

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-25-34>

Неoadъювантная химиотерапия при местно-распространенном раке слизистой оболочки полости рта

М.А. Кропотов¹, О.А. Жарков², Л.П. Яковлева³, Б.Б. Выжигина², И.С. Романов², Е.О. Лихтенберг²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Михаил Алексеевич Кропотов drkropotov@mail.ru

Введение. Рак слизистой оболочки полости рта представляет собой одну из наиболее сложных опухолей головы и шеи. Большинство пациентов обращаются за помощью с местно-распространенным процессом, когда опухоль поражает окружающие органы и ткани. Хирургическое лечение в таких случаях сопровождается значительными функциональными и эстетическими нарушениями, а 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 50 %. В связи с этим активно исследуются дополнительные методы лечения рака слизистой оболочки полости рта, такие как неoadъювантная химиотерапия, которая может улучшить показатели выживаемости.

Цель исследования – оценить эффективность неoadъювантной химиотерапии и ее влияние на выживаемость у пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. В исследование включены 188 пациентов с резектабельным местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта III–IV стадии (T2–T4N0–2c), с 2013 по 2023 г. получавших лечение в Национальном исследовательском медицинском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Больные разделены на 2 группы. В группу 1 ($n = 38$) вошли пациенты, которым проведена неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим вмешательством, в группу 2 ($n = 150$) – пациенты, которым выполнено хирургическое лечение с адъювантной лучевой/химиолучевой терапией. В 55,3 % случаев применяли режим DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил), в 18,4 % – CP (карбоплатин, паклитаксел), в 26,3 % – PF (цисплатин, 5-фторурацил). Клинический и морфологический ответы оценивали по критериям ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1). Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.

Результаты. У 44,7 % пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта неoadъювантная химиотерапия позволяет получить клинический ответ на лечение, у 25 % пациентов – с достижением выраженного морфологического ответа опухоли (III–IV степень). Установлено, что в группе неoadъювантной химиотерапии частота прогрессирования заболевания значительно ниже, чем в группе хирургического лечения (34,2 % против 53,3 %), показатели общей выживаемости лучше (48,7 % против 40,4 %). У пациентов с выраженным морфологическим ответом после неoadъювантной химиотерапии частота развития рецидива была ниже, чем у пациентов, у которых ответ был хуже: в 12,5 и 29,2 % случаев соответственно. Тем не менее значимых различий в выживаемости в группах неoadъювантного и хирургического лечения не выявлено ($p = 0,063$).

Заключение. Неoadъювантная химиотерапия способствует улучшению результатов лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта. Увеличение числа пациентов с выраженным морфологическим ответом может привести к статистически значимому повышению показателей выживаемости.

Ключевые слова: неoadъювантная химиотерапия, слизистая оболочка полости рта, плоскоклеточный рак, комплексное лечение рака

Для цитирования: Кропотов М.А., Жарков О.А., Яковлева Л.П. и др. Неoadъювантная химиотерапия при местно-распространенном раке слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):25–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-25-34>

Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced oral mucosal cancer

M.A. Kropotov¹, O.A. Zharkov², L.P. Yakovleva³, B.B. Vyzhigina², I.S. Romanov², E.O. Likhtenberg²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

Contacts: Mikhail Alekseevich Kropotov drkropotov@mail.ru

Introduction. Oral mucosal cancer is one of the most complex tumors of the head and neck. Most patients seek help with a locally advanced process where the tumor affects surrounding organs and tissues. Surgical treatment in such cases is accompanied by significant functional and aesthetic disorders, and 5-year disease-free survival does not exceed 50 %. In this regard, additional treatments for oral mucosal cancer, such as neoadjuvant chemotherapy, which can improve survival rates, are being actively investigated.

Aim. To evaluate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and its impact on survival in patients with locally advanced oral mucosal cancer.

Materials and methods. The study included 188 patients with resectable locally advanced stage III–IV oral mucosal cancer (T2 – T4N0–2c) who were treated at the N.N. Blokhin National Oncology Research Medical Center from 2013 to 2023. Patients were divided into 2 groups. Group 1 ($n = 38$) included patients who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by surgery, group 2 ($n = 150$) included patients who underwent surgical treatment with adjuvant radiation/chemoradiation therapy. In 55.3 % of cases, the DCF regimen (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) was used, in 18.4 % – CP (carboplatin, paclitaxel), in 26.3 % – PF (cisplatin, 5-fluorouracil). Clinical and morphological responses were assessed by solid tumor response criteria (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 27 software.

Results. In 44.7 % of patients with locally advanced oral mucosal cancer, neoadjuvant chemotherapy provides a clinical response to treatment, in 25 % of patients – with a pronounced morphological tumor response (grade III–IV). It was found that in the neoadjuvant chemotherapy group, the incidence of disease progression is significantly lower than in the surgical treatment group (34.2 % versus 53.3 %), overall survival rates are better (48.7 % versus 40.4 %). In patients with a pronounced morphological response after neoadjuvant chemotherapy, the recurrence rate was lower than in patients with a worse response: in 12.5 and 29.2 % of cases, respectively. Nevertheless, there were no significant differences in survival rates between the neoadjuvant and surgical treatment groups ($p = 0.063$).

Conclusion. Neoadjuvant chemotherapy contributes to improved treatment outcomes for locally advanced oral mucosal cancer. An increase in the number of patients with a pronounced morphological response can lead to a statistically significant increase in survival rates.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, oral mucosa, squamous cell carcinoma, complex cancer treatment

For citation: Kropotov M.A., Zharkov O.A., Yakovleva L.P. et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced oral mucosal cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025;15(3):25–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-25-34>

Введение

Плоскоклеточный рак — наиболее часто встречающийся вид опухоли слизистой оболочки полости рта. Ежегодно в мире диагностируется до 300 тыс. новых случаев злокачественных новообразований данной локализации [1]. Местно-распространенный рак слизистой оболочки полости рта характеризуется агрессивным клиническим течением с высокой частотой рецидивов после хирургического лечения или лучевой терапии (ЛТ). В связи с этим в подобных случаях применяется комплексный подход с выполнением хирургических вмешательств в большинстве случаев с одномоментной реконструкцией и адъювантной ЛТ или химиолучевой (ХЛТ) терапией при наличии неблагоприятных прогностических морфологических факторов.

Несмотря на проведение комбинированных операций, использование различных методов реконструкции и послеоперационного лечения, прогноз больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта остается неутешительным: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет ≤ 55 % [1]. В связи с этим активно ведется поиск новых стратегий лечения, в том числе предпринимаются попытки использования неoadъювантной химиотерапии (ХТ) с целью уменьшения размеров опухоли, облегчения симптомов заболевания, улучшения результатов хирургических вмешательств, воздействия на потенциальные очаги микрометастазов и, таким образом, потенциального улучшения результатов лечения [2].

Одно из первых рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности неоадьювантной ХТ при резектабельном местно-распространенном раке слизистой оболочки полости рта, в которое вошли тщательно отобранные пациенты, проведено L. Licitra и соавт. [3]. Больные были рандомизированы на 2 сопоставимые группы: в группе 1 на 1-м этапе проводили 3 курса ХТ по схеме PF с последующим хирургическим лечением, в группе 2 сразу выполняли операцию. Клинический объективный ответ получен у 82 % пациентов, полный клинический ответ как со стороны первичного очага, так и со стороны регионарных метастазов — у 28 (33 %). Несмотря на это, не обнаружено различий в 5-летней ОВ между этими группами (55 и 55 % соответственно; $p = 0,767$). В то же время в ходе дальнейшего анализа данных выявлено, что клинический и морфологический ответы опухоли на лечение оказывают влияние на выживаемость. При полном клиническом ответе 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) достигла 78 %, при частичном ответе и отсутствии ответа на лечение — 57 и 40 % соответственно ($p = 0,041$). Еще более значимые различия получены при морфологической оценке эффекта: при полном патоморфологическом ответе или минимальной остаточной опухоли 5-летняя БРВ составила 85 %, при незначительном ответе — 49 % ($p = 0,001$).

В рандомизированном исследовании L.-P. Zhong и соавт. в качестве неоадьювантного лечения использовали 2 курса ХТ по трехкомпонентной схеме DCF. В ходе сравнения результатов лечения в группах неоадьювантной ХТ (экспериментальная группа) и хирургического вмешательства (группа контроля) на 1-м этапе авторы не выявили значимых различий в частоте развития локорегионарных рецидивов (31,3 % против 30,5 %) и в показателях 4-летней выживаемости без прогрессирования (отношение рисков (ОР) 1,019; $p = 0,927$) [4]. В то же время отмечена тенденция к снижению частоты отдаленного метастазирования в экспериментальной группе по сравнению с контрольной группой (5,5 % против 8,7 %), но статистически значимых различий не обнаружено (ОР 0,913; $p = 0,674$). В ходе подгруппового анализа получены достоверные данные о повышении ОВ и БРВ у пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов (cN2) в случае проведения индукционной ХТ (ОР 0,418; $p = 0,043$). Важный вывод, который делают авторы: клинический и патоморфологический ответы опухоли на неоадьювантное лечение являются значимыми предикторами хорошего прогноза, что свидетельствует о необходимости разделения пациентов по клиническим и биологическим критериям и выявления больных, у которых опухоли будут высокочувствительны к лечению.

В связи с вышесказанным для снижения токсичности неоадьювантного лечения J. Inhestern и соавт. рекомендуют проводить только 1 курс ХТ по схеме DCF,

причем в редуцированных дозах, и только если клинический ответ получен более чем в 30 % случаев, добавлять 2 дополнительных курса по той же схеме, но с использованием препаратов в стандартной дозе [5]. Согласно полученным данным 2-летняя выживаемость без прогрессирования оказалась значительно выше у больных, у которых получен ответ на неоадьювантное лечение, по сравнению с больными, у которых отмечена стабилизация опухолевого процесса (88,5 % против 60,6 %; $p = 0,005$). Кроме того, выявлено, что пациенты с опухолью меньшего объема имели лучший прогноз (ОР 7,894). На основании полученных данных авторы сделали вывод о необходимости химиоселекции пациентов перед назначением основного курса терапии.

Для увеличения частоты клинического ответа опухоли на неоадьювантное лечение некоторые исследователи рекомендуют использовать иммунотерапию совместно с ХТ. Y. Huang и соавт. применили такую схему: паклитаксел в дозе 260 мг/м², цисплатин в дозе 75 мг/м² и торипалимаб в дозе 240 мг — 2 курса с интервалом в 2 нед с последующим хирургическим вмешательством [6]. Данное лечение продемонстрировало впечатляющие результаты: достигнуты высокие показатели 2-летней ОВ и БРВ (95 и 90 % соответственно) при снижении общей токсичности лекарственного лечения (нежелательные явления III–IV степени развились в 15 % случаев). Также авторы подчеркивают, что такая лечебная опция позволяет получить значительный морфологический ответ в 60 % случаев (<10 % жизнеспособных опухолевых клеток, что выше, чем при неоадьювантной ХТ).

Кроме того, как подчеркивают некоторые авторы, неоадьювантная ХТ в случае клинического ответа позволяет избежать сегментарной резекции нижней челюсти, способствует органосохраняющей концепции хирургического лечения [7], а также в 40 % случаев дает возможность привести в резектабельное состояние местно-распространенные опухоли, что увеличивает ОВ и БРВ [8].

Впечатленные эффективностью неоадьювантной ХТ, некоторые авторы предлагают в ряде случаев после неоадьювантного лечения отказаться от адьювантной ЛТ, если у пациентов в ходе анализа операционного материала не выявлены неблагоприятные морфологические критерии, что способствует деинтенсификации лечения. Так, J. Wutong и соавт. на собственном клиническом материале показали, что у больных, которым не проводили адьювантную ЛТ, особенно у пациентов с опухолевым процессом III стадии, показатели 5- и 10-летней выживаемости такие же, как и у пациентов, которые не получали данное лечение (62,3 и 62,6 % соответственно; $p = 0,91$ и 56,5 и 60,7 % соответственно; $p = 0,89$) [9].

Цель исследования — оценить эффективность неоадьювантной ХТ и ее влияние на выживаемость

у пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы

В исследование включены 188 пациентов, которые с 2013 по 2023 г. получали лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Всем больным на основании данных обследования (клинический осмотр, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография области головы и шеи, КТ органов грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости) установлен диагноз «местно-распространенный резектабельный рак слизистой оболочки полости рта III–IV стадии (T2–TN0–2c)». Диагноз подтвержден морфологическим исследованием биопсийного материала — выявлен плоскоклеточный рак. Все больные прослежены в сроки от 2 до 5 лет.

Пациенты разделены на 2 группы: исследования (группа 1) и контроля (группа 2). В группу 1 включены 38 больных, которым на 1-м этапе проведено лекарственное лечение с последующим хирургическим вмешательством согласно первоначальному распространению опухолевого процесса. В зависимости от результатов морфологического исследования выполнена адъювантная ЛТ/ХЛТ. В группу 2 вошли 150 пациентов, которым на 1-м этапе выполнено хирургическое вмешательство с последующей адъювантной ЛТ/ХЛТ.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Клинические данные больных обеих групп были сопоставимы. Так, средний возраст пациентов группы исследования составил 49,2 года, группы контроля — 55,7 года. В обеих группах преобладали больные мужского пола: 68,4 (26/38) и 68 % (102/150) соответственно. Чаще всего опухолевый процесс располагался на подвижной части языка (в 45,9 и 33,3 % случаев соответственно). Следующей по распространенности локализацией опухоли в группе 1 являлась слизистая оболочка альвеолярного отростка нижней челюсти (27 % случаев), в группе 2 — слизистая оболочка дна полости рта (32,7 % случаев). Опухоли T2 чаще встречались у пациентов группы 2, чем у пациентов группы 1 (36 (24 %) и 4 (10,5 %) случая соответственно), а опухоли T3 — в группе 1 (20 (52,6 %) и 53 (35,3 %) случая соответственно). Распространенность опухоли T4a в группах 1 и 2 была примерно одинаковой: 14 (36,8 %) и 61 (40,7 %) случая соответственно. Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи несколько чаще отмечалось у пациентов группы 2 (95 (63,3 %) случаев), чем у пациентов группы 1 (22 (56,8 %) случая). При этом распространенность регионарных метастазов в группах эксперимента и контроля не различалась: поражение лимфатических узлов N1 выявлено в 24,3 и 23,3 % случаев соответственно, N2c — в 8 и 8,1 % соответственно. Согласно результатам обследования опухолевый про-

цесс IV стадии несколько чаще отмечался в группе 2, чем в группе 1 (100 (66,6 %) случаев против 21 (54 %) случая) (см. табл. 1).

В группе 1 сначала проводили лекарственное лечение. Чаще всего (у 21 (55,3 %) пациента) применяли схему DCF (доцетаксел в дозе 75 мг/м², цисплатин

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов групп эксперимента и контроля

Table 1. Clinical characteristics of patients in the experimental and control groups

Показатель Parameter	Группа 1 (неоадъювантной химиотерапии) Group 1 (neoadjuvant chemotherapy)	Группа 2 (хирургического лечения) Group 2 (surgical treatment)
Средний возраст, лет Mean age, years	49,2	55,7
Пол, n: Gender, n:		
мужской men	26	102
женский women	12	48
Локализация опухоли, n: Tumor localization, n:		
язык tongue	17 (45,9)	50 (33,3)
щека cheek	2 (5,4)	9 (6,0)
альвеолярный отросток нижней челюсти alveolar process of the lower jaw	11 (27,0)	34 (22,7)
дно полости рта the bottom of the oral cavity	5 (13,5)	49 (32,7)
ретромолярная область retromolar region	3 (8,1)	8 (5,3)
T-стадия, n (%): T-stage, n (%):		
T2	4 (10,5)	36 (24,0)
T3	20 (52,6)	53 (35,3)
T4a	14 (36,8)	61 (40,7)
N-стадия, n (%): N-stage, n (%):		
N0	16 (43,2)	55 (36,7)
N1	9 (24,3)	35 (23,3)
N2a-b	10 (26,3)	48 (32,0)
N2c	3 (8,1)	12 (8,0)
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%):		
III	17 (45,9)	50 (33,3)
IV	21 (54,0)	100 (66,6)

в дозе 75 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м² ежедневно в виде 4-дневной инфузии, реже — схемы СР (карбоплатин — АУС 5, паклитаксел в дозе 175 мг/м²) (у 7 (18,4 %) пациентов) и РР (цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м² в 1–3-й дни в виде ежедневной инфузии) (у 10 (26,3 %) пациентов). Подавляющее число больных (33 (86,9 %) случая) получили 2–3 курса лекарственного лечения, 1 курс терапии проведен только в 5 (13,1 %) случаях.

Результаты

После проведения лекарственного лечения оценивали его эффективность. На основании клинического осмотра ответ на терапию отмечен в 17 (44,7 %) случаях, из них в 1 (2,6 %) случае — полный клинический ответ. В остальном 21 случае наблюдалась стабилизация опухолевого процесса; ни у одного пациента не выявлено прогрессирования заболевания.

После лекарственного лечения в сроки от 4 до 5 нед пациентам по показаниям выполнялось хирургическое вмешательство на первичном очаге и в регионарных зонах с одномоментной реконструкцией различными способами. Морфологическая оценка эффективности терапии выполнена в 32 случаях. Выраженный эффект (лечебный патоморфоз III–IV степени) отмечен у 8 (25 %) пациентов, у 4 (12,5 %) из них диагностирован полный лечебный патоморфоз.

Нам показалось важным оценить радикальность выполненного хирургического вмешательства в группах. Положительный и близкий края резекции (<5 мм) статистически значимо чаще наблюдались в группе неoadъювантной ХТ, чем в группе хирургического лечения: в 4 (11,1 %) и 14 (36,1 %) случаях и в 7 (4,7 %) и 30 (20 %) случаях соответственно ($p = 0,01$)

(табл. 2). Возможно, это обусловлено тем, что в случае эффективности терапии хирург не всегда может точно восстановить первоначальные размеры опухолевого инфильтрата и иногда отталкивается от существующих границ опухолевого поражения. Это уменьшает величину хирургического отступа и увеличивает риск выполнения нерадикального хирургического вмешательства. Некоторые авторы рекомендуют при первичном осмотре пациента выполнять фотофиксацию первичного очага и татуаж границ поражения [5].

Приведем пример использования неoadъювантной ХТ у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

Клинический случай

Пациентка К., 54 лет, с раком слизистой оболочки левой щеки T4aN2cM0. В связи со значительным распространением первичной опухоли слизистой оболочки щеки с поражением кожи щеки, верхней и нижней губ, верхней и нижней челюстей (рис. 1). На 1-м этапе решено провести неoadъювантную ХТ с целью уменьшения границ опухолевого поражения и определения более четкой границы между опухолью и здоровой тканью. После проведения 3 курсов лекарственного лечения отмечена выраженная положительная динамика (более 50 %) по данным клинического осмотра и КТ с контрастированием (рис. 2–4). После этого больной выполнено хирургическое вмешательство с учетом границ первоначального опухолевого поражения с одномоментной реконструкцией дефекта малоберцовым ревааскуляризованным трансплантатом (рис. 5–9).

Морфологическое исследование показало наличие лечебного патоморфоза III степени (рис. 10). Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка

Таблица 2. Радикальность хирургического вмешательства у пациентов, включенных в исследование

Table 2. Radicality of surgery in patients included in the study

Хирургический отступ Surgical indentation	Группа 1 (неoadъювантной химиотерапии), n (%) Group 1 (neoadjuvant chemotherapy), n (%)	Группа 2 (хирургического лечения), n (%) Group 2 (surgical treatment), n (%)	p
>5 мм >5 mm	20 (52,7)	113 (75,3)	0,01
<5 мм <5 mm	14 (36,1)	30 (20,0)	0,03
R+	4 (11,1)	7 (4,7)	0,17
R+ и <5 мм R+ and <5 mm	18 (47,4)	37 (24,7)	0,01
Всего Total	38	150	—



Рис. 1. Компьютерная томография челюстно-лицевой области с контрастированием пациентки К., 54 лет, аксиальный срез. Диагноз: рак слизистой оболочки левой щеки T4aN2cM0. Отмечается опухолевый инфильтрат в области мягких тканей левой щеки с поражением переходной складки, кожи щеки с плотным прилежанием к поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти (указан стрелками)

Fig. 1. Contrast computed tomography of the patient K., 54 years old, axial section. Diagnosis: cancer of the mucous membrane of the left cheek T4aN2cM0. There is a tumor infiltrate in the area of the soft tissues of the left cheek with lesions of the transitional fold, cheek skin with dense adherence to the surface of the alveolar process of the upper jaw (indicated by arrows)



Рис. 2. Компьютерная томография челюстно-лицевой области с внутривенным контрастированием пациентки К., 54 лет. Состояние после 3 курсов лекарственного лечения по схеме DCF. Клинический лечебный эффект — более 50 %. Опухолевый инфильтрат указан стрелками

Fig. 2. The same patient. The condition after 3 courses of drug treatment according to the DCF scheme, the clinical therapeutic effect is more than 50 %. The tumor infiltrate is indicated by arrows

находится под динамическим наблюдением. Признаков рецидива заболевания в срок 18 мес не отмечено.

В ходе анализа результатов лечения выявлено, что прогрессирование в группе неoadъювантного лечения встречалось статистически значительно реже, чем в группе



Рис. 3. Вид полости рта после неoadъювантной химиотерапии. Выраженный клинический эффект. Отмечается уменьшение объема опухолевого поражения слизистой оболочки левой щеки (более чем на 50 %), определяются отдельные очаги опухолевого поражения

Fig. 3. View of the oral cavity after neoadjuvant chemotherapy. Pronounced clinical effect. There is a decrease in the volume of tumor lesion of the mucous membrane of the left cheek (more than by 50 %), individual foci of tumor lesion are identified



Рис. 4. Внешний вид пациентки. Состояние после неoadъювантной химиотерапии. Уменьшение опухолевого поражения кожи и мягких тканей левой щеки, верхней и нижней губ более чем на 50 %

Fig. 4. Appearance of the patient. The condition after neoadjuvant chemotherapy. Reduction of tumor lesions of the skin and soft tissues of the left cheek, upper lip, and lower lip more than by 50 %

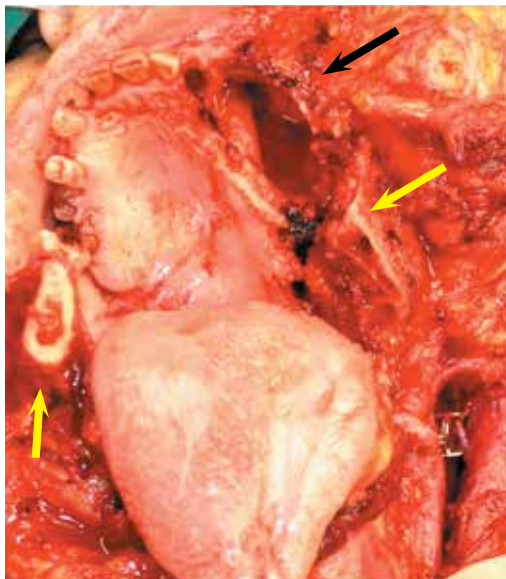


Рис. 5. Вид операционной раны после резекционного этапа. Желтыми стрелками указаны фрагменты нижней челюсти, черной стрелкой — дефект левой верхнечелюстной пазухи

Fig. 5. The type of surgical wound after the resection stage. The yellow arrows represent fragments of the lower jaw, the black arrow indicates a defect in the left maxillary sinus

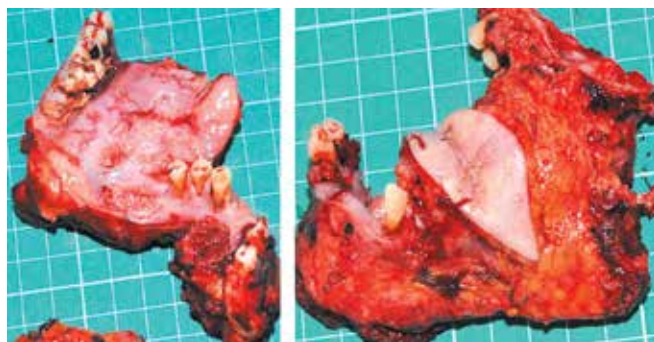


Рис. 6. Макропрепарат. Удаленные единым блоком фрагменты верхней и нижней челюстей со слизистой оболочкой, мягкими тканями и кожей левой щеки. Стрелками указаны отдельные фрагменты опухолево измененной слизистой оболочки

Fig. 6. Macropreparation. Fragments of the upper and lower jaw with mucous membrane, soft tissues and skin of the left cheek were removed in a en-block. The black arrows indicate individual fragments of the tumor-altered mucosa

хирургического лечения (13 (34,2 %) случаев против 80 (53,3 %) случаев) ($p = 0,04$). В обеих группах неудачи терапии были обусловлены рецидивами первичной опухоли с регионарными метастазами или без них: 6 (15,8 %) случаев в группе 1, 55 (36,6 %) случаев — в группе 2. Выявлено, что в группе хирургического лечения частота развития рецидивов была выше более чем в 2 раза по сравнению с группой неoadъювантной ХТ, а частота других видов прогрессирования заболевания сопоставима (табл. 3).



Рис. 7. Внешний вид пациентки через 3 нед после операции. Дефект кожи левой щеки и угла рта замещен кожным фрагментом комбинированного малоберцового трансплантата

Fig. 7. Appearance of the patient 3 weeks after surgery. The skin defect of the left cheek and corner of the mouth was replaced by a skin fragment of a combined fibular graft



Рис. 8. Полость рта. Кожный фрагмент малоберцового трансплантата замещает дефект слизистой оболочки левой щеки, ретромолярной области и верхней челюсти

Fig. 8. The oral cavity. A skin fragment of a fibular graft replaces a defect in the mucous membrane of the left cheek, retromolar region, and upper jaw

При патоморфозе III–IV степени ($n = 8$) только у 1 (12,5 %) пациента выявлено прогрессирование заболевания, тогда как при патоморфозе I–II степени ($n = 24$) рецидив заболевания отмечен у 7 (29,2 %) пациентов. Несмотря на то что различия оказались



Рис. 9. Ортопантомограмма. Сегментарный дефект нижней челюсти реконструирован смоделированным малоберцовым трансплантатом, фиксированным к фрагментам нижней челюсти реконструктивной пластиной

Fig. 9. Orthopantomogram. The segmental defect of the mandible was reconstructed by a simulated fibular graft fixed to the fragments of the mandible with a reconstructive plate

статистически незначимыми, полученные данные довольно отчетливо демонстрируют определенную тенденцию.

Двухлетняя ОВ оказалась выше в группе неoadъювантной ХТ (48,8 % против 40,4 %), чем в группе хирургического лечения (рис. 11). Несмотря на то что статистически значимых различий по данному показателю не выявлено ($p = 0,063$), прослеживается тенденция к этому. С нашей точки зрения, данное обстоятельство обусловлено тем, что исследование имело ретроспективный характер, был проанализирован клинический

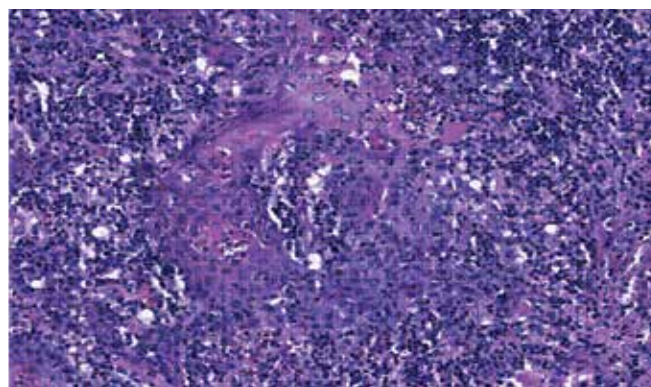
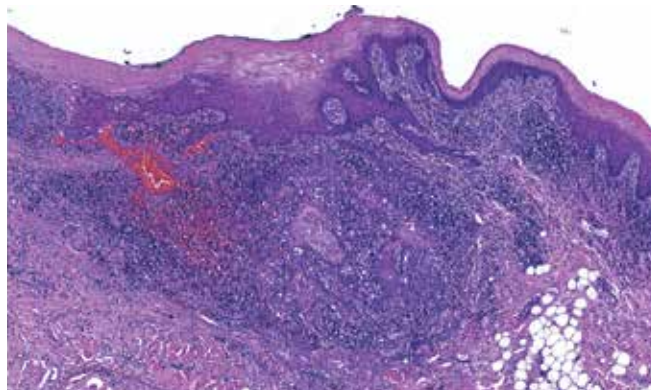


Рис. 10. Морфологическое исследование операционного материала: плоскоклеточный рак, лечебный патоморфоз III степени, R0

Fig. 10. Morphological examination of surgical material: squamous cell carcinoma, therapeutic pathomorphosis of the III degree, R0

Таблица 3. Онкологические результаты лечения пациентов, включенных в исследование

Table 3. Oncological treatment results of patients included in the study

Показатель Parameter	Группа 1 (неoadъювантной химиотерапии), n (%) Group 1 (neoadjuvant chemotherapy), n (%)	Группа 2 (хирургического лечения), n (%) Group 2 (surgical treatment), n (%)	<i>p</i>
Рецидив первичной опухоли Recurrence of the primary tumor	4 (10,5)	41 (27,3)	0,25
Регионарный метастаз Regional metastasis	3 (7,9)	13 (8,7)	0,88
Рецидив + метастаз Relapse + metastasis	2 (5,3)	14 (9,3)	0,42
Отдаленный метастаз Distant metastasis	2 (5,3)	8 (5,3)	0,88
Метахронные опухоли Metachronous tumors	2 (5,3)	4 (2,6)	0,42
Всего Total	13 (34,2)	80 (53,3)	0,04

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. Statistically significant differences are highlighted in bold.

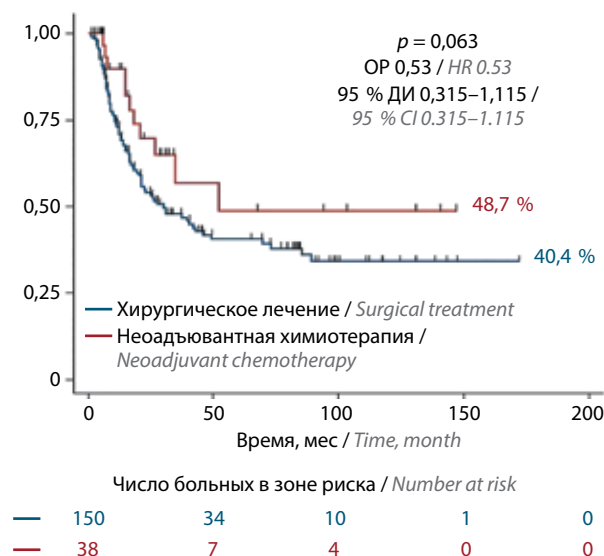


Рис. 11. Общая выживаемость пациентов групп неадьювантной химиотерапии и хирургического лечения. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 11. Overall survival rates of patients in the neoadjuvant chemotherapy and surgical treatment group. HR — hazard ratio; CI — confidence interval

материал, собранный за 10-летний период, в связи с чем в 17 (44,7 %) случаях применялись менее эффективные на сегодняшний день схемы лекарственного лечения или проведено недостаточное количество курсов терапии (5 (13,1 %) случаев). Вероятно, это при-

вело к снижению частоты выраженного объективного ответа на лечение и, как следствие, отразилось на показателях ОВ. Кроме того, на данные показатели могло повлиять и небольшое число клинических наблюдений в группе неадьювантной ХТ.

Заключение

Таким образом, неадьювантная ХТ позволяет получить клинический ответ на лечение у 44,7 % пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта и выраженный морфологический ответ опухоли (лечебный патоморфоз III–IV степени) у 25 %. Кроме того, установлено, что в группе неадьювантной ХТ частота прогрессирования заболевания значимо ниже, чем в группе хирургического лечения (34,2 и 53,3 % соответственно), что обусловило улучшение показателей ОВ (48,7 и 40,4 % соответственно). Хотя статистически значимых различий в ОВ получено не было ($p = 0,063$), определенная тенденция к этому прослеживается, особенно в группе выраженного морфологического ответа: частота развития рецидива в группе с неадьювантной ХТ на 1-м этапе составила 12,5 %, в группе с меньшим морфологическим ответом — 29,2 %. В связи с этим увеличение числа пациентов, получивших неадьювантную ХТ с достижением в большинстве случаев значимого морфологического ответа, позволит в перспективе добиться статистически значимого улучшения показателей ОВ и БРВ у больных раком слизистой оболочки полости рта, получивших неадьювантную ХТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics. 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74–108. DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74
- Hanna G.J., Haddad R.I., Lorch J.H. Induction chemotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: past, present, future? Oncologist 2012;18(3):288–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0286
- 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
- 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
- Inhestern J., Schmalenberg H., Dietz A. et al. A two-arm multicenter phase II trial of one cycle chemoselection split-dose docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) induction chemotherapy before two cycles of split TPF followed by curative surgery combined with postoperative radiotherapy in patients with locally advanced oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (TISOC – 1). Ann Oncol 2017;28(8):1917–22. DOI: 10.1093/annonc/mdx202
- Huang Y., Sun J., Li J. et al. Neoadjuvant immunochemotherapy for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma: a prospective single-arm trial (Illuminate trial). Int J Surg 2023;109(8):2220–7. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000489
- Chaukar D., Prabash K., Rane P. et al. Prospective phase II open-label randomized controlled trial to compare mandibular preservation in upfront surgery with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in operable oral cavity cancer. J Clin Oncol 2022;40(3):272–81. DOI: 10.1200/JCO.21.00179
- Patil V.M., Noronha V., Muddu V.K. et al. Induction chemotherapy in technically unresectable locally advanced oral cavity cancers: does it make a difference? Indian J Cancer 2013;50(1):1–7. DOI: 10.4103/0019-509X.112263
- Wutong J., Yiyi Z., Ying L. et al. Can adjuvant radiotherapy be omitted for oral cavity cancer patients who received neoadjuvant therapy and surgery? A retrospective cohort study. Int J Surg 2023;109(4):879–86. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000353

Вклад авторов

М.А. Кропотов: идея, организация исследовательской группы, сбор и анализ данных литературы, написание текста статьи;
О.А. Жарков: сбор клинического материала;
Л.П. Яковлева: анализ данных литературы, написание текста статьи;
Б.Б. Выжигина: статистическая обработка данных, определение достоверности полученных результатов, подготовка таблиц и иллюстративного материала;
И.С. Романов: анализ результатов лекарственного лечения;
Е.О. Лихтенберг: сбор клинического материала, курация больных, редактирование.

Authors' contributions

M.A. Kropotov: idea, organization of a research group, collection and analysis of literary data, article writing;
O.A. Zharkov: collection of clinical material;
L.P. Yakovleva: analysis of literature data, article writing;
B.B. Vyzhigina: statistical data processing, determination of the reliability of the results obtained, preparation of tables and illustrative material;
I.S. Romanov: analysis of the results of drug treatment;
E.O. Likhtenberg: collection of clinical material, patient supervision, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Кропотов / M.A. Kropotov: <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>
О.А. Жарков / O.A. Zharkov: <https://orcid.org/0009-0003-1437-5858>
Л.П. Яковлева / L.P. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0002-7356-8321>
Б.Б. Выжигина / B.B. Vyzhigina: <https://orcid.org/0000-0002-3275-2886>
И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
Е.О. Лихтенберг / E.O. Likhtenberg: <https://orcid.org/0009-0006-4817-7114>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.05.2025. **Принята к публикации:** 28.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 26.05.2025. **Accepted for publication:** 28.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.