

Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՔԱՐԱՄՅԱՆ ՆԵՐՍԵՍ ՍԱՄՎԵԼԻ

ՕՂԱՄԱՐՄՈՂԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎԵՐԻՆ ՀԱՏՎԱԾՆԵՐԻ ՏԱՓԱԿԲԶՋԱՅԻՆ
ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԳՑՈՒՆՔՆԵՐԻ ԲԱՐԵԼԱՎՄԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ

ԺԴ.00.08 - «Ուռուցքաբանություն» և ԺԴ.00.11 – «Բժշկական ռադիոլոգիա»
մասնագիտություններով
բժշկական գիտությունների դոկտորի զիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսության

Մ Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ը

ԵՐԵՎԱՆ – 2015

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ

КАРАМЯН НЕРСЕС САМВЕЛОВИЧ

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО
РАКА ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ВОЗДУХОПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальностям 14.00.08 - «Онкология» и 14.00.11 – «Медицинская
радиология»

Ереван – 2015

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԱՆ Բ.Ա. Ֆանարջյանի անվ. Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի Գիտական խորհրդի նիստում 2008թ.:
Գիտական խորհրդատու՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ,

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Բ. Գ. Պ., պրոֆեսոր **Հ.Մ. Գալստյան**
Բ. Գ. Պ., պրոֆ. Ռ. Գ. Սարգսյան
Բ. Գ. Պ., պրոֆ. Ա. Գ. Հարությունյան
Բ. Գ. Պ., դոցենտ Է. Ռ. Բախշինյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԱՆ Ճառագայթային բժշկության և
այրվածքների հանրապետական գիտական
կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2015թ-ի նոյեմբերի 10-ին ժամը 15.00-ին
Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ գործող ԲՈՀ-ի 061 «Մանկաբարձության, գինեկոլոգիայի
և ուռուցքաբանության» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք.Երևան,
Կոբյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ
գրադարանում:

Մեղմագիրն առաքվել է 05.10.2015թ.

**Մասնագիտական խորհրդի գիտքարտուղար,
բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆ.**

Տ.Գ. Ավագյան

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Национального центра онкологии им. В.А.Фанарджяна МЗ РА в 2008г.

Научный консультант:

Член-корреспондент НАН РА,
доктор медицинских наук, профессор
А.М.Галстян

Официальные оппоненты:

д.м.н., профессор Р. Г. Саргсян
д.м.н., профессор А. Г. Арутюнян
д.м.н., доцент Э. Р. Бахшиян

Ведущая организация: Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА

Защита диссертации состоится 10 ноября 2015 г. в 15.00 на заседании специализированного совета ВАК 061 по “Акушерству, гинекологии и онкологии” при ЕГМУ им. М.Гераци (РА, 0025, г.Ереван, Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им. М.Гераци.

Автореферат разослан 05 октября 2015г.

**Ученый секретарь специализированного
совета, доктор медицинских наук, проф.**

Т.Г. Авакян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

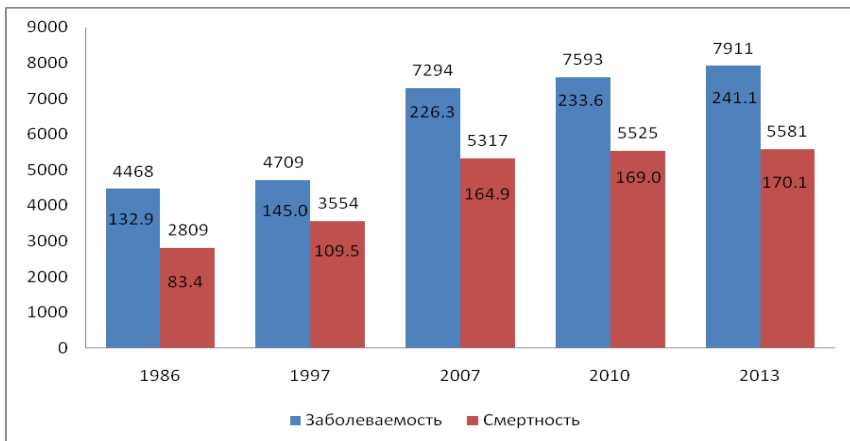
Начиная со второй половины 20 века печальное лидерство смертности во всем мире взяли на себя несколько болезней (сердечно-сосудистые, онкологические, болезни обмена веществ и т. д.), объединенные под названием хронические неинфекционные или неконтактные заболевания (ХНЗ), от которых умирают 85% всех людей в мире, в том числе, и в Армении (Думанян Д. Г. и др., 2009). Не останавливаясь на других ХНЗ, отметим, что количество больных со злокачественными новообразованиями (ЗН) перманентно увеличивается в абсолютном большинстве стран, что зависит и от степени экономического развития страны. Например, в США и странах ЕС смертность от ЗН стала уменьшаться.

Несмотря на это, панический страх населения перед ЗН не уменьшается. Данные проведенных в США и Великобритании исследований (Cancer Research UK, 2008; Kufe и др., 2003; Mori и др., 2006) показали, что население больше боится заболеть ЗН, чем убийств, терроризма, катаклизм и т.д. Понятно, что в странах с низким и средне-низким уровнем дохода, где с возрастом показателем заболеваемости увеличиваются и показатели смертности, страх и тревога перед ЗН у населения более выражен.

Одной из основных причин роста заболеваемости ЗН является удлинение средней продолжительности жизни в большинстве стран, что на фоне уменьшения рождаемости приводит к старению населения. Не составляет исключения и РА. Средний возраст населения в РА также возрос до 74 лет (www.healthinfo.am). На диаграмме 1 приводятся данные по динамике заболеваемости и смертности онкологических больных в РА за последние более, чем 25 лет.

Диаграмма 1

Заболеваемость и смертность больных со ЗН в Армении (1986 – 2013)



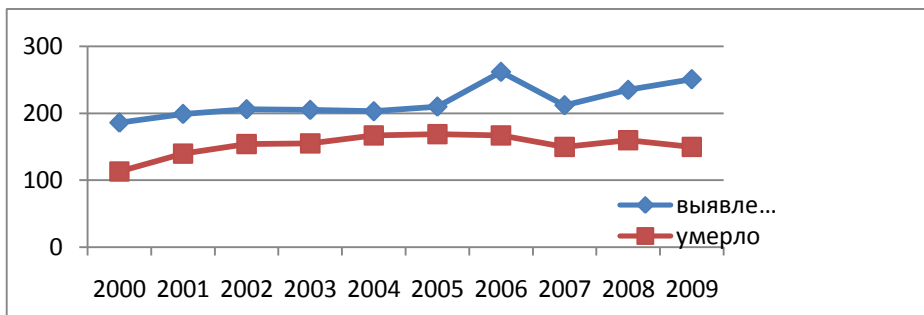
Над столбцами приведены абсолютные цифровые значения, внутри столбцов – интенсивные показатели заболеваемости и смертности больных со ЗН на 100000 населения.

Злокачественные новообразования верхних отделов воздухопищеварительного тракта (ВОВПТ) не входят в число наиболее распространенных опухолей и показатели смертности от них менее удручающи по сравнению с раком легкого, желудка, печени и т. д. Частота заболеваемости раком ВОВПТ и темпы ее роста в мире за последние два десятилетия относительно стабилизировались, однако выявлено их четкое различие между развитыми странами и странами развивающимися, где заболеваемость продолжает расти.

По данным Международного Агентства по Исследованию Рака (IARC) за 2012 год, из наиболее распространенных локализаций ВОВПТ, рак гортани в структуре общей злокачественной заболеваемости в мире занял 18-е место среди развитых стран и 16-е среди развивающихся стран (68 тыс. против 103 тыс.), а среди мужчин рак гортани занял 13-е место и 11-е место соответственно (60 тыс./89 тыс.), а рак различных отделов глотки – 14-е и 12-е места соответственно (43 тыс./71 тыс.).

В графике 1 приводятся абсолютные данные по выявляемости ЗН указанных локализаций и смертности от них в РА в динамике за 10 лет.

График 1.



Ниже приводятся другие данные, полученные из источников IARC:

Таблица 1

Интенсивные показатели заболеваемости и смертности ВОВПТ в мире и в Армении по локализациям на 100000 нас. (2012)

Локализации	Всего		Среди мужчин	
	в мире	в Арм.	в мире	в Арм.
Гортань	2.1 (1.1)	6.3 (2.6)	3.9 (2.0)	13.2 (5.5)
Губа, ротовая полость	4.0 (1.9)	3.6 (1.2)	5.5 (2.7)	6.7 (2.4)
Носоглотка	1.2 (0.7)	0.6 (0.3)	1.7 (1.0)	1.2 (0.6)
Рото-, гортаноглотка	1.9 (1.3)	0.9 (0.6)	3.2 (2.2)	1.8 (1.3)
Всего	9.2 (5.0)	11.4 (4.7)	14.3 (7.9)	22.9 (9.8)

В скобках приведены показатели смертности

Как свидетельствуют приведенные данные, и в РА за 10 предыдущих лет отмечается увеличение количества вновь выявленных больных с локализацией опухоли в ВОВПТ, с относительной стабилизацией показателей смертности за последние 3 года. Кроме того, показатели заболеваемости и смертности больных

раком гортани, в отличие от других локализаций, в РА значительно превышают среднемировые показатели, особенно, среди мужчин.

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ), по данным различных авторов, составляет 5 – 6% от общего числа всех злокачественных заболеваний. В целом, к настоящему моменту, в мире ежегодно регистрируется около 560000 новых больных ПРГШ, а смертность от него составляет 355000 больных в год (Globocan 2012, IARC, Lyon). Подавляющая его часть приходится на долю органов, образующих верхние этажи воздухо-пищеварительных путей – носоглотку, ротоглотку, ротовую полость, гортаноглотку, гортань. Большинство авторов объединяет рак этих локализаций в одну группу заболеваний, учитывая сложную и тесную взаимосвязь анатомических структур, этиопатогенетические факторы, особенности течения заболевания, отличающегося скоростью местного роста, частым и быстрым регионарным метастазированием, морфологические характеристики опухолей этих локализаций, 90% которых составляет плоскоклеточный рак различной степени дифференциации. Сходны также принципы лечения, а также ответ опухолей на проводимое консервативное лечение.

Лечение больных опухолями ВОВПТ представляет собой серьезную проблему, зачастую требующую применения всех имеющихся в арсенале медицины доступных средств. К сожалению, более 50% больных на момент установления диагноза находятся в запущенной стадии заболевания, что заведомо снижает эффективность проводимого лечения (Sanderson R. J., 2002). При ранних стадиях, как правило, можно добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов с помощью хирургического или лучевого метода. Но на III – IV стадиях заболевания необходимо применение комбинированного или комплексного лечения. Положение усугубляется и тем, что определенная часть этого контингента обращается в хирургические клиники неонкологического профиля, где возможности адекватного стадирования и обеспечения преемственности различных методов лечения ограничены, что приводит к высокой частоте рецидивирования.

К сожалению, в большинстве случаев, применение хирургического метода в необходимых объемах приводит к калечащим последствиям и стойкой инвалидизации больного, резко снижая качество его жизни. К тому же, нередко проведение радикального хирургического вмешательства технически невозможно из-за местной распространенности процесса, прорастания опухоли в близлежащие структуры и связи с критическими органами (Andry G. и др., 2005).

Частота проведения радиотерапии (РТ) в качестве основного или самостоятельного лечения ЗН ВОВПТ в развитых странах достигает 70 – 90% (в зависимости от локализации опухоли), что подтверждает неоспоримости значимости РТ и отсутствие эффективной альтернативы этому методу лечения (Bossi P. и др, 2010; Ding M. и др, 2005).

Проведенные за последние годы исследования выявили значительное улучшение результатов лечения при сочетании радиотерапии с химиотерапией, применяемой одновременно, с использованием локально-пространственной кооперации независимых агентов для модифицирования и потенцирования действия ионизирующей радиации. Такое сочетание позволило добиться некоторой редукции доз облучения и химиотерапии, с улучшением результатов лечения, не уступающих хирургическому, но с высоким уровнем сохранения органа и функции, в том числе и при запущенных стадиях заболевания.

Обзор последних литературных данных выявляет наметившуюся в настоящее время тенденцию к проведению при ЗН ВОВПТ органосохранного лечения, с обеспечением хороших результатов отдаленной выживаемости и максимальным сохранением качества жизни таких больных. В этом плане наибольшее значение приобретает: усовершенствование техники органосохранных операций с применением пластических и реконструктивных технологий; выбор оптимальных режимов сочетания радио- и химиотерапии, с соблюдением всех требований, необходимых для гарантии качества лучевой и химиотерапии; использование различных групповых и индивидуальных предиктивных факторов, необходимых для оптимизации схемы лечения и оценки ожидаемой эффективности запланированного лечения (Harari P. M., 2005).

С другой стороны, одной из немаловажных нерешенных проблем является проблема возникновения мукозитов в динамике РТ и химиотерапии, их профилактики и лечения (Ringash J. и др., 2005; Vissink A. и др., 2003). По данным Т. Сонис, опубликованным в 2004 году, от осложнений мукозитов ВОВПТ и желудочно-кишечного тракта в США ежегодно умирают от 6 до 30% больных со ЗН. Помимо этого удручающего факта, развитие мукозитов приводит к вынужденному прерыванию курса лечения, к снижению суммарной очаговой дозы РТ и курсовой дозы химиопрепаратов, что негативно сказывается на эффективности лечения. Применение новых высокотехнологичных методов РТ, разработка и применение новых, весьма дорогих радиопротекторных соединений позволило снизить частоту и степень повреждающего действия ионизирующего излучения на спинной мозг, слюнные железы и т.д., но на проблему возникновения и лечения мукозитов новейшие технологии РТ и радиопротекторы не оказали радикального влияния. Оказывая положительное влияние на некоторые аспекты качества жизни больных с опухолями ВОВПТ, новые методы и фармпрепараты не оказывают выраженного положительного влияния на продолжительность жизни этих больных, частоту возникновения, снижение степени тяжести и лечения мукозитов. Необходимо отметить высокую стоимость предложенных фармпрепаратов и их выраженные побочные эффекты.

Таким образом, в настоящее время проблема эффективного излечения больных со ЗН ВОВПТ, наряду с проблемой предотвращения и лечения мукозитов, остаются нерешенными, что подтверждает актуальность предлагаемого нами исследования. Особенно актуальными становятся такие исследования в странах с низким уровнем доходов, где сроки обновления аппаратного парка весьма растянуты, а приобретение новейших радиопротекторных соединений весьма проблематично ввиду их дороговизны. Поэтому в указанных странах повысится актуальным и вопрос изыскания резервных возможностей повышения эффективности лечения при низком уровне финансирования здравоохранения.

Основная цель и задачи исследования

Основной целью проведенного исследования является повышение эффективности РТ в лечении больных со ЗН ВОВПТ.

Для достижения изложенной цели были поставлены следующие задачи:

- Оценить эффективность применяемых в РА методов лечения ЗН ВОВПТ, для чего провести анализ результатов выживаемости при всех методах лечения больных со ЗН ВОВПТ в НЦО за 2000-2009 годы для сравнения их эффективности

- Выявить оптимальный режим фракционирования при куративной РТ различных локализаций ВОВПТ, обеспечивающий наибольшую эффективность в сочетании с наименьшей токсичностью
- Определить величину разовой и курсовой дозы химиопрепаратов для обеспечения приемлемой терпимости нормальных тканей, без снижения эффективности лечения при синхронной химиолучевой терапии
- Разработать новый комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленный на снижение частоты и степени выраженности острых лучевых повреждений
- Определить алгоритм рекомендуемых исследований до и после окончания лечебных мероприятий
- Очертить показания и противопоказания к применению хирургического, консервативных методов лечения или их комбинаций при ЗН ВОВПТ
- Создать рекомендуемый протокол обследования, лечения и прослеживания больных со ЗН ВОВПТ, с подробным освещением вопросов по радиационной онкологии, адаптированный для стран с низким и средним уровнем дохода
- На основе наиболее значимых прогностических критериев создать шкалу по ожидаемой эффективности лечения, вероятности рецидива, возникновения мукозитов

Вид работы: клинический.

Научная новизна исследования

Подтверждено преимущество разработанного эскалационного режима фракционирования перед стандартным при проведении куративного курса РТ при определенных локализациях опухолей головы и шеи.

Предложена новая схема химиолучевого лечения, с разными режимами фракционирования РОД, с привязкой ХТ к определенному этапу РТ с уменьшенными дозами химиопрепаратов.

Разработана и внедрена в клиническую практику новая высокоэффективная пропись лекарственных растений для профилактики и лечения мукозитов.

Оценена значимость некоторых предложенных нами прогностических критериев и целесообразность их применения для определения эффективности различных консервативных методов лечения, вероятности возврата заболевания и определения индивидуальной радиочувствительности. Полученные результаты способствовали созданию оценочной шкалы по расчету прогнозируемой вероятности эффективности лечения, ожидаемых негативных проявлений в динамике лечения.

На основании анализа эффективности лечения разными методами больных с 2000 по 2009 годы в НЦО предложен алгоритм комбинированно-комплексного лечения больных с опухолями ВОВПТ, составивший основу разработанного и рекомендуемого протокола диагностики, лечения этих больных, адаптированного для стран с низким и средним уровнем дохода.

Практическая значимость

Еще раз доказана медицинская и экономическая эффективность эскалационного режима фракционирования дозы (в динамике куративного курса РТ) при опухолях, локализованных в ВОВПТ, что позволяет рекомендовать

эскалационный режим фракционирования дозы к внедрению и в другие отделения радиотерапии.

Применение уменьшенных, потенцирующих курсовых доз химиопрепаратов в сочетании с РТ не только повышает эффективность лечения, но и экономически более целесообразно, что немаловажно для РА.

Внедрение в клиническую практику высокоэффективной прописи лекарственных растений, с целью профилактики и лечения мукозитов, дает возможность закончить курс лечения без вынужденных перерывов и подвести к опухоли запланированную суммарную очаговую дозу. Данное обстоятельство позволяет повысить эффективность РТ и способствует укорочению курса лечения, улучшению качества жизни, уменьшая дозолIMITирующую зависимость от степени выраженности мукозитов, препятствуя присоединению вторичной инфекции с увеличением затрат на все проявления инфекции и мукозитов.

Созданная нами оценочная шкала по расчету прогностической вероятности эффективности лечения дает возможность перед началом предполагаемого лечения оценить его эффективность и при необходимости – откорректировать без применения методов математического моделирования, что делает его применение весьма доступным.

Разработка протокола диагностики и лечения больных со ЗН ВОВПТ даст возможность ЛОР-специалистам правильно ориентироваться в вопросах стадирования заболевания и выбора последовательности методов лечения.

Апробация работы

Работа была утверждена на заседании Ученого Совета НЦО МЗ РА за № 6 от 12.12.2008 года и апробирована на Ученом Совете НЦО 24 ноября 2014 г. До этого работа была заслушана на заседании ассоциации армянских радиационных онкологов и радиологов, совместно с ассоциацией онкологов с ЛОР-онкологами.

Фрагменты работы были опубликованы и доложены на следующих международных конференциях: на VI и VII съездах онкологов и радиологов стран СНГ; на 1 международной конференции МАГАТЭ в Вене (2009) и других международных форумах.

Публикации по теме:

По теме исследования опубликовано 27 научных работ, получено 5 патентов на изобретение.

Объем и структура исследования

Диссертация изложена на 206 страницах компьютерного набора, состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя использованной литературы, состоящего из 322 источников, а также из 4-х приложений. Иллюстрированный материал представлен 121 таблицей, 7 диаграммами, одним графиком и двумя рисунками.

Материал и методы исследования

В настоящее исследование было вовлечено 1235 первично выявленных больных, получавших лечение по поводу ЗН ВОВПТ в Национальном центре онкологии (НЦО) МЗ РА с 2000 по 2009 годы. Мужчин насчитывалось 1105, женщин – 130, соотношение мужчин к женщинам (м/ж) составляло 8,5/1.

За период наблюдения над 1235 первично выявленными больными у 160 (12,9%) из них после лечения зарегистрирован рецидив заболевания. Еще 38 больных с возвратом заболевания поступили в НЦО после прохождения лечения до 2000 г. и/или лечившиеся в других клиниках. Мужчин было 146, женщин 14 с соотношением м/ж до 10,4/1.

Возраст больных варьировал в диапазоне от 5 до 92 лет. При группировании по возрасту применялся принцип декадности. Наиболее часто пациенты зарегистрированы в возрасте 61 – 70 лет. Таковых было 411 (33,3%). Медиана возраста у 1235 первично выявленных больных равнялась 60 годам. Если медиана возраста у 1105 мужчин также равнялась 60 годам, то женщины были на 6 месяцев моложе и их медиана возраста равнялась 59,5 годам. У 160 больных с рецидивом заболевания медиана возраста составила 56 лет и у них возврат заболевания чаще всего, в 65 (32,8%) случаях, наблюдался в возрасте 51 – 60 лет.

Общее состояние больных оценивалось по шкале Карнофского и у 85% контингента находилось в пределах 70 - 90%. В г. Ереване проживали 519 больных (42%), а в регионах – 716 (58%). Их средняя ожидаемая продолжительность жизни соответственно равнялась 60,4 и 59,4 годам. Несмотря на разницу всего на один год, отличие в показателях общей выживаемости (ОВ) статистически достоверны.

Больные были сгруппированы в три основные исследуемые группы по принципу принадлежности к одной и той же анатомической области и “этажности” локализации опухоли (Диаграмма 2). В первую группу были рекрутированы 220 (17,81%) больных с локализацией опухоли в носоглотке, полости носа и придаточных пазухах (группа больных со ЗН “верхнего” этажа). Вторая группа состояла из 245 (19,84%) больных со ЗН слизистой ротовой полости, языка и ротоглотки (группа больных со ЗН “среднего” этажа). Самой большой по численности пациентов оказалась третья группа из 770 (62,35%) больных с локализацией ЗН в гортани и гортаноглотке (группа больных со ЗН “нижнего” этажа).

За основу для определения стадий ЗН ВОВПТ нами были приняты рекомендации 7 версии Американского объединенного комитета рака (AJCC 2010), согласно которой, принципы стадирования опухолей ВОВПТ не являются одинаковыми для всех локализаций ВОВПТ и, например, IV стадия при некоторых локализациях подразделяется на 2 или 3 подстадии. Однако, в представленной работе приведены данные по основным клиническим стадиям без дифференциации на подстадии. Главенствующая причина отказа от дифференциации на подстадии – их отсутствие в обработанных историях болезни, ввиду недостаточности объективных аппаратных данных, например, КТ или МРТ с контрастированием.

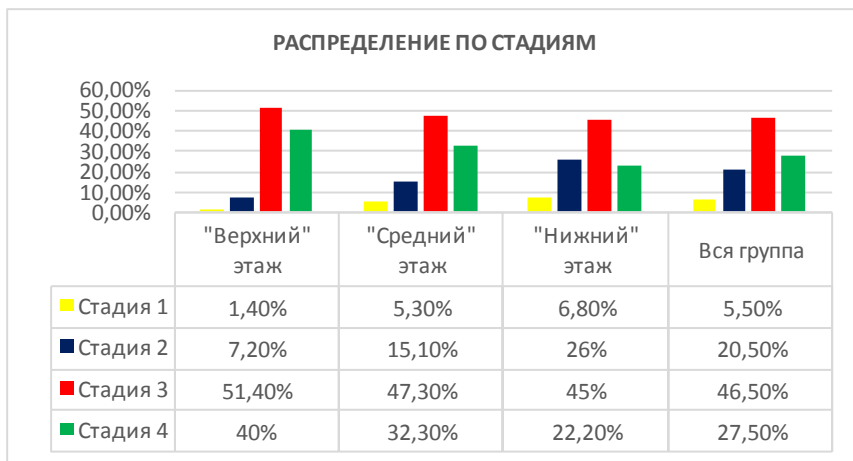
Факт преобладания пациентов в III – IV стадиях (74%), их минимальное количество в I стадии, особенно, при локализации опухоли в носоглотке и полости носа (1,36%), свидетельствует об имеющихся нерешенных проблемах в вопросах профилактики, скрининга, ранней диагностики ЗН и доступности квалифицированной медицинской помощи.

По величине опухоли и ее распространенности (фактор T) и по нодальному статусу (фактор N) больные были распределены следующим образом. Больных с символом T₁ было всего 78 (6,31%), а с символом T₂ – 380 (30,77%). Большое количество больных с T₃ – 572 (46,3%) и T₄ – 200 (16,19%) свидетельствует о преобладании пациентов с местнораспространенным процессом. С нодотрицательным статусом было 570 (46,15%) больных, и у значительного

количества – 104 (8,4%) больных нодальный статус морфологически и клинически не был уточнен (Nx).

Из 160 больных с рецидивом распределение больных по локализации опухоли было следующим: из 220 больных группы “верхнего этажа” рецидив зафиксирован у 36 (16,4%) больных, в “среднем” – у 20 (8,2%) из 245, в нижнем – у 104 (13,5%) из 770, то есть, наиболее часто рецидив зафиксирован у больных с локализацией опухоли в “верхнем” и в 2 раза меньше в “среднем” этажах.

Диаграмма 2. Группирование больных по “этажам” и их количество



Несмотря на то, что большинство больных находилось в запущенной стадии заболевания, более половины из общего числа – 795 пациентов, получили только один метод лечения (64,37%). Из 1235 пациентов с первично выявленными ЗН только хирургическое лечение получили 214 (17,3%) больных, куративную радиотерапию (РТ) – 569 (46%), только химиотерапию (ХТ) – 12 (0,97%). Остальные 440 получили комбинированное/ комплексное лечение. При этом РТ как компонент комбинированного/комплексного лечения была применена в 438 случаях (99,5%), хирургия – в 237 случаях (53,9%), а ХТ, в том или ином предназначении – в 203 случаях (46,1%). Из 225 первичных больных, получивших комплексное лечение, в 114 случаях было назначено синхронное химиолучевое лечение (СХЛЛ) в нашей модификации. В 102 случаях СХЛЛ назначалась с целью куративного лечения и в 12 случаях на послеоперационном этапе.

Отмечается резкое уменьшение локальных методов воздействия при рецидивах почти с сорократным (в %) увеличением назначений ХТ и увеличением частоты (почти на 15%) применения комплексных методов лечения.

Ввиду того, что в русскоязычной литературе нет единодушной интерпретации понятий комбинированного и комплексного методов лечения, а в зарубежной литературе просто используется термин “мультимодальное лечение”, в данной работе использовались определения этих терминов тех авторов, с кем совпадает наша точка зрения (Вельшер, 2009, Лалетин, 2009). В дальнейшем тексте

под комбинированным лечением будет подразумеваться применение двух локорегиональных методов воздействия на опухоль, например, хирургия и РТ в любой последовательности. Комплексное лечение включает в себя комбинацию локорегионального и системного методов воздействия на опухоль, например, хирургическое лечение или РТ с дополнительной ХТ на одном из этапов лечебного процесса. В определение комплексного лечения входит и применение 3 - 4 методов лечения, но с обязательным условием их местного и системного воздействия.

По морфологической структуре у 1104 (89,3%) больных выявлен плоскоклеточный рак разной степени дифференциации и злокачественности. В 55 (4,5%) случаях зарегистрирована лимфоэпителиома как одна из форм раннего недифференцированного плоскоклеточного рака, причем в 28 случаях в возрасте до 30 лет. Аденокарцинома выявлена у 20 (1,6%) больных. У остальных 29 больных были выявлены редкие формы гистоструктур опухолей ВОВПТ – гемангиоперцитомы, саркома, юношеская ангиофиброма и т.п. У 27 больных, ввиду скудности материала при цитологическом исследовании, были выявлены только злокачественные клетки, без дифференциации их морфологического типа.

Режимы фракционирования и синхронное химиолучевое лечение.

При проведении РТ опухолей ВОВПТ, нами применялись два режима фракционирования, в зависимости от целей РТ. В случае проведения куративного курса РТ, применялся предложенный нами режим умеренной акселерации, названный эскалационным режимом фракционирования дозы (ЭФ). Суть данного метода заключается в следующем: курс облучения начинается со стандартных разовых доз 1,8 – 2,0 Гр с ритмом облучения одна фракция в день, 5 – 6 дней в неделю. По ходу курса лечения проводилась постепенная пошаговая еженедельная эскалация доз с доведением до 2,5 или 3 Гр. Таким образом достигалось укорочение общей продолжительности лечения на 5 – 6 дней, что, по мнению Kaanders (1999) является наиболее предпочтительным с точки зрения эффективности.

При проведении адьювантного курса лечения РТ проводилась в стандартном режиме фракционирования, ввиду отсутствия необходимости ее интенсификации.

При проведении куративного курса РТ, с целью повышения ее эффективности, у 114 больных был применен метод СХЛЛ, модифицированный нами. Особенность метода заключалась в том, что ХТ назначалась в последние 2 – 3 недели курса РТ, когда опухолевые клетки становятся более радиорезистентными из-за оставшихся в живых на данном временном этапе, в основном, гипоксических опухолевых клеток и когда стихают явления мукозита. При этом препарат вводился еженедельно в значительно меньшей дозе, чем при стандартной химиотерапии.

Профилактика и лечение лучевых повреждений (ЛП).

С целью предупреждения и лечения острых лучевых дерматитов и мукозитов, возникающих в ходе облучения органов головы и шеи, нами был разработан лечебно-профилактический комплекс, применение которого позволило значительно снизить токсичность лечения и уменьшить длительность вынужденных перерывов в лечении, тем самым увеличивая его эффективность. В данном комплексе, помимо общепринятых мер по санации рта и проведению противовоспалительного лечения, были использованы и предложенные нами сборы лекарственных растений и их масляные экстракты. Указанный комплекс

профилактики и лечения мукозитов применялся в 153 случаях (19,2% от общего числа больных, получивших РТ).

Примененные методы математического статистического анализа. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета коммерческих программ SPSS – 11,5 версии, в которой есть все статистические возможности, необходимые для биометрических исследований. А для анализа наступивших событий, с помощью того же пакета программ, предусмотрены метод Каплан – Майера, таблицы дожития и регрессионная модель Кокса. Эти статистические процедуры наиболее подходят для обработки результатов, полученных в клинике. Статистическое сравнение полученных результатов проводилось с помощью логранкового теста.

Результаты лечения больных по “этажам” и методам лечения

В настоящей работе проведен разносторонний статистический анализ полученных результатов примененных методов лечения в зависимости от различных факторов, таких как локализация опухоли, возраст и пол больных, режим фракционирования, отклонение от запланированного курса лечения и выраженность острых токсических проявлений, режим сочетанной химиолучевой терапии. Оценены как непосредственные результаты лечения (степень регрессии опухоли), так и отдаленные – общая и безрецидивная годовая и ожидаемая выживаемость больных.

Из числа первично выявленных 1235 больных ЗН ВОВПТ только хирургическое лечение назначено в 214 (17,3%) случаях. В 215 (17,4%) случаях больным проведено комбинированное лечение (т.е. проведение курса РТ до или после хирургии). Химиотерапии без комплексного применения с другими методами лечения подверглись лишь 12 (0,97%) больных. Куративный курс РТ назначен в 569 (46,1%) случаях и 225 больным проведен комплексный метод лечения, в том числе СХЛЛ было назначено 114 больным (Таблица 2).

Таблица 2. Распределение больных по “этажам” и методам лечения

“Этажи”	Только РТ	Комб. (Хир+РТ)	Только Хир	Комплекс. (РТ/Хир+ХТ)	Только ХТ
“Верхний” - 220	100 (45,5%)	24 (10,9%)	1 (0,45%)	90 (40,9%)	5 (2,27%)
“Средний” - 245	155 (63,2%)	29 (11,8%)	3 (1,2%)	55 (22,4%)	3 (1,4%)
“Нижний” – 770	314 (40,8%)	162 (21%)	210 (27,3%)	80 (10,4%)	4 (0,52%)
Всего – 1235	569 (46,1%)	215 (17,4%)	214 (17,3%)	225 (18,1%)	12 (0,97%)

Обращает на себя внимание недостаточная хирургическая активность при локализации опухоли в “верхнем” и “среднем” этажах. Отмечается также изменение соотношения частоты примененных методов лечения в зависимости от “этажа” локализации опухоли.

Были рассчитаны показатели актуаральной общей выживаемости больных по «этажам» с использованием методов Каплан-Майера и логранкового теста. Наиболее неблагоприятной в этом отношении оказалась группа больных «среднего» этажа, в которую входили больные раком ротоглотки и ротовой полости. Ожидаемая

продолжительность жизни этих больных после проведенного лечения на 10 месяцев отличалась от больных «верхнего» этажа и на 18 месяцев от больных «нижнего» ($p < 0,05$). Указанные данные приведены в таблице 3.

Таблица 3
Показатели общей выживаемости больных со ЗН ВОВПТ в зависимости от «этажности» локализации опухоли

Показатели ОВ	«верхний» этаж	«средний» этаж	«нижний» этаж
<i>Численность больных</i>	220	245	770
<i>Количество выживших</i>	110 (50%)	100 (40,8%)	420 (54,55%)
<i>Сред. ожидаемая продолжит. жизни (мес.)</i>	57,0*	47,7*	65,8*
<i>Стандартная ошибка</i>	3,7	3,4	2,1
<i>Медиана жизни в месяцах</i>	30,7	19,1	55,2
<i>95% доверительный интервал</i>	49,7 – 64,3	40,9 – 54,4	61,7 – 69,8

*- разность статистически достоверна

Помимо актуариальной выживаемости были рассчитаны и годовые показатели общей выживаемости и времени появления рецидивов (Графики 2 и 3). Согласно полученным данным, наихудшие показатели выживаемости были в группе «среднего этажа», где свыше 60 месяцев прожили только 42,5% больных, а наилучшие – в «нижнем этаже» (54,6%). В целом, по всем 1235 больным пятилетия выживаемость составила 51,1%. По подгруппам картина была следующей (выживаемость – 37-60 месяцев): носоглотка – 52,3%, полость носа и придаточные пазухи – 50,0%, ротовая полость – 34,4%, ротоглотка – 49,2%, гортань – 59,6%, гортаноглотка – 41,1%. Наихудшие результаты при этом наблюдались при раке ротовой полости и гортаноглотки.

График 2.

Погодовая выживаемость больных по этажам

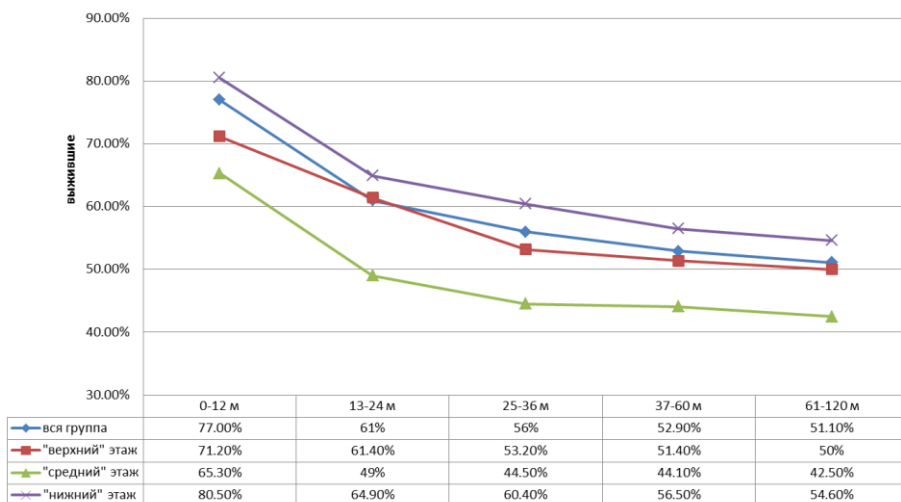
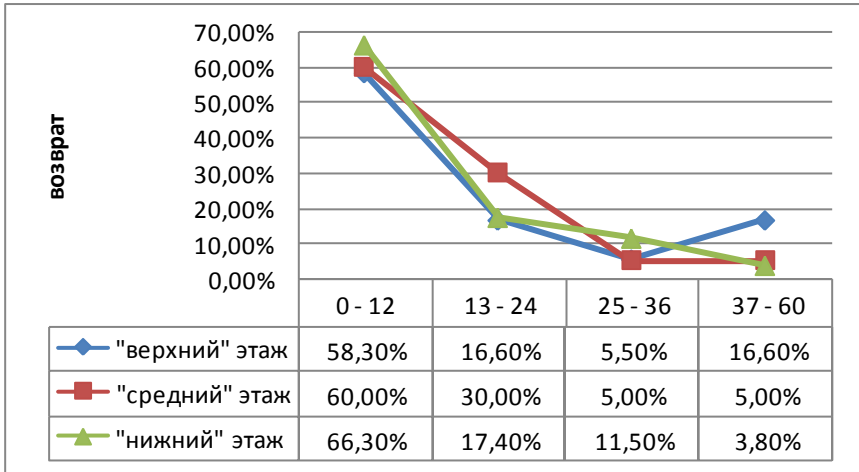


График 3. Время появления рецидивов по этажам



При исследовании времени появления рецидивов выяснилось, что основная их часть (от 58% до 66% в зависимости от этажа) регистрировалась в первые 12 месяцев после завершения лечения, с резким уменьшением их количества в последующие годы (за исключением «верхнего этажа»). По сути, большинство рецидивов первого года, зафиксированных после консервативного лечения, можно рассматривать как прогрессирование заболевания после неполной регрессии опухоли.

По подгруппам картина рецидивов выглядела следующим образом: носоглотка – 25 рецидивов, из них 64% в первые 12 месяцев, 12% в интервале 13-24 мес., 8% - 25-36 мес., а 12% - 36-60 мес. Только у одного из больных рецидив был зафиксирован после 5 лет наблюдения. Придаточные пазухи – 11 рецидивов, из них 45,4% в первые 12 месяцев, 27,8% в интервале 13-24 мес., 0% - 25-36 мес., а 27,8% - 36-60 мес. Ротовая полость – 9 рецидивов, из них 66,7% в первые 12 месяцев и 33,7% в интервале 13-24 мес. Ротоглотка – 11 рецидивов, из них 54,5% в первые 12 месяцев, 27,3% в интервале 13-24 мес., 9,1% - 25-36 мес., 9,1% - 36-60 мес. Гортань – 91 рецидив, из них 68,1% в первые 12 месяцев, 15,4% в интервале 13-24 мес., 12,1% - 25-36 мес., 3,3% - 36-60 мес. У одного из больных после курса РТ рецидив был выявлен спустя 88 месяцев после лечения. Гортаноглотка – 13 рецидивов, из них 53,8% в первые 12 месяцев, 30,8% в интервале 13-24 мес., 7,7% - 25-36 мес., 7,7% - 36-60 мес.

Произведен также расчет общей ожидаемой выживаемости больных в зависимости от примененных методов лечения (Таб. 4). При этом также произведена более подробная разбивка по локализациям, входящим в те или иные этажи. Наиболее предпочтительные результаты получены в случаях применения хирургического метода лечения (самостоятельно или в сочетании с РТ), особенно при опухолях, локализованных в «нижнем» этаже (гортань и гортаноглотка). Однако,

оценивая данный факт, необходимо учитывать, что подавляющее большинство больных, подвергшихся хирургическому лечению, находились в I и II стадиях заболевания и лишь минимальное количество больных с местнораспространенным процессом было прооперировано селективно при наиболее удобном с хирургической точки зрения расположении опухолевого процесса.

Таблица 4
Средняя ожидаемая продолжительность жизни в зависимости от методов лечения (мес.)

Локализации	Только РТ	Комб. (Хир+РТ)	Только Хир	Комплекс. РТ/Хир+ХТ	СХХЛ
Носоглотка	55,8*	83,7		42,9	62,4
Полость носа и синусы	54,8	64,7		29,8	19,3
Полость рта	28,7	75,7		15,3	47,7
Ротоглотка	57	73,2		26,5	33,7
Гортань	51,5	86	89,2	42,3	31,2
Гортаноглотка	34,2	69,1	75,2	29	16,1

В то же самое время, говоря об эффективности самостоятельной РТ или РТ в сочетании с ХТ, необходимо отметить, что подавляющее большинство больных при этом находилось в III – IV стадиях заболевания. Например, при раке носоглотки удельный вес таких больных составил более 94%, а в других подгруппах колебался в диапазоне 60 – 80% (кроме рака гортани, где хирургическая активность была наиболее высокой). Основным и наиболее часто применяемым методом лечения для большинства локализаций являлась РТ и СХХЛ. Об этом также свидетельствует и отсутствие в таблице данных по эффективности только хирургического лечения при ряде патологий.

Результаты радиотерапии в зависимости от режима фракционирования

Как уже было отмечено выше, при проведении куративной радиотерапии нами применялись два метода фракционирования: стандартный (141 больных) и разработанный нами эскалационный режим (418 больных). Для сравнения эффективности обоих указанных методов нами был проведен анализ как ближайших результатов лечения (степень регрессии опухоли), так и отдаленных результатов (показатели общей выживаемости) по всем локализациям.

Для наиболее объективной оценки степени регрессии был использован общий показатель регрессии (ОПР), который составляется из суммы больных, у которых была зарегистрирована полная регрессия опухоли и регрессия > 50%. Полученные данные приведены в таблице 5. Как можно судить по этим данным, степень регрессии, достигнутая при эскалационном режиме фракционирования, значительно выше по всем локализациям.

Таблица 5

Степень регрессии опухоли в зависимости от режима фракционирования

Локализация	Эскалационная РТ (ОПР)	Стандартная РТ (ОПР)
Носоглотка	79,5%	40%
Полость носа и синусы	70%	55,5%
Полость рта	76%	40%
Ротоглотка	90,1%	71,9%
Гортань	83%	50%
Гортаноглотка	66,7%	38,5%

*Общая разница составила от 14,5 до 39,5%

Сравнение по результатам общей выживаемости также показало значительное и наглядное преимущество эскалационного режима почти по всем локализациям:

Таблица 6

Результаты общей выживаемости в зависимости от режима фракционирования

Локализация	Режим фр.	Среднее время дожития (мес.)	Ст. ошибка	95% доверит. интервал	log-rank
Носоглотка	Станд.	65,5	8,20	49.5 - 81.6	0.224
	Эскал.	52,8	5,62	41.7 - 63.8	0.224
Носовая полость, пазухи	Станд.	36,3	8,42	19.8 - 52.8	0.066
	Эскал.	63,9	8,54	47.2 - 80.7	0.066
Ротовая полость	Станд.	26,5	6,27	14.2 - 38.8	0.768
	Эскал.	29,7	5,49	18.9 - 40.4	0.768
Ротоглотка	Станд.	55,6	9,74	36.5 - 74.7	0.947
	Эскал.	52,2	6,67	39.1 - 65.3	0.947
Гортань	Станд.	45,3	7,12	31.3 - 59.3	0.468
	Эскал.	52,2	3,95	44.4 - 59.9	0.468
Гортано-глотка	Станд.	27,2	9,87	7.8 - 46.5	0.383
	Эскал.	36,7	5,69	25.5 - 47.8	0.383

Результаты сочетанной химиолучевой терапии

Среди больных, получивших куративную РТ, 114 из них синхронно была проведена также химиотерапия по модифицированной нами методике (СХЛЛ), суть которой была описана выше. По этажам эти больные были распределены следующим образом: верхний этаж – 43 больных, средний этаж – 24 больных, нижний этаж – 47 больных. Нами проведено сравнение эффективности СХЛЛ с теми случаями, когда ХТ проводилась последовательно до или после операции или РТ (комплексное лечение) по показателям выживаемости.

Таблица 7

Результаты общей выживаемости в зависимости от режима химиотерапии

“Этажи”	Режим ХТ	Среднее время дожития (мес.)	Ст. ошибка	95% доверит. интервал	log-rank
Верхний этаж	Комплекс.	39,2	5,8	27,7 - 50,7	0,06
	СХЛЛ	58,2	9,6	39,4 - 76,9	0,06
Средний этаж	Комплекс.	21,4	3,7	14,2 - 28,6	0,084
	СХЛЛ	35,7	6,9	22,1 - 49,4	0,084
Нижний этаж	Комплекс.	28,7	4,7	19,5 - 37,9	0,257
	СХЛЛ	41,8	6,7	28,6 - 55,1	0,257

Как видно из представленных данных, проводимая синхронно с РТ химиотерапия в предложенной модификации имеет неоспоримое преимущество перед последовательной ХТ при всех локализациях ПРГШ.

Результаты лечения в зависимости от пола и возраста больных

Был также проведен анализ выживаемости больных в зависимости от их половой принадлежности и возраста. Распределение мужчин и женщин в группах, в основном, соответствовало общепринятым статистическим стандартам, кроме группы, составляющей нижний этаж ВОВПТ, где соотношение мужчин к женщинам составило 37,5/1 (Таб 8). Обратила на себя внимание некоторая тенденция к увеличению среднего возраста и соотношения м/ж от верхних этажей локализации к нижележащим.

Таблица 8

Распределение больных в группах по полу и возрасту

Этажи	Медиана возраста в годах	Соотношение м/ж
“Верхний” этаж	54,5	2,85/1
Носоглотка	53	2,8/1
Нос	58	2,9/1
“Средний” этаж	60	3,6/1
Рот	59	4,7/1
Ротоглотка	62	3,2/1
“Нижний” этаж	62	37,5/1
Гортань	62	40/1
Гортоглотка	62	27/1

Показатели средней ожидаемой продолжительности жизни по всем “этажам” локализаций выглядели намного предпочтительней у женщин, с наименьшей разницей среди больных “нижнего этажа”

Таблица 9

Результаты общей выживаемости по группам в зависимости от пола

“Этажи”	Пол	Среднее время дожития (мес.)	Ст. ошибка	95% доверит. интервал	log-rank
Верхний этаж	м	49.3	4.0	41.2 - 57.3	0.001
	ж	74.9	7.1	60.9 - 88.9	0.001
Средний этаж	м	40.9	3.7	33.7 - 48.2	0.001
	ж	69.4	7.4	54.9 - 83.8	0.001
Нижний этаж	м	65.5	2.1	61.4 - 69.6	0.001
	ж	76.7	12.4	52.5 - 101.0	0.001

Результаты применения комплекса профилактики и лечения лучевых повреждений

С целью предотвращения и лечения острых лучевых повреждений, появляющихся в ходе проведения РТ, нами был разработан комплекс мероприятий, направленный на профилактику и лечение острых мукозитов и дерматитов. Важность предотвращения и лечения мукозитов, помимо возможного фатального исхода, обусловлена четырьмя основными факторами: возможность подведения к опухоли более высокой тумороцидной дозы, с увеличением вероятности резорбции опухоли, а значит с улучшением ОВ; предотвращение вынужденного перерыва в динамике РТ, способствующее повышению эффективности лечения; улучшение качества жизни пациента; предотвращение увеличения стоимости лечения, возможного за счет продления курса лечения и затрат на приобретение фармпрепаратов.

Из 1235 первично выявленных больных куративный курс РТ назначен 569 больным, в том числе 87 больным после наложения трахеостомы. Модифицированный нами метод СХЛЛ получили 114 больных и 215 больных - комбинированное лечение. Частота возникновения мукозитов и дерматитов именно у этих 898 больных послужили базовым контингентом для исследования частоты и степени тяжести токсического воздействия ионизирующего излучения. В таблице приводятся данные по частоте зарегистрированных мукозитов (в таблицу не включены больные с нулевой степенью токсичности).

Таблица 10

Частота и степень токсичности выявленных мукозитов в динамике РТ

Степень токсичности	КРТ	КРТ после трахеостомии	СХЛЛ	Комб. лечение
I	209 (52,4%)	33 (42,8%)	41 (42,7%)	79 (41,1%)
II	134 (33,6%)	27 (35,1%)	36 (37,5%)	71 (36,9%)
III	56 (14%)	17 (22,1%)	19 (19,8%)	39 (22%)
Всего	399	77	96	189

КРТ – куративный курс РТ. Разность статистически незначима

Как видно из данных таблицы, наибольший процент III степени токсичности был зарегистрирован у больных после трахеостомии и оперативного лечения.

В связи с возникновением мукозитов у 313 (41,1%) из 761 больного, был сделан вынужденный перерыв длительностью от 3 до 14 процедурных дней, с общей продолжительностью от 5 до 18 дней. Применение предложенного комплекса профилактики и лечения острых лучевых повреждений (ПЛОЛП) позволило значительно сократить количество вынужденных отклонений от запланированного объема РТ (Таб. 11).

Таблица 11

Количество больных, получивших курс РТ или СХЛЛ без отклонений от запланированного графика

Локализация	С комплексом ПЛОЛП	Без комплекса ПЛОЛП
“Верхний этаж”	84%	47%
“Средний этаж”	80%	52%
“Нижний этаж”	79%	48%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время прогнозируется увеличение количества ежегодно выявляемых больных ЗН к 2030 году до 21 млн, при этом более 2/3 из них будут зарегистрированы в развивающихся странах (Globocan 2012, IARC, Lyon), к которым относится и Армения. Поэтому нам уже сейчас необходимо готовиться к этой вспышке заболеваемости, с целью уменьшения ожидаемых людских потерь.

Данное исследование преследовало цель определить наиболее эффективный из методов лечения больных ЗН ВОВПТ в РА, изыскать резервные пути повышения эффективности существующих и наиболее употребляемых методов лечения, обеспечивая гарантию качества лечебного процесса при всех методах его проведения, не перегружая сумму бюджета, выделенного на лечение онкологического больного.

Обобщая полученные в исследовании результаты, можно прийти к выводу, что предлагаемый нами ряд мероприятий позволяет значительно повысить эффективность лечения больных раком ВОВПТ в условиях развивающихся стран.

Согласно полученным нами данным, РТ являлась наиболее часто используемым видом лечения исследованного контингента больных, из которого около 74% находились в III-IV стадии заболевания. Из 1235 больных 1007 (81,5%) получили РТ в качестве единственного лечения или как компонент комбинированного/ комплексного. Учитывая столь высокую значимость РТ в лечении ЗН ВОВПТ, данное исследование было, в основном, посвящено поиску путей повышения эффективности именно РТ ВОВПТ. Было определено три наиболее многообещающих в условиях развивающихся стран направления: применение новых альтернативных режимов фракционирования, модификация существующих методов синхронного химиолучевого лечения (СХЛЛ) и разработка новых способов профилактики и лечения острых лучевых повреждений, ограничивающих проведение РТ в нужном объеме и в нужные сроки.

В основе разработанного нами эскалационного режима фракционирования (ЭФ) лежит метод умеренной акселерации курса РТ с пошаговым повышением ежедневной дозы облучения. Полученные нами результаты по регрессии опухоли и показателям общей выживаемости свидетельствуют о неоспоримом и наглядном преимуществе ЭФ перед стандартными методами фракционирования по эффективности. Другими преимуществами ЭФ являются укорочение длительности курса РТ, отсутствие повышения нагрузки на персонал и необходимости дополнительных финансовых затрат.

Еще одним способом повышения эффективности лечения больных раком ВОВПТ является синхронное применение ХТ с РТ, где химиопрепарат выступает в роли радиомодификатора, повышающего чувствительность опухолевой ткани к воздействию ионизирующего облучения. На сегодняшний день существует целый ряд препаратов, обладающих такой способностью. В модифицированной нами методике СХЛЛ и испробованной на 114 больных использовался один из наиболее общеизвестных и доступных химиопрепаратов – цисплатин, который применялся в качестве моноХТ на второй половине курса РТ еженедельно в редуцированных дозах. Проведенное нами сравнение показывает значительное превосходство предлагаемой методики СХЛЛ перед последовательными способами применения ХТ. Эффективность данной методики вместе со сравнительно низкой токсичностью и экономичностью позволяет рекомендовать ее к рутинному применению при запущенных стадиях заболевания.

Доказано, что интенсификация режимов облучения и СХЛЛ увеличивают частоту токсического воздействия указанных методов на слизистые оболочки и кожные покровы, что может привести к прерыванию курса РТ с вынужденным перерывом, невозможностью подведения тумороцидной дозы и назначения СХЛЛ. Все указанные факторы приводят к снижению эффективности РТ. Поэтому нами в течении более 15 лет разрабатываются комплексы (основу которых составляют лекарственные растения) для профилактики и лечения лучевых повреждений. Наиболее эффективной оказалась разработанная последняя пропись лекарственных растений (ПЛР), которая при мукозитах II-III степени токсичности позволяла сократить продолжительность вынужденных перерывов с 10-14 до 2-3 дней. Необходимо напомнить, что каждый день продления курса РТ снижает его эффективность на 1-1,5%. Применение этой прописи позволило сократить количество вынужденных отклонений от запланированного курса РТ на 28 – 37 %, в зависимости от «этажа» локализации. Себестоимость предложенных ПЛР на весь курс РТ составляет от 10 до 20 Евро, что более чем на порядок ниже цены существующих и рекомендуемых радиопротекторов.

Другая часть наших предложений относится к развитию методов хирургического лечения. Как показывают полученные данные, из примененных локорегиональных методов лечения, за время наблюдения, наибольшее количество больных выжило после комбинированного лечения (т.е. сочетания хирургического лечения с РТ). Однако, необходимо отметить то обстоятельство, что хирургическое лечение крайне редко применялось при определенных локализациях и, особенно, при местно-распространенных опухолях. Фактически, хирургический метод широко применялся только при локализации опухоли в гортани и реже – в гортаноглотке.

Еще одним немаловажным фактором является отсутствие практики сальважных операций в случаях наличия остаточной опухоли или рецидива после проведенной РТ. Нередко, при проведении РТ или синхронного химиолучевого

лечения в случаях с массивными местно-распространенными опухолями, несмотря на получаемый выраженный эффект, остается резидуальная опухоль, которая со временем начинает репопулировать. В таких случаях крайне важно своевременно установить факт ее наличия и предпринять все меры для ее эрадикации. Возможности повторного облучения той же области бывают очень ограничены в связи с толерантностью здоровых тканей к облучению, поэтому наиболее важная роль здесь отводится сальважным операциям. К сожалению, среди набранного в исследование контингента больных практически не встречалось случаев операций на ранее облученной ткани из-за боязни хирургов перед послеоперационными осложнениями.

Таким образом, предложенные нами разработки (режим фракционирования, модификация СХЛЛ, новые ПЛР) положительно влияют на показатели выживаемости больных ЗН. В настоящее время начато применение модифицированного нами нового режима фракционирования. Однако, имеющиеся ресурсы повышения эффективности лечения без финансовых контрибуций не бесконечны. Поэтому для дальнейшего улучшения результатов лечения необходимо приобретение и внедрение новых технологий и фармпрепаратов, а также реализация ряда организационных вопросов, включающих в себя принятие необходимых законодательных и нормативных документов, в том числе, обязать нормативно правовыми актами выполнение всех требований гарантии качества лучевой терапии, от чего зависит более 50% эффективности проведенной РТ. В качестве одного из примеров значительности выполнения требований гарантии качества РТ можно привести данные по выживаемости у тех больных, которым было проведено предлучевое КТ исследование для расчета изодозного плана облучения. У этих больных разница в 5-летней выживаемости составила 6,4% по сравнению с теми больными, которым КТ не была проведена. Теперь же, когда в Армении осуществляется переход от двухмерной конвенционной РТ к трехмерной конформальной, проведение РТ без КТ-топометрии вообще не представляется возможным.

Конечно, повышения эффективности проводимого лечения можно добиться различными известными способами: применяя химиопрепараты последних поколений в новых схемах и режимах введения, в том числе, высокодозную ХТ (при возможности пересадки костного мозга или стволовых клеток периферической крови) и плотнодозную ХТ на всех этапах лечебного процесса; внедрение в радиационную онкологию высокотехнологичного оборудования (для IMRT, Rapid Arc, томотерапии, протонно-ионной терапии); использование химических, физических, лекарственных методов радиомодификации; назначение профилактических и лечебных курсов радиопротекторных средств; расширение показаний к хирургическому вмешательству, с применением современных технологий в качестве самостоятельного метода и при комбинированном/комплексном методах лечения больных со ЗН ВОВПТ, в том числе, сальважной хирургии после курса РТ или операции, с использованием лазерной техники, криодеструкции, разных видов реконструктивных операций и технических средств для воспроизводства голоса и т.д. Все перечисленные рекомендуемые пути повышения эффективности лечения больных ЗН ВОВПТ требуют дополнительного и немалого финансирования. Так, например, внедрение комплекса современного оборудования для телерадиотерапии обойдется от 3 000 000 до 15 000 000 Евро, с выделением ежегодной суммы на техническое

обслуживание до 100 000 Евро. Приобретение и внедрение комплекса необходимого оборудования для проведения адронной и ионной терапии обойдется более 100 000 000 Евро, с ежегодным техническим обслуживанием на сумму более 300 000 Евро. Лечение с применением указанного оборудования обойдется от 6 до 100 тысяч Евро. В то же самое время, РТ является наиболее приемлемым методом лечения онкологических больных, с фармакоэкономических позиций, не только в развивающихся странах, и ее стоимость в разы меньше стоимости современной химиотерапии, особенно, при пересадке костного мозга и стволовых клеток (Dan Greenberg и др., 2010).

Нами было произведено сравнение результатов данного исследования с аналогичными данными, опубликованными по ведущим зарубежным странам (UK Cancer Research, 2009, Gourin, 2009). В результате сравнения выяснилось, что показатели выживаемости онкологических больных ПРГШ, полученные в НЦО, ощутимо не разнятся от таковых в Англии, США, чему, по нашему мнению, способствовало внедрение предложенных нововведений. В качестве примера можно привести данные из исследования Gourin и показатели, полученные в данной работе.

Таблица 12

Показатели пятилетней выживаемости больных раком гортани по США и Армении в зависимости от стадии заболевания

Стадии заболевания	США	Армения
I	85%	83%
II	77%	67%
III	51%	56%
IV	35%	40%
Медиана возраста	56	62

Помимо разностороннего анализа эффективности различных методов лечения и их комбинаций, применяющихся при ПРГШ, в данной работе учтены также и некоторые другие факторы, имеющие значение при данной патологии. Проанализированы различные причины, влияющие на ОВ больных ПРГШ, в том числе, некоторые, на первый взгляд, кажущиеся парадоксальными неоднородные действия одних и тех же факторов. Например, общеизвестна роль нодального статуса, размера первичной опухоли, ее морфологической структуры, степени злокачественности и дифференциации и т.д. на показатели выживаемости. Однако, мы не встречали результатов исследований о разнонаправленном влиянии возраста пациента на выживаемость, в зависимости от метода лечения.

В результате данного исследования была также создана прогностическая шкала для широкого использования в качестве дополнительного инструмента, наряду с протоколами лечения, для выбора оптимального алгоритма лечебных мероприятий и прогнозирования их эффективности. В шкале использованы 12 прогностических факторов, количество которых можно увеличивать при выявлении новых. В случае образования суммы 24 – 30 баллов прогноз благоприятный, сумма в пределах 17 – 23 баллов свидетельствует об удовлетворительном прогнозе, сумма ниже 17 баллов – прогноз пессимистичен.

Полученные в процессе выполнения настоящей работы вышеизложенные данные публиковались и озвучивались на конференциях, симпозиумах в зарубежных странах или в РА с международным участием в течение последних десяти лет.

Общепризнанным является мнение, что любая исследовательская работа должна завершаться не только публикацией полученных данных, практическим внедрением полученных рекомендаций в систему здравоохранения, но и анализом нынешней ситуации для изыскания путей улучшения показателей выживаемости больных исследуемых патологий.

Говоря об эффективности того или иного метода лечения, необходимо учитывать, что в Армении отсутствует возможность корректного, объективного определения этого показателя. Указанный факт обусловлен отсутствием в РА законодательно утвержденного статистического показателя скорректированной общей и безрецидивной выживаемости, которые являются наиболее корректным определителем эффективности того или иного метода лечения во всех странах.

При назначении лечения необходимо учитывать и местные особенности. Например, соотношение количества мужчин к женщинам при раке гортани во многих странах колеблется от 3/1 до 10/1. В Армении указанный показатель достигает 40/1, что намного превышает опубликованные показатели по другим странам и может указывать на отличия в этиопатогенетических механизмах развития рака гортани, что требует и отличительного подхода их лечения, в том числе и гормонотерапии, с адаптацией общепринятых международных протоколов лечения к особенностям нашей действительности.

Помимо приведенных важных факторов, отрицательно влияющих на продолжительность жизни онкологических больных и мешающих корректному определению наиболее эффективного метода лечения, есть и многие другие, требующие разработки нового пакета нормативной документации. При этом разработка и внедрение необходимой документации не требует дополнительного финансирования, но без них дальнейшее развитие не только радиационной онкологии, но и всей онкологии вызывает сомнение. Дальнейшие поступательные достижения указанных дисциплин возможны с соразмерным финансированием для реализации современных требований.

Проблема финансирования общей и радиационной онкологии, а также и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ) состоит не только в приобретении современного высокотехнологичного оборудования и фармпрепаратов последних поколений, но и в финансировании профилактических и скрининговых программ всех ХНЗ. Общеизвестно, что с помощью профилактических мероприятий в 30-40% можно предотвратить возникновение ЗН и до 70% других ХНЗ. Если учесть, что от хронических неинфекционных заболеваний погибают во многих странах до 85% от числа всех умерших, становится понятной необходимость профилактических мероприятий, которые едины для всех ХНЗ (борьба с табакокурением, злоупотреблением алкоголем, агитация за ведение правильного образа жизни и физической активности, и т.д.) и требуют наименьших финансовых вложений. Однако, без многократного повышения бюджета здравоохранения, направленного на улучшение вопросов ранней диагностики с реализацией массового охвата целевого контингента скрининговыми и профилактическими проектами, невозможно надеяться на значительное снижение заболеваемости и смертности от ЗН.

ВЫВОДЫ

1. Наилучшие показатели выживаемости из всех методов лечения и их комбинаций, применявшихся при лечении больных раком верхнего отдела воздухопищеварительного тракта, получены при проведении хирургического лечения в комбинации с РТ (комбинированное лечение), когда РТ проводится на послеоперационном этапе.
2. Применение предложенного эскалационного режима фракционирования имеет преимущество перед стандартным режимом, как в плане ближайших, так и отдаленных результатов выживаемости, кроме локализации опухоли в носоглотке и ротоглотке. Однако, по показателям определения степени регрессии опухоли, эскалационный режим имеет преимущество перед стандартным при всех шести изучаемых локализациях.
3. Модифицированный нами метод синхронного химиолучевого лечения имеет наглядное преимущество в показателях выживаемости при всех исследуемых локализациях перед комплексным методом, при котором химиотерапия назначалась последовательно до или после локального метода воздействия. Кроме того, синхронное химиолучевое лечение способствует снижению количества рецидивов заболевания. Предложенная модификация обоснована и фармакоэкономически.
4. Предложенный нами метод профилактики и лечения ранних и поздних лучевых повреждений позволяет проведение более интенсивных режимов радиотерапии без увеличения токсичности лечения и тяжести его последствий, что, в конечном итоге, положительно сказывается на эффективности лечения. Предложенный способ выгодно отличается в фармакоэкономическом аспекте от других радиопротекторов. На применение данного метода получено 5 патентов на изобретение. Все ингредиенты, входящие в комплекс профилактики и лечения ранних и поздних лучевых повреждений, разрешены к использованию и не включены в Красную Книгу Республики Армения.
5. Частота применения хирургических вмешательств в качестве самостоятельного и комбинированного методов лечения ограничена при локализации опухоли в “верхнем” (0,45%) и “среднем” (1,22%) этажах. При комбинированном лечении частота применения хирургического метода возрастает и достигает соответственно 10,9% и 11,8%. При локализации опухоли в “нижнем” этаже, частота назначения хирургических вмешательств в качестве самостоятельного и комбинированного методов достигает 27,3% и 21%.
6. Показатели выживаемости при хирургическом лечении отличались в зависимости от объема операции. Сравнительно лучшие данные получены в подгруппах больных с расширенным объемом операции – с лимфодиссекцией регионарного коллектора, по сравнению с подгруппой без лимфодиссекции.

7. Выявлена разница показателей выживаемости с преимуществом в подгруппе больных с органосохранными и функционально щадящими операциями перед подгруппой пациентов после ларингэктомии, что, в основном, связано со стадиями заболевания, которые в сравниваемых подгруппах были не равнозначны. Так, например, из подгруппы больных с органосохранными операциями в III и IV стадиях зарегистрировано всего 4 (3,5%) больных, а из числа больных с ларингэктомией таковых было 175, что составляет 66,3% от всей подгруппы пациентов с ларингэктомией.
8. Показатели выживаемости больных раком верхнего отдела воздухопищеварительного тракта зависят не только от многих общепринятых факторов (стадия заболевания, объем лечебных мероприятий и т.д.), но и от ряда малоисследованных факторов (этажность локализации опухоли, возраста, половой принадлежности и т.д.).
9. Выявлена разнонаправленная корреляция показателей выживаемости больных с их возрастом, в зависимости от примененного метода лечения. Если при комбинированном и хирургическом лечении с увеличением возраста показатели выживаемости ухудшаются при всех локализациях опухолей, то при куративной радиотерапии рака гортани отмечается парадоксальное улучшение выживаемости.
10. Применение модифицированных нами методов консервативного лечения при раке верхнего отдела воздухопищеварительного тракта является альтернативой радикальному хирургическому лечению у операбельных больных и является единственным способом лечения при наличии нерезектабельной опухоли.
11. Создана прогностическая шкала, которую можно использовать в качестве дополнения к разработанным нами протоколам лечения для радиационных онкологов, для определения выбора метода лечения при прочих равнозначных условиях, характеризующих онкологический статус и общее состояние больного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Представить на утверждение в МЗ РА в качестве национального руководства клинические протоколы по радиационной онкологии рака верхних отделов воздухопищеварительных путей, составленные в ходе данного исследования.
- Выбор метода лечения, на основе утвержденных национальных протоколов, должен осуществляться мультидисциплинарной комиссией, после ознакомления пациента с возможностями и осложнениями существующих методов лечения и с учетом пожелания больного. Указанная модель действий позволит увеличить количество больных в I и II стадиях заболевания, получающих более щадящее, консервативное лечение и ограничит искусственный отбор ЛОР-хирургами сохранных, молодых больных.
- Необходимо расширить показания к хирургическому лечению, в качестве основного метода, при локализациях опухолей в верхнем отделе воздухопищеварительного

тракта, особенно, в “верхнем” и “среднем” этажах в различных комбинациях с консервативными методами лечения, в том числе в III и IV стадиях заболевания. Понятно, что при этом возрастет удельный вес применения калечащих операций, приводящих к инвалидизации больного и ухудшению качества его жизни. С целью нивелирования негативных последствий таких операций, необходимо дальнейшее развитие методов пластико-реконструктивной хирургии и широкое внедрение технических средств воспроизводства голоса в Армении.

- Рекомендовать разработанный эскалационный режим фракционирования в качестве метода выбора при проведении куративной радиотерапии рака верхних отделов воздухопищеварительных путей, основываясь на полученных в ходе исследования данных о результативности данного метода.
- Исследовать возможности применения других методов альтернативного фракционирования (например, мультифракционирование) при локализации опухолей в области носоглотки, придаточных пазух носа и ротоглотке.
- Рекомендовать разработанный метод синхронного химиолучевого лечения к рутинному применению при местнораспространенных стадиях рака верхних отделов воздухопищеварительных путей. Расширить спектр применяемых химиопрепаратов с использованием препаратов новых поколений, в том числе таксанов и таргетных средств.
- Независимо от целей и этапа проведения радиотерапии, всем больным, получающим радиотерапию по поводу рака верхнего отдела воздухопищеварительного тракта, назначать предлагаемый комплекс мероприятий для профилактики лучевых повреждений с целью предотвращения вынужденных перерывов и других негативных последствий лучевых повреждений.
- Перед началом курса радиотерапии всем больным в обязательном порядке проводить санацию полости рта, ревизию состояния кожных покровов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Карамян Н. С., Погосян А. А. Сравнение эффективности непрерывного метода облучения с расщепленным методом при лучевой терапии больных раком гортани // III съезд онкологов и радиологов СНГ, Минск, Материалы съезда – 25-28 мая 2004 – Часть II, с. 335

2. Карамян Н. С. Оптимизация радиотерапии при раке гортани с применением эскалационного облучения // Вестник хирургии Армении – 2004 N2 (42) – с. 87-92

3. Карамян Н. С. Акселерационное фракционирование при радиотерапии местнораспространенного рака гортани // Материалы III конгресса онкологов закавказских государств, Ереван, Армения – 22-24 сентября 2004 г – с. 117-118

4. Карамян Н. С. Сравнительная оценка выраженности острых радиомукозитов при радиотерапии рака гортани различными методами фракционирования // Современные аспекты онкологии, Материалы конференции,

посвященной 60-летию Национального Центра Онкологии, Ереван – 2006 – стр. 125-126

5. Karamyan N. S. Concomitant radio-chemotherapy for patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: preliminary results // Second International Medical Congress of Armenia, Yerevan, Abstract Book – 28-30 June, 2007 – pp. 173-174

6. Карамян Н. С., Оганесян А. А. Применение сочетанной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи // Материалы IV конгресса онкологов стран Южного Кавказа, Тбилиси, Грузия – 18-19 октября 2007 – с. 246-247

7. Карамян Н. С. Сочетанная химиолучевая терапия у больных местнораспространенным раком головы и шеи (ПРГШ) // V съезд онкологов и радиологов СНГ, Материалы съезда, Ташкент – 14-16 мая 2008 – с. 158

8. Погосян А. С., Даллакян А. М., Карапетян А. Г., Мириджанян М. И., Асрян К. В., Карамян Н. С., Оганесян Н. М. Сравнительная характеристика хромосомной нестабильности в популяциях человека при облучении и различных заболеваниях // Научно-Медицинский Журнал, Национальный Институт Здравоохранения, Ереван – 2008, N 4 – стр. 45 – 53

9. Karamyan N. S., Galstyan H. M., Karamyan S. K. The dermatoradiotoxicity during radiotherapy // International Conference on Advances in Radiation Oncology, Vienna, Austria, Book of extended synopses – 27 – 29 April 2009 – pp. 115 – 116, IAEA-CN-170/120P

10. Karamyan N. Radiation therapy of head and neck squamous cell carcinoma in low-income countries // The New Armenian Medical Journal – Vol. 3 (2009), N3 – p. 38 – 41

11. Карамян С. К., Карамян Н. С., Погосян А. С., Лазарян А. Н., Сагателян Т. Ш., Мурадян Л. М. Индивидуальная радиочувствительность организма // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, Таджикистан – 1 – 4 октября 2010 г. – No 1425, с. 331

12. Карамян Н. С. Пути повышения эффективности конвенционной радиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Душанбе, Таджикистан – 1 – 4 октября 2010 г. – No 1426, с. 331

13. Карамян Н. С., Карамян С. К., Погосян А. С., Лазарян А. Н., Сагателян Т. Ш., Мурадян Л. М., Керобян М. А. Токсическое действие ионизирующего излучения при облучении больных плоскоклеточным раком головы и шеи // Сборник материалов IX национального научно-медицинского конгресса “Здоровье человека” под девизом “Армения – Россия – медицина без границ. Новые горизонты” (с международным участием), Ереван 2010 – с. 299 – 301

14. Карамян С. К., Погосян П. Б., Карамян Н. С. Результаты лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи в Армении // Сборник материалов IX национального научно-медицинского конгресса “Здоровье человека” под девизом “Армения – Россия – медицина без границ. Новые горизонты” (с международным участием), Ереван 2010 – с. 301 – 303

15. Карамян Н. С. Отдаленные результаты лечения плоскоклеточного рака головы и шеи в Армении // 3-rd International Medical Congress of Armenia “Together to Health”, Yerevan, Abstract book – July 7-9, 2011 – pp. 315 – 316

16. Карамян Н. С. Возможности радиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи в развивающихся странах // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Республика Казахстан, г. Астана, Материалы съезда – 05-07 сентября 2012 – No160, с. 80

17. Карамян С. К., Карамян Н. С., Мурадян Л. М., Погосян А. С., Сагателян Т. Ш., Погосян П. Б., Лазарян А. Н., Погосян А. А. Профилактика мукозитов, необходимое условие проведения радиотерапии // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Республика Казахстан, г. Астана, Материалы съезда – 05-07 сентября 2012 – No851, стр. 403

18. Галстян А. М., Карамян Н. С., Аракелян В. Р., Гулян А. Г. Результаты хирургического лечения больных раком верхнего отдела воздухопищеварительного тракта // Вестник хирургии Армении им. Г. С. Тамазяна – 2013 – том 2(80) – с. 37-50

19. Карамян С. К., Тер-Погосян З. Р., Каралян З. А., Карамян Н. С., Худавердян Н. В., Мурадян Л. М. Исследование иммуномодулирующих свойств новой прописи лекарственных трав, как средства предотвращения и лечения специфических лучевых реакций у больных с опухолевой патологией // Вестник хирургии Армении им. Г. С. Тамазяна – 2013 – том 2(80) – стр. 50-60

20. Карамян С. К., Карамян Н. С., Мурадян Л. М. Радиационная онкология в Армении: вчера, сегодня, завтра // Радиационная Онкология и Ядерная Медицина, Москва – 2014 N 1 – с. 5-9

21. Карамян Н. С. Острые лучевые повреждения в динамике облучения плоскоклеточного рака головы и шеи // Радиационная Онкология и Ядерная Медицина, Москва — 2014 N 1 – с. 37-43

22. Карамян Н. С., Карамян С. К. Результаты лечения рака носоглотки в Армении // Евразийский Онкологический журнал, г. Казань – 2014 N3 (03) – с. 166

23. Карамян С. К., Карамян Н. С., Гишян А. С., Сагателян Т. Ш. Некоторые причины, влияющие на эффективность радиотерапии при раке гортани в Армении // Евразийский Онкологический журнал, г. Казань – 2014 N3 (03) – с. 166-167

24. Карамян Н. С. Частота возврата заболевания больных плоскоклеточным раком головы и шеи // Buletinul Academiei de Stinte a Moldovei Stinte Medicale (Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина) – 2014 Vol 2 (43) – с. 162-166

25. Karamyun N. S. Age and gender features at head and neck tumors // Clinical Oncology, Scientific-Practical Journal, ISSN 2346-7592 – Tbilisi – 2014 Vol.N2 - pp.78-82;

26. Карамян Н. С. Результаты лечения больных плоскоклеточным раком верхнего отдела воздухо-пищеварительного тракта // Онкология и радиология Казахстана – N 3 – 4 (33-34) – 2014 – с. 15-18;

27. Карамян Н. С. Показатели выживаемости больных раком гортани и раком гортаноглотки в Армении после радиотерапии // Онкология и радиология Казахстана – N 3 – 4 (33-34) – 2014 – с. 19-22

СПИСОК ПАТЕНТОВ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

По теме диссертации в разные годы получены 5 патентов на изобретения:

1. Քարամյան Ն., Քարամյան Ս., Սաղաթեյան Թ., Ֆիչիջյան Հ., Ներսիսյան Ա., Մուրադյան Լ. Հակամոկոզիտային բուսաբուժական պատրաստուկ և ուռուցքաբանական հիվանդների մոտ ճառագայթաբուժության հետևանքով առաջացող վերին շնչուղիների և մարսողական ուղու վերին հատվածների

լորձաթաղանթների փոփոխությունների կանխարգելման և/կամ բուժման եղանակ - Գյուտի արտոնագիր N 1693 A2 - 2006 թ.

2. Քարամյան Ս., Քարամյան Ն., Սաղաթեյան Թ., Մինասյանց Ա., Մուրադյան Լ. Հակամաշկաբորբային բուսաբուժական պատրաստուկ և սուր ճառագայթային մաշկաբորբի բուժման և/կամ կանխարգելման եղանակ – Գյուտի արտոնագիր N 1694 A2 - 2006 թ.

3. Քարամյան Ս., Գալստյան Հ., Սաղաթեյան Թ., Քարամյան Ն., Գրիգորյան Ս., Ֆիչիջյան Հ. Լեյկոպոետիկ ակտիվություն ունեցող պատրաստուկ և բազմաքիմիաբուժության և ճառագայթաբուժության հետևանքով առաջացած արյունաբանական փոփոխությունների բուժում – Գյուտի արտոնագիր N 1695 A2 - 2006 թ.

4. Քարամյան Ս., Գալստյան Հ., Սաղաթեյան Թ., Քարամյան Ն. Ռիոուցքաբանական հիվանդների մոտ մետաստազավորման հավանականության կանխորոշում – Գյուտի արտոնագիր N 1748 A2 - 2006

5. Քարամյան Ս., Քարամյան Ն., Սաղաթեյան Թ., Մուրադյան Լ. Հակամոկոզիտային բուսաբուժական պատրաստուկ և ուռուցքաբանական հիվանդների մոտ ճառագայթաբուժության հետևանքով առաջացած մարսողական ուղու վերին հատվածների լորձաթաղանթների փոփոխությունների կանխարգելման և(կամ) բուժման եղանակ, Գյուտի արտոնագիր N 2514A, 2011 թ.

ՕՂԱՍԱՐՄՈՂԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎԵՐԻՆ ՀԱՏՎԱԾՆԵՐԻ ՏԱՓԱԿԲԶՋԱՅԻՆ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ԲԱՐԵԼԱՎՄԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ ՔԱՐԱՍՅԱՆ ՆԵՐՄԵՍ ՄԱՍՎԵԼԻ ԱՍՓՈՓՈՒՄ

Կատարված հետազոտության հիմնական նպատակն է եղել բարձրացնել ռադիոթերապիայի արդյունավետությունը օդամարսողական համակարգի վերին հատվածների տափակբջջային քաղցկեղի (ՕՀՎՏՔ) բուժման ժամանակ՝ կատարելով այն զարգացող երկրների պայմաններում: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են ՕՀՎՏՔ-ով 1235 առաջնային հիվանդներ, որոնք բուժում են ստացել ՀՀ ԱՆ Ռիոուցքաբանության ազգային կենտրոնում 2000 թ.-ից մինչև 2009 թ.-ը:

Ըստ ուռուցքի անատոմիական տեղակայման հիվանդները խմբավորվել են հետևյալ ձևով. առաջին խումբը կազմել են այն հիվանդները, որոնց ուռուցքը տեղակայվել է քիթըմպանում, քթի և հարակից խոռոչներում՝ 220 հիվանդներ (17,81%): Երկրորդ խմբում ընդգրկվել են 245 հիվանդներ (19,84%)՝ բերանի խոռոչի, լեզվի և բերանըմպանի ուռուցքներով: Ամենամեծ խումբը կազմել են կոկորդի և կոկորդըմպանի քաղցկեղով հիվանդները՝ 770 հիվանդներ (62,35%):

Կատարվել է ստացված արդյունքների բազմակողմանի վիճակագրական վերլուծություն՝ կախված տարբեր գործոններից, ներառյալ

ուռուցքի տեղակայումը, հիվանդների տարիքը և սեռը, ռադիոթերապիայի բաժնևորման ռեժիմը, պլանավորված բուժման կուրսից շեղումները, սուր տոքսիկոլոյան դրսևորումները և համակցված քիմիաճառագայթային բուժման եղանակը: Գնահատվել են բուժման ինչպես անմիջական արդյունքները (ուռուցքի անմիջական հետաճի աստիճանը), այնպես էլ հեռավոր արդյունքները՝ հիվանդների ընդհանուր, ոչռեցիդիվային սպասվող և ըստ տարիների ապրելիությունը:

Համաճայն ստացված տվյալների, ռադիոթերապիան հանդիսացել է հետազոտված հիվանդների (որոնց շուրջ 74%-ը գտնվել են հիվանդության III-IV փուլում) ամենահաճախ կիրառվող բուժման մեթոդը: Հետազոտված 1235 հիվանդներից 1007-ը (81,5%) ստացել են ռադիոթերապիա այս կամ այն եղանակով: Հաշվի առնելով ռադիոթերապիայի նման բարձր դերը ՕՀՎՏՔ-ի ժամանակ, այս հետազոտությունը գերազանցապես նվիրված է եղել նշված բուժման եղանակի արդյունավետության բարձրացման ուղիների որոնմանը: Որոշվել են զարգացող երկրների համար երեք ամենախոստումնալից ուղղությունները՝ ռադիոթերապիայի բաժնևորման նոր այլընտրանքային ռեժիմների կիրառումը, ներկայումս կիրառվող համատեղ քիմիաճառագայթային բուժման եղանակների կատարելագործումը և անհրաժեշտ ծավալներով և ժամկետներով ռադիոթերապիայի անցկացումը սահմանափակող սուր ճառագայթային վնասումների կանխարգելման և բուժման նոր մեթոդների մշակումը:

Մեր կողմից մշակված էսկալացիոն բաժնևորման ռեժիմի հիմքում ընկած է ռադիոթերապիայի կուրսի «չափավոր արագացման» մեթոդը, երբ քայլ առ քայլ բարձրացվում է ճառագայթման ամենօրյա դոզան: Ստացված ապրելիության և անմիջական ռեզրեսիայի արդյունքները արտացոլում են էսկալացիոն ռեժիմի անվիճելի և ակնհայտ առավելությունը՝ բաժնևորման ստանդարտ եղանակների նկատմամբ: Էսկալացիոն բաժնևորման այլ առավելություններից են նաև ռադիոթերապիայի կուրսի տևողության կրճատումը, աշխատակազմի ծանրաբեռնվածության բարձրացման և լրացուցիչ ֆինանսական ծախսերի բացակայությունը:

ՕՀՎՏՔ-ի բուժման արդյունավետությունը բարձրացնելու մեկ այլ եղանակ է հանդիսանում քիմիաթերապիայի կիրառումը ռադիոթերապիայի հետ համատեղ, որտեղ քիմիական նյութը հանդես է գալիս որպես ռադիոնոդիֆիկատոր բարձրացնելով ուռուցքային հյուսվածքի զգայությունը իոնիզացիոն ճառագայթման նկատմամբ: Ներկայումս գոյություն ունեն մի շարք դեղամիջոցներ (քիմիապրեպարատներ), որոնք օժտված են նման հատկությամբ: Մեր կողմից առաջարկված համատեղ միաժամանակյա քիմիաճառագայթային բուժման տարբերակում կիրառվել է ամենահայտնի և հասանելի քիմիապրեպարատներից մեկը՝ ցիսպլատինը, որը նշանակվել է հիվանդներին ռադիոթերապիայի կուրսի երկրորդ կեսի ընթացքում շաբաթական մեկ անգամ, նվազեցված չափաբաժիններով: Նշված եղանակով բուժվել են 114 հիվանդներ: Կատարած համեմատական վերլուծությունը ցույց է տվել առաջարկվող մեթոդի

զգալի առավելությունը քիմիաթերապիայի հաջորդական կիրառման եղանակների նկատմամբ: Տվյալ մեթոդի արդյունավետությունը, նրա ցածր տոքսիկության և ինքնարժեքի հետ համատեղ, թույլ է տալիս խորհուրդ տալ այն առօրյա կիրառման համար՝ հիվանդության բարձիթոդի փուլերում:

Ապացուցված է, որ ռադիոթերապիայի և համատեղ քիմիաճառագայթային բուժման ավելի ինտենսիվ ռեժիմների կիրառումը բերում է լոբձաթաղանթների և մաշկածածկույթների նկատմամբ նրանց տոքսիկ ազդեցության հաճախացմանը, ինչի պատճառով հաճախակի ընդհատվում է ռադիոթերապիայի կուրսը, նշանակվում է հարկադրված ընդմիջում, հնարավոր չի լինում շարունակել համատեղ քիմիաթերապիան: Մինչդեռ հայտնի է, որ ռադիոթերապիայի կուրսի երկարացման յուրաքանչյուր մեկ օրը նվազեցնում է բուժման արդյունավետությունը 1 – 1,5%: Ճառագայթային վնասումների կանխարգելման և բուժման նպատակով մեր կողմից մշակվել են բուսական հիմք ունեցող մի շարք պատրաստուկներ: Այս պատրաստուկների կիրառումը ռադիոթերապիայի կուրսի ընթացքում թույլ տվեց կրճատել բուժման հարկադրված ընդմիջումները 10 – 14 օրից մինչև 2 – 3 օր և նվազեցնել պլանավորված ծավալից բուժման շեղումները 28 – 37%-ով: Առաջարկված պատրաստուկներով բուժման կուրսի ինքնարժեքը կազմում է 10-ից 20 Եվրո, ինչը տասնյակ անգամներ ավելի ցածր է շուկայում գոյություն ունեցող ռադիոպաշտպանիչների արժեքից:

Ներկայացվող հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս բուժման արդյունավետության շոշափելի բարձրացում բաժնևորման և համատեղ քիմիաճառագայթային բուժման առաջարկվող եղանակների կիրառման դեպքում, ընդ որում՝ ոչ միայն հիվանդության տեղային տարածված փուլերում, այլ նաև վաղ շրջաններում: Դրան նաև նպաստում է սուր ճառագայթային վնասումների կանխարգելման և բուժման միջոցների մշակված համալիրի կիրառումը ճառագայթային և քիմիաճառագայթային բուժման ընթացքում:

**WAYS OF TREATMENT RESULTS IMPROVEMENT
FOR UPPER AIR-DIGESTIVE TRACTS SQUAMOUS CELL CARCINOMA
NERSES S. KARAMYAN
SUMMARY**

According to figures published by the International Centre for Research Cancer (IARC), the incidence of malignant tumors in the world by 2015 will reach 15 million cases per year, and by 2030 will exceed 21 million, two-thirds of them will be registered in developing countries. At the same time, thanks to the success of modern medicine, about half of these patients can be radically cured.

The squamous cell carcinoma of the upper air-digestive tracts (CUADT) meets in 5 - 6% of the total number of all malignant diseases. The incidence is about 560,000 new cases worldwide and mortality rates by a total of 355 000 patients per year. Incidence of CUADT and its growth rate in the world over the past two decades were relatively stabilized, but the clear distinction has been found between developed countries and developing countries, where the incidence is much higher.

Treatment of patients with CUADT is a serious problem, often requiring the use of all the arsenal of medical tools available. Unfortunately, more than 50% of patients at diagnosis are at an advanced stage of the disease, which obviously reduces the effectiveness of the treatment. Moreover, in most cases, the use of surgical technique in required volumes leads to the permanent disability of patient, dramatically reducing the quality of his life. In addition, the radical surgery is technically impossible often due to local spread of process, tumor invasion into surrounding critical organs and structures. Under these conditions, the role of conservative methods of treatment of this pathology, particularly of radiotherapy is significantly increasing.

The frequency of radiation therapy (RT) as a primary treatment of CUADT in developed countries is 70 - 90% (depending on the location of the tumor), which confirms the importance of the RT and the lack of an effective alternative to this method of treatment.

Carried out in recent years studies have shown a significant improvement in the results of treatment with radiotherapy combined with chemotherapy administered simultaneously, using locally-spatial cooperation of independent agents for modifying and potentiating effects of ionizing radiation. This combination has resulted in a reduction of the doses of radiation and chemotherapy, with improved outcomes, not inferior to surgery, but with a high level of organs and functions conservation authority, even in advanced stages of the disease.

The main purpose of the study is to improve the efficiency of RT in patients with CUADT in the context of developing countries. The study is based on the results of treatment of 1,235 patients treated for CUADT in the National Center of Oncology (NCO), MoH RA from 2000 to 2009.

Patients were grouped into three main groups, based on the belonging to the same anatomic area and the "floor" of tumor localization. In the first group were recruited 220 (17.81%) patients with tumors localized in the nasopharynx, nasal cavity and paranasal sinuses (the group of "upper floor" patients). The second group consisted of 245 (19.84%) patients with cancer of oral mucosa, tongue and oropharynx (the group of "middle floor" patients). The biggest number of patients was in the third group of 770 (62.35%) patients with localization of tumor in the larynx and hypopharynx (the group of "lower floor" patients).

A versatile statistical analysis of the results of applied treatments was performed, depending on various factors, such as tumor location, age and sex of the patients, the mode of fractionation, the deviation from the planned course of treatment and the severity of acute toxic effects, combined chemoradiotherapy regimen, etc. The direct results of treatment (tumor response) and expected survival rates of patients (overall and disease-free survival) were evaluated.

According to our data, the RT was the most commonly used form of treatment of patients studied, of which about 74% were in stage III-IV disease. The RT was appointed as the sole treatment or as a component of a combined treatment in 1007 (81.5%) patients. Taking into account such high importance of RT in the treatment of CUADT, this study was mainly focused on finding ways to improve its results in developing countries. Three most promising directions were determined: the use of new altered regimen of fractionation, modification of existing methods of concomitant chemoradiation and the development of new methods of prevention and treatment of acute radiation injuries, restricting implementation of RT.

The developed by us escalation mode of fractionation is based on a moderate acceleration of RT course with permanent step-daily dose escalation from 1,8 to 2,5 Gy. Our results on tumor response rates and overall/disease-free survival show unquestionable and demonstrated prevalence of escalation regimen over conventional methods. Other advantages of escalation regimen are shortening the duration of the course of RT, no increase in the load on the staff and the need for additional financial costs.

Another way to increase the efficiency of the treatment of CUADT is a synchronous application of chemotherapy with RT, where the chemotherapy drug is acting as a radiomodifier sensitizing tumor tissue to ionizing radiation. To date, there are a number of drugs that have this ability. In a modified by us and tested on 114 patients method of concomitant chemo-radiotherapy was used one of the most well-known and available chemotherapy drugs - cisplatin, which was administered as monochemotherapy agent on the second half of the RT course weekly in reduced doses. Our comparison shows a significant superiority of the proposed method over consistent ways of chemotherapy application. The effectiveness of this technique in conjunction with a relatively low toxicity and cost-effectiveness allows us to recommend its routine use in advanced stages of the disease.

It is proved that the intensification of the irradiation and concomitant chemo-radiotherapy increases the frequency of the toxic effects of these methods on the mucous membranes and skin, which can lead to interruption of RT with a forced break, the impossibility to achieve planned total dose and concomitant chemo-radiotherapy application. All of these factors lead to a decrease in the effectiveness of RT. Therefore, we have for more than 15 years developing medical complexes (which are based on medicinal plants) for the prevention and treatment of radiation damage. The developed mixture of herbs was effective in mucositis Grade II-III, reducing the duration of the forced break if RT from 10-14 to 2-3 days. Using this mixture possible to reduce the number of deviations from the planned course of RT to 28 - 37%, depending on the "floor" localization. The prime cost of the proposed complexes for the entire course of RT from 10 to 20 Euros, which is more than an order of magnitude lower than the price of existing and recommended Radioprotectors.

The results obtained in this study show a significant increase in the effectiveness of treatment with the application of the proposed regimen of fractionation and combined chemo-radiotherapy not only for locally advanced, but also in the early stages of CUADT. The implementation of more intensive modes of conservative treatment should be supported by the use of developed set of prevention and treatment of acute radiation injuries to avoid the increase of treatment toxicity.