

## Целесообразность использования индукционной химиотерапии в лечении рака слизистой оболочки полости рта с распространенностью процесса cT2N0M0

И.С. Романов, И.М. Гельфанд, Д.Б. Удинцов, А.А. Ахундов, К.Д. Ильяев  
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

**Введение.** Вопрос выбора тактики лечения больных раком слизистой оболочки полости рта стадии cT2N0M0 остается актуальным. В клинической практике распространено использование индукционной полихимиотерапии для определения возможности проведения самостоятельного органосохраняющего химиолучевого лечения. В этом случае хирургическое вмешательство выполняется только в случае отсутствия эффекта от химиотерапии (ХТ) или при определяющейся остаточной опухоли после проведения химиолучевой терапии (ХЛТ). В то же время многие специалисты рекомендуют выполнение хирургического вмешательства на I этапе лечения.

**Цель** — определение целесообразности применения индукционной химиотерапии в лечении рака слизистой оболочки полости рта с распространенностью процесса cT2N0M0.

**Материалы и методы.** В наше исследование были включены 122 пациента, страдающих раком слизистой оболочки полости рта, с распространенностью первичной опухоли, соответствовавшей стадии T2N0M0, и отсутствием регионарных метастазов по данным клинического обследования.

**Результаты.** Для определения тактики лечения мы сравнивали результаты терапии в группах пациентов. Оказалось, что лучшие результаты были в группе комбинированного лечения при тактике «операция + лучевая терапия (ЛТ) / ХЛТ», где общая 5-летняя выживаемость и выживаемость без признаков прогрессирования составили 70,4 и 68,5 % соответственно. Это статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) отличалось от результатов в группе с тактикой «индукционная ХТ (ИХТ) ± ЛТ ± операция», где данные показатели составили соответственно 42,2 и 36,2 %.

**Заключение.** Комбинированное воздействие с операцией на I этапе и последующей ЛТ или ХЛТ дает лучшие результаты лечения рака слизистой оболочки полости рта в отличие от тактики с применением ИХТ.

**Ключевые слова:** рак головы и шеи, плоскоклеточный рак, рак слизистой оболочки полости рта, индукционная химиотерапия, комбинированное лечение

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-37-44

### Feasibility of induction chemotherapy in the treatment of cT2N0M0 cancer of the oral mucosa

I.S. Romanov, I.M. Gelfand, D.B. Udintsov, A.A. Akhundov, K.D. Ilkaev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

**Introduction.** The issue of selecting treatment strategy for cT2N0M0 cancer of the oral mucosa remains relevant. Induction chemotherapy (applied in order to evaluate the possibility of organ-preserving chemoradiotherapy) is widely used in clinical practice. In this case, surgical treatment is performed only when chemotherapy (CT) is ineffective or a residual tumor is detected after chemoradiotherapy (CRT). However, many specialists recommend surgical treatment on the first stage of treatment.

**Objective:** evaluation of the induction chemotherapy feasibility in the treatment of T2N0M0 cancer of the oral mucosa.

**Materials and methods.** A total of 122 patients with primary T2N0M0 cancer of oral mucosa without regional metastases (according to clinical examination) were included in the study.

**Results.** In order to determine the best treatment strategy, we have compared treatment outcomes in three groups of patients. The most favorable outcomes were observed in the group of patients receiving combined treatment according to a scheme «surgery + radiotherapy (RT)/CRT, where the overall 5-year survival rate and the progression-free 5-year survival rate were 70.4 % and 68.5 % respectively. Survival rate in this group was significantly higher ( $p < 0.05$ ) than that in the group «induction CT (ICT) ± RT ± surgery» where these parameters comprised 42.2 % and 36.2 % respectively.

**Conclusion.** Combined treatment with a surgery on the first stage followed by RT or CRT ensures better outcomes of the cancer of the oral mucosa than the strategies that include ICT.

**Key words:** head and neck cancer, squamous cell carcinoma, cancer of the oral mucosa, induction chemotherapy, combined treatment

## Введение

В России в 2014 г. выявлено 3378 больных раком слизистой оболочки полости рта (СОПР), а заболеваемость им на ранних стадиях (T1–2N0M0) составила 36,1 % [1]. Довольно сложен выбор объема и тактики лечения таких больных с опухолями стадии cT2N0M0, которые традиционно относят к ранним стадиям опухолевого процесса, но 5-летняя выживаемость таких больных составляет менее 60 % [2], а при выявлении регионарных метастазов падает вдвое [3, 4].

В рекомендациях Общенациональной клинической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) предлагается возможность выбора между радикальной лучевой терапией (ЛТ) и хирургическим лечением [5, 6]. Но необходимо отметить, что в оперативном лечении также рекомендуется проведение профилактической лимфодиссекции или биопсии сигнального лимфатического узла, в случае же выявления неблагоприятных факторов прогноза, полученных на основании морфологического исследования послеоперационного материала, — назначение послеоперационной ЛТ или химиолучевой терапии (ХЛТ) [5, 6].

Индукционная химиотерапия (ИХТ) с препаратами платины применяется при опухолях глотки и гортани, но при локализации опухоли на СОПР ее эффективность сомнительна. S. Chinn и соавт. [7] в работе, посвященной индукционной химиотерапии (ИХТ), сравнили отдаленные результаты лечения 2 групп пациентов. В 1-й группе (ИХТ + ЛТ ± операция) лечение начиналось с ИХТ по схеме PF (цисплатин и 5-фторурацил), далее, при эффекте лечения более 50 %, проводилась ЛТ до суммарной очаговой дозы (СОД) 70 Гр с одновременным введением цисплатина (100 мг/м<sup>2</sup>) или карбоплатина (AUC = 6,0) 1 раз в 3 нед. При положительном эффекте менее 50 % выполнялось хирургическое вмешательство. В 1-й группе (ИХТ + ЛТ ± операция) проводилось хирургическое вмешательство на первичном очаге и в зонах регионарного метастазирования с последующей ЛТ или ХЛТ. В эту группу также вошли больные со скрытыми метастазами, периневральной и ангиолимфатической инвазией, экстракапсулярным распространением. Общая 5-летняя выживаемость составила 32 % в 1-й группе и 65 % во 2-й, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 46 % в 1-й группе и 75 % во 2-й. Достигнутые различия были статистически достоверны [7].

Также о малой эффективности ИХТ при лечении рака СОПР сообщают M. Umeda и соавт. [8], которые сравнили 2 группы пациентов. В 1-й группе на I этапе лечения больным был проведен курс химиотерапии по схеме TPF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил) с последующим хирургическим вмешательством, во 2-й группе была выполнена только операция. Общая

3-летняя выживаемость составила 29,6 % в 1-й группе и 81,5 % во 2-й [8].

О преимуществе хирургического лечения на I этапе при комбинированном или комплексном подходе сообщается в работе D.J. Sher и соавт. [9], в которой авторы сравнили 2 подхода в лечении рака СОПР всех стадий. В одной группе пациентам на I этапе была выполнена операция с последующей ЛТ или ХЛТ, в другой на этом же этапе проводилась только ХЛТ или ХЛТ с ИХТ. В итоге у пациентов 1-й группы общая 2-летняя выживаемость составила 85 % против 63 % во 2-й. Такие же результаты получены и при анализе безрецидивной выживаемости: 82 % против 56 % соответственно [9].

G. Studer и соавт. [10] при лечении больных раком СОПР стадий T1–2N0M0 сравнивали 2 режима облучения: лучевую терапию с модулированной интенсивностью (Intensity-modulated radiationtherapy, IMRT), 3-мерную конформную ЛТ (3D ЛТ) и хирургическое лечение. В результате локальный контроль за 2 года у пациентов с послеоперационной IMRT составил 92 %, с послеоперационной 3D ЛТ и хирургическим лечением в самостоятельном варианте — 70–80 %. Самостоятельное лучевое лечение имело наихудший результат: так, 2-летний локальный контроль в режиме IMRT показал 40 %, а в режиме 3D ЛТ — только 30 % [10].

Результаты лечения зависят от правильно выбранной тактики. Так, по данным N. Al-Rajhi и соавт. [11], при лечении ранних стадий рака СОПР (T1–2N0M0) с хирургическим вмешательством на I этапе и применении послеоперационного облучения (при наличии отягчающих прогноз патоморфологических критериев) общая 5-летняя выживаемость равнялась 71 %, выживаемость без прогрессирования — 63 % [7]. По данным I. Ganly и соавт. [12], эти же показатели у больных раком СОПР ранних стадий (cT1–2N0M0) при комбинированном лечении с хирургическим вмешательством на I этапе составили 79 и 70 % соответственно [12].

Таким образом, выбор тактики и объема лечения больных с распространенностью опухолевого процесса стадий cT1–2N0M0 остается актуальной проблемой.

**Задачей настоящего исследования** было сравнение отдаленных результатов лечения больных с применением 2 различных тактик лечения. Одна тактика основывается на применении ИХТ на I этапе лечения. При этом эффективность ИХТ является фактором, определяющим дальнейшее лечение пациента. Это основано еще на результатах работы J.F. Ensley и соавт. [13], которые на группе больных плоскоклеточным раком головы и шеи показали, что у группы пациентов, продемонстрировавших частичную или полную регрессию после курсов ИХТ по схеме PF, отмечен эффект после ЛТ в 97 %. Предполагается, что у пациентов, ответивших на ИХТ, возможно провести только ЛТ с полным отказом от хирургического вмешательства. Вторая тактика предполагает проведение хирур-

гического вмешательства на I этапе с последующей ЛТ или ХЛТ. При этом добавление ХТ к ЛТ основывается на выявлении неблагоприятных патоморфологических факторов: большой толщине опухоли, выявлении регионарных метастазов, ангиолимфатической или периневральной инвазии, близости опухоли к краю резекции [5, 6].

### Материалы и методы

Настоящая работа основана на анализе ретроспективных данных лечения больных плоскоклеточным раком СОПР стадии cT2N0M0, получавших лечение с 1998 по 2014 г. в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Среднее время наблюдения за больными составило  $59,8 \pm 57,9$  мес (от 5,3 до 286,2 мес, медиана — 36,7 мес). В наше исследование были включены 122 пациента с распространенностью первичной опухоли, соответствовавшей стадии T2N0M0 [14], и отсутствием регионарных метастазов по данным клинического обследования. Рак языка был диагностирован у 75 % ( $n = 79$ ) больных, дна полости рта — у 14,3 % ( $n = 25$ ) (рис. 1).

В 1-ю группу индукционной химиотерапии (ИХТ ± ЛТ ± операция) были включены 68 пациентов, которым ИХТ проводилась на I этапе. ИХТ назначалась по схеме PF: цисплатин ( $75\text{--}100\text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно на водной нагрузке) в 1-й день и 5-фторурацил ( $1000\text{ мг/м}^2/\text{сут}$  в виде 96-часовой непрерывной внутривенной инфузии) в 1–4-й дни с продолжительностью курса 21 день. После 2 курсов ИХТ оценивался эффект. При прогрессировании опухолевого процесса или регрессии опухоли менее 50 % пациентам выполнялось хирургическое вмешательство. При регрессии опухоли более 50 % больным проводилась дистанци-

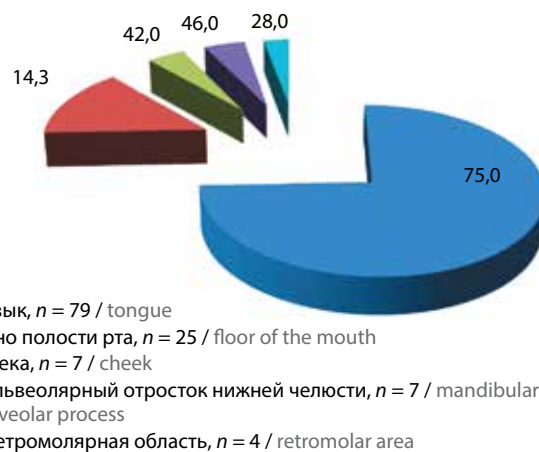


Рис. 1. Локализации опухолевого процесса у 122 больных раком слизистой оболочки полости рта, %

Fig. 1. Tumor localization in 122 patients with cancer of the oral mucosa, %

онная ЛТ на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования в режиме традиционного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до СОД 50–70 Гр. По окончании лучевого лечения при полной регрессии опухоли пациенты оставались под динамическим наблюдением. Если после окончания ХЛТ определялась остаточная опухоль, пациентам выполнялось хирургическое вмешательство на первичном очаге и зонах регионарного метастазирования (рис. 2).

Вторую группу составили 54 больных, которым было проведено комбинированное лечение (операция + ЛТ/ХЛТ). Оно включало выполнение радикального хирургического вмешательства на I этапе и патоморфологическую оценку удаленного макропрепарата, по результатам которой принималось решение о дальнейшей тактике лечения. Показанием для проведения

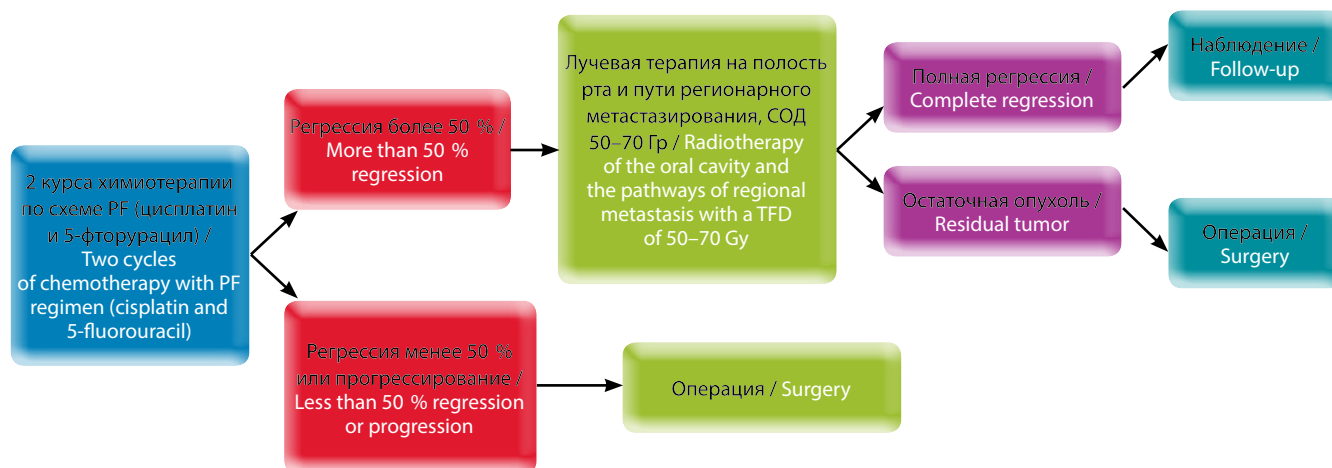


Рис. 2. Схема лечения больных с индукционной химиотерапией на I этапе («индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция») при суммарной очаговой дозе (СОД) 50–70 Гр

Fig. 2. Treatment scheme for the patients receiving induction chemotherapy (“induction chemotherapy (CT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery”) on the first stage with a total focal dose (TFD) of 50–70 Gy

одновременной ХЛТ являлись следующие факторы: толщина опухоли не менее 1 см, близость опухоли к краю резекции, выявление ангиолимфатической или периневральной инвазии. Только 3 пациентам (5,6 %) в послеоперационном периоде была проведена одновременная ХЛТ с введением цисплатина (100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед) на фоне облучения, остальным пациентам (51 человек) — послеоперационная дистанционная ЛТ до СОД 50–56 Гр.

### Результаты и обсуждение

Таким образом, мы считаем возможность использования ИХТ как прогностического фактора для проведения органосохраняющего консервативного (химиолучевого) лечения ключевым вопросом в выборе тактики лечения больных раком СОПР стадий cT1–2N0M0 и представляем сравнительный анализ тактик лечения 2 групп больных ( $n = 122$ ) плоскоклеточным раком СОПР с распространенностью первичной опухоли (cT2N0M0) и отсутствием регионарных метастазов (по данным клинического обследования), получавших лечение с 1998 по 2014 г. в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Интересны данные анализа результатов лечения 1-й группы пациентов, в которой на основе результатов применения ИХТ определялась тактика дальнейшего лечения. Было выполнено хирургическое вмешательство (ИХТ + операция) 12 (8,2 %) пациентам при прогрессировании опухолевого процесса или регрессии опухоли менее 50 %. При регрессии опухоли более 50 % больным проводилась дистанционная ЛТ на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования в режиме традиционного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–70 Гр. По окончании ЛТ при полной регрессии опухоли пациенты оставались под динамическим наблюдением, их число составило 14 (20,6 %) (ИХТ + ЛТ). Если после окончания ХЛТ определялась

остаточная опухоль, то пациентам выполнялось хирургическое вмешательство на первичном очаге и зонах регионарного метастазирования. Число таких пациентов равнялось 42 (61,8 %) (ИХТ + ЛТ + операция). Достоверных отличий между сравниваемыми подгруппами мы не обнаружили. Хочется отметить высокую частоту прогрессирования (более 50 %) и высокую смертность (также более 50 %) во всех подгруппах, несмотря на то, что подгруппа «ИХТ + операция» имела заведомо более неблагоприятный прогноз в виду прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии (табл. 1).

Общая 5-летняя выживаемость пациентов не превысила 50 % ни при одной из сравниваемых тактик с применением ИХТ. Но при высокой частоте прогрессирования в подгруппе «ИХТ + ЛТ» общая 5-летняя выживаемость оказалась наибольшей 47,6 %. Несмотря на кажущийся различный прогноз в этих группах общая выживаемость оказалась одинаковой (табл. 2, рис. 3).

При анализе выживаемости без признаков прогрессирования в сравниваемых подгруппах данный 5-летний показатель составил не более 40 %. Медиана 13,2 мес отмечена в подгруппе химиолучевого лечения (ИХТ + ЛТ), а в группах с хирургическим лечением она варьировала от 22,9 до 40 мес. Различия между группами статистически недостоверны. Несмотря на это, можно отметить лучшие результаты выживаемости без признаков прогрессирования в группах, где было выполнено хирургическое вмешательство (табл. 3, рис. 4).

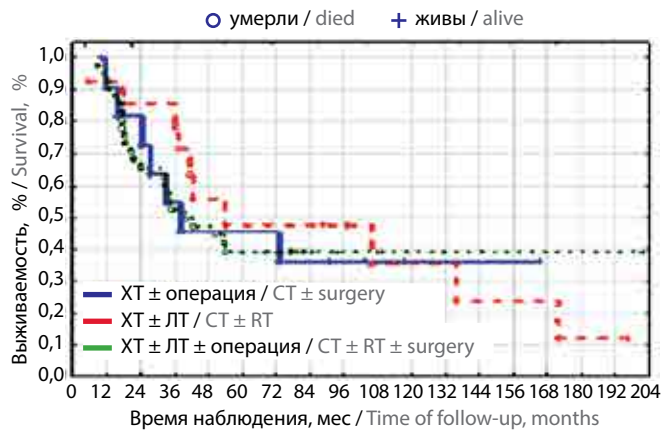
Таким образом, подводя итоги сравнения результатов ИХТ (ИХТ ± ЛТ ± операция) в группе пациентов с заболеванием стадии cT2N0M0 ( $n = 68$ ), следует отметить, что во всех подгруппах общая 5-летняя выживаемость не достигла 50 %. Выживаемость без признаков прогрессирования оказалась максимальной в группе «ИХТ + ЛТ + операция» и составила 39,1 %, в подгруппе «ИХТ + операция» она равнялась 37,5 %, в подгруппе «ИХТ + ЛТ» — 30,8 %.

**Таблица 1.** Прогрессирование в группе «индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» ( $N = 68$ ), абс. / %  
**Table 1.** Progression in the group “induction chemotherapy (ICT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” ( $N = 68$ ), abs. / %

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, $n$ Number of patients, $n$	Прогрессирование Progression	Местный рецидив Local recurrence	Метастазы Metastases		Число умерших, $n$ Number of deaths, $n$
				регионарные regional	отдаленные distant	
ИХТ + операция ICT + surgery	12	7/58,3	2/16,7	6/50,0	0 %	7/58,3
ИХТ + ЛТ ICT + RT	14	12/85,7	7/50,0	5/35,7	0 %	10/71,4
ИХТ + ЛТ + операция ICT + RT + surgery	42	24/57,1	10/23,8	16/38,1	3/7,1	24/57,1

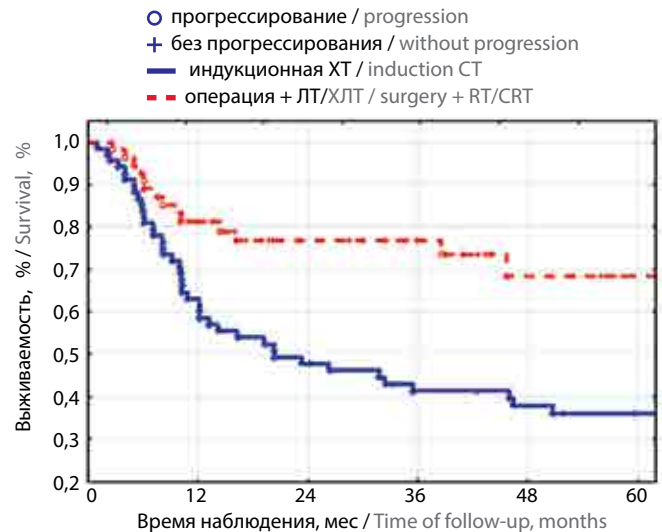


а минимальной (21,4 %) она оказалась в подгруппе, где хирургическое вмешательство не выполнялось (ИХТ + ЛТ). Данные статистически недостоверны. Смертность в сравниваемых подгруппах вне зависимости от вы-



**Рис. 3.** Выживаемость в зависимости от тактики лечения за период наблюдения в группе индукционной химиотерапии («индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция»,  $N = 68$ ), % при  $p > 0,05$

Fig. 3. Survival of patients receiving induction chemotherapy (“induction chemotherapy (CT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery”,  $N = 68$ ) depending on the treatment strategy during the follow-up period, % at  $p > 0,05$



**Рис. 4.** Выживаемость без признаков прогрессирования по Каплану–Майеру в группах «индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» и «операция + лучевая терапия (ЛТ) / химиолучевая терапия (ХЛТ)» у больных раком полости рта стадии cT2N0M0 ( $N = 122$ ), % при  $p = 0,0008$

Fig. 4. Kaplan–Meier survival curves demonstrating the 5-year progression-free survival in the groups “induction chemotherapy (CT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” and “surgery + radiotherapy (RT) /chemoradiotherapy (CRT)” among patients with T2N0M0 cancer of the oral mucosa ( $N = 122$ ), % at  $p = 0.0008$

**Таблица 2.** Общая выживаемость в зависимости от тактики лечения в группе «индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция»,  $N = 68$

Table 2. Overall survival rates in the group “induction chemotherapy (ICT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” depending on the treatment strategy,  $N = 68$

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, $n$ Number of patients, $n$	Выживаемость, % Survival rate, %			Медиана, мес. Median, months
		1 год 1-year	3 года 3-year	5 лет 5-year	
ИХТ + операция ICT + surgery	12	90,9 ± 8,7	54,5 ± 15,0	45,5 ± 15,0	35,5
ИХТ + ЛТ ICT + RT	14	92,9 ± 6,9	85,7 ± 9,4	47,6 ± 13,8	50,5
ИХТ + ЛТ + операция ICT + RT + surgery	42	95,2 ± 3,3	52,6 ± 7,9	39,1 ± 7,9	40,0

**Таблица 3.** Выживаемость без прогрессирования в группах «индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» и «операция + дистанционная лучевая терапия (ЛТ) / химиолучевая терапия (ХЛТ)» у больных раком полости рта стадии cT2N0M0,  $N = 122$

Table 3. Progression-free survival rates in the groups “induction chemotherapy (ICT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” and “surgery + external beam radiotherapy (RT) / chemoradiotherapy (CRT)” among patients with cT2N0M0 cancer of the oral mucosa,  $N = 122$

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, $n$ Number of patients, $n$	Выживаемость, % Survival rate, %			Медиана, мес. Median, months
		1 год 1-year	3 года 3-year	5 лет 5-year	
ИХТ ± ЛТ ± операция ICT ± RT ± surgery	68	63,1 ± 5,9	41,3 ± 6,1	36,2 ± 6,0	20,3
Операция + ЛТ/ХЛТ Surgery + RT/CRT	54	81,3 ± 5,3	76,8 ± 5,9	68,5 ± 7,7	0*

\*Достоверные различия по сравнению с группой индукционной терапии,  $p = 0,0008$ .

\*Significant differences compared to the group on induction therapy,  $p = 0.0008$ .

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения больных раком полости рта стадии cT2N0M0 (N = 122), абс. / %

Table 4. Long-term outcomes of the patients with cT2N0M0 cancer of the oral mucosa (N = 122), abs. / %

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, n Number of patients, n	Прогрессиро- вание Progression	Местный рецидив Local recurrence	Метастазы Metastases		Число умерших, n Number of deaths, n
				регионарные regional	отдаленные distant	
ИХТ ± ЛТ ± операция ICT ± RT ± surgery	68	43 / 63,2	19 / 27,9	27 / 39,7	3 / 4,4	41 / 60,3
Операция + ЛТ/ХЛТ Surgery + RT/CRT	54	14 / 25,9*	8 / 14,8	8 / 14,8*	0	12 / 22,2*

\*Статистически достоверные различия по сравнению с группой индукционной терапии,  $p < 0,05$ .

Примечание. ИХТ – индукционная химиотерапия, ЛТ – дистанционная лучевая терапия, ХЛТ – химиолучевая терапия.

\*Statistically significant differences compared to the group on induction therapy,  $p < 0.05$ .

Note. ICT – induction chemotherapy, RT – external beam radiotherapy, CRT – chemoradiotherapy

Таблица 5. Общая выживаемость больных раком полости рта стадии cT2N0M0 в группах «индукционная химиотерапия (ИХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» и «операция + дистанционная лучевая терапия (ЛТ) / химиолучевая терапия (ХЛТ)», N = 122

Table 5. Overall survival rates in the groups “induction chemotherapy (ICT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” and “surgery + external beam radiotherapy (RT) / chemoradiotherapy (CRT)” among patients with cT2N0M0 cancer of the oral mucosa, N = 122

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, n Number of patients, n	Выживаемость, % Survival rate, %			Медиана, мес. Median, months
		1 год 1-year	3 года 3-year	5 лет 5-year	
ИХТ ± ЛТ ± операция ICT ± RT ± surgery	68	94,1 ± 2,9	60,1 ± 6,1	42,2 ± 6,2	42,4
Операция + ЛТ/ХЛТ Surgery + RT/CRT	54	96,2 ± 2,6	75,1 ± 6,6	70,4 ± 7,7	0*

\*Достоверные различия по сравнению с группой индукционной терапии,  $p = 0,017$ .

\*Significant differences compared to the group on induction therapy

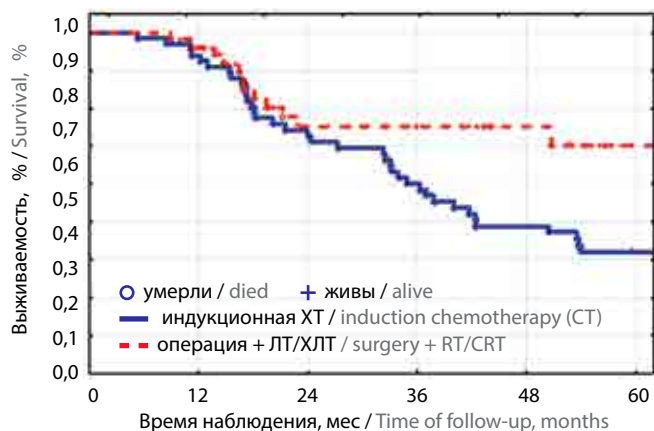


Рис. 5. Общая выживаемость по Каплану–Майеру в группах «индукционная химиотерапия (ХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» и «операция + дистанционная лучевая терапия (ЛТ) / химиолучевая терапия (ХЛТ)» больных раком полости рта стадии cT2N0M (N = 122), % при  $p = 0,017$

Fig. 5. Kaplan–Meier survival curves demonstrating overall 5-year survival in the groups “induction chemotherapy (CT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” and “surgery + external beam radiotherapy (RT) / chemoradiotherapy (CRT)” among patients with a T2N0M cancer of oral mucosa (N = 122), % at  $p = 0.017$

полнения хирургического вмешательства превысила 50 %. Максимальной (71,4 %) она оказалась при тактике «ИХТ + ЛТ». Таким образом, данную группу лечения (ИХТ ± ЛТ ± операция) мы решили сравнить с другим подходом, в котором на I этапе выполняется хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией.

Группа комбинированного лечения с операцией на I этапе (операция + ЛТ/ХЛТ) показала значительно лучшие отдаленные результаты по сравнению с тактикой применения индукционной химиотерапии (ИХТ ± ЛТ ± операция). Так, частота прогрессирования снизилась почти в 2,5 раза – с 63,2 до 25,9 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Статистически достоверно снились частота регионарного метастазирования – почти в 2,7 раза (с 39,7 до 14,8 %) и смертность – в 2,7 раза (с 60,3 до 22,2 %) ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). При этом интересно отметить, что появление отдаленных метастазов (4,4 %) отмечено только в группе с применением ИХТ.

В группе комбинированного лечения с операцией на I этапе (операция + ЛТ/ХЛТ) общая 5-летняя выживаемость оказалась почти в 2 раза выше (70,4 %), чем

Таблица 6. Выживаемость без признаков прогрессирования в зависимости от вида лечения в группе индукционной химиотерапии,  $N = 68$ Table 6. Progression-free survival rates in the group of patients receiving induction chemotherapy depending on the treatment strategy,  $N = 68$ 

Тактика лечения Treatment strategy	Число больных, $n$ Number of patients, $n$	Выживаемость, % Survival rate, %			Медиана, мес. Median, months
		1 год 1-year	3 года 3-year	5 лет 5-year	
ИХТ + операция ICT + surgery	12	65,6 ± 14,0	37,5 ± 14,7	37,5 ± 14,7	22,9
ИХТ + ЛТ ICT + RT	14	64,3 ± 12,8	28,6 ± 12,1	21,4 ± 11,0	13,2
ИХТ + ЛТ + операция ICT + RT + surgery	42	95,2 ± 3,3	52,6 ± 7,9	39,1 ± 7,9	40,0

Примечание. ИХТ — индукционная химиотерапия, ЛТ — дистанционная лучевая терапия.

Note. ICT — induction chemotherapy, RT — external beam radiotherapy.

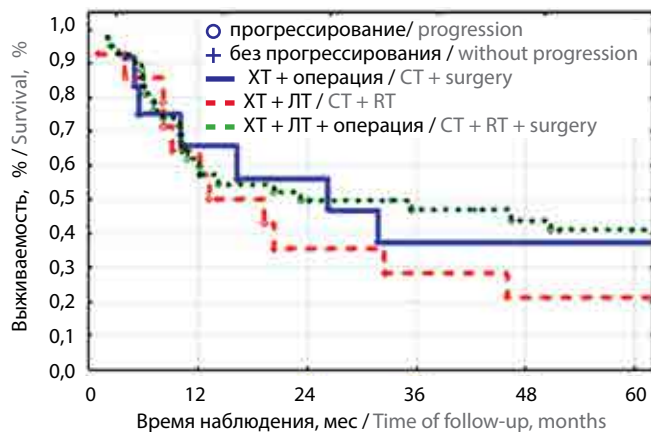


Рис. 6. Выживаемость без признаков прогрессирования в группе «индукционная химиотерапия (ХТ) ± дистанционная лучевая терапия (ЛТ) ± операция» ( $N = 68$ ), % при  $p > 0,05$

Fig. 6. The 5-year progression-free survival curve for the group “induction chemotherapy (CT) ± external beam radiotherapy (RT) ± surgery” ( $N = 68$ ), % at  $p > 0.05$

в группе индукционной химиотерапии (ИХТ ± ЛТ ± операция), где данный показатель составил всего 42,2 %. Медиана (42,4 мес) достигнута только в группе ИХТ. Полученные данные отличались статистически достоверно ( $p = 0,017$ ) (табл. 5, рис. 5). Выживаемость без признаков прогрессирования в группах также отличалась статистически достоверно ( $p = 0,0008$ ). Лучшие

результаты были отмечены нами в группе комбинированного лечения с операцией на I этапе (операция + ЛТ/ХЛТ), в сравнении с группой ИХТ (ИХТ ± ЛТ ± операция), в виде увеличения 5-летней выживаемости без прогрессирования с 36,2 до 68,5 %. Медиана (20,3 мес) достигнута только в группе ИХТ (табл. 6, рис. 6).

### Заключение

Проанализировав полученные результаты, мы пришли к выводу, что комбинированное лечение с операцией на I этапе у больных раком СОПР стадии cT2N0M0 достоверно улучшает показатели выживаемости и снижает частоту прогрессирования по сравнению с тактикой применения ИХТ на I этапе. Статистически достоверно увеличивается общая 5-летняя выживаемость (с 42,2 до 70,4 %) и выживаемость без прогрессирования (с 36,2 до 58,5 %). Смертность снижается в 3 раза (с 60,3 до 22,2 %). Полученные результаты согласуются с данными, представленными другими авторами, изучавшими этот вопрос [7–9]. Таким образом можно сделать однозначный вывод о том, что использование индукционной химиотерапии в целях выбора пациентов для органосохраняющего химиолучевого лечения у больных раком СОПР стадии cT2N0M0 неприемлемо. Наилучшей тактикой для лечения пациентов с этой стадией заболевания является хирургическое вмешательство на I этапе с последующей ЛТ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований 2014 г.: Данные по России. Евразийский онкологический журнал 2016;4(4):824–61. [Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant tumors in Russia in 2014. Evrazijskiy onkologicheskij zhurnal = Eurasian Journal of Oncology 2016;4 (4):824–61. (In Russ.)]
2. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer, 2010.
3. Матякин Е.Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. [Matyakin E.G. Clinical aspects of the regional tongue and pharynx metastases. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1988. (In Russ.)]
4. Tankéré F., Camproux A., Barry B. et al. Prognostic value of lymph node

- involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope* 2000;110(12):2061–5. DOI: 10.1097/00005537-200012000-00016. PMID: 11129021.
5. National Comprehensive Cancer Network USA. – 2015. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
6. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) Ред. рус. пер.: С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. Доступно на: [http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf). [Minimal Clinical Recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO). Transl. ed. by S.A. Tylyandin, D.A. Nosov, N.I. Perevodchikova. Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2010. Available at: [http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf). (In Russ.)].
7. Chinn S.B., Spector M.E., Bellile E.L. et al. Efficacy of induction selection chemotherapy vs primary surgery for patients with advanced oral cavity carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(2):134–42. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.5892. PMID: 24370563.
8. Umeda M., Komatsubara H., Ojima Y. et al. Lack of survival advantage in patients with advanced, resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity receiving induction chemotherapy with cisplatin (CDDP), docetaxel (TXT) and 5-fluorouracil (5FU). *Kobe J Med Sci* 2004;50 (5–6):189–96. PMID: 16107776.
9. Sher D.J., Thotakura V., Balboni T.A. et al. Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):215–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.023. PMID: 21531515.
10. Studer G., Zwahlen R., Graetz K. et al. IMRT in oral cavity cancer. *Radiat Oncol* 2007;2:16. DOI: 10.1186/1748-717X-2-16. PMID: 17430599.
11. Al-Rajhi N., Khafaga Y., El-Husseiny J. et al. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. *Oral Oncol* 2000;36 (6):508–14. PMID: 11036243.
12. Ganly I., Patel S., Shah J. Early stage squamous cell cancer of the oral tongue. Clinicopathologic Features Affecting Outcome. *Cancer* 2012;118 (1):101–11. DOI: 10.1002/cncr.26229. PMID: 21717431.
13. Ensley J.F., Jacobs J.R., Weaver A. et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 1984;54(5):811–4. PMID: 6204738.
14. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Пер. с англ. и научн. ред. А.И. Шеголева, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. М.: Логосфера, 2011. [Sobin L.H., Gospodarovich M.K., Wittekind K. TNM: classification of malignant tumors. Moscow: Logosfera, 2011. Pp. 35–9. (In Russ.)].