,4. Достижение ПО также влияло и на ВБП в группах иРВАХТ, $p = 0,0014$, $HR = 2,514$ 95%ДИ = (1,46-4,34), так и исХТ, $p < 0,001$, $HR = 2,084$ 95%ДИ = (1,56-2,84). Двухлетняя ВБП в группе иРВАХТ при ПО составила 71,2±7,1 и 72,2%±10,6 в

группе исХТ. Различия между группами консервативного лечения статистически не достоверны.

После ХЛТ двухлетняя ОВ при ПО в группе иРВАХТ составила $78,6\% \pm 4,9$, а в группе исХТ $85,6\% \pm 5,4$. Двухлетняя ВБП в группах составила $61,8 \pm 6,1$ и $66,6\% \pm 7,3$ соответственно. Аналогично с клиническим ответом после индукции статистической разницы между группами иРВАХТ и исХТ в отношении ПО получено не было.

Осложнения

Профиль токсичности в группе иРВАХТ был значительно мягче, чем в группе индукционной системной химиотерапии. Анализ нежелательных явлений в группах консервативного лечения выявил высокое количество токсичности grade 3-4 в группе исХТ 71,9% в сравнении с иРВАХТ 39,5%, $p < 0,001$. Так, нейтропения 3-4 степени встречалась чаще в группе исХТ 37,5%, в группе иРВАХТ 21,6%, однако различие не было статистически значимым, $p = 0,174$. Тем не менее, были получены различия между 4 ст. нейтропении, так в иРВАХТ было выявлено 9,6%, а в исХТ 23,4%, $p = 0,022$. Анемия 3-4 степени чаще развивалась у пациентов, получавших системную химиотерапию, с частотой 17,2%, тогда как в группе иРВАХТ этот показатель составил 4,8%, $p < 0,001$. Нефротоксичность grade 3-4 также была более выражена в группе исХТ (20,4%), в то время как в группе иРВАХТ она отмечена только у 1,2% пациентов, $p < 0,001$. У пациентов, получавших системную химиотерапию, чаще встречались дисфагия, $p < 0,001$, и алопеция, $p = 0,012$ (Таблица 2).

Таблица 2 Структура и частота побочных эффектов в группах лечения пациентов

	иРВАХТ		исХТ		p
	Абс.	%	Абс.	%	
ТИА	2	2,4	3	4,7	0,450
ОНМК	1	1,2	-	-	0,378

Продолжение таблицы 2

Повреждение сосудистой стенки		1	1,2	-	-	0,378
Повреждение периферических нервов		2	2,4	2	3,1	0,792
Повреждение сетчатки		2	2,4	-	-	0,211
Нейтропения	Grade 1	26	31,3	13	20,3	0,174
	Grade 2	17	20,5	12	18,8	
	Grade 3	10	12,0	9	14,1	
	Grade 4	8	9,6	15	23,4	0,022
Анемия	Grade 1	15	18,1	24	37,5	<0,001
	Grade 2	11	13,3	10	15,6	
	Grade 3	4	4,8	7	10,9	
	Grade 4	-	-	4	6,3	
Тошнота/Рвота	Grade 1	30	36,1	20	31,3	0,286
	Grade 2	25	30,1	18	28,1	
	Grade 3	6	7,2	11	17,2	
	Grade 4	-	-	1	1,6	
Мукозит	Grade 1	11	13,3	10	15,6	0,736
	Grade 2	31	37,3	20	31,3	
	Grade 3	21	25,3	15	23,4	
	Grade 4	1	1,2	-	-	
Дисфагия	Grade 1	12	14,5	28	43,8	<0,001
	Grade 2	7	8,4	12	18,8	
	Grade 3	4	4,8	5	7,8	
	Grade 4	-	-	5	7,8	
Алопеция	Grade 1	7	8,4	17	26,6	0,012
	Grade 2	28	33,7	23	35,9	
	Grade 3	26	31,3	8	12,5	
	Grade 4	4	4,8	3	4,7	
Диарея	Grade 1	37	44,6	22	34,4	0,195
	Grade 2	11	13,3	5	7,8	
	Grade 3	4	4,8	8	12,5	

Продолжение таблицы 2

	Grade 4	1	1,2	-	-	
Нефротоксичность	Grade 1	6	7,2	18	28,1	<0,001
	Grade 2	7	8,4	17	26,6	
	Grade 3	1	1,2	12	18,8	
	Grade 4	-	-	1	1,6	
Остеорадионекроз	Grade 1	1	1,2	2	3,1	0,490
	Grade 3	1	1,2	-	-	

Выводы

1. Индукционная РВАХТ является эффективным противоопухолевым методом лечения, позволяющим добиться полного ответа в 53% случаев, что достоверно выше, чем в группе с исХТ - 28,1%, $p < 0,001$.

2. Эффективность ХЛТ с использованием иРВАХТ в виде достижения полного клинического ответа достоверно выше, чем в группе ХЛТ с исХТ, и составляет 90,1% и 66,7%, соответственно, $p < 0,001$.

3. Среди факторов, оказывающих влияние на эффективность методики были выявлены: локализация опухолевого процесса и клинический ответ опухоли после индукционной химиотерапии и ХЛТ. При раке полости рта полный клинический ответ в группе иРВАХТ был достоверно выше, чем в группе системной химиотерапии (47,8% и 15,6% соответственно, $p=0,011$). После проведения химиолучевого лечения эффективность в виде достижения полного клинического ответа была достоверно выше в группе иРВАХТ по сравнению с группой исХТ при раке гортани ($p=0,034$), раке слизистой оболочки полости рта ($p=0,046$) при раке слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух ($p=0,007$).

4. Полный клинический ответ является достоверным фактором благоприятного прогноза как в группе иРВАХТ, так и исХТ с достижением общей 2-летней выживаемости $81,6\% \pm 5,9$ и $88,9\% \pm 7,4$ при полном клиническом ответе и $63,2\% \pm 8,9$ и $57,5\% \pm 7,8$ при недостаточном эффекте ($p=0,0069$, и $p < 0,001$ соответственно).

5. Выявление изолированного кровоснабжения одной анатомической области является благоприятным фактором достижения высокой эффективности иРВАХТ и показателей ОВ. Полный ответ при одном артериальном источнике составил 67,3%, а при их увеличении частота полных ответов снижалась до 33,3%, $p=0,004$. При одном доминантном источнике кровоснабжения 2-летняя ОВ составила $82,6\% \pm 5,6$, в сравнении с необходимостью обработки 2-х артериальных бассейнов $47,6\% \pm 1,1$, $p < 0,001$, и 3-х $58,6\% \pm 1,4$, $p=0,043$.

6. Химиолучевое лечение с использованием иРВАХТ сопоставимо по показателям общей и безрецидивной выживаемости с комбинированным методом лечения с хирургическим вмешательством на первом этапе. За период наблюдения 2 года ОВ составила 71,5% и 68,2%, $p=0,839$, а ВБП 56,4% и 64,3% соответственно, $p=0,225$.

7. Нежелательные явления grade 3–4 были значительно выше в группе исХТ — 71,9%, по сравнению с группой иРВАХТ — 39,5%, $p < 0,001$. Существенно чаще в группе исХТ наблюдались анемия grade 3–4 — 17,2% против 4,8% при иРВАХТ ($p < 0,001$), нейтропения grade 4 — 23,4% против 9,6% ($p = 0,022$), нефротоксичность grade 3–4 — 20,4% против 1,2% ($p < 0,001$).

Практические рекомендации

1. У пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи регионарная внутриартериальная химиотерапия может быть использована в составе комплексного лечения как эффективная альтернатива системной индукционной химиотерапии. Применение данной методики целесообразно в специализированных онкологических центрах, располагающих возможностями интервенционной радиологии, с целью повышения частоты полного клинического ответа и снижения системной токсичности.

2. При планировании регионарной внутриартериальной химиотерапии целесообразно проводить оценку ангиоархитектоники опухоли с определением доминантных источников кровоснабжения, в том числе с использованием плоскодетекторной компьютерной томографии, поскольку изолированный

артериальный бассейн является благоприятным фактором достижения полного ответа и улучшения показателей общей выживаемости.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Применение внутриартериальной регионарной химиотерапии требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи в сравнении со стандартными режимами химиотерапии. Проведение таких исследований позволит уточнить эффективность различных вариантов лекарственного лечения, оценить их влияние на отдаленные онкологические результаты и определить место регионарной химиотерапии в структуре комплексного лечения данной категории пациентов.

Перспективным направлением дальнейшей разработки темы является возможность применения химиолучевой терапии с внутриартериальным введением химиопрепаратов, что может способствовать повышению локорегионарного контроля и снижению системной токсичности. Дальнейшие исследования также должны быть направлены на уточнение критериев отбора пациентов для регионарной химиотерапии с учетом локализации опухоли, распространенности процесса и особенностей артериального кровоснабжения опухолевого очага.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Регионарная внутриартериальная химиотерапия в лечении больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух / Б.Б. Выжигина, М.А. Кропотов, Б. И. Долгушин, Д.А. Сафаров, И.В. Погребняков, М.Т. Исаева, И.А. Трофимов // Опухоли головы и шеи. – 2023. –Т.13. – №4,– С. 48-57.

2. Регионарная внутриартериальная химиотерапия в комплексном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта / Б.Б. Выжигина, М.А. Кропотов, Б. И. Долгушин, Д.А. Сафаров, И.В. Погребняков, С.Б. Алиева //

Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2024. –Т.7. –№ 3,– С. 62-71.