

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-2-56-65>

# Результаты применения реваскуляризированных лоскутов у пациентов с раком полости рта после неоадьювантной химиотерапии

Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1,2</sup>, Н.А. Шарафутдинова<sup>1</sup>, М.М. Замилов<sup>1</sup>, Р.Т. Аюпов<sup>1</sup>, А.Ф. Насретдинов<sup>1</sup>, А.О. Гузь<sup>3</sup>, Д.М. Фаткуллин<sup>1</sup>, А.Н. Рудык<sup>4-6</sup>

<sup>1</sup>ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

<sup>3</sup>ГАОУ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

<sup>4</sup>ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

<sup>5</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36;

<sup>6</sup>Научно-исследовательская лаборатория «Биомаркер», Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18, корп. 1

**Контакты:** Шамиль Исмагилович Мусин [Musin\\_shamil@mail.ru](mailto:Musin_shamil@mail.ru)

**Введение.** Рак слизистой оболочки полости рта в России ежегодно диагностируют более чем у 9500 пациентов. В 65–70 % случаев заболевание выявляют на III–IV стадиях. Несмотря на использование комбинированного лечения, прогноз у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта III и IVA стадий остается неблагоприятным. Неоадьювантная химиотерапия в составе полимодальной терапии рассматривается как стратегия, позволяющая снизить риск отдаленного метастазирования, уменьшить объем опухоли и повлиять на статус хирургических краев резекции.

**Цель исследования** – оценить результаты применения реваскуляризированных лоскутов у пациентов с резектабельным раком слизистой оболочки полости рта III и IVA стадий, получивших неоадьювантную химиотерапию.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 41 пациента, прооперированного в 2020–2023 гг. в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Уфа). Всем больным выполнена резекция в объеме R0 с последующим устранением дефекта реваскуляризованными лоскутами. Сравнились 2 группы: первичные пациенты ( $n = 31$ ) и пациенты, получившие неоадьювантную химиотерапию по схеме DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) ( $n = 10$ ).

**Результаты.** Общая частота развития осложнений в группах первичных пациентов и больных, получивших неоадьювантную химиотерапию по схеме DCF, составила 16,1 и 20 % соответственно ( $p = 0,398$ ), однако частота потери лоскута оказалась статистически значимо выше у больных, которым проведена неоадьювантная химиотерапия: 40 % против 9,7 % ( $p = 0,047$ ). Частота возникновения рецидивов в группе неоадьювантной химиотерапии составила 10 %, в группе без нее – 38,7 % ( $p = 0,129$ ).

**Заключение.** Неоадьювантная химиотерапия может ассоциироваться с повышенным риском развития микрососудистых осложнений и потерей лоскута, однако она способствует снижению частоты развития рецидивов, что требует дальнейшего поиска оптимальной стратегии лечения пациентов с раком слизистой оболочки полости рта.

**Ключевые слова:** рак слизистой оболочки полости рта, индукционная химиотерапия, реваскуляризированный лоскут, микрохирургическая реконструкция

**Для цитирования:** Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. и др. Результаты применения реваскуляризированных лоскутов у пациентов с раком полости рта после неоадьювантной химиотерапии. Опухоли головы и шеи 2025;15(2):56–65.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-2-56-65>

## Results of using revascularized flaps in patients with oral cancer after neoadjuvant chemotherapy

Sh.I. Musin<sup>1</sup>, K.V. Menshikov<sup>1,2</sup>, A.V. Sultanbaev<sup>1,2</sup>, N.A. Sharafutdinov<sup>1</sup>, M.M. Zamilov<sup>1</sup>, R.T. Ayupov<sup>1</sup>, A.F. Nasretdinov<sup>1</sup>, A.O. Guz<sup>3</sup>, D.M. Fatkullin<sup>1</sup>, A.N. Rudyk<sup>4-6</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

<sup>3</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blukher St., Chelyabinsk 454087, Russia;

<sup>4</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of Republic of Tatarstan named after Prof. M. Z. Sigal; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan 420029; Russia;

<sup>5</sup>Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 36 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;

<sup>6</sup>Scientific Research Laboratory “Biomarker”, Institute of Fundamental Medicine and Biology of the Kazan (Volga Region) Federal University; Bld. 1, 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia

**Contacts:** Shamil Ismagilovich Musin [Musin\\_shamil@mail.ru](mailto:Musin_shamil@mail.ru)

**Introduction.** In Russia, cancer of the oral mucosa is diagnosed in more than 9500 patients every year. In 65–70 % of cases, the disease is diagnosed at stages III–IV. Despite the use of combination treatment, prognosis in patients with stage III and IVA oral mucosa cancer remains unfavorable. Neoadjuvant chemotherapy is considered a strategy to decrease the risk of distant metastasis, decrease tumor volume, and affect the status of surgical resection margins.

**Aim.** To evaluate the results of using revascularized flaps in patients with resectable stage III and IVA cancer of the oral mucosa who received neoadjuvant chemotherapy.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of data of 41 patients who underwent surgery in 2020–2023 at the Republican Clinical Oncological Dispensary (Ufa) was performed. All patients underwent R0 resection with subsequent defect reconstruction using revascularized flaps. Two groups were compared: primary patients ( $n = 31$ ) and patients who received neoadjuvant therapy per the DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) ( $n = 10$ ) scheme.

**Results.** Overall rate of complications in the groups of primary patients and patients receiving neoadjuvant therapy per the DCF scheme was 16.1 and 20 %, respectively ( $p = 0.398$ ), however the rate of flap loss was significantly higher in patients who underwent neoadjuvant chemotherapy: 40 % versus 9.7 % ( $p = 0.047$ ). Recurrence rate in the neoadjuvant chemotherapy group was 10 %, in the group without neoadjuvant therapy it was 38.7 % ( $p = 0.129$ ).

**Conclusion.** Neoadjuvant chemotherapy can be associated with higher risk of microvascular complications and flap loss but it decreases the recurrence rate. Therefore, further search for the optimal treatment strategy for patients with cancer of the oral mucosa is necessary.

**Keywords:** oral mucosal cancer, induction chemotherapy, revascularized flap, microsurgical reconstruction

**For citation:** Musin Sh.I., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V. et al. Results of using revascularized flaps in patients with oral cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(2):56–65. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-2-56-65>

## Введение

За последние два десятилетия структура распределения рака полости рта по стадиям как в России, так и в мире, остается неизменной. Несмотря на усилия, направленные на раннюю диагностику данной патологии, большинство пациентов продолжают обращаться за медицинской помощью с заболеванием III–IV стадии [1]. Стандартом лечения местно-распространенного резектабельного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта остается хирургическое вмешательство в сочетании с последующей адъювантной лучевой или химиолучевой терапией [2, 3]. Однако даже при проведении радикальной резекции с реконструкцией и использованием современных методов адъювантного лечения 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных с данной патологией III–IV стадии составляет 50–60 % [4].

Согласно данным литературы внедрение комплексного подхода позволило улучшить отдаленные результаты лечения. Так, в период с 1982–1986 по 2002–2006 гг. 5-летняя выживаемость возросла с 52,7 до 65,9 % ( $p < 0,0001$ ) [5]. Однако эскалация лечения путем

добавления неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) до хирургического этапа не привела к значительному повышению ОВ. В масштабном метаанализе MACH-NC, включавшем 93 исследования и более 17 000 пациентов, НАХТ не показала значимого преимущества в ОВ, но позволила снизить частоту отдаленного метастазирования на 27 % (отношение рисков (ОР) 0,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,61–0,88;  $p = 0,001$ ) [6]. Аналогичные данные получены в ходе исследований DeCIDE и GORTEC 2007–02: у больных с высоким риском развития рецидива (стадии N2b, N2c, N3) НАХТ улучшила показатели безметастатической выживаемости [7, 8]. Результаты обновленного метаанализа MACH-NC, включавшего 107 рандомизированных исследований, подтвердили снижение риска возникновения отдаленного метастазирования на 23 % при использовании НАХТ (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,66–0,88;  $p = 0,0002$ ) [9]. Эти данные подчеркивают потенциальную возможность такой стратегии снизить риск системного прогрессирования заболевания.

Единственным рандомизированным исследованием, в котором НАХТ обеспечила статистически значимое

улучшение ОВ, стала работа M.G. Ghi и соавт. [10]. В группе НАХТ зафиксированы более высокие показатели ОВ (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,56–0,97;  $p = 0,031$ ), полной ремиссии ( $p = 0,0028$ ), безрецидивной выживаемости (БРВ) ( $p = 0,013$ ) и локорегионарного контроля ( $p = 0,036$ ), чем в группе без нее [10]. В рандомизированном исследовании L.P. Zhong и соавт. проведение НАХТ не привело к увеличению ОВ по сравнению со стандартной схемой (операция + лучевая терапия). Однако у пациентов с благоприятным патоморфологическим ответом ( $\leq 10$  % жизнеспособных опухолевых клеток) наблюдались лучшие показатели ОВ и БРВ [11, 12]. Аналогичные результаты представлены в исследовании P. Bossi и соавт.: у больных с полным патоморфологическим ответом после НАХТ 10-летняя выживаемость составила 76,2 %, у больных без него – 41,3 % ( $p = 0,0004$ ), несмотря на отсутствие статистически значимых различий в ОВ в целом [13]. Эти данные указывают на то, что положительный ответ на НАХТ может быть маркером благоприятного прогноза и улучшения результатов лечения.

Радикальные операции на органах полости рта, особенно при раке Т3 и Т4а стадий, связаны с высоким риском развития функциональных нарушений и ухудшением качества жизни пациентов [14–16]. В таких случаях хирургическое вмешательство требует обширных резекций с обязательным реконструктивным этапом. Наиболее эффективным методом восстановления анатомии и функции остается применение лоскутов на сосудистой ножке, в том числе реваскуляризированных трансплантатов.

**Цель исследования** – оценить результаты применения реваскуляризированных лоскутов у пациентов с резектабельным плоскоклеточным раком полости рта III–IVA стадии после проведения НАХТ.

### Материалы и методы

В ретроспективное исследование включен 41 первичный пациент с резектабельным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, получавший лечение в отделении опухолей головы и шеи Республиканского клинического онкологического диспансера (г. Уфа) в период с 2019 по 2023 г. Всем больным на дооперационном этапе проведено рутинное обследование, включающее ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, компьютерную томографию и/или магнитно-резонансную томографию лицевого скелета и шеи, а также морфологическую верификацию диагноза.

Пациенты были распределены на 2 группы. В исследовательскую группу вошли больные, получавшие перед оперативным лечением 2 курса индукционной ХТ по схеме DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил). Контрольную группу составили пациенты, которым проводилось только хирургическое вмешательство, без предшествующей ХТ. После операции все больные

в срок от 4 до 7 нед получали адъювантную лучевую терапию. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения StatTech v.4.1.5 (ООО «Статтех», Россия). Для количественных переменных нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае соответствия нормальному распределению данные описывались как среднее значение с указанием стандартного отклонения и 95 % ДИ. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение количественных показателей между двумя независимыми группами при нормальном распределении и равенстве дисперсий проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента. Для анализа различий между группами по категориальным признакам применяли точный критерий Фишера (в случае ожидаемых частот  $< 10$ ) и  $\chi^2$ -критерий (при анализе многопольных таблиц сопряженности). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Статистически значимых различий между группами по приведенным в табл. 1 показателям выявлено не было.

### Результаты

В исследование вошли 21 (51,2 %) мужчина и 20 (48,8 %) женщины. Средний возраст пациентов составил  $56 \pm 12$  лет (95 % ДИ 52–60), медиана периода наблюдения – 15 мес (межквартильный размах – 10–21). Чаще всего первичная опухоль локализовалась на языке: в группе НАХТ – в 70 % (7/10) случаев, в группе хирургического лечения – в 45,2 % (14/31). В группе первичных пациентов в основном использовали лучевой кожно-фасциальный реваскуляризированный лоскут предплечья (51,6 % (16/31) случаев). В группе НАХТ чаще всего применяли 2 типа лоскутов: лучевой лоскут (50 % (5/10) случаев) и переднебоковой лоскут бедра (50 % (5/10) случаев). В группе НАХТ у 80 % (8/10) пациентов зарегистрирован объективный ответ в виде частичного регресса опухоли, у 20 % (2/10) – стабилизация заболевания. Также у больных, получивших НАХТ, оценен лечебный патоморфоз опухоли по классификации Лавниковой: I степень лечебного патоморфоза отмечена в 10 % (1/10) случаев, II степень – в 20 % (2/10), III степень – в 40 % (4/10), IV степень – в 30 % (3/10). Нежелательные явления, возникшие после операции, разделены на 2 основные группы: осложнения, связанные с лоскутом, и общие хирургические осложнения (табл. 2). Частота общих осложнений в обеих группах была сопоставимой. Однако у пациентов, получавших НАХТ, частота потери лоскута составила 40 % (4/10), что было статистически значимо выше аналогичного показателя в группе первичных пациентов (9,7 % (3/31)) ( $p = 0,047$ ).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group	Группа неoadъювантной химиотерапии Neoadjuvant chemotherapy group	<i>p</i>
Возраст, среднее значение (стандартное отклонение), лет Age, mean (standard deviation), years	58 (12)	52 (13)	0,178
Пол, <i>n</i> (%): Sex, <i>n</i> (%): женский female мужской male	14 (45,2) 17 (54,8)	7 (70,0) 3 (30,0)	0,277
Стадия cT, <i>n</i> (%): cT stage, <i>n</i> (%): T3 T4a	12 (38,7) 19 (61,3)	4 (40,0) 6 (60,0)	1,000
Стадия cN, <i>n</i> (%): cN stage, <i>n</i> (%): N0 N1 N2b N2c	21 (67,7) 8 (25,8) 1 (3,2) 1 (3,2)	2 (20,0) 6 (60,0) 1 (10,0) 1 (10,0)	0,069
Локализация очага, <i>n</i> (%): Lesion location, <i>n</i> (%): язык tongue дно полости рта oral floor щека cheek челюсть jaw	14 (45,2) 7 (22,6) 6 (19,4) 4 (12,9)	7 (70,0) 3 (30,0) 0 (0) 0 (0)	0,230
Используемый лоскут, <i>n</i> (%): Flap, <i>n</i> (%): FAF ALT малоберцовый fibular	16 (51,6) 12 (38,7) 3 (9,7)	5 (50,0) 5 (50,0) 0 (0)	0,548
Операция на первичном очаге, <i>n</i> (%): Surgery on the primary lesion, <i>n</i> (%): резекция языка tongue resection резекция дна полости рта oral floor resection резекция щеки cheek resection резекция челюсти jaw resection	16 (51,6) 7 (22,6) 4 (12,9) 4 (12,9)	9 (90,0) 1 (10,0) 0 (0) 0 (0)	0,170

**Примечание.** FAF – лучевой кожно-фасциальный лоскут; ALT – переднебоковой кожно-фасциальный лоскут бедра.  
Note. FAF – forearm flap; ALT – anterolateral thigh flap.

Также проведен анализ БРВ и ОВ в исследуемых группах (рис. 1, 2).

Результаты анализа показали, что медиана БРВ в группе первичных пациентов составила 30 мес от начала наблюдения (95 % ДИ: 9 – ∞), в группе НАХТ не была достигнута. У первичных пациентов 75-й процентиль срока БРВ составил 9 мес от начала наблю-

дения (95 % ДИ 6–18), 75-й процентиль срока дожития в группе НАХТ не был достигнут. Различия БРВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ( $p = 0,175$ ).

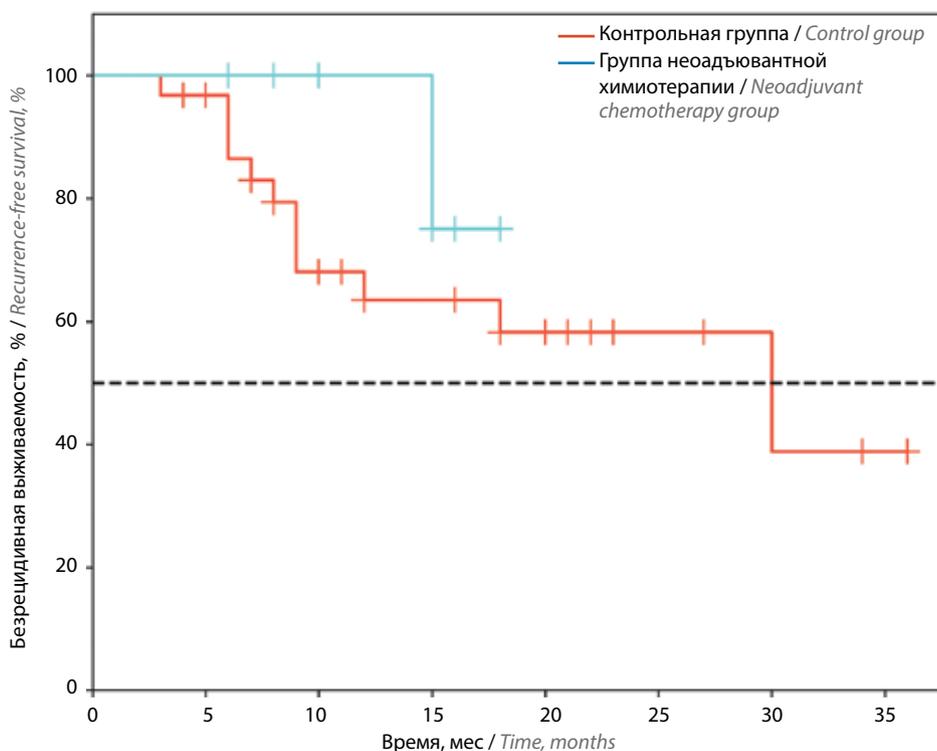
Результаты анализа показали, что медиана ОВ в обеих группах не была достигнута. В группе первичных пациентов 75-й процентиль ОВ составил 13 мес

Таблица 2. Частота развития осложнений после операции и их характеристика

Table 2. Rate of complications after surgery and their characteristics

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group	Группа неoadъювантной химиотерапии Neoadjuvant chemotherapy group	<i>p</i>
Осложнения лоскута, <i>n</i> (%): Flap complications, <i>n</i> (%):			
нет none	25 (80,6)	6 (50,0)	0,271
артериальный тромбоз arterial thrombosis	1 (3,2)	2 (20,0)	
венозный тромбоз лоскута venous thrombosis of the flap	4 (12,9)	2 (20,0)	
частичный некроз лоскута partial necrosis of the flap	1 (3,2)	0 (0)	
Общие осложнения, <i>n</i> (%): General complications, <i>n</i> (%):			
нет none	26 (83,9)	7 (70,0)	0,398
кровотечение из раны bleeding from the wound	3 (9,7)	3 (30,0)	
желудочное кровотечение upper gastrointestinal bleeding	1 (3,2)	0 (0)	
дыхательная недостаточность respiratory failure	1 (3,2)	0 (0)	
Потеря лоскута, <i>n</i> (%): Flap loss, <i>n</i> (%):			
нет no	28 (90,3)	6 (60,0)	0,047*
да yes	3 (9,7)	4 (40,0)	
Рецидив, <i>n</i> (%): Recurrence, <i>n</i> (%):			
нет no	19 (61,3)	9 (90,0)	0,129
да yes	12 (38,7)	1 (10,0)	
Отдаленные метастазы, <i>n</i> (%): Distant metastases, <i>n</i> (%):			
нет no	26 (83,9)	10 (100)	0,310
да yes	5 (16,1)	0 (0)	
Объективный ответ, <i>n</i> (%): Objective response, <i>n</i> (%):			
стабилизация заболевания stable disease	—	2 (20,0)	—
частичный ответ partial response		8 (80,0)	
Патоморфологический ответ, степень лечебного патоморфоза по Лавниковой, <i>n</i> (%): Pathomorphological response, therapeutic pathomorphosis grade per Lavnikova, <i>n</i> (%):			
I	—	1 (10,0)	—
II		2 (20,0)	
III		4 (40,0)	
IV		3 (30,0)	

\*Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).\*Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).



Число наблюдений / Number of observations	31	28	16	13	9	4	2	1
Цензурировано / Censored	0	2	6	8	11	16	17	18
Число событий / Number of events	0	1	9	10	11	11	12	12
	10	10	4	2	0	0	0	0
	0	0	6	7	9	9	9	9
	0	0	0	1	1	1	1	1

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в группах первичных пациентов и неoadьювантной химиотерапии

Fig. 1. Recurrence-free survival in the primary patient group and neoadjuvant chemotherapy group

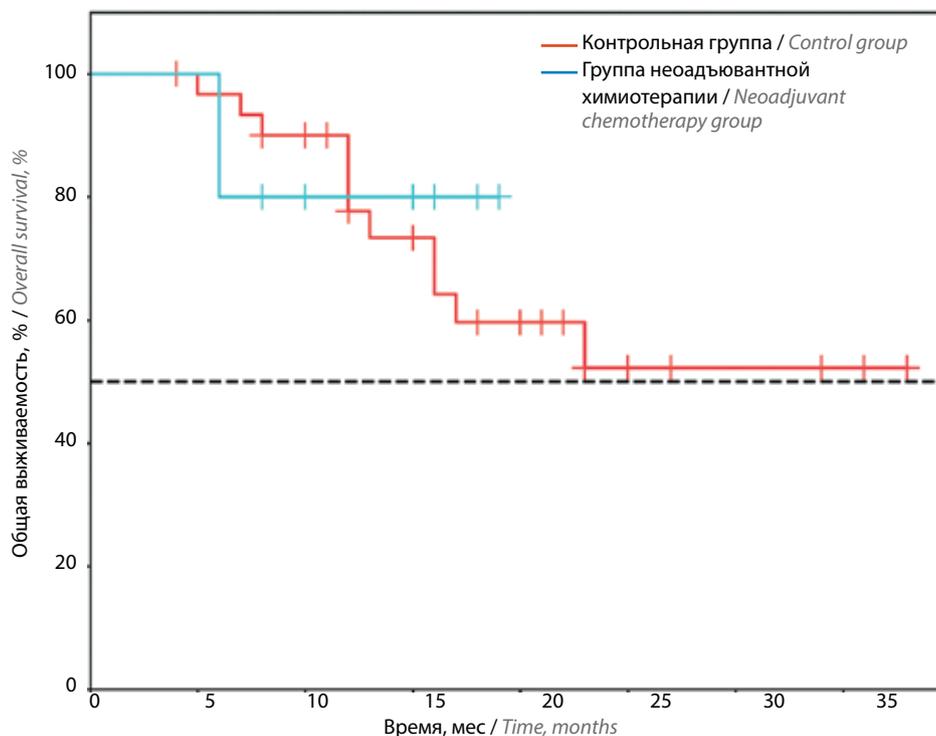
от начала наблюдения (95 % ДИ 8–23), в группе НАХТ не был достигнут. Различия ОВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ( $p = 0,826$ ).

### Обсуждение

Неoadьювантная химиотерапия рассматривается как потенциальный подход к снижению стадии местнораспространенных опухолей, увеличению частоты органосохраняющих операций и уменьшению риска развития локорегионального и/или отдаленного рецидива. Предполагается, что до начала хирургического вмешательства и/или лучевой терапии химиопрепараты могут эффективнее достигать первичной, хорошо васкуляризированной опухоли, что способствует усилению терапевтического эффекта. Однако клиническая значимость НАХТ при плоскоклеточном раке головы и шеи остается предметом дискуссий. Согласно обновленному метаанализу MACH-NC (2021), включавшему 107 рандомизированных исследований ( $n = 19\,805$ ), эффективность НАХТ оценивалась в 45 исследованиях

( $n = 7054$ ), при этом значимое увеличение ОВ достигнуто не было (ОР 0,96; 95 % ДИ 0,90–1,01;  $p = 0,14$ ), что свидетельствует об отсутствии статистически значимого улучшения показателей ОВ. Похожие результаты получены и в отношении БРВ (ОР = 0,96; ДИ 0,90–1,02;  $p = 0,14$ ) с абсолютным приростом всего на 1,4 % в срок 5 лет. Влияния НАХТ на 120-дневную смертность не отмечено (ОР 1,07; ДИ 0,89–1,28;  $p = 0,47$ ). Ни возраст, ни пол, ни стадия заболевания, ни локализация опухоли не оказали значимого воздействия на результаты. Тем не менее данные, полученные в ходе подгруппового анализа, продемонстрировали, что при ухудшении общего состояния пациента эффективность НАХТ по показателям ОВ снижается ( $p = 0,03$ ) [9].

Следует отметить, что в большинстве исследований MACH-NC участвовали пациенты с нерезектабельным плоскоклеточным раком головы и шеи, и/или хирургический этап лечения не предусматривался. При этом доля больных со злокачественным новообразованием полости рта в этих работах не превышала 15–30 % [7–10, 12, 17, 18]. Только в рандомизированное



Число наблюдений / Number of observations	31	29	24	16	11	4	3	2
	10	10	4	3	0	0	0	0
Цензурировано / Censored	0	1	4	8	10	16	17	18
	0	0	4	5	8	8	8	8
Число событий / Number of events	0	1	3	7	10	11	11	11
	0	0	2	2	2	2	2	2

Рис. 3. Общая выживаемость в группах первичных пациентов и неoadъювантной химиотерапии

Fig. 3. Overall survival in the primary patient group and neoadjuvant chemotherapy group

исследование L. P. Zhong и соавт. были включены пациенты, которым хирургическое лечение проводили после НАХТ. В более раннем метаанализе MACH-NC, направленном на оценку результатов оперативного лечения больных (39 исследований,  $n = 5000$ ), отмечено улучшение показателей ОВ при применении химиотерапии (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,85–0,99;  $p = 0,02$ ) с абсолютным приростом выживаемости на 4,4 % за 5 лет. Наиболее выраженный эффект хирургического вмешательства наблюдался при сопутствующей химиолучевой терапии (ОР 0,79), тогда как различия в результатах индукционной и адъювантной терапии не были статистически значимы [19]. В ходе метаанализа J. Ma и соавт. ( $n = 2099$ , 14 исследований), охватывающего данные до 2011 г., также не выявлено различий в ОВ и БРВ, однако зарегистрировано статистически значимое снижение частоты появления отдаленных метастазов в группе НАХТ (на 8 %) ( $p = 0,02$ ). При этом летальность, связанная с НАХТ, составила от 0 до 5 % [20].

Согласно данным Тайваньского национального регистра ( $n = 29891$ ) НАХТ не улучшила показатели

выживаемости в общей популяции, но у больных с опухолями cT2–3N1 значимо чаще снижалась стадия заболевания (до pT0–1) ( $p < 0,05$ ), что, по мнению авторов, может свидетельствовать о пользе НАХТ при чувствительности опухоли к такому лечению [21]. Согласно результатам исследования L. Licita и соавт., в которое вошли 195 пациентов, при применении НАХТ по схеме PF (3 курса) у больных с резектабельным раком полости рта отмечено снижение частоты резекций нижней челюсти с 52 до 31 %. Однако различий в 5-летней ОВ и БРВ между группами выявлено не было [22]. В исследовании III фазы L. P. Zhong и соавт. ( $n = 256$ , T3 – T4a) применяли 2 курса НАХТ по схеме TPF. Несмотря на отсутствие различий в выживаемости, у пациентов с хорошим патологическим ответом (<10 % жизнеспособных опухолевых клеток) наблюдались лучшие результаты. Авторы предложили рассматривать степень патоморфоза как прогностический маркер [12]. Таким образом, несмотря на отсутствие убедительных доказательств преимущества применения НАХТ в общей популяции пациентов, показатель

патоморфологического ответа может служить предиктором исхода и суррогатной конечной точкой для выбора пациентов, у которых НАХТ улучшит показатели БРВ и ОВ.

Особого внимания заслуживает вопрос о влиянии НАХТ на результаты реконструктивных операций. Использование ревааскуляризованных лоскутов остается «золотым стандартом» замещения дефектов при обширных резекциях у пациентов с раком полости рта, особенно в условиях мультимодального лечения. Тем не менее системное воздействие химиотерапии — угнетение репаративных процессов, эндотелиальная дисфункция, увеличение вероятности тромбообразования и снижение локальной перфузии — теоретически может ухудшить выживаемость лоскута. В нашем исследовании частота потери лоскута в группе НАХТ составила 40 %, в контрольной группе — 9,7 % ( $p = 0,047$ ). Эти данные согласуются с результатами работ, в ходе которых выявлены ухудшение микроциркуляции и увеличение риска развития сосудистых осложнений после химиотерапии. Однако прямые исследования на когортах с НАХТ при плоскоклеточном раке головы и шеи единичны и включают небольшое число пациентов. К ним относится работа K. L. Kiong и соавт., проведенная в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона (MD Anderson Cancer Center, США). Авторы не выявили увеличения частоты возникновения послеоперационных осложнений после НАХТ. Более того, в ходе многофакторного анализа отмечено снижение риска развития общих осложнений в группе НАХТ (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,30–0,83). Авторы объясняют полученные результаты несопоставимостью групп, так как в группе НАХТ пациенты были моложе и имели лучший соматический статус [23]. В противоположность этому С. Н. Kuan и соавт. в ходе анализа результатов реконструкции после внутриартериальной химиотерапии выявили увеличение частоты развития артериальных тромбозов (ОР 4,98;  $p = 0,021$ ), осложнений раны (ОР 3,30;  $p = 0,02$ ) и повторных операций (ОР 3,73;  $p = 0,035$ ). Данные морфологического анализа сосудов продемонстрировали увеличение толщины комплекса интима/медиа у пациентов, получавших НАХТ ( $0,45 \pm 0,06$  против  $0,23 \pm 0,03$ ;  $p = 0,02$ ) [24].

Некоторую аналогию можно провести со стратегией онкопластических операций при раке молочной железы, где также активно применяется НАХТ. По данным метаанализа A. Sabitovic и соавт., включавшего 51 731 пациента, проведение НАХТ не привело к увеличению частоты развития серьезных или незначительных осложнений после онкопластических вмешательств при этой патологии [25]. В обзоре J. Varghese и соавт., в ходе которого проанализированы данные 3249 больных, отмечено умеренное, но незначительное увеличение потери лоскута после НАХТ по сравнению

с контрольной группой (ОР 1,23; 95 % ДИ 0,70–2,18;  $p = 0,47$ ;  $I^2 = 0$  %). Даже при сохранности сосудов ухудшение трофики тканей после химиотерапии приводит к частичному некрозу лоскута, особенно при наличии сопутствующих факторов риска (курения, ожирения, диабета) [26].

Наше исследование имеет ряд ограничений. Его ретроспективный характер не позволяет точно определить причинно-следственные связи исходных данных и полученных результатов. Небольшая выборка и отсутствие предварительной маркировки краев опухоли затрудняют объективную оценку степени лечебного патоморфоза и статуса краев резекции. Необходимо отметить, что в нашем исследовании группы по возрасту пациентов были сбалансированы, клинически значимой сопутствующей патологии у больных не отмечено. Этим, вероятно, можно объяснить причины высокой частоты потери лоскута. В исследовании K. L. Kiong пациенты группы НАХТ были моложе и менее коморбидны, что, скорее всего, позволило получить сопоставимые результаты по этому показателю в группах НАХТ и без нее [23].

Перспективным направлением представляется проведение рандомизированных исследований с четкими критериями включения, верификацией границ опухоли и последующей оценкой прогностических маркеров. В настоящее время ведутся активные поиски биомаркеров, способных предсказать чувствительность опухоли к НАХТ [27–30], а применение иммунохимиотерапии в неоадьювантном режиме демонстрирует обнадеживающие результаты [31–33].

### Заключение

Неоадьювантная химиотерапия при плоскоклеточном раке полости рта представляет собой перспективную лечебную стратегию, имеющую как потенциальные преимущества, так и ряд ограничений. Одним из ключевых направлений дальнейших исследований является определение пациентов, которые действительно получают клинически значимые результаты от применения НАХТ. Это позволит персонализировать лечение и повысить его эффективность при одновременном снижении его токсичности и риска развития осложнений.

Результаты исследования демонстрируют увеличение частоты возникновения осложнений, связанных с использованием ревааскуляризованных лоскутов, в группе пациентов, получавших НАХТ, что подчеркивает необходимость тщательной оценки рисков при выборе этого подхода. На данном этапе внедрение НАХТ в широкую клиническую практику требует дальнейшей верификации, в том числе с использованием предиктивных маркеров чувствительности к терапии, а также более глубокого анализа патоморфологических ответов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 236 с. The state of oncological care for the Russian population in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 236 p. (In Russ.).
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Version 2.2025 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
3. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации. 2024. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/164\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/164_2) Malignant neoplasms of the oral cavity. Clinical recommendations. 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/164\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/164_2)
4. Zanoni D.K., Montero P.H., Migliacci J.C. et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2011). *Cancer* 2016;122(14):2314–22. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.02.001
5. Pulte D., Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20<sup>th</sup> and early 21<sup>st</sup> century: a period analysis. *Oncologist* 2010;15(9):994–1001. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0289
6. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014
7. Cohen E.E.W., Karrison T.G., Kocherginsky M. et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2735–43. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6309
8. Haddad R., O'Neill A., Rabinowitz G. et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):257–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1
9. Lacas B., Carmel A., Landais C. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 107 randomized trials and individual patient data meta-analysis. *Radiother Oncol* 2021;156:281–93. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.01.013
10. Ghi M.G., Paccagnella A., Ferrari D. et al.; GSTTC Italian Study Group. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II–III trial. *Ann Oncol* 2017;28(9):2206–12. DOI: 10.1093/annonc/mdx299
11. Licitra L., Grandi C., Guzzo M. et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2003;21(2):327–33. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.146
12. Zhong L.P., Zhang C.P., Ren G.X. et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31(6):744–51. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.8820
13. Zhong L.P., Zhang C.P., Ren G.X. et al. Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2015;6(21):18707–14. DOI: 10.18632/oncotarget.4531
14. Bossi P., Lo Vullo S., Guzzo M. et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25(2):462–6. DOI: 10.1093/annonc/mdt555
15. Tonsbeek A.M., van der Lely J.N., Bulstra L. et al. Long-term health-related quality of life in oral cancer survivors following microvascular tongue reconstruction. *Oral Oncol* 2025;166:107363. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2025.107363
16. Tschiesner U., Schuster L., Strieth S., Harréus U. Functional outcome in patients with advanced head and neck cancer: surgery and reconstruction with free flaps versus primary radiochemotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(2):629–38. DOI: 10.1007/s00405-011-1642-7
17. Hitt R., Grau J.J., López-Pousa A. et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):216–25. DOI: 10.1093/annonc/mdt461
18. Hitt R., Iglesias L., López-Pousa A. et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy vs chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer: follow-up of the Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC) 2503 Trial. *Clin Transl Oncol* 2020. DOI: 10.1007/s12094-020-02467-8
19. Paccagnella A., Ghi M.G., Loreggian L. et al. Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo XRP 6976 F/2501 Study. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010;21(7):1515–22. DOI: 10.1093/annonc/mdp573
20. Dautiez E., Lacas B., Blanchard P. et al. Role of chemotherapy in 5000 patients with head and neck cancer treated by curative surgery: a subgroup analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2019;95:106–14. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.001
21. Ma J., Liu Y., Yang X. et al. Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2013;11:67. DOI: 10.1186/1477-7819-11-67
22. Hsu C.L., Wen Y.W., Wang H.M. et al. Prognostic impact of bridge or neoadjuvant induction chemotherapy in patients with resected oral cavity cancer: a nationwide cohort study. *Cancer Med* 2024;13(15):e70061. DOI: 10.1002/cam4.70061
23. Kiong K.L., Lin F.Y., Yao C.M.K.L. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on perioperative morbidity after major surgery for head and neck cancer. *Cancer* 2020;126(19):4304–14. DOI: 10.1002/cncr.33103
24. Kuan C.H., Chung M.J., Hong R.L. et al. The impacts of intra-arterial chemotherapy on head and neck microvascular reconstruction. *J Formos Med Assoc* 2020;119(10):1524–31. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.12.002
25. Sabitovic A., Trøstrup H., Damsgaard T.E. The impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes following autologous and implant-based immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2023;87:17–23. DOI: 10.1016/j.bjps.2023.09.048
26. Varghese J., Gohari S.S., Rizki H. et al. A systematic review and meta-analysis on the effect of neoadjuvant chemotherapy on complications following immediate breast reconstruction. *Breast* 2021;55:55–62. DOI: 10.1016/j.breast.2020.11.023
27. Temam S., Kawaguchi H., El-Naggar A.K. et al. Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2164–70. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.6605
28. Yang C.Z., Ma J., Zhu D.W. et al. GDF15 is a potential predictive biomarker for TPF induction chemotherapy and promotes

- tumorigenesis and progression in oral squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25(6):1215–22. DOI: 10.1093/annonc/mdu120
29. Zhu D.W., Liu Y., Yang X. et al. Low annexin A1 expression predicts benefit from induction chemotherapy in oral cancer patients with moderate or poor pathologic differentiation grade. *BMC Cancer* 2013;13:301. DOI: 10.1186/1471-2407-13-301
30. Song H., Lou C., Ma J. et al. Single-cell transcriptome analysis reveals changes of tumor immune microenvironment in oral squamous cell carcinoma after chemotherapy. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:914120. DOI: 10.3389/fcell.2022.914120
31. Ferris R.L., Spanos W.C., Leidner R. et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial. *J Immunother Cancer* 2021;9(6):e002568. DOI: 10.1136/jitc-2021-002568
32. Zhao X., Zhou Y., Peng G. et al. Final analysis of a phase II trial of neoadjuvant chemoimmunotherapy for locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2024;156:106918. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2024.106918
33. Li B., Xie S., Han J. et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy in resectable locally advanced oral squamous cell carcinoma: a single-center retrospective cohort study. *Int J Surg* 2025;111(1):781–90. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001891

**Вклад авторов**

Ш.И. Мусин: разработка концепции исследования, анализ данных, написание текста статьи;

К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Р.Т. Аюпов, А.О. Гузь, А.Н. Рудык: разработка концепции исследования, написание текста статьи;

Н.А. Шарафутдинова, М.М. Замилов, А.Ф. Насретдинов, Д.М. Фаткуллин: сбор данных, анализ данных.

**Authors' contributions**

Sh.I. Musin: development of the research concept, data analysis, article writing;

K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, R.T. Ayupov, A.O. Guz, A.N. Rudyk: development of the research concept, article writing;

N.A. Sharafutdinova, M.M. Shamilov, A.F. Nasretdinov, D.M. Fatkullin: data collection, data analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>

А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

Н.А. Шарафутдинова / N.A. Sharafutdinova: <https://orcid.org/0009-0007-4933-7236>

М.М. Замилов / M.M. Zamilov: <https://orcid.org/0000-0003-0918-3993>

Р.Т. Аюпов / R.T. Ayupov: <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>

А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>

А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

Д.М. Фаткуллин / D.M. Fatkullin: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4107>

А.Н. Рудык / A.N. Rudyk: <https://orcid.org/0000-0002-7309-9043>

**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 советом по биомедицинской этике ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Council of the Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan.

**Статья поступила:** 05.05.2025. **Принята к публикации:** 10.06.2025. **Опубликована онлайн:** 27.06.2025.

**Article submitted:** 05.05.2025. **Accepted for publication:** 10.06.2025. **Published online:** 27.06.2025.