

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-48-57>

Регионарная внутриартериальная химиотерапия в лечении больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух

Б.Б. Выжигина¹, М.А. Кропотов¹, Б.И. Долгушин¹, Д.А. Сафаров¹, И.В. Погребняков¹, М.Т. Исаева², И.А. Трофимов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Белла Борисовна Выжигина vyz.bella@gmail.com

Введение. Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух – редко встречающаяся патология, которая составляет менее 3 % всех злокачественных опухолей головы и шеи. Ведущим методом лечения этого заболевания является комбинированная терапия с хирургическим вмешательством на первом этапе. Однако при местно-распространенном процессе операция имеет расширенно-комбинированный характер – удаляются эстетически и функционально важные структуры, что требует использования сложных реконструктивных методик. В связи с этим понятен интерес специалистов к применению органосохраняющих методик при сопоставимых онкологических результатах. Регионарная внутриартериальная химиотерапия показала свою высокую эффективность при различных локализациях злокачественных новообразований, поэтому ее использование при местно-распространенных опухолях полости носа и придаточных пазух представляется перспективным.

Цель исследования – оценить результаты комплексного лечения больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование вошли 28 пациентов с диагнозом «местно-распространенный рак слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух», которым с 2017 по 2023 г. проведена индукционная полихимиотерапия по схеме ТРФ с внутриартериальным введением цисплатина и доцетаксела и последующим лучевым или химиолучевым лечением. Первичной конечной точкой исследования были показатели общей и безрецидивной выживаемости, вторичными конечными точками – частота объективного ответа, токсичность и возможность сохранения органа.

Результаты. Медиана наблюдения оказалась равной 19,1 мес. Общая 1-летняя выживаемость всех больных составила 85,7 % (пациентов с заболеванием стадии Т3 – 100 %, Т4а – 92,7 %, Т4b – 55,6 %), безрецидивная 1-летняя выживаемость – 66,7 % (пациентов с заболеванием стадии Т3 – 75 %, Т4а – 71,4 %, Т4b – 50 %). Частота объективного ответа после внутриартериальной химиотерапии оказалась раной 85,2 %. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования значительно не различались у пациентов с полным, частичным ответами и стабилизацией заболевания. Однако у больных с полным клиническим ответом после окончания химиолучевого лечения 1-летняя общая выживаемость составила 100 % ($p = 0,009$), выживаемость без прогрессирования – 90 % ($p < 0,001$). Основными нежелательными явлениями были нейтропения (35,7 % случаев), неврологические осложнения (10,7 % случаев). У 35,7 % пациентов с инвазией опухоли в орбиту выживаемость с сохраненной функцией зрения на 1-м году наблюдения составила 80 %, при этом ни одному пациенту не потребовалось расширенно-комбинированное хирургическое вмешательство с экзентерацией орбиты.

Заключение. Применение регионарной индукционной внутриартериальной химиотерапии в комплексном лечении пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух демонстрирует высокие эффективность и уровень полных клинических ответов, довольно низкую токсичность и позволяет сохранить функцию органа зрения у большинства больных.

Ключевые слова: индукционная химиотерапия, внутриартериальная химиотерапия, плоскоклеточный рак, аденоклеточный рак, рак полости носа и придаточных пазух

Для цитирования: Выжигина Б.Б., Кропотов М.А., Долгушин Б.И. и др. Внутриаартериальная регионарная химиотерапия в лечении больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):48–57. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-48-57>

Intra-arterial chemotherapy for locally advanced nasal cavity and sinonasal tract cancers

B.B. Vyzhigina¹, M.A. Kropotov¹, B.I. Dolgushin¹, D.A. Safarov¹, I.V. Pogrebnyakov¹, M.T. Isaeva², I.A. Trofimov¹

¹*N.N. Blokhin National Medical Russian Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;*

²*Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia*

Contacts: Bella Borisovna Vyzhigina vyz.bella@gmail.com

Introduction. Malignant tumors of the nasal cavity and sinonasal tract are rare, less than 3 % of all of the head and neck malignant neoplasm. The leading treatment is combined methods with surgery as a first step. However, operation is limited in a locally advanced process due to requires the use of complex reconstructive techniques and removal of aesthetic and functionally important structures. In this regard, the interest of specialists is understandable in use of organ-preserving techniques with comparable oncological results. Intra-arterial chemotherapy has shown high effectiveness in various localizations of malignant neoplasms, so its use in locally advanced tumors of the nasal cavity and sinonasal tract seems promising.

Aim. To evaluate the results of complex treatment of patients with locally advanced cancer of the nasal cavity and sinonasal tract using induction intra-arterial chemotherapy.

Materials and methods. The study included 28 from 2017 to 2023 with locally advanced cancer of the nasal cavity and sinonasal tract underwent TPF induction intra-arterial chemotherapy, followed by radiation or chemoradiotherapy. The primary endpoint of the study was survival, secondary – objective response rate, treatment toxicity and the possibility of organ preservation.

Results. The median follow-up was 19.1 months. We obtained results for all patients of 1-year overall survival – 85.7 % (T3 – 100 %, T4a – 92.7 %, T4b – 55.6 %), and 1-year progression-free survival – 66.7 % (T3 – 75 %, T4a – 71.4 %, T4b – 50 %), respectively. The response rate after intra-arterial chemotherapy was 85.2 %. Overall survival and progression-free survival did not differ significantly between patients with complete response, partial response, and stable disease. However, in patients with a complete response after chemoradiotherapy, 1-year overall survival was 100 % ($p = 0.009$) and progression-free survival – 90 % ($p < 0.001$). The main side effect in patients in the study was the development of neutropenia (35.7 %), and occurrence of neurological complications was noted in 10.7 %. Of the 35.7 % of patients with tumor orbital invasion, survival with preserved visual function in the first year of life was 80 %; all patients retained vision; as a result of treatment, not a single patient underwent surgery with exenteration.

Conclusion. Induction intra-arterial chemotherapy in treatment of patients with locally advanced cancer of the nasal cavity and sinonasal tract demonstrates high efficiency and a high level of complete responses with a fairly low level of toxicity, and also allows preserve the eye function for the majority of patients.

Keywords: induction chemotherapy, intra-arterial chemotherapy, squamous cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma, nasal cavity and sinonasal tract cancer

For citation: Vyzhigina B.B., Kropotov M.A., Dolgushin B.I. et al. Intra-arterial chemotherapy for locally advanced nasal cavity and sinonasal tract cancers. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(4):48–57. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-48-57>

Введение

Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух (ПНИПП) – редко встречающаяся патология, которая составляет менее 3 % всех злокачественных опухолей головы и шеи (0,556 случая на 100 тыс. населения в год) [1, 2]. Схожая тенденция наблюдается и в России: ежегодно выявляют около 600 случаев рака ПНИПП [3]. Опухоли данной локализации могут иметь различные морфологические формы, однако превалирует плоскоклеточный рак (57–80 % случаев). Реже встречаются злокачественные

новообразования малых слюнных желез, синоназальная недифференцированная карцинома, а также меланома слизистой оболочки полости носа [4, 5].

Более 70 % пациентов обращаются к специалистам уже с местно-распространенной формой заболевания в связи с его неспецифичными ранними проявлениями: ринорея, заложенность носа, периодические носовые кровотечения [6–8]. Симптомы запущенного заболевания коррелируют с локализацией и распространенностью опухоли: птоз, anosmia или краниальная нейропатия при поражении орбиты и области передней

черепной ямки, нейропатия черепных нервов с последующей диплопией и парестезией лица при распространении на латеральную костную стенку в кавернозные синусы [9].

Стандартом лечения местно-распространенного рака ПНИПП является комбинированное и комплексное лечение с хирургическим вмешательством на первом этапе. У такого подхода есть немало оснований. В первую очередь нужно отметить низкий уровень регионарного и отдаленного метастазирования при плоскоклеточном раке слизистой оболочки ПНИПП и его преимущественно локальное течение. Так, регионарные метастазы при первичном обследовании выявляются у 9,1 % больных, отдаленные — лишь у 1,9 % больных, однако при местно-распространенных опухолях T4 они могут быть обнаружены у 21,9 % пациентов [10, 11].

Хирургическое вмешательство зачастую включает обширную краниофациальную резекцию, которая требует проведения реконструктивно-пластического этапа и зачастую сочетается с экзентерацией орбиты, что приводит к выраженному снижению качества жизни пациентов [12]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных с данной нозологией всех стадий составляет 50–60 %, IV стадии, по данным различных авторов, — от 17 до 40 % [13–15, 16], а 5-летняя ОВ после химиолучевого лечения при местно-распространенном опухолевом процессе — 41–50 % [13, 17].

В настоящее время с развитием интервенционных технологий широко используются варианты химиолучевой терапии с внутриартериальным введением химиопрепаратов. В ряде исследований сообщалось, что эффективность этого органосохраняющего подхода не уступает результатам комбинированного лечения [18–20].

Цель исследования — оценить результаты комплексного лечения больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки ПНИПП с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии.

Материалы и методы

В нашем исследовании на базе Национального медицинского центра онкологии им. Н. Н. Блохина проанализирован опыт применения индукционной внутриартериальной химиотерапии в комбинированном лечении пациентов с местно-распространенным раком слизистых оболочек ПНИПП. В про- и ретроспективное исследования включены 28 больных с данной патологией, проходивших лечение в этом центре с 2017 по 2023 г.

В исследовании участвовали 14 мужчин и 14 женщин, средний возраст которых составил 49 лет (35–64 года). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Состояние 96 % больных по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) оценено в 1 балл. Опухоли

стадии T4 диагностированы у 82,1 % пациентов, участвовавших в исследовании. При этом у 35,7 % больных первично отмечена инвазия мягких тканей орбиты. У 25 % пациентов по данным клинического обследования выявлено поражение регионарных лимфатических узлов. Всем больным выполнена биопсия, диагноз морфологически подтвержден. В 68 % случаев выявлен плоскоклеточный рак, в 32 % — аденокистозный рак.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	Число пациентов, абс, (%) Number of patients, abs, (%)
Пол: Gender:	
женский female	14 (50)
мужской male	14 (50)
Статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale status:	
ECOG 1	27 (96)
ECOG 2	1 (4)
Стадия: Stage:	
II	1 (3,6)
III	4 (14,3)
IVA	14 (50)
IVB	9 (32,1)
T-стадия: T-stage:	
T2	1 (3,6)
T3	4 (14,3)
T4a	14 (50)
T4b	9 (32,1)
N-стадия: N-stage:	
cN0	21 (75)
cN1	5 (17,9)
cN2b	2 (7,1)
Морфологический тип опухоли: Morphological type of tumor:	
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	19 (67,9)
аденокистозный рак adenocystic cancer	9 (32,1)
Распространение опухоли за срединную линию Tumor spread beyond the midline	18 (64)
Инвазия в орбиту Invasion into orbit	10 (35,7)

Пациентам проводили индукционную химиотерапию (ХТ) по схеме ТРФ: цисплатин в дозе 60 мг/м² в 1-й день + доцетаксел в дозе 60 мг/м² в 1-й день внутриаартериально + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут внутривенно капельно во 2–5-й дни в виде 96-часовой инфузии. Катетеризацию бедренной артерии выполняли по методике Сельдингера, параллельно проводили инфузию тиосульфата натрия. Всем пациентам назначали 2–3 курса индукционной регионарной внутриаартериальной химиотерапии (РВАХТ) с интервалом в 21 день. После оценки эффекта проводили химиолучевую или лучевую терапию (ЛТ) в радикальной дозе до суммарной очаговой дозы (СОД) 70 Гр на первичный очаг и 50–66 Гр на зоны регионарного лимфотока в режиме стандартного фракционирования.

Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений IBM SPSS Statistics 27.0.1 International Business Machines Corporation (IBM) (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Описательные статистики представлены в виде общего числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и медианы (1-й и 3-й квартили) – для количественных. Анализ выживаемости выполняли с помощью метода Каплана–Майера и логрангового теста с использованием 95 % доверительного интервала. Показатели выживаемости оценивались от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине или до последнего контакта с ним.

Результаты

Основным источником кровоснабжения злокачественных опухолей данной локализации являются дистальные отделы наружной сонной артерии, такие как верхнечелюстная, крыловидно-небная артерии, а также глазная артерия (35,7 % случаев) (рис. 1). В 8 (26,6 %) случаях для обработки опухолевого очага использован 1 артериальный бассейн, в 9 (32,1 %) – 2 артериальных бассейна, в 11 (39,3 %) – 3 источника кровоснабжения опухоли. У большинства пациентов ($n = 24$; 85,7 %) инфузия химиопрепарата выполнялась с одной стороны, однако в ряде случаев, при переходе на контралатеральную сторону или индивидуальных особенностях кровотока, ее проводили с двух сторон ($n = 4$; 14,3 %). В 46,4 % случаев требовалось перераспределение кровотока путем постоянной или временной эмболизации.

В 14 (50 %) случаях проводили 3 курса индукционной РВАХТ, в 11 (39,3 %) – 2 курса, в 3 (10,7 %) – 4 курса. Клинический ответ на терапию оценивали по результатам позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), или КТ с внутривенным контрастированием в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1,



Рис. 1. Диагностическая ангиограмма, правая боковая проекция. Селективная катетеризация правой глазной артерии

Fig. 1. Diagnostic angiogram, right lateral view. Selective catheterization of the right ophthalmic artery

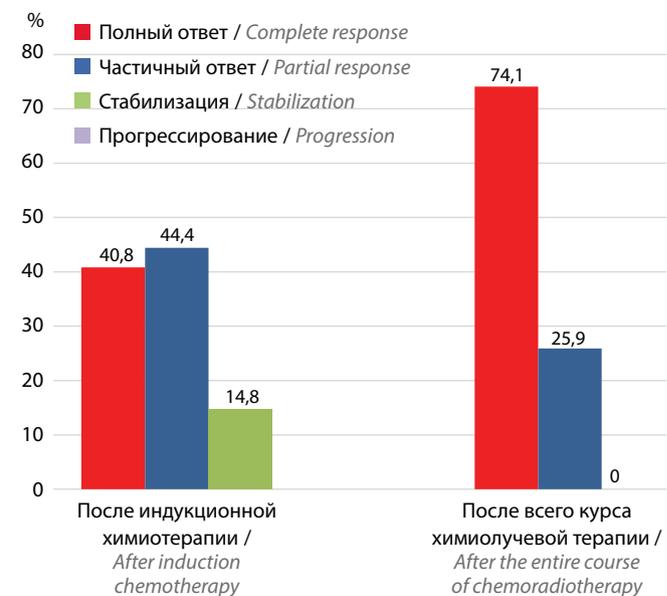


Рис. 2. Частота объективного ответа на терапию

Fig. 2. Frequency of objective response to therapy

RECIST 1.1). Уменьшение размеров новообразования на 30 % и более зафиксировано у 12 (44,4 %) пациентов: у 4 из них – с опухолью Т4b. Стабилизация заболевания отмечена у 5 больных (14,8 %): у 2 – с опухолью Т4а, у 3 – с опухолью Т4b [3] (рис. 2).

Далее в зависимости от клинического ответа опухоли на индукционную химиотерапию пациентам проводили ЛТ (21,4 % случаев) или химиолучевую терапию с регионарным введением цисплатина (75 % случаев). У 1 (3,6 %) пациентки не оценивали эффект РВАХТ в связи с развитием септических осложнений, приведших к летальному исходу.

Проводили ЛТ с модуляцией интенсивности на первичный очаг в СОД 66–70 Гр, на лимфатические узлы ипсилатеральной зоны – 50–66 Гр, на контралатеральную сторону – 50–60 Гр.

Клинический ответ на все лечение также оценивали на основании результатов ПЭТ-КТ или КТ с внутривенным контрастированием, которые выполняли через 8–12 нед после его проведения. По окончании терапии полный ответ (ПО) отмечен у 21 (74,1 %) пациента, частичный (ЧО) – у 6 (25,9 %). У всех больных с ЧО были опухоли стадии T4: у 3 – T4a, у 3 – T4b. Из 25 % пациентов с N+, включенных в исследование, по данным ПЭТ-КТ и ультразвукового исследования лимфатических узлов, в 71,4 % случаев выявлена полная регрессия, в 28,6 % – ЧО.

Токсичность оценивалась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений (версия 5.0). Частота развития осложнений в зависимости от степени дифференцировки опухоли представлена в табл. 2. У 35,7 % пациентов отмечена нейтропения III–IV степени. Одна больная умерла от фебрильной нейтропении, в связи с чем клинический ответ не оценивали. У 10,7 % пациентов отмечено развитие тяжелой диареи. В 50 % случаев зафиксирована частичная алоpecia, связанная с суперселективным введением препарата. Такие неврологические осложнения, как транзиторная ишемическая атака, выпадение полей зрения на стороне проведенного лечения и потеря зрения отмечены у 3 (10,7 %) пациентов.

Все пациенты наблюдались каждые 3 мес в 1-й год и каждые 6 мес в дальнейшем. Медиана наблюдения составила 19,1 мес (12,7–36,6 мес). Однолетняя ОВ

для всех больных составила 85,7 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 66,7 % (рис. 3). Медианы ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнуты. Также мы оценили показатели ОВ и БРВ в зависимости от распространенности первичной опухоли (рис. 4). Однолетняя ОВ при опухолях T3, T4a и T4b составила 100, 92,7 и 55,6 % соответственно, 1-летняя ВБП – 75, 71,4 и 50 % соответственно.

Морфологический вариант опухоли не влиял на клинический эффект. Так, у больных с аденокистозным раком показатели ОВ ($p = 0,904$) и БРВ ($p = 0,914$) не были более высокими. Мы оценили ОВ и БРВ пациентов в зависимости от клинического ответа на индукционную РВАХТ. Однолетняя ОВ при ПО, ЧО и стабилизации заболевания составили 100, 83,3 и 75 % соответственно ($p = 0,333$), 1-летняя ВБП – 90,9; 74 и 55,3 % соответственно ($p = 0,707$). Таким образом, пациенты, которые достигли полного клинического ответа на все лечение, имели значимо лучшие показатели ОВ и БРВ по сравнению с пациентами с частичным клиническим ответом. Однолетняя ОВ больных с полным и ЧО составила 100 и 50 % соответственно ($p = 0,009$), 1-летняя ВБП больных с ПО – 90 %. У всех пациентов с ЧО выявлено прогрессирование заболевания в 1-й год наблюдения ($p < 0,001$) (рис. 5).

Из 21 (74,1 %) пациента, у которых наблюдался ПО опухоли на лечение, у 5 (25 %) больных выявлено прогрессирование заболевания. Одной пациентке

Таблица 2. Частота развития побочных эффектов в зависимости от степени дифференцировки опухоли, n (%)

Table 2. The frequency of complications depending on the degree of tumor differentiation, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Алоpecia Alopecia	1 (3,6)	9 (32,1)	13 (46,4)	1 (3,6)
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	14 (50,0)	8 (28,6)	2 (7,1)	0 (0)
Мукозит Mucositis	7 (25,0)	11 (39,3)	3 (10,7)	0 (0)
Диарея Diarrhea	15 (53,6)	3 (10,7)	3 (10,7)	0 (0)
Нейтропения Neutropenia	9 (32,1)	5 (17,9)	6 (21,4)	4 (14,3)
Дисфагия Dysphagy	0 (0)	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0)
Анемия Anemia	10 (35,7)	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0)
Нефротоксичность Nephrotoxicity	1 (3,6)	3 (10,7)	1 (3,6)	0 (0)
Ототоксичность Ototoxicity	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)

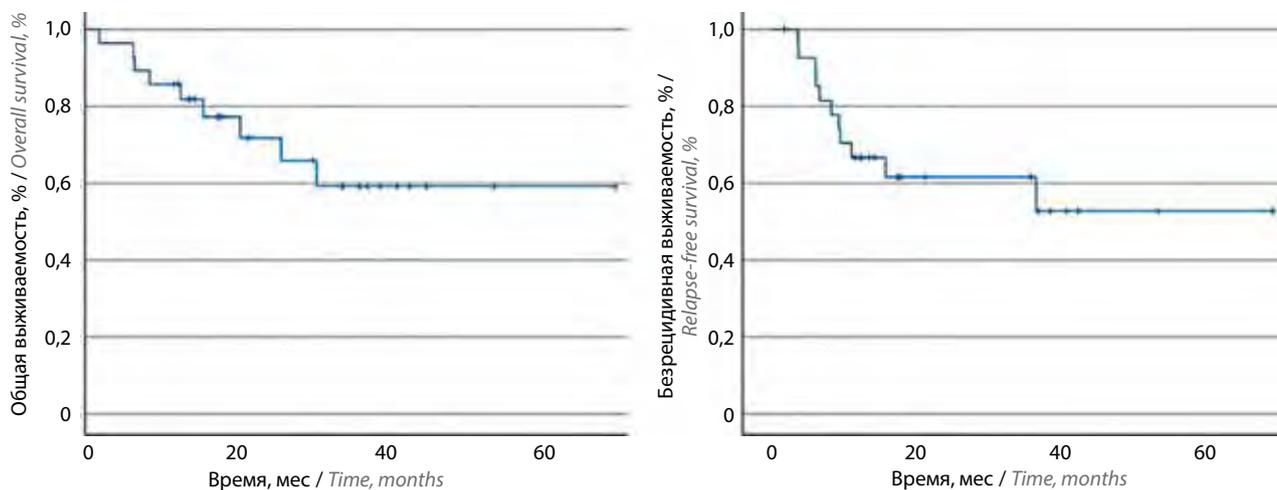


Рис. 3. Общая и безрецидивная выживаемость всех пациентов, включенных в исследование

Fig. 3. Overall and progression-free survival for all patients

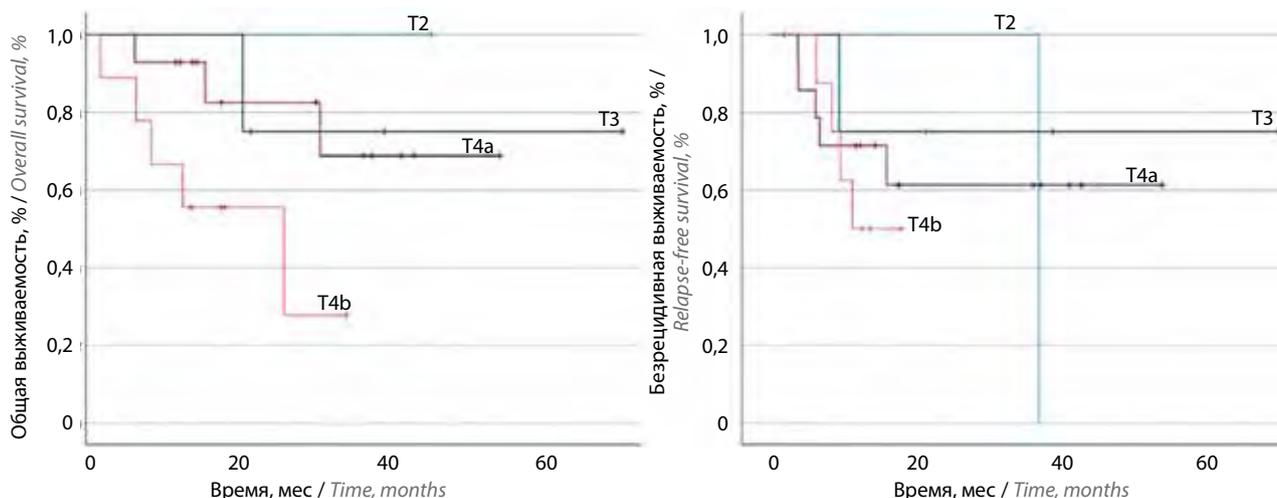


Рис. 4. Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от T-стадии

Fig. 4. Overall and progression-free survival rate according to T-stage

выполнено хирургическое лечение в объеме эндоназального удаления опухоли. В дальнейшем она находилась в ремиссии, без признаков прогрессирования заболевания. Пациентам с нерезектабельным локальным рецидивом ($n = 2$), а также с выявленными отдаленными метастазами ($n = 2$) проведена ХТ. Двум пациентам из группы больных с ЧО опухоли на все лечение ($n = 6$; 25,9 %) назначена 2-я линия ХТ, трем в связи с отказом от дальнейшего лечения – симптоматическая терапия. Одной больной с опухолью T4b стадии и вовлечением в патологический процесс стенок глазницы выполнено хирургическое лечение без экзентерации орбиты. В настоящий момент пациентка находится под наблюдением, без признаков прогрессирования заболевания (33,6 мес).

В исследование вошли 10 (35,7 %) пациентов с инвазией опухоли в орбиту, у всех отмечен объективный

ответ на лечение. Ни одному больному не потребовалось проведение расширенно-комбинированного хирургического вмешательства с экзентерацией орбиты. Выживаемость с сохранением функции органа зрения на 1-м году жизни составила 80 %.

Обсуждение

Стандартом лечения пациентов с местно-распространенным раком ПНИПП является комбинированное лечение с хирургическим вмешательством на первом этапе и последующей ЛТ. Частота инвазии опухоли в стенки и мягкие ткани орбиты варьирует от 50 до 80 % в зависимости от локализации новообразования [21]. Следовательно, инвазия опухоли в орбиту требует проведения экзентерации с целью достижения чистых краев резекции и приводит к серьезным функциональным и эстетическим нарушениям.

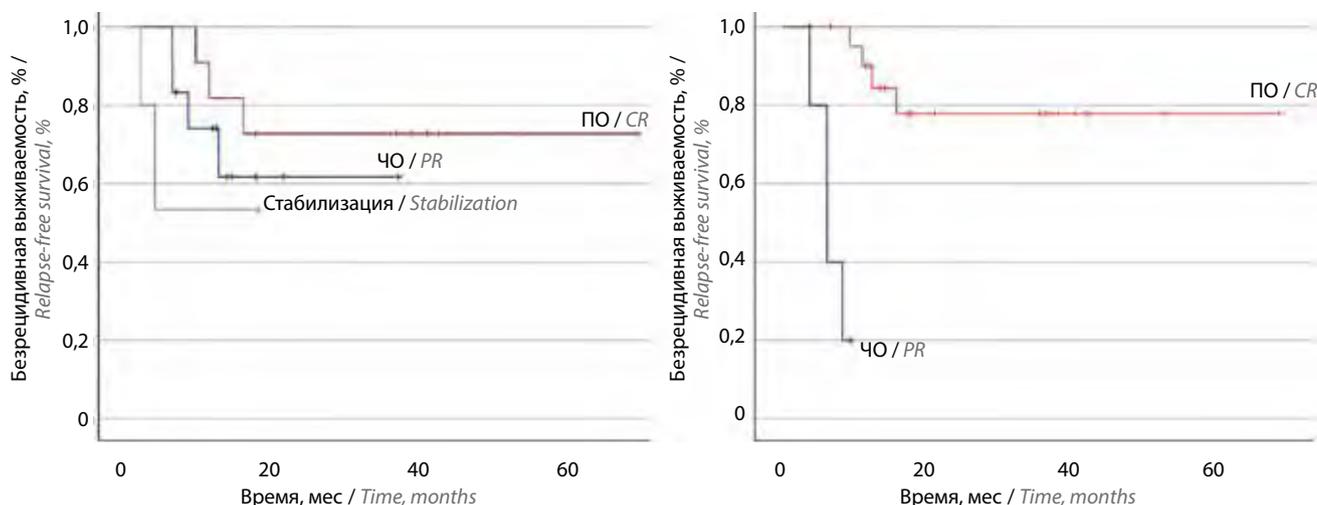


Рис. 5. Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от клинического ответа опухоли на индукционную химио- и химиолучевую терапию. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ

Fig. 5. Recurrence-free survival rates depending on the clinical response of the tumor to induction chemotherapy and chemoradiotherapy. CR – complete response; PR – partial response

H.S. Won и соавт. исследовали клинический ответ опухоли после проведения индукционной внутриартериальной и системной ХТ [22]. Частота объективного ответа составила 70 и 53 % соответственно. Далее больным с объективным ответом проведено хирургическое лечение. В итоге большинству пациентов удалось сохранить орбиту. Однако с учетом малой выборки достоверных различий в отношении возможности ее сохранения между группами внутриартериальной и системной ХТ не выявлено. Авторы пришли к выводу, что индукционная ХТ при местно-распространенном раке верхнечелюстной пазухи увеличивает вероятность полной резекции с сохранением орбиты.

За последнее 10 лет опубликовано много работ, посвященных консервативному органосохраняющему лечению с использованием индукционной ХТ пациентов с раком ПНИПП [16, 23–26]. В Онкологическом центре М.Д. Андерсона Техасского университета (M.D. Anderson Cancer Center) проведено крупное ретроспективное исследование с включением 123 больных местно-распространенным раком ПНИПП, у 89 % из которых диагностировано заболевание T4 стадии [27]. В исследовании Т.И. Дешкиной и соавт. 22 пациентам проводили 3–6 курсов ХТ по схеме DCF [26]. Частота объективного ответа в первом исследовании составила 57 %, во втором – 71 %, при этом частота полной регрессии оказалась равной 5 и 14 % соответственно. Приведенные данные не позволяют рассматривать системную индукционную ХТ как эффективную опцию лечения этой группы больных, в связи с чем предложено использовать регионарную ХТ, которая показала лучшую частоту объективного ответа. Частота объективного ответа может достигать 100 %, как в исследованиях Н. Ashida и соавт. [28] и Т. Kaneko

и соавт. [29] (в основном за счет частоты ПО – 70 и 83,8 % соответственно). Мы подтвердили результаты зарубежных авторов: частота объективного ответа при регионарном введении химиопрепаратов составила 85,2 %. При этом частота ПО и ЧО была практически идентичной: 40,8 и 44,4 % соответственно.

Клинический ответ опухоли на неoadьювантную ХТ может выступать прогностическим фактором для ОВ и ВБП, что было продемонстрировано в ряде исследований [16, 25, 30]. В работе M. Turri-Zanoni и соавт. [30] у пациентов с объективным ответом на периперационную ХТ отмечены значимо лучшие показатели 5-летней ОВ (93,8 и 17,8 % соответственно; $p < 0,0001$) и ВБП (72,1 и 15 % соответственно; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами со стабилизацией или прогрессированием заболевания. Прогрессирование опухоли на фоне проводимого лечения является неблагоприятным фактором прогноза по сравнению с ЧО и стабилизацией заболевания: 2-летняя ОВ составила 33,3 % против 68,2 % ($p = 0,028$), 2-летняя ВБП – 39,6 % против 75,6 % ($p = 0,0021$) [27]. В ходе нашего исследования получены данные 1-летней ОВ и ВБП при ПО, ЧО и стабилизации, что, однако, значимо не повлияло на результаты лечения. Возможно, это обусловлено малым числом наблюдений. Дополнительно мы оценили клинический ответ опухоли на химиолучевую терапию. Однолетняя ОВ при ПО и ЧО составила 100 и 50 % соответственно ($p = 0,009$), 1-летняя ВБП – 90 и 0 % соответственно ($p < 0,001$).

В наше исследование вошли 35,7 % пациентов с распространением опухоли в орбиту. В последующем ни одному больному не потребовалось оперативное вмешательство с ее экзентерацией. В 1-й год наблюдения живы без признаков нарушения зрения 80 %

пациентов с инвазией опухоли в орбиту. В крупном исследовании M. Turri-Zanoni и соавт. [30] 76,6 % больных проведено органосохраняющее лечение без экзентерации орбиты. Наиболее частыми осложнениями комплексного лечения были энтофтальм, диплопия, развитие катаракты. Существует мнение, что суперселективная катетеризация глазной артерии может привести к потере зрения. Однако получены и другие данные. В ретроспективном исследовании S.D. Liao и соавт. [31] за длительный период (с 1988 по 2012 г.) проанализированы 20 гистологических препаратов пациентов, которым выполнена экзентерация орбиты после комплексного лечения с индукционной внутриартериальной ХТ на первом этапе. Авторы пришли к выводу, что проведение такой терапии через наружную сонную артерию безопасно и вызывает минимальное повреждение структур глаза, что не связано с количеством курсов ХТ.

Двухлетняя выживаемость после комбинированного лечения с системной индукционной ХТ при местно-распространенном раке ПНИПП варьирует: ОВ составила 61 %, ВБП – 70 % [27, 32]. У пациентов с нерезектабельным процессом прогноз заведомо хуже: 2-летняя ОВ равна 41 % при системной [23] и 50 % при внутриартериальной [33] ХТ. Двухлетние ОВ и ВБП после внутриартериальной ХТ на первом этапе консервативного лечения у пациентов с исследуемой нозологией составили 75,5 и 63 % соответственно [27] и позволяют сохранить эти значения на плато для 5-летней ОВ и ВБП (67,9 и 65,8 % соответственно) [34]. С учетом того, что медианы ОВ и ВБП в нашем исследовании не были достигнуты, продолжение наблюдения выглядит многообещающе. Возможно, при дальнейшем наблюдении результаты будут сопоставимы.

Следует отметить, что нежелательные явления несколько различаются при проведении системной и внутриартериальной ХТ. Химиотерапия по схеме DCF имеет довольно широкий спектр побочных эффектов. Так, по данным различных авторов, при системной ХТ более чем у 50 % пациентов возникает тяжелая нейтропения, зачастую приводящая к септическим осложнениям [25, 32]. Мы также знаем, что у многих больных развиваются тяжелые повреждения желудочно-кишечного тракта, и около 10 % больных умирают от различных осложнений лечения. При внутриартериальной

ХТ тяжелая токсичность (grade 3 и выше) отмечается у 25 % пациентов. В основном она представлена тяжелыми мукозитами, тошнотой и рвотой [34]. К специфическим нежелательным явлениям внутриартериальной ХТ относят развитие тромбоэмболических и неврологических осложнений, которые в среднем возникают у 1–8 % пациентов [34]. Эти осложнения связаны с введением катетера. Мы столкнулись с развитием транзиторной ишемической атаки у 1 (3,6 %) пациента, который был госпитализирован в профильный стационар и, несмотря на это, смог закончить противоопухолевое лечение.

Таким образом, проведение регионарной индукционной полихимиотерапии при местно-распространенном раке ПНИПП позволяет добиться объективного ответа опухоли на лечение в 85,2 % случаев: в 40,8 % случаев получен ПО, в 44,4 % – ЧО. При последующем проведении ЛТ объективный ответ на терапию отмечается у всех больных, при этом в основном наблюдается ПО (74,1 % случаев), что приводит к значимым различиям в показателях ОВ и БРВ пациентов с ПО и ЧО: 1-летняя ОВ составила 100 и 50 % соответственно ($p = 0,009$), 1-летняя ВБП – 90 и 0 % соответственно ($p < 0,001$). В итоге 1-летние ОВ и БРВ всех больных оказались равными: 85,7 и 66,7 % соответственно. При этом при проведении регионарной ХТ отмечался более мягкий спектр нежелательных явлений по сравнению с аналогичными режимами системного лечения. Согласно данным нашего исследования консервативное органосохраняющее лечение приводит к излечению большинства пациентов с местно-распространенным раком ПНИПП.

Заключение

Проведение регионарной индукционной внутриартериальной ХТ у пациентов с местно-распространенным раком ПНИПП позволяет добиться выраженного объективного ответа опухоли на лечение с оптимальными онкологическими результатами. Однолетняя выживаемость с сохранением функции органа зрения в нашем исследовании составила 80 %, что позволило обеспечить высокий уровень качества жизни, физическую и социальную активность больных. Кроме того, профиль токсичности РВАХТ позволяет расширить показания к ее применению.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Abdou R., Baredes S. Population-based results in the management of sinonasal and ventral skull base malignancies. *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50(2):481–97. DOI: 10.1016/j.otc.2016.12.019
2. Sanghvi S., Khan M.N., Patel N.R. et al. Epidemiology of sinonasal squamous cell carcinoma: a comprehensive analysis of 4994 patients. *Laryngoscope* 2014;124(1):76–83. DOI: 10.1002/lary.24264
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. (In Russ.).
4. Dooley L., Shah J. Management of the neck in maxillary sinus carcinomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;23(2):107–14. DOI: 10.1097/MOO.000000000000138
5. Thompson L.D.R., Bishop J.A. Update from the 5th edition of the World Health Organization Classification of head and neck tumors: nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. *Head Neck Pathol* 2022;16(1):1–18. DOI: 10.1007/s12105-021-01406-5
6. Thawani R., Kim M.S., Arastu A. et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):72–112. DOI: 10.3322/caac.21752
7. Makino T., Tachibana T., Kariya S. et al. Pathological evaluation of radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin for maxillary sinus cancer. *Auris Nasus Larynx* 2020;47(5):881–6. DOI: 10.1016/j.anl.2020.04.004
8. Dubal P.M., Bhojwani A., Patel T.D. et al. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: a population-based analysis. *Laryngoscope* 2016;126(2):399–404. DOI: 10.1002/lary.25601
9. Llorente J.L., Lopez F., Suarez C., Hermsen M.A. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(8):460–72. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.97
10. Unsal A.A., Dubal P.M., Patel T.D. et al. Squamous cell carcinoma of the nasal cavity: a population-based analysis. *Laryngoscope* 2016;126(3):560–5. DOI: 10.1002/lary.25531
11. Homma A., Hayashi R., Matsuura K. et al. Lymph node metastasis in T4 maxillary sinus squamous cell carcinoma: incidence and treatment outcome. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1706–10. DOI: 10.1245/s10434-014-3544-6
12. Endo H., Takayama K., Mitsudo K. et al. Proton beam therapy in combination with intra-arterial infusion chemotherapy for T4 squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva. *Cancers (Basel)* 2018;10(9):333. DOI: 10.3390/cancers10090333
13. Jafari A., Shen S.A., Qualliotine J.R. et al. Impact of margin status on survival after surgery for sinonasal squamous cell carcinoma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9(10):1205–11. DOI: 10.1002/alf.22415
14. Guntinas-Lichius O. et al. Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: a single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(2):222–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.033
15. Santos M.R., Servato J.P., Cardoso S.V. et al. Squamous cell carcinoma at maxillary sinus: clinicopathologic data in a single Brazilian institution with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(12):8823–32.
16. Farrell N.F., Mace J.C., Detwiller K.Y. et al. Predictors of survival outcomes in sinonasal squamous cell carcinoma: an analysis of the National Cancer Database. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021;11(6):1001–11. DOI: 10.1002/alf.22737
17. Kuo P., Manes R.P., Schwam Z.G., Judson B.L. Survival outcomes for combined modality therapy for sinonasal undifferentiated carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156(1):132–6. DOI: 10.1177/0194599816670146
18. Robbins K.T., Storniolo A.M., Kerber C. et al. Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2113–20. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.10.2113
19. Mukai Y., Hayashi Y., Koike I. et al. Impact of superselective intra-arterial and systemic chemoradiotherapy for gingival carcinoma; analysis of treatment outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer* 2020;20(1):1154. DOI: 10.1186/s12885-020-07638-y
20. Homma A., Nakamaru Y., Sakashita T. et al. Management for squamous cell carcinoma of the nasal cavity and ethmoid sinus: a single institution experience. *Auris Nasus Larynx* 2015;42(5):377–81. DOI: 10.1016/j.anl.2015.02.005
21. Chatelet F., Simon F., Bedarida V. et al. Surgical Management of Sinonasal Cancers: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):3995. DOI: 10.3390/cancers13163995
22. Hye Sung Won, Sang Hoon Chun et al. Treatment outcome of maxillary sinus cancer. *Rare Tumors* 2009;1(2):e36. DOI: 10.4081/rt.2009.e36
23. Noronha V., Patil V.M., Joshi A. et al. Induction chemotherapy in technically unresectable locally advanced carcinoma of maxillary sinus. *Chemother Res Pract* 2014;2014:487872. DOI: 10.1155/2014/487872
24. Hirakawa H., Hanai N., Ozawa T. et al. Prognostic impact of pathological response to neoadjuvant chemotherapy followed by definitive surgery in sinonasal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38(Suppl. 1):E1305–11. DOI: 10.1002/hed.24217
25. Ock C.Y., Keam B., Kim T.M. et al. Induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma of the paranasal sinus and nasal cavity: a role in organ preservation. *Korean J Intern Med* 2016;31(3):570–8. DOI: 10.3904/kjim.2015.020
26. Дешкина Т.И., Болотина Л.В., Геворков А.Р. и др. Результаты комплексного лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа с использованием индукционной химиотерапии. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(4):10–6. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-10-16
27. Deshkina T.I., Bolotina L.V., Gevorkov A.R. et al. Results of complex treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity using induction chemotherapy. *Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(4):10–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-10-16
28. Abdelmeguid A.S., Teeramawanich W., Roberts D.B. et al. Neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer* 2021;127(11):1788–95. DOI: 10.1002/cncr.33452
29. Ashida H., Igarashi T., Nozawa Y. et al. Imaging predictor of ophthalmic involvement in maxillary sinus cancer during super selective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy (RADPLAT). *Head Face Med* 2021;17(1):34. DOI: 10.1186/s13005-021-00285-z
30. Kaneko T., Tada Y., Maruya S. et al. Intra-arterial chemoradiation therapy with weekly low-dose cisplatin for squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(6):697–704. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.03.009
31. Won H.S., Chun S.H., Kim B.S. et al. Multidisciplinary treatment algorithm for the management of sinonasal cancers with orbital invasion: a retrospective study. *Head Neck* 2019;41(8):2777–88. DOI: 10.1002/hed.25759
32. Liao S.D., Erickson B.P., Kapila N. et al. Histopathologic observations of eyes in exenterated orbits after neoadjuvant intra-arterial cytoreductive chemotherapy for adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2021;37(3):274–9. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001808

32. Sanders I.W. et al. Sequential TPF chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer a retrospective analysis of toxicity and outcomes. *Scott Med J* 2014;59(1):50–5. DOI: 10.1177/0036933013518153
33. Abe T., Saito S., Iino M. et al. Results of definitive radiotherapy with concurrent chemotherapy for maxillary sinus carcinomas with neck lymph node metastasis. *J Radiat Res* 2021;62(1):104–9. DOI: 10.1093/jrr/rraa120
34. Homma A., Sakashita T., Yoshida D.R. et al. Superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy for maxillary sinus cancer. *Br J Cancer* 2013;109(12):2980–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.663

Вклад авторов

Б.Б. Выжигина: написание текста статьи, проведение исследовательской работы, анализ данных, статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала;

М.А. Кропотов: разработка концепции исследования, научное редактирование;

Д.А. Сафаров: разработка концепции исследования, сбор клинического материала, научное редактирование, подготовка иллюстративного материала;

И.В. Погребняков, Б.И. Долгушин: консультирование, редактирование;

М.Т. Исаева, И.А. Трофимов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

B.B. Vyzhigina: article writing, conducting research work, data analysis, preparation of illustrative materials;

M.A. Kropotov: development of the research concept, scientific editing;

D.A. Safarov: development of the research concept, collection of clinical material, scientific editing, preparation of illustrative materials;

B.I. Dolgushin, I.V. Pogrebnyakov: consulting, scientific editing;

M.T. Isaeva, I.A. Trofimov: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Б. Выжигина / B.B. Vyzhigina: <https://orcid.org/0000-0002-3275-2886>

М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>

Д.А. Сафаров / D.A. Safarov: <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>

М.Т. Исаева / M.T. Isaeva: <https://orcid.org/0009-0009-7906-881X>

И.В. Погребняков / I.V. Pogrebnyakov: <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>

Б.И. Долгушин / B.I. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

И.А. Трофимов / I.A. Trofimov: <https://orcid.org/0000-0002-5800-8684>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of N.N. Blokhin National Medical Russian Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.01.2024. **Принята к публикации:** 30.01.2024.

Article submitted: 19.01.2024. **Accepted for publication:** 30.01.2024.