

На правах рукописи

КОНСТАНТИНОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ВЕТВЕЙ НАРУЖНОЙ
СОННОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

14.01.12 – онкология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.Э. Есауленко)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Ольшанский Михаил Сергеевич**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Мудунов Али Мурадович**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей, заведующий.

- доктор медицинских наук, профессор **Борисов Василий Иванович**, ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по химиотерапии опухолей.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «25» июня 2018 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86).

Автореферат разослан «__» мая 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПГРШ) является одной из важнейших медико-социальных проблем современной онкологии. Каждый год в мире регистрируется свыше 500 000 новых случаев злокачественных опухолей данной локализации и более чем в 270 000 случаев пациенты погибают от этого заболевания (Grandis J.R., 2004). В структуре онкологической заболеваемости в 2015 году России злокачественные новообразования головы и шеи составили 4,4%; а среди мужского населения - 7,9%. Из чего следует, что ежегодно в Российской Федерации регистрируются более 80 000 больных с данной патологией (Чиссов В.И., 2016).

Около 60% больных, страдающих плоскоклеточным раком органов головы и шеи, обращаются за медицинской помощью с запущенными (III или IV) стадиями заболевания. У данной категории пациентов доминирующим вариантом лечения является химиолучевая терапия, дающая лучшие результаты безрецидивной и общей выживаемости (Сокуренок В.П., 2010). При этом также широко известно, что высокая токсичность зачастую ограничивает применение метода. По этой причине в настоящее время приоритетным направлением является поиск лечебных опций, позволяющих достичь приемлемого соотношения эффективности и токсичности.

Современное техническое оснащение рентгенооперационных, наличие микрокатетеров, доступность контрастных препаратов делает возможным селективное и суперселективное внутриартериальное введение химиопрепаратов. Индивидуальные особенности ангиоархитектоники или извитость сосудов, мелкий диаметр аферентов, умеренная или низкая степень васкуляризации опухоли и наличие стенозирующего поражения в системах общей сонной и наружной сонной артерий являются существенными факторами, влияющими на «технический успех» эндоваскулярного вмешательства. В то же время, высокий риск возникновения кровотечения из опухоли или уже состоявшееся кровотечение – являются противопоказанием к проведению химиолучевой

терапии у многих пациентов с местно-распространенным процессом. Об эффективности метода эндоваскулярной эмболотерапии при лечении пациентов с опухолевым кровотечением известно (Гранов А.М., 2013, Таразов П.Г., 2015). Однако работ, посвященных детальному изучению этого вопроса у больных с конкретной локализацией опухолевого процесса в литературе крайне мало. Этот факт определил цели и задачи нашей работы.

Цель исследования

Повышение эффективности химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи на основании внедрения в клиническую практику методики химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии и оптимизации вариантов химиолучевой терапии.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм в растворе цисплатина при лечении пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи с высоким риском опухолевого кровотечения.
2. Провести сравнительный анализ непосредственных, одногодичных и двухгодичных результатов химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы при использовании трёх вариантов лечения: внутриартериальной химиотерапии в сочетании с химиоэмболизацией ветвей наружной сонной артерии, селективной внутриартериальной химиотерапии, системной химиотерапии.
3. Уточнить влияние на результаты локорегионарной терапии пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи таких факторов, как локализация и выраженность первичной опухоли, а также степень поражения регионарных лимфатических узлов.
4. Сформировать алгоритм и разработать автоматизированную систему выбора оптимального варианта терапии для пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи.

Научная новизна

Применение эндоваскулярной методики селективной (суперселективной) эмболизации (химиоэмболизации) мелких ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм. в растворе цисплатина позволяет провести полноценный курс химиолучевой терапии у тяжелого контингента больных с неоперабельным плоскоклеточным раком органов головы и шеи, в частности, при состоявшемся арозивном кровотечении или высоком риске его развития, т.е. с исходно «сомнительным» прогнозом.

Применение методик, включающих селективную объемно-контролируемую внутриартериальную химиотерапию и эмболизацию (химиоэмболизацию) мелких ветвей наружной сонной артерии, у пациентов с местно-распространенным раком органов головы и шеи является существенным фактором повышения эффективности лечения: частоты непосредственного объективного ответа опухоли, уровня локорегионарного контроля, а также 2-х летней выживаемости.

Впервые на основании многофакторного анализа обоснован алгоритм выбора варианта химиолучевой терапии пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи в зависимости от первичной локализации и распространенности опухолевого процесса.

Практическая значимость

Разработаны и апробированы методики проведения химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи на основе применения селективной/суперселективной внутриартериальной терапии и химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии, позволяющие повысить качество жизни пациентов с данной патологией, увеличить безрецидивную и общую выживаемость. Использование в практике результатов работы даст возможность наиболее рационально планировать лечение данной категории пациентов в онкологических учреждениях III уровня оснащенности.

Определен алгоритм выбора варианта химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи в зависимости от первичной локализации и распространенности опухолевого процесса.

Положения, выносимые на защиту

1. Программа современного химиолучевого лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи включает методики селективной/суперселективной внутриартериальной терапии и химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии.
2. Химиолучевая терапия, включающая методику химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии, является эффективным, безопасным и зачастую безальтернативным методом лечения первично инкурабельных пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, включая пациентов с опухолевым кровотечением или высоким риском его возникновения.
3. У пациентов с местно-распространенным раком гортани, языка и орофарингеальной области, имеющих низкий уровень объективного ответа на проводимую химиолучевую терапию с применением селективных методик введения препаратов, а также при регионарном метастазировании следует рассматривать дополнительные опции специального лечения для получения максимального лечебного эффекта.

Апробация диссертационной работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VIII международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, организуемых Воронежским, Казанским и Курским вузами (Казань, 2014), II всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Лучевая диагностика: проблемы, инновации, решения» (Воронеж, февраль-май 2014), III Международной научной конференции «Медицина и здравоохранение». (Казань, май 2015), 1-м Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые Ночи – 2015» (Санкт-Петербург, июнь 2015), 27-м Европейском конгрессе радиологов (Вена, Австрия, март 2015), VI Ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Междисциплинарный подход к лечению» (Санкт-Петербург, октябрь 2015), IV

всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Лучевая диагностика: проблемы, инновации, решения» (Воронеж, февраль-май 2016), XX-м Российском Онкологическом Конгрессе (Москва, ноябрь, 2016).

Апробация диссертационной работы состоялась 08.06.2017 на совместном заседании кафедр онкологии, лучевой и лучевой диагностики, челюстно-лицевой хирургии, госпитальной хирургии Федерального государственного бюджета образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания № 9.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в клиническую практику БУЗ ВО «Воронежского областного клинического онкологического диспансера». Материалы диссертации используются в семинарских и практических занятиях для студентов и ординаторов на кафедре онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

Публикации материалов исследования

По материалам проведенного исследования опубликовано 19 работ в центральной и международной печати. В том числе 8 статей в журналах, включенных в перечень периодических научных и научно-практических изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационного исследования. По результатам диссертационного исследования получено авторское свидетельство на программу для ЭВМ: «Oncodiag»: система определения оптимальных вариантов терапии для пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017660005 от 13.09.2017, а также удостоверение на секрет производства (ноу-хау) № 1734 от 07.06.2017 «Химиоэболизация ветвей наружной сонной артерии у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 136 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 39 рисунков и 9 таблиц. Список используемой литературы включает 157 источников, из которых 41 публикация отечественных авторов и 116 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

В настоящее исследование включены 130 пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, пролеченных за период с июня 2013 г. по июнь 2015 года. По локализации опухоли пациенты распределялись следующим образом: 88 человек (68%) – с первичной локализацией опухоли в гортани, 30 (23%) - орофарингеальным раком, 12 (9%) - раком языка.

По вариантам лечения больные были разделены на три группы. Всем больным проводилась индукционно-одновременная ХЛТ с применением лучевой терапии в режиме обычного фракционирования дозы. В двух основных группах в дополнение к лучевой терапии одновременно проводили внутриартериальную химиотерапию с/без химиоэмболизации и системную химиотерапию в контрольной группе соответственно. В две основные группы было включено: 41 пациент (группа I - ХЭ) и 46 пациентов (группа II - ВАХТ), а также 43 пациентов включили в контрольную группу (группа III – системная ПХТ). Пациенты были сопоставимы по локализации и стадии опухолевого процесса (табл. 1).

Показатели общего (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ) и биохимического (АсАт, АлАт, глюкоза, креатинин, билирубин, ЛДГ, ЩФ, фибриноген, общий белок) анализов крови, а также основные показатели свертывающей системы крови контролировались 1 раз в 10 дней на протяжении всего периода лечения.

Таблица 1.

Распределение больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи в сравниваемых группах по локализации опухоли и стадиям опухолевого процесса

Параметры		Группа I (n/%)	Группа II (n/%)	Группа III (n/%)
St	III	41/31,6	46/35,3	43/33,1
T	T ₁	0/0	0/0	1/0,8
	T ₂	4/3,1	4/3,1	1/0,8
	T ₃	37/28,5	41/31,5	41/31,5
	T ₄	0/0	1/0,8	0/0
N	N ₀	16/12,3	27/20,8	24/18,5
	N ₁	24/18,5	18/13,8	19/14,6
	N ₂	1/0,8	1/0,8	0/0
Локализация опухоли	Гортаноглотка	2/1,6	8/6,2	6/4,6
	Ротоглотка	7/5,4	3/2,4	4/3,1
	Язык	3/2,4	5/3,8	4/3,1
	Гортань	29/22,3	30/23,1	29/22,3

p<0,05

В работе использован метод индукционно-одновременной ХЛТ в 3-х различных вариантах (сочетаниях) совместно с:

- регионарной селективной/суперселективной химиотерапией с химиоэмболизацией ветвей наружной сонной артерии (группа I);
- регионарной селективной/суперселективной химиотерапией (группа II);
- системной химиотерапией (группа III).

В рамках индукционно-одновременной ХЛТ проводилось облучение по радикальной программе до СОД 68-70 Гр (в режиме стандартного фракционирования дозы РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю) на фоне лечения цисплатином в комбинации с 5-фторурацилом. Индукционная химиотерапия проводилась в стандартном режиме РФ.

Используемые нами в группах I и II дозировки препаратов платины (цисплатин 90-100 мг/м²) были сопоставимы с таковыми в исследованиях других авторов. Возможных точных дозровок 5-фторурацила для относительно кратковременного интраартериального введения в литературе обнаружено не было. По этой причине за основу были взяты общепринятые дозы для системной

химиотерапии (от 750-1000мг/м²). Внутриаартериально при этом вводилась в течение 2-х часов доза 250-500мг/м², а оставшаяся доза 5-фторурацила вводилась внутривенно в течение последующих 24 часов. Все пациенты контрольной III группы получали цисплатин 100 мг/м² внутривенно, капельно в 1й день и 5-фторурацил по 1000 мг/м² струйно с 1 по 4-й день 21-го дневного курса. Количество курсов ХТ варьировало от двух и более, что определялось степенью регресса опухоли и уровнем показателей крови.

Эффективность терапии оценивалась на основании следующих критериев: частота непосредственного объективного ответа; показатели безрецидивной и прямой общей выживаемости; медиана безрецидивной и общей выживаемости; уровень локо-регионарного контроля; показатели средней продолжительности жизни (СПЖ). Нежелательные и побочные явления проведенного лечения оценивались по критериям токсичности NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria версия 4.03.2010).

Все данные о больных, вошедших в исследование, обрабатывались с помощью вариационной статистики с использованием стандартных пакетов программ статистического анализа Statistica 10 (StatSoft. Inc.). Зависимость полученных результатов от определенного фактора оценивалась на основании многофакторного дисперсионного анализа ANOVA. В работе приведены ошибки средних (\bar{x}) и вероятности (p) для оценки различий сравниваемых величин. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Непосредственные результаты лечения оценивались с помощью ларинго - и орофарингоскопии, а также данных КТ и/или МРТ пораженной анатомической зоны и УЗИ регионарных лимфоузлов. У всех пациентов отдельно учитывалось время прохождения индукционных курсов химиотерапии и число полученных циклов, а также реальное время прохождения лучевой терапии. После подробного анализа расчётов сделан вывод, что большая часть пациентов (86%) завершили лечение в соответствии с принятой программой исследования и указанными выше сроками.

Сравнение частоты непосредственного объективного ответа опухоли на проводимую терапию в разных группах представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Частота непосредственного ответа первичной опухоли в зависимости от используемой методики химиотерапии в комплексе химиолучевого лечения

Ответ	полный		частичный		стабилизация		прогрессирование	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Методика								
I группа (n=41)	11	26,8	26	63,5	3	7,3	1	2,4
II группа (n=46)	16	34,4	26	56,8	3	6,6	1	2,2
III группа (n=43)	8	18,6	27	62,8	7	16,3	1	2,3

Из таблицы видно, что общая частота объективных ответов у пациентов I группы составила 90,3%. Во II группе пациентов (n=46), получавших селективную внутриартериальную ХТ, общая частота объективных ответов у пациентов II группы составила 91,2%. В III группе пациентов (n = 43), получавших стандартную системную химиотерапию одновременно с лучевой терапией, общая частота объективных ответов у пациентов III группы составила 81,4%. Таким образом частота объективных ответов опухоли при использовании локорегионарных внутриартериальных методик была достоверно выше, чем при использовании стандартной ХТ с внутривенным путем введения химиопрепаратов ($p < 0,05$).

Вместе с тем, непосредственные результаты лечения в I группе при использовании методики химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии не превышали таковые во II группе, когда использовали только селективную внутриартериальную химиотерапию: 90,3% против 91,2%, соответственно ($p = 0,032$). Это обстоятельство указывает на важную роль метода селективной внутриартериальной объемно-контролируемой химиоинфузии, обеспечивающего преимущество над системной химиотерапией в комплексе химиолучевого лечения.

Первичная локализация опухоли оказала достоверное влияние на непосредственные результаты химиолучевого лечения. Во II группе частота объективного ответа при локализации первичной опухоли в гортаноглотке составила 12,5%, при локализации опухоли в гортани 93,3%, в ротоглотке - 66,6% и на языке 60%, соответственно. В III группе не было отмечено полных и частичных ответов при локализации первичной опухоли на языке (0%), а при других локализациях частота объективных ответов составила: 82,7% при раке гортани, 75% при раке ротоглотки, и 100% при раке гортаноглотки, соответственно ($p < 0,05$). Во всех группах частота объективного ответа на химиолучевое лечение при локализации опухоли в гортани была достоверно выше, чем при локализации опухоли на языке, или ротоглотке ($p < 0,05$).

При оценке степени регресса исходно патологически измененных лимфоузлов N1 в зависимости от используемой методики химиотерапии различия между группами оказались недостоверными: сумма полных и частичных ответов составила в I, II и III группах 88%, 89,5% и 73,8%, соответственно ($p = 0,72$).

Таким образом, непосредственные результаты химиолучевого лечения с использованием селективных внутриартериальных методик введения химиопрепаратов в нашем исследовании оказались достоверно выше по сравнению с обычным внутривенным системным введением химиопрепаратов ($p < 0,05$).

Поскольку во всех 3-х группах пациенты получали похожую химиолучевую терапию, анализ местных осложнений при использовании различных методик химиотерапии представляет отдельный интерес. Медиана продолжительности всего лечения при отсутствии осложнений составила 3,7 месяца, а при наличии осложнений – 4,7 месяца. Данные показатели были схожими во всех исследуемых группах.

Лейкопения 3-4 степени развилась в 9,8% случаев у больных I группы, в 6,5% случаях во II группе, и в 18,6% случаев в III группе ($p = 0,036$).

Анемия 1-2 степени была отмечена в 14,6% случаев в I группе, в 6,5% случаев во II группе, и в 16,2% случаев в III группе, соответственно ($p = 0,003$).

Тромбоцитопения 1 степени отмечалась в 19,5 % случаев в I группе, в 13% случаев во II группе, и в 14% случаев в III группе, соответственно ($p>0,05$).

Нефротоксичность, характерная для всех схем ХТ на основе производных платины, оценивалась на основании анализа уровней креатинина и мочевины в сыворотке крови. Коррекция дозы цисплатина в сторону уменьшения от исходной дозы проводилась на основании повышения этих показателей в 19,5 %, 13,04 % и 34,8 % случаев, в I, II и III группах, соответственно, различия достоверные ($p = 0,0004$).

Причинами редукции доз препаратов являлись радиоэпителииты 3-4 степеней выраженности, отмечавшиеся у 24,3% ($n=10$) пациентов I группы, 13,0% ($n=6$) пациентов II группы, и 34,8% ($n= 15$) пациентов III группы, соответственно ($p=0,003$).

У 43,9 % ($n=18$) пациентов I группы химиоэмболизация была выполнена до проведения ЛТ по причине эпизодов опухолевого кровотечения. Следует особо подчеркнуть, что исходно проведение лучевой терапии у таких пациентов являлось невозможным, а при её начале результаты представлялись сомнительными. Селективная эмболизация мелких ветвей целевых сосудов частицами ПВА-350мкм позволяет снизить риски кровотечения, и, в подавляющем большинстве случаев, остановить аррозивное кровотечение, но при этом, как правило, не возникает нарушения магистрального кровотока и не возникает значительной ишемии органа. Мы не ставили перед собой задачу тотального выключения из кровотока какой-либо анатомической зоны. В случае возникновения у пациента повторного кровотечения его также можно было остановить при помощи эмболотерапии. Все последующие повторные эндоваскулярные вмешательства у пациентов I группы завершались химиоэмболизацией афферентных сосудов, выявляемых в ходе предварительного ангиографического исследования. Резонность поэтапного выключения сосудистых афферентов мы связали с необходимостью проведения дальнейшей селективной внутриартериальной химиотерапии и лучевой терапии у этих пациентов.

Оценивая результаты лечения пациентов I группы, следует отметить, что ни у одного пациента не было отмечено выраженных явлений постэмболизационного синдрома, проявляющихся, как описывали другие авторы, в подъеме температуры тела до 38°C и появлении болевого синдрома. Также не было зафиксировано после химиоэмболизации дистальных артериальных ветвей целевого сосуда частицами ПВА 350мкм некрозов мягких тканей анатомических областей, соответствующих зонам кровоснабжения эмболизируемых артерий. Тщательное, аккуратное соблюдение техники селективного эндоваскулярного вмешательства и профилактика воздушной эмболии обеспечили стабильность результатов при минимальном риске осложнений. Кроме того, в нашем исследовании ни у одного из пациентов I и II групп не было отмечено значительных отеков подкожно-жировой клетчатки лица и шеи на стороне поражения, которые отмечены другими авторами. Возможно это объясняется тем, что нами учитывался pH буфера в цисплатине, который отличается у различных производителей. При разведении препарата физиологическим 0.9% раствором натрия хлорида в соотношении 1:5, как правило, у пациентов не возникало болезненных ощущений при внутриартериальной химиоинфузии. Также на субъективную переносимость внутриартериальной химиотерапии цисплатином в наших наблюдениях влияла объемная скорость инфузии. В зависимости от диаметра афферентного сосуда и скорости кровотока в нём, индивидуально у каждого пациента подбиралась скорость инфузии, при которой минимизировался заброс препарата в нецелевое русло. Таким образом, у всех пациентов осуществлялась целевая внутриартериальная объёмно-контролируемая перфузия, когда основная часть химиопрепарата попадала в локорегионарное сосудистое русло.

При анализе одно- и двухгодичных результатов химиолучевого лечения в трех исследуемых группах были выявлены достоверные преимущества при использовании локорегионарных методов лечения (химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии и внутриартериальной селективной химиотерапии) по сравнению со стандартной системной ПХТ. Так, показатели одногодичной выживаемости составили 82,9 % - в I группе, в которой использовалась

химиоэмболизация ветвей наружной сонной артерии, 86,9 % - во II группе при использовании селективной внутриартериальной химиотерапии, и 69,7 % - в III группе, когда проводили стандартную внутривенную химиотерапию. Показатели общей 2-х годичной выживаемости в I, II и III группах (рис. 1) составили: 75,6%, 78,2% и 53,4% соответственно ($p = 0,01$). По показателю медианы общей выживаемости результаты в I и II группах оказались лучше, чем в III группе: $18,5 \pm 0,5$ мес. и $16,3 \pm 0,5$ мес. против $11 \pm 0,5$ мес. соответственно ($p=0,01$). Однако, несмотря на некоторое преимущество результатов химиоэмболизации, различия между I и II группами были статистически недостоверными ($p>0,05$).

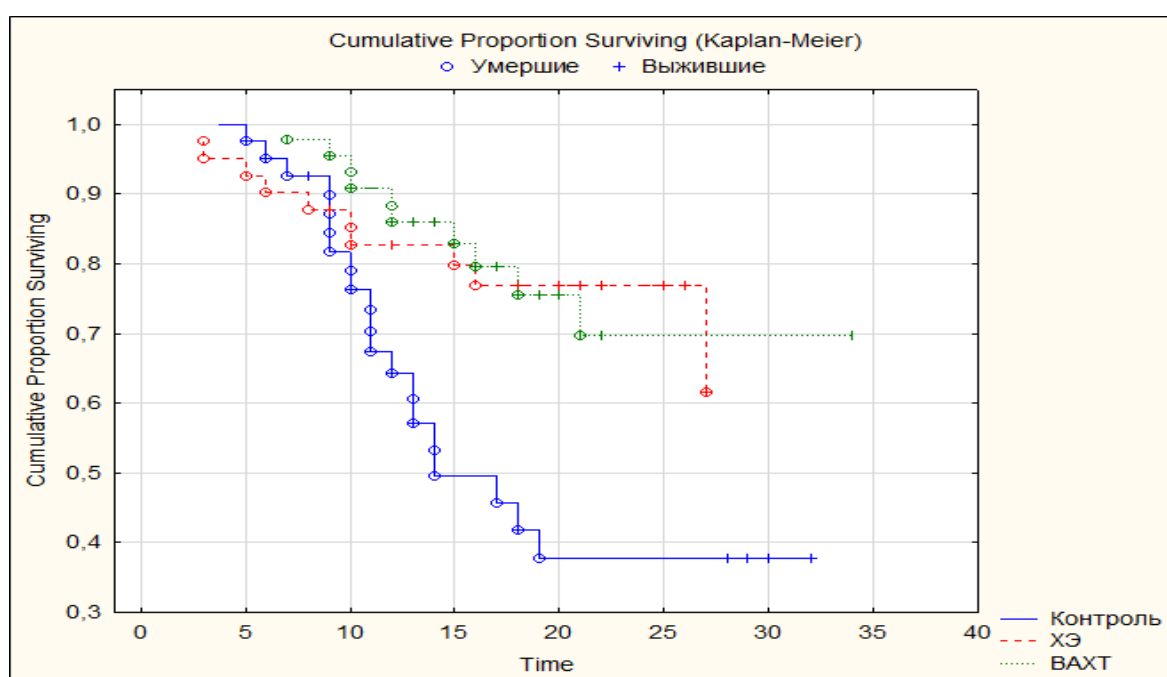


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи в зависимости от методики химиолучевого лечения

Преимущества селективных внутриартериальных методик лечения были выявлены и по уровню безрецидивной выживаемости: показатели одногодичной безрецидивной выживаемости составили в I группе 78% и 80,4% во II группе, против 51,1% в III группе, а показатели 2-х летней безрецидивной выживаемости составили: в I и II группах 75% и 73,9%, против 48,8% III группы, соответственно ($p=0,003$).

При анализе факторов, оказывающих влияние на исход опухолевого процесса, была выявлена достоверная обратная зависимость между степенью поражения лимфатических узлов, первичной локализацией опухоли и выраженностью непосредственного опухолевого ответа. Локализация первичной опухоли в различных отделах языка оказалась фактором более неблагоприятного отдаленного прогноза по сравнению с локализациями опухоли в гортани и ротоглотке. При наличии регионарного метастазирования в лимфатические коллекторы (N_1-N_2) при всех локализациях первичной опухоли 2-х летняя выживаемость была низкой независимо от применяемой методики химиолучевого лечения. Двухлетние результаты химиолучевого лечения у пациентов с поражением лимфатических узлов оказались неудовлетворительными при всех способах лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что регионарное метастатическое поражение – абсолютно неблагоприятный прогностический фактор.

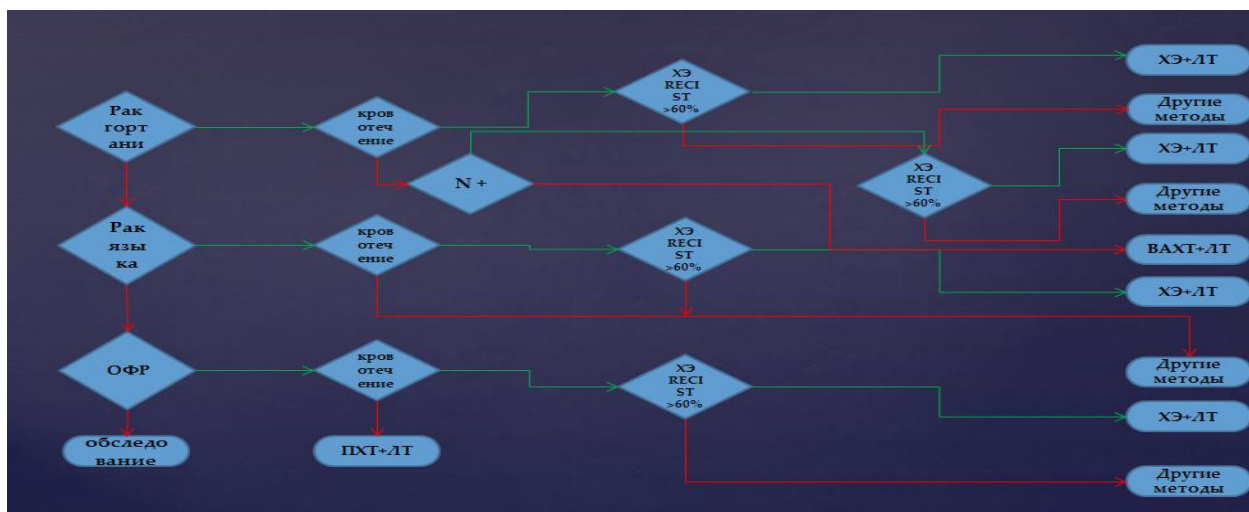


Рисунок 2. Базовый алгоритм выбора варианта оптимизированных методик ХЛТ пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи

На основании проведенного в исследовании анализа данных о безрецидивной и общей выживаемости, факторах неблагоприятного прогноза в зависимости от первичной локализации опухоли и степени распространенности, оценки вероятного риска смерти согласно дереву решений, нами предложен следующий алгоритм выбора варианта оптимизированных методик ХЛТ

пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи (рис. 2).

На основании базового алгоритма нами была разработана автоматизированная система (АС) определения оптимальных вариантов терапии для пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи «Oncodiag». Программа позволяет практикующему врачу-онкологу автоматизировано планировать лечение данной категории пациентов, основываясь на базовых принципах доказательной медицины и исходя из наличия или отсутствия у пациента тех или иных критериев.

ВЫВОДЫ

1. Селективная химиоэмболизация ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя 350-500мкм в растворе цисплатина у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи при состоявшемся опухолевом кровотечении или высоком риске его возникновения обеспечивает локальный гемостаз и дает возможность провести последующую лучевую терапию в полном объеме. Предложенная методика последовательного выключения афферентных сосудов опухоли в сочетании с селективной внутриартериальной химиотерапией в комплексе химиолучевого лечения обеспечивает достоверное повышение 2-х летней выживаемости по сравнению с обычной системной химиотерапией (75,6%, против 53,4 %, $p = 0,01$), является относительно безопасной процедурой и не сопровождается повышением частоты местной и общей токсичности.

2. Непосредственный ответ опухолей головы и шеи на одновременную химиолучевую терапию при использовании селективных внутриартериальных методик был более значим согласно критериям RECIST, чем при использовании обычной системной полихимиотерапии ($p=0,003$). Показатели одногодичной выживаемости в трёх исследуемых группах составили: 82,9%, 78,2% и 53,4% соответственно ($p=0,01$). По показателям 2-х летней общей выживаемости (75,6% в I группе и 78,2% во II группе) и безрецидивной выживаемости (75% в I группе и 73,9% во II группе) методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной

артерии и селективной внутриартериальной химиотерапии имели приблизительно равную эффективность ($p > 0,05$), но были достоверно выше аналогичных показателей в III группе больных (53,4% и 42,3%), получавших обычную системную химиотерапию ($p = 0,003$).

3. Выявлена достоверная зависимость непосредственных и отдаленных результатов лечения от первичной локализации опухоли, размеров самой опухоли и степени поражения лимфатических узлов. Наилучшие результаты получены при локализации первичной опухоли в гортани. Общая 2-х летняя выживаемость у больных раком гортани в I, II и III группах составила 79,3%, 86,6% и 42,3% соответственно ($p < 0,05$). Поражение языка явилось неблагоприятным фактором отдаленного прогноза. При этом общая 2-х летняя выживаемость составила 33,3%, 40% и 0 в I, II и III группах, соответственно ($p < 0,05$). У пациентов без регионарного метастазирования в регионарные лимфатические узлы N_0 сочетанная химиолучевая терапия с применением методик селективной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии была наиболее оптимальна. При метастазировании в регионарные лимфоузлы N_{1-2} методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии и селективной внутриартериальной химиотерапии не имели достоверных преимуществ в 2-летней выживаемости и не изменяли частоту отдаленного метастазирования по сравнению с системной полихимиотерапией ($p > 0,05$).

4. Сформирован алгоритм и разработана компьютерная программа АС «Oncodiag» для определения оптимальных вариантов терапии пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи.

Практические рекомендации

1. При наличии опухолевого кровотечения или высоком риске его возникновения на первом этапе лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи целесообразно выполнять химиоэмболизацию мелких ветвей наружной сонной артерии частицами поливинилалкоголя на стороне поражения с поэтапным исключением афферентных сосудов, питающих опухоль.

2. Методику химиоэмболизации мелких ветвей наружной сонной артерии частицами полвинилалкоголя, размерами 350-500мкм. в растворе цисплатина, можно рассматривать также как эффективный метод лечения, облегчающий такую тягостную симптоматику, как гнилостный запах из рта, нарушение дыхания и глотания, снижение потребности в анальгетиках у пациентов с исходно «сомнительным» прогнозом.

3. Для достижения максимальной эффективности и снижения частоты нежелательных явлений при применении селективных эндоваскулярных методик химиотерапии и химиоэмболизации ветвей наружных сонных артерий необходимо учитывать индивидуальную ангиоархитектонику и объёмную скорость кровотока в целевом сосуде у каждого конкретного пациента.

4. Разработанный алгоритм выбора оптимальной методики химиолучевой терапии у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, реализованный в виде компьютерной программы АС «Oncodiag», может быть использован практикующими врачами-онкологами в онкологических учреждениях 3 уровня для планирования лечения на основании принципов доказательной медицины.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Константинова Ю.С. Ближайшие результаты использования химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии в лечении местно-распространенного плоскоклеточного рака органов головы и шеи / Ю.С. Константинова, Е.Ю. Устинова, М.С. Ольшанский // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – № 3 (03). – С. 171.
2. Возможности рентгенэндоваскулярных методов гемостаза при кровотечениях из злокачественных опухолей / И.П. Мошуров, Е.Ю. Устинова, Ю.С. Константинова, Е.Н. Сухочев, М.С. Ольшанский, И.Г. Панченко // Лучевая диагностика: проблемы, инновации, решения : материалы II Всерос. науч.-практ. интернет-конф. с междунар. участ., февр.-май 2014 г. – Москва, 2014. – С. 20-25.

3. **Применение методики химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии у инкурабельного пациента с раком языка (клинический случай) Больница – все для ЛПУ / М.С. Ольшанский, Ю.С. Константинова, Е.Ю. Устинова, С.А. Стикина // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 3, № 21 (262). – С. 11-13.**
4. Volume flow controlled targeted intraarterial chemoinfusion for laryngeal cancer chemoradiotherapy / M.S. Olshansky, N.A. Znatkova, T.A. Mashkova, J. Konstantinova // European congress of radiology, , 4-8 March 2015. – Vienna, Austria, 2015. – Poster no.: C-0645.
5. **Константинова Ю.С. Селективная эндоваскулярная химиоэмболизация опухолевых сосудов при лечении местно-распространенного рака ротоглотки с высоким риском кровотечения / И.П. Мошуров М.С. Ольшанский, Н.А. Знаткова, А.Н. Редькин, С.А. Стикина, Е.Н. Сухочев, М.С. Фонштейн Ю.С. Константинова // Злокачественные опухоли. –2015 г.-№4, спецвыпуск 2 – С. 171.**
6. Шаврина Ю.А. Опиоидный анальгетик трамадол в лечении хронической боли у онкологических больных / Ю.А. Шаврина, Ю.С. Константинова // Медицина и здравоохранение : материалы III Междунар. науч. конф. (г. Казань, май 2015 г.). – Казань : Бук, 2015. – С. 60-62.
7. Константинова Ю.С. Регионарная химиотерапия в лечении пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи / Ю.С. Константинова, Ю.А. Шаврина // Альманах современной науки и образования. – Тамбов : Грамота, 2015. – № 6 (96). – С. 91-96.
8. Селективные внутриартериальные вмешательства в комплексном лечении местнораспространенного рака ротоглотки / М.С. Ольшанский, А.Н. Редькин, Н.А. Знаткова, С.А. Стикина, О.Л. Тищенко, Ю.С. Константинова // Белые Ночи – 2015 : сб. тез. 1-й Рос. онкологич. науч.-образоват. форум с междунар. участ. – Москва, 2015. – С. 269-270.
9. Роль селективных эндоваскулярных вмешательств в лечении местно-распространенного рака ротоглотки и языка с высоким риском кровотечения /

- М.С. Ольшанский, Н.А. Знаткова, С.А. Стикина, А.Н. Редькин, Е.Н. Сухочев, Ю.С. Константинова // Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Междисциплинарный подход к лечению : материалы VI Ежегод. науч.-практ. конф. с междунар. участ., окт. – Москва, 2015. – С. 98-99.
10. Константинова Ю.С. Актуальные проблемы формирования школ здоровья для онкологических пациентов / Ю.С. Константинова, О.С. Константинова // Психология и педагогика: актуальные вопросы : сб. публикаций науч. журнала «Globus» по материалам IV междунар. науч.-практ. конф. г. Санкт-Петербурга. – Санкт-Петербург : Globus, 2015. – С. 64-67.
11. **Константинова Ю.С. Возможности рентгенэндоваскулярных вмешательств в лечении местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи / Ю.С. Константинова, Е.Ю. Устинова, А.Н. Редькин // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – № 1. – С. 84-88.**
12. **Константинова Ю.С. Результаты трансартериальной химиотерапии и химиоэмболизации опухолевых сосудов при лечении неоперабельного рака ротоглотки [Текст] / М.С. Ольшанский, Н.А. Знаткова, С.А. Стикина, А.Н. Редькин, Е.Н. Сухочев, С.В. Баркалова, Ю.С. Константинова // Опухоли головы и шеи. Приложение: материалы II конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием «Открывая новые горизонты в лечении опухолей головы и шеи». Москва. – 2016. – Т. 6, №1. - С. 15 -16.**
13. **Константинова Ю.С. Роль внутриартериальных вмешательств при химиолучевом лечении местно-распространенного рака ротоглотки [Текст] / М.С. Ольшанский, Т.А. Машкова, Н.А. Знаткова, Ю.М. Овсянников, С.А. Стикина, Ю.С. Константинова, И.П. Мошуров // Опухоли головы и шеи. Приложение: материалы II конгресса Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием «Открывая новые горизонты в лечении опухолей головы и шеи». Москва. – 2016. – Т. 6, №1. - С. 16 -17.**

14. Препараты, применяемые для внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации при местно-распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи / Ю.С. Константинова, Е.Ю. Устинова, А.Н. Редькин, С.А. Стикина // Материалы IV Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием, февр.-май 2016 г. – Воронеж, 2016. – С. 8-13.
15. Возможности применения суперселективной внутриартериальной химиоинфузии в химиолучевом лечении рака ротоглотки / М.С. Ольшанский, С.А. Стикина, А.Н. Редькин, Ю.С. Константинова, Н.А. Знаткова // Материалы IV Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием, февр.-май 2016 г. – Воронеж, 2016. – С. 14-16.
16. Результаты органосохраняющего лечения местно-распространенного рака гортани при использовании селективных эндоваскулярных вмешательств / М.С. Ольшанский, Т.А. Машкова, Н.А. Знаткова, Ю.М. Овсянников, А.Н. Редькин, Ю.С. Константинова, Е.Н. Сухочев // Клиническая патофизиология. – 2016. - № 3-1 (22). – С.17.
17. **Суперселективная внутриартериальная химиоинфузия и химиоэмболизация опухолевых сосудов при химиолучевом лечении неоперабельного рака ротоглотки / М.С. Ольшанский, Н.А. Знаткова, С.А. Стикина, А.Н. Редькин, Е.Н. Сухочев, В.Б. Здобников, Ю.С. Константинова // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, Спец. вып. – С. 190-191.**
18. **Индивидуализированные селективные внутриартериальные вмешательства при химиолучевом лечении неоперабельного местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи / Ю.С. Константинова, Е.Ю. Устинова, М.С. Ольшанский, А.Н. Редькин, С.А. Стикина, Н.А. Знаткова // Врач-аспирант. – 2017. – № 2 (81). – С. 10-18.**
19. **Сравнение результатов химиолучевого лечения нерезектабельного рака ротоглотки с использованием внутривенной и селективной внутриартериальной химиоинфузии / С.А. Стикина, Ю.С.**

Константинова, М.С. Ольшанский, А.Н. Редькин, Н.А. Знаткова, В.П. Дмитриев // Врач-аспирант. – 2017. - №2.2 (81). – С. 221-226.

20. «Oncodiag»: система определения оптимальных вариантов терапии для пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи: а.с. 2017660005 Рос. Федерация / Ю.С. Константинова, А.Н. Редькин, Е.Ю. Устинова, М.С. Ольшанский; заявитель и правообладатель Константинова Юлия Сергеевна. - № 2017614455; заявл. 03.05.2017; опубл. 13.09.2017.
21. Индивидуализированная суперселективная внутриартериальная химиотерапия в комплексном химиолучевом лечении неоперабельного рака ротоглотки / И.П. Мошуров, М.С. Ольшанский, С.А. Стикина, А.Н. Редькин, Ю.С. Константинова, Н.А. Знаткова // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2017. – 11 (2). – С. 46-52.

Список сокращений и условных обозначений

АС	– Автоматизированная система
ВАХТ	– Внутриартериальная химиотерапия
КТ	– Компьютерная томография
ЛТ	– Лучевая терапия
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
ПВА	– Поливинилалкоголь
ПРГШ	– Плоскоклеточный рак головы и шеи
ПХТ	– Полихимиотерапия
РОД	– Разовая очаговая доза
СОД	– Суммарная очаговая доза
СПЖ	– Средняя продолжительность жизни
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ХЛТ	– Химиолучевая терапия
ХТ	– Химиотерапия
ХЭ	– Химиоэмболизация
ЭВМ	– Электронно-вычислительная машина