



*А.С. Митрофанов¹, З.А.-Г. Раджабова¹, С.Д. Раджабов², М.А. Котов¹,
 О.И. Пономарева¹, М.М. Гиршович¹, Е.В. Костромина¹, В.В. Клименко¹*

Результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава России – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Оценка эффективности суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией у пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование с проспективным наблюдением и разделением пациентов на две группы: в первой выполнялась суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли с последующей сочетанной химиолучевой терапией и адъювантной химиотерапией, во второй проводилась химиолучевая терапия с последующей адъювантной химиотерапией. Оценка эффективности проводилась по бессобытийной выживаемости и общей выживаемости через 1 и 2 года после лечения.

Результаты. В исследование включен 71 пациент (28 пациентов первой группы и 43 второй). Среднее время бессобытийной выживаемости составило 29 мес. (IQR 12 — 50 мес.) для обеих групп. Бессобытийная выживаемость через 1 год составила 88,7 % (95 % ДИ [69,0–96,2]) в группе химиоэмболизации и 76,5 % (95 % ДИ [60,8–86,6]) — во второй группе ($p < 0,01$). Однолетняя общая выживаемость для группы химиоэмболизации составила 96,3 % (95 % ДИ [76,5–99,5]), для второй группы — 83,7 % (95 % ДИ [68,9–91,9]) ($p < 0,01$). В группе химиолучевой терапии частота мукозита 2 степени была выше ($p < 0,01$). Мужской пол — независимый клинический фактор, влияющий на снижение бессобытийной выживаемости (HR 3,734; 95 % ДИ [1,262–11,050]; $p = 0,02$).

Заключение. Суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли носоглотки является эффективным этапом комбинированного лечения у пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки. Необходимы дальнейшие исследования для оценки местного контроля после лечения.

Ключевые слова: местно-распространенные опухоли носоглотки; опухоли головы и шеи; химиоэмболизация; комбинированное лечение опухолей

Для цитирования: Митрофанов А.С., Раджабова З.А.-Г., Раджабов С.Д., Котов М.А., Пономарева О.И., Гиршович М.М., Костромина Е.В., Клименко В.В. Результаты лечения пациентов со злокачественной опухолью носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли. Вопросы онкологии. 2023;69(3):487–496. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-487-496

Введение

По данным мировой литературы, первичная заболеваемость опухолями носоглотки (ОН) в мире в 2020 г. составила 133 354 случая, а летальность — 80 008 чел. На страны Азиатского региона в 2020 г. пришлось 119 тысяч случаев, а 47,7 % всех случаев ОН в мире сконцентрировано в КНР. В РФ в 2020 г. было зафиксировано 587 новых случаев и 359 случаев смерти от данной нозологии [2, 15].

Помимо генетической предрасположенности, ВЭБ-инфекция является наиболее распространенной причиной ОН. Другие потенциальные факторы риска, выявленные эпидемиологическими исследованиями, включают семейный анамнез ОН, активное и пассивное курение табака, употребление консервированных продуктов и алкоголя, а также гигиену полости рта [6, 13, 14, 19, 21]. Диагноз ОН часто ставится на местно-распространенной стадии (от 75 до 90 % случаев) из-за ее глубокой локализации, а показатели 10-летней выживаемости для случаев III и IV стадий составляют 74–79 % и 46–56 % соответственно, и, по данным разных групп исследователей, особенно низки в случаях IV стадии [12, 23].

Основным методом лечения для местно-распространенного ОН остается химиолучевая терапия. Эффективность данного метода была

доказана в исследовании «Химиорadiотерапия по сравнению с радиотерапией у пациентов с местно-распространенным раком носоглотки 0099» [9], а также неоднократно подтверждалась в более современных исследованиях [5, 18].

При выявлении во время первичной диагностики местно-распространенных процессов мы сталкиваемся с проблемами назначения полноценного лечения из-за степени распространенности опухолевого процесса. В ситуации, когда пациенты обращаются уже с деструкцией костей черепа, назначение химиолучевой терапии связано с высокими рисками потенциально летальных осложнений, в особенности кровотечения из опухоли. Суперселективная химиоэмболизация (ХЭ) сосудов опухоли, выполненная на первом этапе лечения, позволяет минимизировать возможность кровотечения и начать химиолучевую терапию. Суперселективная ХЭ — современная методика малоинвазивной терапии злокачественных опухолей, характеризуется малой травматичностью, возможностью создания высокой концентрации химиопрепарата внутри опухоли при минимальном общем токсическом эффекте, а также ишемией новообразования [1, 3–4].

В исследовании мы оценили эффективность данного метода у пациентов с местно-распространенной опухолью носоглотки как один из важных этапов комплексного подхода в лечении данной категории пациентов.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективное исследование с проспективным включением пациентов с местно-распространенными ОН. В исследование были включены 103 пациента, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России период с января 2012 г. по декабрь 2021 г. Все включенные пациенты были старше 18 лет, диагноз рака носоглотки был верифицирован гистологически, клиническая стадия T3-4N1-3M0 определена согласно TNM Классификация злокачественных опухолей (7 издание), общее состояние пациента, оцененное по шкале ECOG, не выше 1, при отрицательном значении теста на беременность. Критерии исключения включали отдаленное метастазирование, отсутствие гистологической верификации диагноза, общее состояние пациента, оцененное по шкале ECOG, равно или больше 2. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка № 3/245 от 15.10.2020 г.), все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Для установки диагноза все пациенты подверглись одинаковым методам обследования: подробному сбору жалоб и анамнеза с учетом фактором риска возникновения злокачественных опухолей носоглотки, наружному осмотру шеи для оценки ее симметричности, осмотру при помощи ЛОР-инструментов (носовое зеркало для передней риноскопии, гортанное зеркало малого размера для задней риноскопии) для оценки размеров, локализации и кровоточивости первичной опухоли. При выполнении пальпации регионарных лимфатических узлов оценивался их размер, консистенция, болезненность, связь с окружающими тканями; волокон-

но-оптической назофарингоскопии. Производились магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) головы и шеи (КТ была показана только пациентам с противопоказаниями к МРТ) с внутривенным контрастированием, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей шеи с эластографией. Перед процедурой суперселективной ХЭ сосудов опухоли пациентам выполнялась КТ-ангиография для определения сосудистой сети опухоли, также после выполнения процедуры суперселективной ХЭ, выполнялась повторная КТ-ангиография для оценки качества эмболизации сосудистой сети опухоли.

Пациентам, отнесенным к группе суперселективной ХЭ, первым этапом выполнялась эмболизация сосудов опухоли носоглотки на базе НИИ нейрохирургии им. профессора А.Л. Поленова в отделении хирургии сосудов головного и спинного мозга. Сама процедура ХЭ сосудов опухоли выполнялась следующим образом: перед ее выполнением подготавливаются микросферы (HeraSphere 25–50 мкм) — во флакон, содержащий в себе микросферы нужного диаметра вводился препарат доксорубин. В условиях ангиографической операционной после двукратной обработки операционного поля в области бедра, проводится пункция бедренной артерии, устанавливается интродьюсер, при помощи КТ-ангиографа ангиографический катетер с помощью ангиографического проводника заводится в наружную сонную артерию, выполняется ангиография для обнаружения сосудистой сети опухоли. После визуализации сосудистой сети и питающих ее артерий микрокатетер с помощью микропроводника вводится в артерию, питающую сосудистую сеть опухоли (верхнечелюстная артерия и ее ветви — нисходящая небная артерия со стороны поражения). Производится суперселективная химиоэмболизация сосудистой сети опухоли при помощи микросфер, насыщенных противоопухолевым препаратом. После проведенной эмболизации проводится контрольная ангиография последовательно из артерии, питающей сосудистую сеть опухоли (для подтверждения эффективности эмболизации сосудистой сети опухоли), затем из внутренней сонной артерии (для исключения образования бессосудистых зон в головном мозге). В течение суток пациент наблюдается в условиях нейрореанимации для осуществления коррекции возможных осложнений.

После проведения суперселективной ХЭ сосудистой сети опухоли через 14 дней проводится оценка эффективности проведенного лечения при помощи МРТ головного мозга и мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием.

Все пациенты во время проведения химиолучевой терапии (ХЛТ) получали химиотерапию по схеме цисплатин + 5-Фторурацил с редукцией дозы на 25 % для снижения токсического эффекта при одновременной химиолучевой терапии. Несмотря на то, что данная схема не является общепризнанной в качестве радиомодификатора, в нашем учреждении используется именно она для достижения лучшего объективного ответа за счет комбинации препаратов, принятых для лечения данной патологии. Пациенты получали цисплатин в дозе 75 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в дни 1, 22, и 5-Фторурацил в виде 96-часовой инфузии в дни 1–4, 22–26 сочетано с лучевой терапией. Чтобы предотвратить нефротоксичность цисплатина, мы применяли 5-дневную гидратацию во время приема цисплатина (на 0-4 дни), противорвотные препараты, такие как антагонисты серотониновых (5-НТ3) рецепторов (ондансетрон 8 мг) и дексаметазон (10 мг внутривенно) плюс метоклопрамид (10 мг внутримышечно) (1–4 и 22–26 дни).

Перед началом лучевой терапии (ЛТ) пациентам выполнялась КТ разметка с последующим дозиметрическим планированием. Планируемый целевой объем был создан

путем добавления трехмерного отступа в 3–5 мм к очерченному целевому объему, для компенсации неопределенности в настройке лечения и движении внутренних органов. Общий объем опухоли (GTV — gross tumor volume) включал первичную опухоль и увеличенные лимфатические узлы (ЛУ). Целевой клинический объем с высоким риском (CTV1 — clinical target volume) определялся как общий объем опухоли носоглотки плюс граница в 5–10 мм (2–3 мм казади, если она прилегает к стволу головного или спинного мозга), чтобы охватить участки микроскопического расширения с высоким риском и всю носоглотку. Целевой клинический объем с низким уровнем риска (CTV2) был определен как клинический целевой объем высокого риска плюс запас в 5–10 мм (2–3 мм казади, если прилегающий к стволу головного или спинного мозга), чтобы охватить участки микроскопического расширения с низким риском, включая основание черепа, скат, клиновидную пазуху, парафарингеальное пространство, крыловидные ямки, задние отделы полости носа, крыловидно-небные ямки, области ретрофарингеальных узлов и область шеи по выбору от уровня IV до уровня V.

Согласно предыдущим исследованиям [16, 22] рекомендуемая суточная фракционная доза в разных исследованиях варьируется от 1,80 Гр до 2,34 Гр для пациентов с карциномой носоглотки. ЛТ в составе ХЛТ проводилась в условиях стационара отделения опухолей головы и шеи на линейном ускорителе в режиме моделированной по интенсивности ЛТ фракциями по 1,8–2,2 Гр 5 дней в неделю с перерывом в 2 дня общим количеством фракций 32–35 до суммарной дозы 68–70 Гр. По достижении пациентом суммарной дозы 40 Гр проводилась промежуточная оценка проводимого лечения при помощи МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием.

Через 21 день после завершения курса ХЛТ проводилась оценка проведенного лечения при помощи МРТ или КТ мягких тканей шеи с контрастированием (КТ была показана только пациентам с противопоказаниями к МРТ), КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, УЗИ мягких тканей шеи с эластографией. После обследования и оценки объективного ответа на проведенное лечение, пациенты поступали для проведения 2 циклов адьювантной ХТ по схеме цисплатин + 5-Фторурацил. Пациенты получали цисплатин 100 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в дни 1, 22, и 5-Фторурацил в виде 96-часовой инфузии в дни 1–4, 22–26. Чтобы предотвратить нефротоксичность цисплатина, мы применяли 5-дневную гидратацию во время приема цисплатина (на 0–4 дни), противорвотные препараты, такие как антагонисты серотониновых (5-HT₃) рецепторов (ондансетрон 8 мг) и дексаметазон (10 мг внутривенно) плюс метоклопрамид (10 мг внутримышечно) (1–4 и 22–26 дни).

Через 3 нед. после завершения адьювантной ХТ (АХТ) проводилась оценка объективного ответа: физикальный осмотр, МРТ или КТ мягких тканей шеи с контрастированием (КТ была показана только пациентам с противопоказаниями к МРТ), КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, УЗИ мягких тканей шеи с эластографией. Опухолевый ответ классифицировали в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1.

Первичной конечной точкой была бессобытийная выживаемость (БСВ) в течение 12 мес., а предварительно определенными вторичными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без отдаленных метастазов; доля пациентов, достигших общего ответа. БСВ определялась как время от окончания лечения до документированного местного или регионарного рецидива, отдаленного метастазирования или смерти от любой причины, в зависимости от того, что произошло раньше. ОВ определялась как время от даты включения в исследование

до смерти от любой причины или подвергалась цензуре на дату последнего наблюдения. Выживаемость без отдаленных метастазов определялась как время от окончания лечения до отдаленного метастазирования или смерти от любой причины. Общий ответ был определен как сумма всех полных и частичных ответов. Доля пациентов, у которых был полный ответ, была определена как процент пациентов со всеми ранее пораженными регионарными лимфатическими узлами размером менее 10 мм по короткой оси при отсутствии первичной опухоли. У пациентов регистрировался частичный ответ в случае, если сумма диаметров всех таргетных очагов уменьшилась по крайней мере на 30 %, принимая в качестве исходного критерия первоначальные суммарные диаметры.

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

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т. е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающее прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны.

Результаты

В период с 01 сентября 2020 г. по 01 сентября 2021 г. было отобрано 156 пациентов с карциномой носоглотки III–IVB стадии. 53 пациента были исключены: 47 пациентов не подходили по критериям включения, 6 пациентов не подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании; остальные 103 пациента (36 проспективных, 67 ретроспективных)

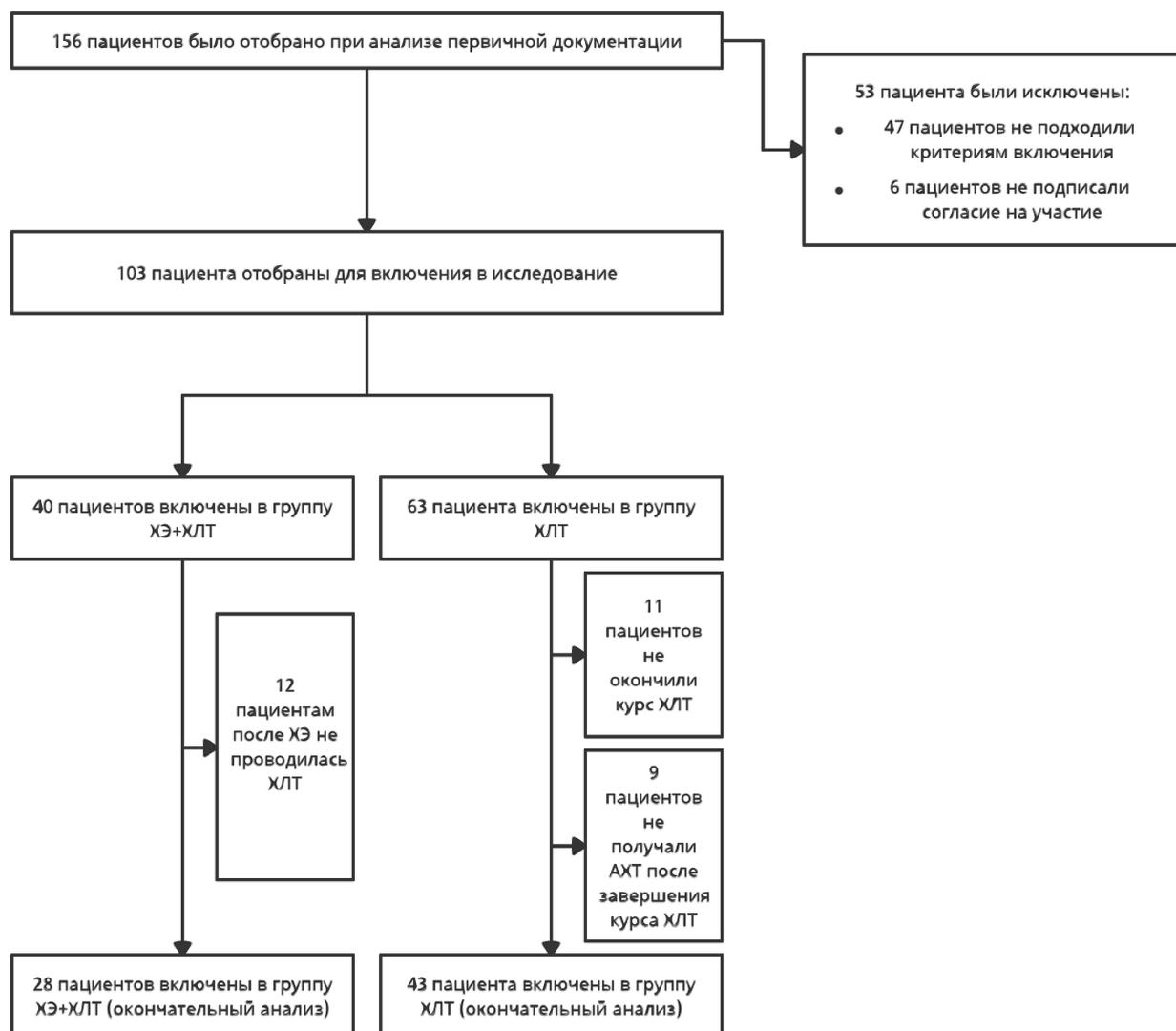


Рис. 1. Схема исследования

были распределены по группам согласно получаемому лечению (рис. 1). 12 пациентов группы ХЭ + ХЛТ после выполнения суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли не получили ХЛТ (2 пациента отказались от дальнейшего лечения; 10 пациентов получали химиотерапию в паллиативных дозах), 20 пациентов группы ХЛТ не окончили лечение (11 пациентов не окончили курс ХЛТ, либо не получили 2 курса химиотерапии вовремя ХЛТ; 9 пациентов отказались от проведения АХТ).

Исходные демографические и клинические характеристики были схожими между двумя группами лечения (табл. 1). Статистически значимые различия в ассоциации с вирусом Эпштейна–Барр (Epstein-Barr virus — EBV) между группами связано с тем, что в рутинную практику его определение в опухолевой ткани вошло несколько позже начала терапии ретроспективного пула пациентов. Методы визуализации перед лечением, использованные для определения стадии заболевания, не различались между

группами. Датой окончания обновления данных в базе для этого исследования было 26 сентября 2022 г. Среднее время наблюдения за выживаемостью без прогрессирования составило 29 мес. (межквартильный интервал — interquartile range — IQR 12 — 50 мес.) для обеих групп.

БСВ через 1 год составила 88,7 % (95 % ДИ [69,0–96,2]; рис. 2) в группе ХЭ + ХЛТ и 76,5 % (95 % ДИ [60,8–86,6]; рис. 2) — в группе ХЛТ. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 79,6 % (95 % ДИ [57,5–91,0]) (рис. 2) в группе ХЭ + ХЛТ и 71,6 % (95 % ДИ [55,4–82,8]) (рис. 2).

Медиана наблюдения для оценки ОВ в обеих группах была 33 мес. (IQR 16–54). Общая однолетняя выживаемость для группы ХЭ + ХЛТ составила 96,3 % (95 % ДИ [76,5–99,5]; рис. 3), для группы ХЛТ — 83,7 % (95 % ДИ [68,9–91,9]; рис. 3). Общая двухлетняя выживаемость составила соответственно 87,3 % (95 % ДИ [65,4–95,8]; рис. 3) и 76,5 % (95 % ДИ [60,6–86,6]; рис. 3).

Таблица 1. Основные характеристики групп

Характеристика		Группа ХЭ + ХЛТ	Группа ХЛТ	p
Возраст, Ме (Q ₁ –Q ₃)		49 (41–56)	50 (44–60)	0,24
Пол	Ж	11 (39,3 %)	18 (41,9 %)	0,83
	М	17 (60,7 %)	25 (58,1 %)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
ECOG, Ме (Q ₁ – Q ₃)		1 (0–1)	1 (1–1)	0,69
EBV	Есть ассоциация с EBV	19 (67,9)	12 (27,9)	< 0,01*
	Нет ассоциации с EBV	9 (32,1)	31 (72,1)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
Гистологический тип	Неороговевающий дифференцированный	7 (25,0 %)	3 (7,0 %)	0,04
	Неороговевающий недифференцированный	20 (71,4 %)	40 (93,0 %)	
	Ороговевающий плоскоклеточный рак	1 (3,6 %)	0 (0,0 %)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
cTNM	cT1N3M0	0 (0,0)	1 (2,3)	0,40
	cT3N0M0	2 (7,1)	5 (11,6)	
	cT3N1M0	8 (28,6)	9 (20,9)	
	cT3N2M0	7 (25,0)	17 (39,5)	
	cT3N3M0	1 (3,6)	3 (7,0)	
	cT4N0M0	1 (3,6)	1 (2,3)	
	cT4N1M0	2 (7,1)	2 (4,7)	
	cT4N2M0	7 (25,0)	3 (7,0)	
	cT4N3M0	0 (0,0)	2 (4,7)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
Локализация	Задняя стенка носоглотки	18 (64,3 %)	29 (67,4 %)	0,92
	Левая боковая стенка носоглотки	7 (25,0 %)	9 (20,9 %)	
	Правая боковая стенка носоглотки	3 (10,7 %)	5 (11,6 %)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
Инвазия окружающих тканей	Да	28 (100,0 %)	37 (86,0 %)	0,07
	Нет	0 (0,0 %)	6 (14,0 %)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
Контактная деструкция костей черепа	Да	22 (78,6 %)	33 (76,7 %)	1,00
	Нет	6 (21,4 %)	10 (23,3 %)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
Переход опухоли на противоположную сторону	Да	19 (67,9)	29 (67,4)	0,97
	Нет	9 (32,1)	14 (32,6)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	

При анализе ранних и поздних осложнений отмечены следующие результаты: постлучевой эпидермит встречался у 100 % пациентов, в группе ХЭ + ХЛТ эпидермит 1 степени отмечался у 78,6 % пациентов, эпидермит 2 степени — у 21,4 %, в группе ХЛТ — 48,8 % и 51,2 % соответственно (p = 0,01). Мукозит 1 степени в группе ХЭ + ХЛТ отмечался у 53,6 % пациентов, 2 степени — у 35,7 %, 3 степени — у 10,7 %, в группе ХЛТ — у 14 %, 51,2 %, 27,9 % соответственно, а также у 7 % пациентов группы ХЛТ отмечался мукозит 4 степени (p < 0,01).

В группе ХЛТ установка назогастрального зонда потребовалась 37,2 % пациентам, тогда как в группе ХЭ + ХЛТ — 14 % (p = 0,04). Перерыв в проведении ХЛТ в группе ХЭ + ХЛТ понадобился 2 пациентам (7,1 %), в группе ХЛТ — 19 пациентам (44,2 %) (p < 0,01). Сроки госпитализации при проведении ХЛТ в группах составляли 53 ± 4 дня (95 % ДИ [51–54]) в группе ХЭ + ХЛТ и 62 ± 6 дней — в группе ХЛТ (95 % ДИ [61–64]; p < 0,01). Среди поздних осложнений оценивались повреждения кожи, подкожно-жировой клетчатки и слизистых.

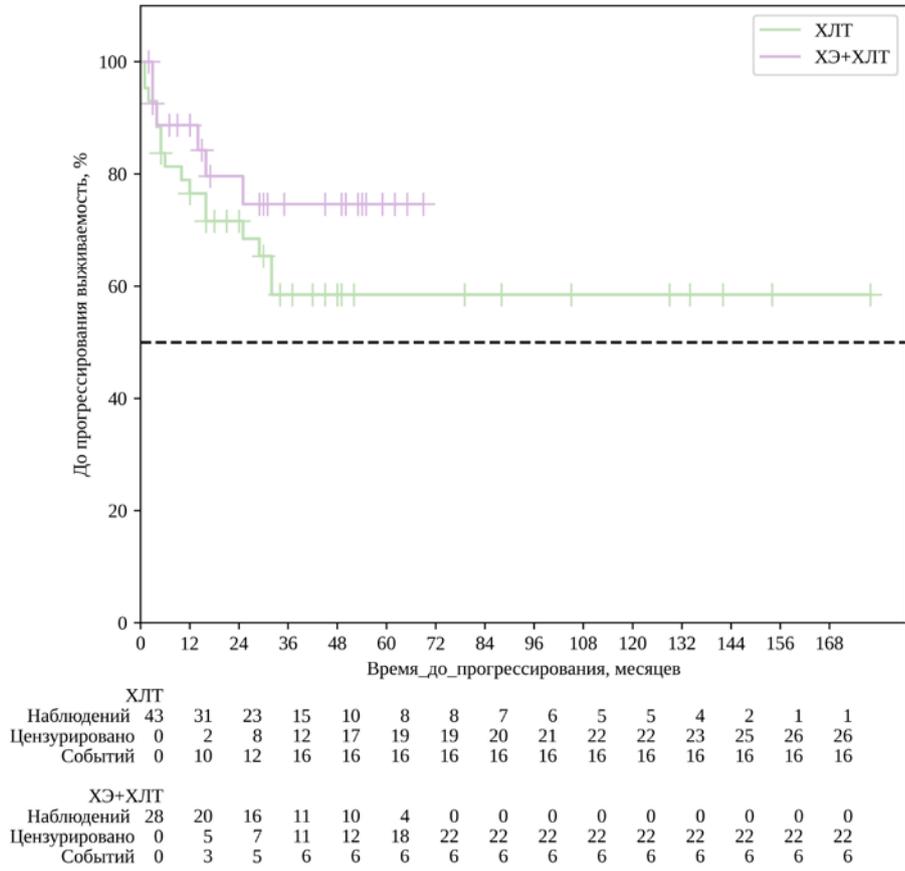


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость больных ОН в зависимости от проведенного лечения, $p < 0,01$

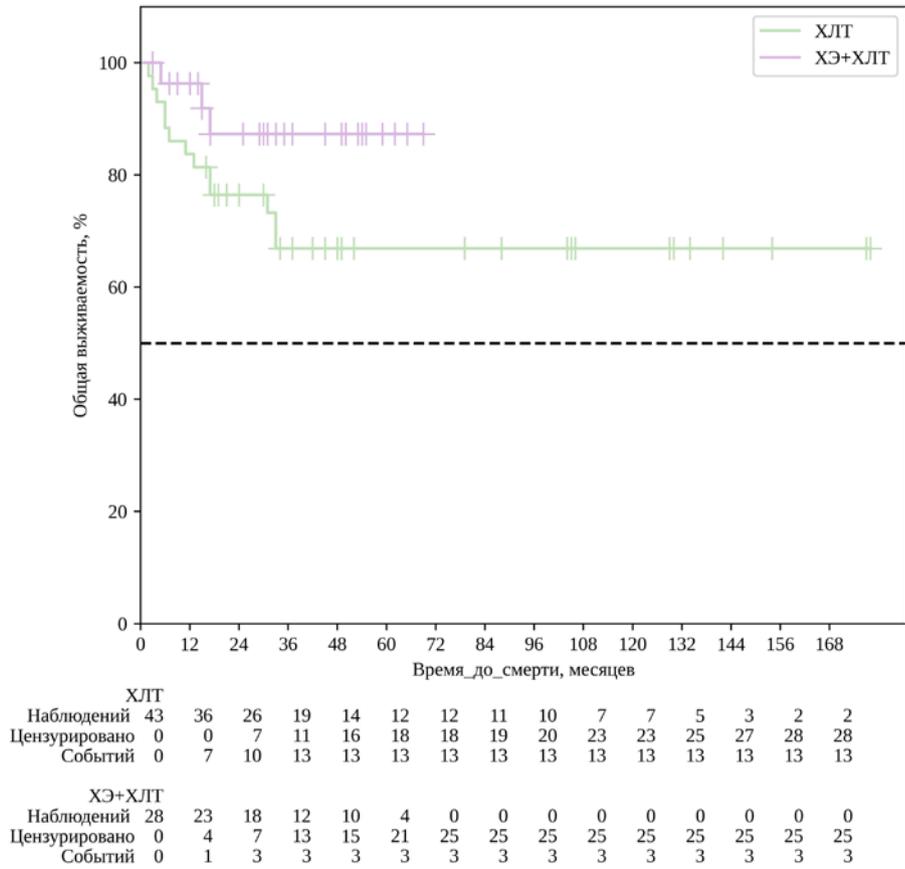


Рис. 3. Общая выживаемость больных ОН в зависимости от проведенного лечения, $p = 0,03$

Таблица 2. Мультивариантный анализ факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	HR; 95 % ДИ	p	HR; 95 % ДИ	p
Группа: ХЭ+ХЛТ	0,589; 0,230–1,505	0,16	0,456; 0,169–1,233	0,08
Пол: М	3,734; 1,262–11,050	0,02	4,502; 1,488–13,621	< 0,01
Возраст	0,995; 0,964–1,027	0,77	0,985; 0,955–1,016	0,34
Стадия AJCC: 4 стадия	0,753; 0,295–1,925	0,55	0,643; 0,248–1,669	0,36

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

При мультивариантном анализе факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость, мужской пол был независимым клиническим фактором, влияющим на безрецидивную выживаемость.

Обсуждение

Исходя из данных литературных источников, наше исследование — первое, включающее в себя ХЭ местно-распространенных опухолей носоглотки III-IVb стадии и сравнение ее со стандартной ХЛТ. Процедура ХЭ давно известна, часто применяется при лечении гепатоцеллюлярного рака, однако эффект ее при лечении опухолей головы и шеи практически не исследован, что, скорее всего, связано не столько с редкостью нозологии, сколько с анатомически сложным расположением первичной опухоли и высоких рисков осложнений в виде возможных инсультов, некрозов мягких тканей шеи лица, носа и языка. Во избежание развития подобных осложнений необходимо иметь глубокое знание анатомии, практические навыки и опыт проведения данного вмешательства, а при возникновении возможных осложнений — способность быстро их устранить.

В настоящее время основной целью лечения опухолей носоглотки является улучшение выживаемости и снижение токсичности, вызванной лечением. Выбор схемы лечения основывается на многих факторах, в т. ч. на желании пациента. Наше исследование дает представление о

влиянии суперселективной ХЭ сосудов опухоли у пациентов с местно-распространенными опухолями носоглотки и открывает новые возможности при выборе лечения.

Влияние ХЭ на опухоль изучено: благодаря нарушению кровоснабжения опухоли размер ее уменьшается, риск кровотечения из опухоли резко снижается. Согласно исследованиям Wu и соавт., Guo и соавт., размер первичной опухоли (GTV-P), оцененный до начала проведения химиолучевой терапии, является прогностическим фактором [15, 18]. Однако исследований по поводу влияния GTV-P на прогноз после проведенной индукционной химиотерапии нет.

Исследование M.I. Koukourakis и соавт. продемонстрировало важность плотности сосудов в опухоли: так гипоксия опухолевой ткани может непосредственно негативно влиять на результат ЛТ и ХЛТ [8]. Возникает вопрос: ХЭ сосудов опухоли может оказывать негативный эффект на последующую ХЛТ? Y. Mikami и соавт. в своем исследовании обсудили влияние скорости неоангиогенеза на прогноз при опухолях головы и шеи [7].

В работе S. Rohde и соавт., опубликованной в 2006 г., описаны две группы пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и орофарингеальной области. Обе группы получали индукционную химиотерапию цисплатином в дозе 150 мг/м², но в основной группе введение цисплатина выполнялось при помощи ХЭ, а в контрольной группе проводилась стандартная внутривенная инфузия. Определение концентраций цисплатина в опухоли и плазме крови показало, что при ХЭ концентрация цисплатина в опухоли в несколько раз выше, чем при инфузии (180 против 37 мкм соответственно). При этом уровень ответа первичной опухоли составил 73 % против 43 % соответственно ($p > 0,001$) [10].

При обсуждении достигнутой безрецидивной и ОВ, следует вспомнить классическое исследование M. Al-Sarraf и соавт. Общая 3-летняя выживаемость, благодаря сочетанному применению ХЛТ, была увеличена до 78 % ($p > 0,005$), а безрецидивная — до 69 % ($p > 0,001$) [9].

Трехлетняя безрецидивная выживаемость в нашем исследовании у группы ХЭ + ХЛТ достигла 74,6 % (95 % ДИ [51,6–87,9]), ОВ — 87,3 % (95 % ДИ [65,4–95,8]), а в группе ХЛТ — 58,5 % (95 % ДИ [40,8–72,6]) и 66,9 % (95 % ДИ [49,5–79,5]) соответственно. Также стоит упомянуть исследование Chen L. и соавт. [11], включавшее АХТ, после проведения ХЛТ, в котором 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 86 % (95 % ДИ 81–90).

Выводы

Суперселективная ХЭ, проведенная первым этапом перед ХЛТ и последующей АХТ, увеличивает показатели однолетней БРВ и ОВ (76,5 % vs 88,7 % $p < 0,01$) и (83,7 % vs 96,3 % $p = 0,03$) соответственно. В группе ХЭ + ХЛТ тяжесть таких ранних осложнений как мукозит и эпидермит была статистически ниже, чем в группе ХЛТ (ОШ = 0,260; 95 % ДИ [0,088–0,769]) ($p = 0,01$, $p < 0,01$ соответственно). Вероятность установки назогастрального зонда в группе ХЭ + ХЛТ была в 3,556 раза ниже, чем в группе ХЛТ (ОШ = 0,281; 95 % ДИ [0,083–0,958]) ($p = 0,04$).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А.М. Интервенционная радиология в онкологии: пути развития и технологии. А.М. Гранов, М.И. Давыдов. СПб.: Фолиант, 2013:560 [Granov AM. Interventional radiology in oncology: ways of development and technologies. AM Granov, MI Davydov. SPb:Foliant. 2013:560 (In Russ.)].
2. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России. Аналитические показатели: однолетняя летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2022;68(1):38–47 [Merabishvili VM. The state of cancer care in Russia. Analytical indicators: one-year mortality (population study at the federal district level). Voprosy onkologii. 2022;68(1):38–47 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2022-68-1-38-47.
3. Таразов П.Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций. Практическая онкология. 2015;16(4):131–139 [Tarazov P.G. Methods of endovascular therapy in oncological diseases. Practical oncology. 2015;16(4):131–139 (In Russ.)].
4. Беляев А.М., Леонтьев О.В., Рогачев М.В. и др. Химиоперфузионное лечение злокачественных опухолей: Руководство для врачей. Под редакцией А.М. Беляева, О.В. Леонтьева, М.В. Рогачева. Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью «Издательство «СпецЛит». 2018:286 [Belyaev AM, Leontev OV, Rogachev MV, et al. (Eds.). Chemoperfusion Treatment of Malignant Tumors: A Guide for Physicians. St. Petersburg: LLC Publisher «SpecLit». 2018:286 (In Russ.)].
5. Chen YP, Wang ZX, Chen L, et al. A Bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2015;26(1):205–211. doi:10.1093/annonc/mdl507.
6. Chang ET, Liu Z, Hildesheim A, et al. Active and passive smoking and risk of nasopharyngeal carcinoma: A population-based case-control study in southern China. Am J Epidemiol. 2017;185(12):1272–1280. doi:10.1093/aje/kwx018.
7. Mikami Y, Tsukuda M, Mochimatsu I, et al. Angiogenesis in head and neck tumor. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1993;96(4):645–50. doi:10.3950/jibiinkoka.96.645.
8. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Cancer vascularization: implications in radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(2):545–53. doi:10.1016/s0360-3016(00)00677-5.
9. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol. 1998;16(4):1310–7. doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1310.
10. Rohde S, Turowski B, Berkefeld J, et al. Klinische und histopathologische Ergebnisse nach lokaler Chemoembolisation oraler und oropharyngealer Karzinome--Vergleich mit intraarterieller Chemoperfusion [Clinical and histopathological results after local chemoembolization of oral and oropharyngeal carcinoma--comparison with intraarterial chemoperfusion]. Rofo. 2006;178(10):979–86. doi:10.1055/s-2006-926946.
11. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(2):163–71. doi:10.1016/S1473-2045(11)70320-5.
12. Wang L, Wu Z, Cheng W, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy in subgroups of stage III nasopharyngeal carcinoma: an analysis based on 10-year follow-up. Radiat Oncol. 2021;16(1):215. doi:10.1186/s13014-021-01929-9.
13. Tsao SW, Yip YL, Tsang CM, et al. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol. 2014;50(5):330–8. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.02.006.
14. Guo X, Johnson RC, Deng H, et al. Evaluation of non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. Int J Cancer. 2009;124(12):2942–7. doi:10.1002/ijc.24293.
15. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: cancer today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
16. Lai SZ, Li WF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(3):661–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.024.

17. Guo R, Sun Y, Yu XL, et al. Is primary tumor volume still a prognostic factor in intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma? *Radiother Oncol.* 2012;104(3):294-9. doi:10.1016/j.radonc.2012.09.001.
18. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):645-55. doi:10.1016/S1470-2045(15)70126-9.
19. Liu Z, Chang ET, Liu Q, et al. Oral hygiene and risk of nasopharyngeal carcinoma—a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(8):1201-7. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0149.
20. Wu Z, Zeng RF, Su Y, et al. Prognostic significance of tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing intensity-modulated radiation therapy. *Head Neck.* 2013;35(5):689-94. doi:10.1002/hed.23010.
21. Liu Z, Chang ET, Liu Q, et al. Quantification of familial risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-incidence area. *Cancer.* 2017;123(14):2716–2725. doi:10.1002/cncr.30643.
22. Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(5):1440-50. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.022.
23. Wu LR, Zhang XM, Xie XD, et al. Validation of the 8th edition of AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal carcinoma: Results from a non-endemic cohort with 10-year follow-up. *Oral Oncol.* 2019;98:141–146. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.09.029.

Поступила в редакцию 16.03.2023

Прошла рецензирование 18.04.2023

Принята в печать 20.04.2023 г.

*A.S. Mitrophanov¹, Z.A.-G. Radzhabova¹,
S.D. Radzhabov², M.A. Kotov¹, O.I. Ponomareva¹,
M.M. Girshovich¹, E.V. Kostromina¹, V.V. Klimenko¹*

Results of treatment of patients with nasopharyngeal malignancies after superselective chemoembolization of tumor vessels

¹N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation
²Polenov Neurosurgical Institute – a branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, the Russian Federation

Aim. To evaluate the effectiveness of superselective chemoembolization of tumor vessels in combination with chemotherapy and radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinomas (NPC).

Methods. A retrospective study with prospective follow-up was conducted, patient were divided into two groups: the first group underwent superselective chemoembolization of tumor vessels followed by combined chemoradiotherapy (CRT) and adjuvant chemotherapy (AT), while the second group received CRT followed by AT. The effectiveness was assessed based on

event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates at 1 and 2 years after treatment.

Results. The study included 71 patients (28 patients in the first group and 43 in the second). The median EFS was 29 months (IQR 12-50 months) in both groups. The 1-year EFS was 88.7 % (95 % CI [69.0-96.2]) in the first group and 76.5 % (95 % CI [60.8-86.6]) in the second group (p < 0.01). The 1-year OS was 96.3 % (95 % CI [76.5-99.5]) in the first group and 83.7 % (95 % CI [68.9-91.9]) in the second group (p < 0.01). The incidence of grade 2 mucositis was higher in the first group (p<0.01). Male gender was an independent clinical factor associated with decreased EFS (HR 3.734; 95 % CI [1.262–11.050]; p = 0.02).

Conclusion. Superselective chemoembolization of tumor vessels in NPC is an effective component of combined treatment for patients with locally advanced NPC. Further research is needed to evaluate local control after treatment.

Keywords: locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC); head and neck cancer; chemoembolization; combined tumor treatment

For citation: Mitrophanov AS, Radzhabova ZA-G, Radzhabov SD, Kotov MA, Ponomareva OI, Girshovich MM, Kostromina EV, Klimenko VV. Results of treatment of patients with nasopharyngeal malignancies after superselective chemoembolization of tumor vessels. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):487–496. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-487-496

Сведения об авторах

Митрофанов Александр Сергеевич, аспирант научного отделения торакальной онкологии, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(999)499-66-93, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>, vm8994@gmail.com.

**Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна*, д-р мед. наук, доц., заведующий отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(965)777-59-99, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>, radzam@mail.ru.

Раджабов Саид Джабраилович, канд. мед. наук, доцент кафедры нейрохирургии, ведущий научный сотрудник НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории нейрохирургического отделения № 3 ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава России – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12; +7(921)563-07-63, +7(812)670-44-57, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-6507>, rad-said@yandex.ru.

Котов Максим Андреевич, канд. мед. наук, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(999)190-02-18, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>, dr.kotovmaxim@gmail.com.

Пономарева Ольга Игоревна, врач-рентгенолог отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(953)164-89-06, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>, ponomarevaniio@rambler.ru.

Гиршович Михаил Маркович, канд. мед. наук, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(931)342-28-80, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>, girmich@mail.ru.

Костромина Екатерина Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., доцент отдела учебно-методической работы, врач ультразвуковой диагностики, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(911)903-03-58, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>, terik-dog@mail.ru.

Клименко Вероника Викторовна, канд. мед. наук, науч. сотр., врач-онколог химиотерапевт клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(921)884-36-51, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1079-4492>, veronika30081987@mail.ru.

Mitrofanov Aleksandr Sergeyevich, MD, PhD student in the Research Division of Thoracic Oncology, Oncologist at the Department of Head and Neck Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: vm8994@gmail.com, tel.: +7(999)499-66-93, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>.

**Radzhabova Zamira Ahmed-Gadzhievna*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Head and Neck Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: radzam@mail.ru, tel.: +7(965)777-59-99, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>.

Radzhabov Saydakhmed Dzhabrailovich, MD, PhD (Med.), Assoc. Prof. of the Neurosurgery Department, Leading Researcher of the Research Laboratory for Brain and Spinal Cord Vascular Surgery, Neurosurgeon of the Highest Category of the Neurosurgical Department No. 3, Polenov Neurosurgical Institute - a branch of the Almazov National Medical Research Centre, 12 Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014, Russia, email: rad-said@yandex.ru, tel.: +7(921)563-07-63, +7(812)670-44-57, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-6507>.

Kotov Maxim Andreevich, MD, PhD (Med.), Oncologist at the Department of Head and Neck Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: dr.kotovmaxim@gmail.com, tel.: +7(999)190-02-18, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>.

Ponomareva Olga Igorevna, MD, Radiologist of the Radiation Therapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: ponomarevaniio@rambler.ru, tel.: +7(953)164-89-06, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>.

Girshovich Mikhail Markovich, MD, PhD (Med.), Radiotherapist of of the Radiation Therapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: girmich@mail.ru, tel.: +7(931)342-28-80, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>.

Kostromina Ekaterina Viktorovna, PhD (Med.), Senior Researcher, Assoc. Prof., Department of Educational and Methodological Work, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Radiologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: terik-dog@mail.ru, tel.: +7(911)903-03-58, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>.

Klimenko Veronika Viktorovna, MD, PhD (Med.), Researcher, Chemotherapy Oncologist, Clinical and Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: veronika30081987@mail.ru, tel.: +7(921)884-36-51, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1079-4492>.