

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-36-46



# Результаты комплексного лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии

Д.А. Сафаров, М.А. Кропотов, И.В. Погребняков, С.Б. Алиева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Давид Афатдинович Сафаров [SafarowD@mail.ru](mailto:SafarowD@mail.ru)

**Введение.** Рак органов головы и шеи является актуальной медико-социальной проблемой. Ежегодно в мире диагностируется 377 713 новых случаев данного заболевания и 177 757 летальных исходов, связанных с ним. Стандартизованный показатель заболеваемости в России находится на уровне 4,12 случая на 100 тыс. населения. Несмотря на все достижения современной онкологической практики, у 50–60 % пациентов с местно-распространенными формами рака органов головы и шеи развивается рецидив в первые 2 года после окончания лечения.

**Цель исследования** – изучение эффективности регионарной внутриартериальной полихимиотерапии в комбинированном и комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 29 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, наблюдавшихся и получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина с 2017 по 2020 г. У 82,8 % больных было заболевание III–IV стадии. Оценивался клинический ответ опухоли на неоадьювантную регионарную внутриартериальную химиотерапию, а также патоморфоз в опухолевом очаге после хирургического вмешательства, токсичность лечения и показатели общей и безрецидивной выживаемости.

**Результаты.** Частота объективного ответа в отношении первичного опухолевого очага полости рта после регионарной внутриартериальной химиотерапии составила 100 %, частота полной регрессии опухолевого очага – 82,8 %. В отношении метастазов в регионарных лимфатических узлах полная регрессия выявлена у 35,5 % пациентов. У 73,5 % больных, которым выполнено хирургическое вмешательство, после неоадьювантной регионарной внутриартериальной химиотерапии в опухолевом очаге зарегистрирован патоморфоз IV степени. Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости пациентов с заболеванием II–III стадии был на уровне 100 %, с заболеванием IV стадии –  $92,9 \pm 6,9$  %.

**Заключение.** Применение регионарной внутриартериальной химиотерапии в качестве индукционного этапа демонстрирует высокую эффективность и высокий уровень полных патоморфологических ответов. Это позволяет сделать предположение о возможности проведения консервативного лечения местно-распространенных форм рака слизистой оболочки полости рта, что на сегодняшний день является недостижимой опцией в терапии данной группы больных. Также немаловажно, что весьма умеренный спектр системной токсичности позволяет расширить показания к применению данной методики и повысить комплаентность к лечению.

**Ключевые слова:** внутриартериальная химиотерапия, рак слизистой оболочки полости рта

**Для цитирования:** Сафаров Д.А., Кропотов М.А., Погребняков И.В., Алиева С.Б. Результаты комплексного лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):36–46. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-36-46.

## Results of comprehensive treatment of locally advanced oral cancer using regional intra-arterial chemotherapy

D.A. Safarov, M.A. Kropotov, I.V. Pogrebnyakov, S.B. Aliyeva

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

**Contacts:** David Afadinovich Safarov [SafarowD@mail.ru](mailto:SafarowD@mail.ru)

**Introduction.** Head and neck cancers are a significant healthcare and social problem worldwide with an estimated 377,713 new cases and 177,757 deaths registered annually. The incidence of head and neck cancer in Russia is 4.12 per 100,000. Despite all the achievements of current oncology, approximately 50–60 % of patients with locally advanced head and neck cancer develop relapses within the first 2 years after treatment completion.

**The study objective** is to analyze the effectiveness of regional intra-arterial polychemotherapy in the combined and comprehensive treatment of locally advanced oral cancer.

**Materials and methods.** This prospective study included 29 patients with oral squamous cell carcinoma treated and followed-up at N.N. Blokhin National Cancer Research Center between 2017 and 2020. The majority of patients (82.8 %) had stage III–IV disease. We evaluated clinical response to neoadjuvant regional intra-arterial chemotherapy, pathomorphosis of the primary tumor after surgery, treatment toxicity, overall survival, and relapse-free survival.

**Results.** The objective response rate assessed for the primary oral tumor after regional intra-arterial chemotherapy was 100 %; complete regression of the primary tumor was achieved in 82.8 % of patients. More than one-third of participants (35.5 %) had complete regression of metastases in regional lymph nodes. In 73.5 % of patients who had undergone neoadjuvant regional intra-arterial chemotherapy followed by surgery, we observed grade IV therapeutic pathomorphosis of the primary tumor. The 2-year relapse-free survival rate was 100 % in individuals with stage II–III disease and  $92.9 \pm 6.9$  % in patients with stage IV disease.

**Conclusion.** The administration of regional intra-arterial chemotherapy as an induction stage ensures high treatment efficacy and high rate of complete pathomorphological responses. This suggests the opportunity of conservative treatment for patients with locally advanced oral cancer, which is currently considered impossible for such patients. Moreover, this method demonstrated moderate systemic toxicity, which expands the indications for its use and increase treatment compliance.

**Key words:** intra-arterial chemotherapy, cancer of the oral mucosa

**For citation:** Safarov D.A., Kropotov M.A., Pogrebnyakov I.V., Aliyeva S.B. Results of comprehensive treatment of locally advanced oral cancer using regional intra-arterial chemotherapy. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;13(1):36–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-36-46.

## Введение

Рак слизистой оболочки полости рта (РСОПР) занимает 6-е место среди злокачественных новообразований [1, 2]. Ежегодно диагностируется 377 713 новых случая данной патологии и 177 757 связанных с ней летальных исходов [3]. Стандартизованный показатель заболеваемости РСОПР в России по состоянию на 2019 г. — 4,12 случая на 100 тыс. населения, в то время как в 2009 г. он составлял 3,45 случая на 100 тыс. населения, что говорит о неуклонном росте уровня заболеваемости [4]. При этом показатель летальности на 1-м году жизни после лечения составляет 34,2 % [5].

Наиболее частыми этиологическими факторами развития РСОПР являются алкогольная зависимость и табакокурение. При этом существует корреляция между риском развития злокачественной опухоли данной локализации и началом употребления табака в раннем возрасте [6, 7]. Также имеются данные о том, что возникновению данного заболевания способствуют контаминации различных пародонтопатогенов [8, 9] и алиментарных факторов (недостаточное потребление растительных продуктов и избыточное потребление мяса) [10, 11].

Однако в последние годы регистрируется все больше случаев РСОПР в популяции некурящих пациентов моложе 45 лет, особенно среди женщин. Данная тенденция пока не нашла адекватного объяснения и требует дальнейшего изучения [12–14].

Несмотря на достижения хирургической техники, а также развитие консервативных методов лечения, у пациентов с местно-распространенными формами рака органов головы и шеи в 50–60 % случаев в первые 2 года после терапии развивается рецидив заболевания [15, 16]. Это служит поводом для постоянного поиска дополнительных опций в лечении, которые позволили бы улучшить отдаленные результаты и нивелировать возникающие осложнения и побочные эффекты.

## Материалы и методы

В ходе нашего исследования мы проанализировали группу из 29 больных РСОПР, наблюдавшихся и получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина с 2017 по 2020 г. Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 20 до 78 лет, средний возраст составил  $54,0 \pm 11,7$  года (медиана 57 лет).

Среди включенных в исследование пациентов 76 % больных были мужского пола, 24 % — женского. У 10 (34,5 %) больных распространенность первичного опухолевого очага соответствовала стадии T4 согласно международной классификации TNM (Tumor, Nodus and Metastasis) 8-го пересмотра AJCC (Объединенного американского комитета по раку) [17], у 12 (41,4 %) — стадия T3 и у 7 (24,1 %) — стадия T2. При комплексном обследовании у 16 (55,2 %) пациентов

выявлена IV стадия заболевания, у 8 (27,6 %) — III стадия и у 5 (17,2 %) — II стадия (табл. 1).

**Таблица 1.** Характеристика включенных в исследование пациентов

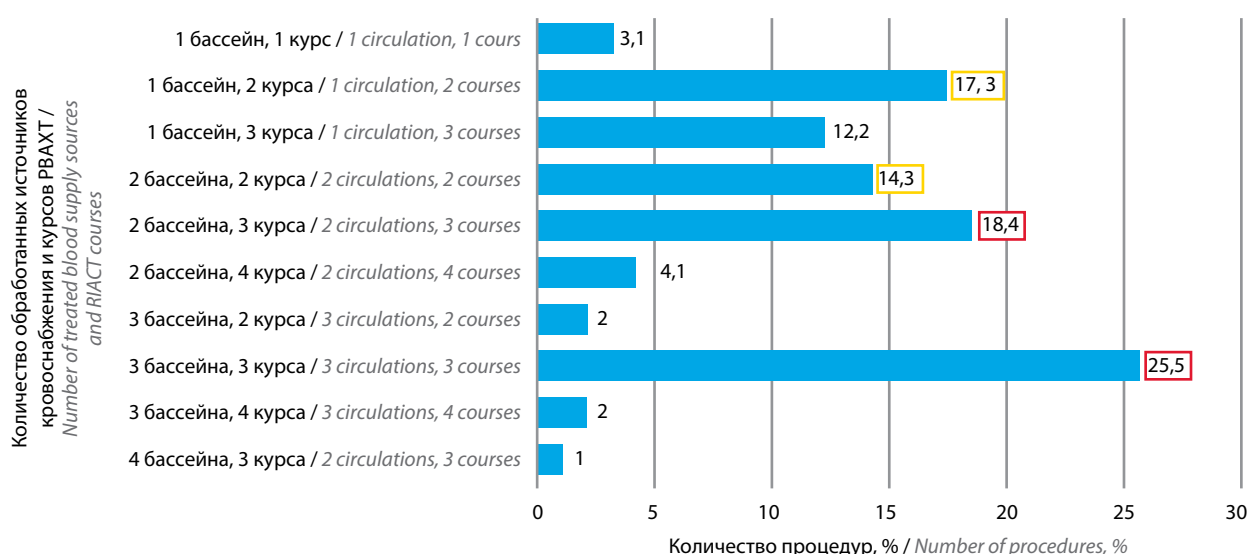
**Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Gender:	
мужской male	22 (76)
женский female	7 (24)
Распространенность опухоли: Tumor extent:	
T2	7 (24,1)
T3	12 (41,4)
T4	10 (34,5)
Стадия опухолевого процесса: Tumor stage:	
II	5 (17,2)
III	8 (27,6)
IV	16 (55,2)
Поражение лимфатических узлов: Lymph node involvement:	
N0	14 (48,3)
N1–2c	15 (51,7)
Морфологический вариант рака: Morphological variant of cancer:	
плоскоклеточный squamous cell	28 (96,6)
аденокистозный adenocystic	1 (3,4)

Всем пациентам на 1-м этапе лечения проводили индукционную регионарную внутриаптериальную химиотерапию (РВАХТ) по схеме DCF: в 1-й день — внутриаптериальное введение цисплатина и доцетаксела в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>, далее, со 2-го по 5-й дни, — системная инфузия 5-фторурацила в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут. Интервал между курсами составлял 21 день. Всем больным назначали минимум 2 курса РВАХТ. В тех случаях, когда опухоль имела 2–3 и более артериальных источников кровоснабжения, количество курсов лечения увеличивалось до 3–4. Наиболее часто проводили 3 курса РВАХТ с обработкой 2–3 артериальных бассейнов (в 43,9 % случаев) и 2 курса этой терапии с обработкой 1–2 артериальных бассейнов (в 31,6 % случаев) (рис. 1).

После окончания индукционной химиотерапии (ХТ) оценивали эффект и планировали хирургическое вмешательство в объеме первичной распространенности опухолевого процесса. После анализа морфологических факторов, таких как лечебный патоморфоз, глубина инвазии опухоли, сосудистая и периневральная инвазия, экстракапсулярное распространение метастазов в лимфатических узлах шеи, принималось решение о проведении адъювантной лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ).

У 5 (17,2 %) пациентов хирургическое вмешательство не было выполнено по разным причинам. У 1 (3,4 %) больного с заболеванием IV стадии зарегистрирован частичный эффект после РВАХТ. В связи с функциональной нерезектабельностью опухолевого процесса принято решение о проведении конкурентной ХЛТ. У 2 (6,9) пациентов отмечалась соматическая патология, не позволяющая выполнить хирургическое вмешательство. Еще 2 (6,9 %) больных с опухолью твердого неба и нижней губы отказались от операции



**Рис. 1.** Соотношение количества курсов и обработанных артериальных бассейнов. РВАХТ — регионарная внутриаптериальная химиотерапия

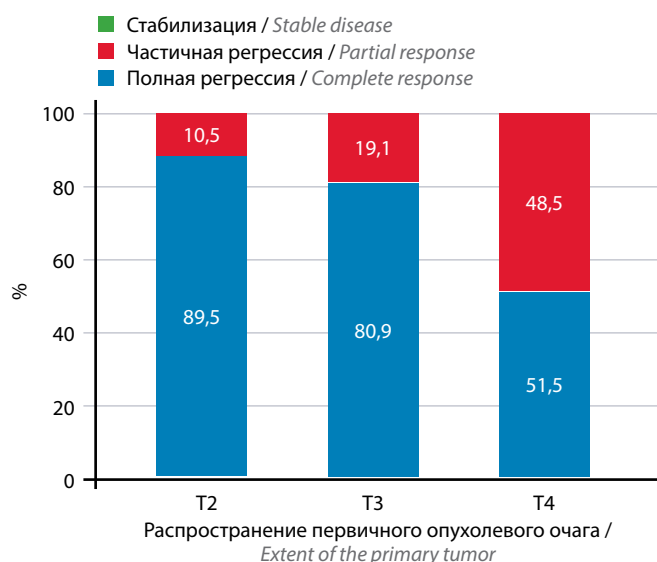
**Fig. 1.** Ratio between the number of courses and treated arterial circulations. RIACT — regional intra-arterial chemotherapy

в связи с развитием полной клинической регрессии после РВАХТ и возможного косметического и функционального дефектов после хирургического вмешательства. Всем 5 пациентам была назначена ЛТ или ХЛТ в зависимости от первичной распространенности опухолевого процесса.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10, SPSS 21.0. Показатели общей выживаемости рассчитывали, исходя из реальных данных о продолжительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана–Мейера. Также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования. Достоверность различий выживаемости рассчитывали с помощью теста log-rank, а различий значений средних показателей — с помощью Student's t-test. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Оценка эффекта после неoadьювантной РВАХТ производилась на 14-й день от начала последнего курса лечения. Общая частота объективного ответа после терапии составила 100 %, частота развития полной клинической регрессии — 82,8 %. У 17,2 % пациентов выявлена частичная регрессия опухоли. Анализ выраженности клинического ответа у больных с различной распространенностью первичного опухолевого очага показал, что чаще всего полная регрессия наблюдалась у больных с опухолью стадии Т2 (89,5 %), реже — у пациентов с опухолями стадий Т3 и Т4 (80,9 % и 51,5 % соответственно) (рис. 2).



**Рис. 2.** Выраженность клинического ответа в зависимости от распространенности первичного опухолевого очага

Fig. 2. Clinical response depending on the extent of the primary tumor

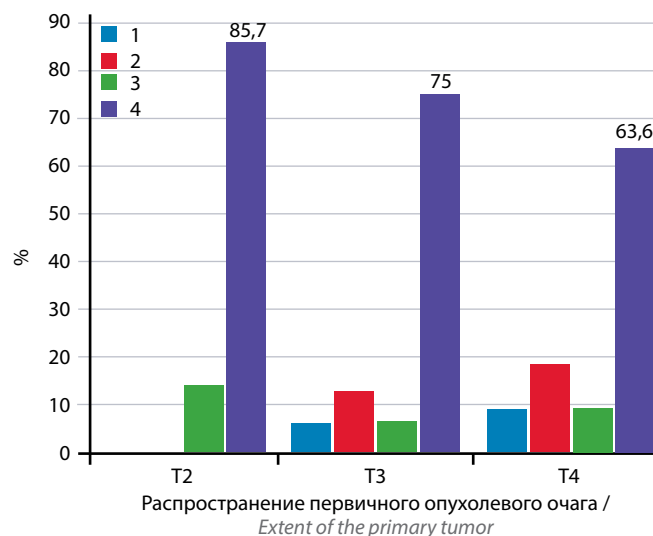
Данное обстоятельство связано, вероятно, с тем, что при увеличении размера и степени распространенности опухолевого очага возрастает количество кровоснабжающих его артериальных сосудов. Это затрудняет достижение полной перфузии химиопрепарата в опухолевой ткани, что является одним из основных факторов успешности регионарной ХТ.

Выраженность клинического ответа метастазов в шейных лимфатических узлах была значительно ниже: в 35,5 % случаев зарегистрирована полная регрессия опухоли, тогда как в 61,3 % случаев отмечалась частичная регрессия и в 3,2 % — стабилизация метастазов в лимфатических узлах шеи.

После этапа неoadьювантной РВАХТ 24 пациентам с опухолями полости рта было выполнено хирургическое вмешательство в объеме первичной распространенности опухоли. По данным гистологического исследования, у 73,5 % больных выявлен лечебный патоморфоз IV степени по Г.А. Лавниковой.

При оценке выраженности лечебного патоморфоза выявлена корреляция с размером и распространенностью первичного опухолевого очага. Так, при опухолях стадии Т2 полный патоморфологический эффект развился в 85,7 % случаев, стадии Т3 — в 75 %, стадии Т4 — в 63,6 % (рис. 3). Данное обстоятельство также, вероятно, связано с описанными выше особенностями кровоснабжения и перфузией химиопрепаратов в опухолевом очаге различных размеров. Выраженность патоморфологического эффекта в отношении метастазов в лимфатических узлах шеи, как и клинического ответа, была значительно ниже: лишь у 23,1 % больных зарегистрирован патоморфоз IV степени.

Среднее время наблюдения за пациентами составило  $16,8 \pm 8,9$  мес (от 3,3 до 48,8 мес; медиана 15,5 мес).



**Рис. 3.** Выраженность патоморфологического эффекта в зависимости от распространенности первичного опухолевого очага

Fig. 3. Pathomorphological effect depending on the extent of the primary tumor

Показатель общей 2-летней выживаемости для всех 29 пациентов составил 100 % (рис. 4).

Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости пациентов с заболеванием II–III стадии также был равен 100 %, а больных с заболеванием IV стадии –  $92,9 \pm 6,9$  %. У 1 больного с заболеванием IV стадии,

достигшего лишь частичного ответа опухоли на этапе индукционной РВАХТ (в связи с чем опухолевый процесс не перешел в резектабельный и была назначена лучевая терапия), на 1-м году наблюдения выявлен продолженный рост. Пациент направлен на иммунотерапию (рис. 5).

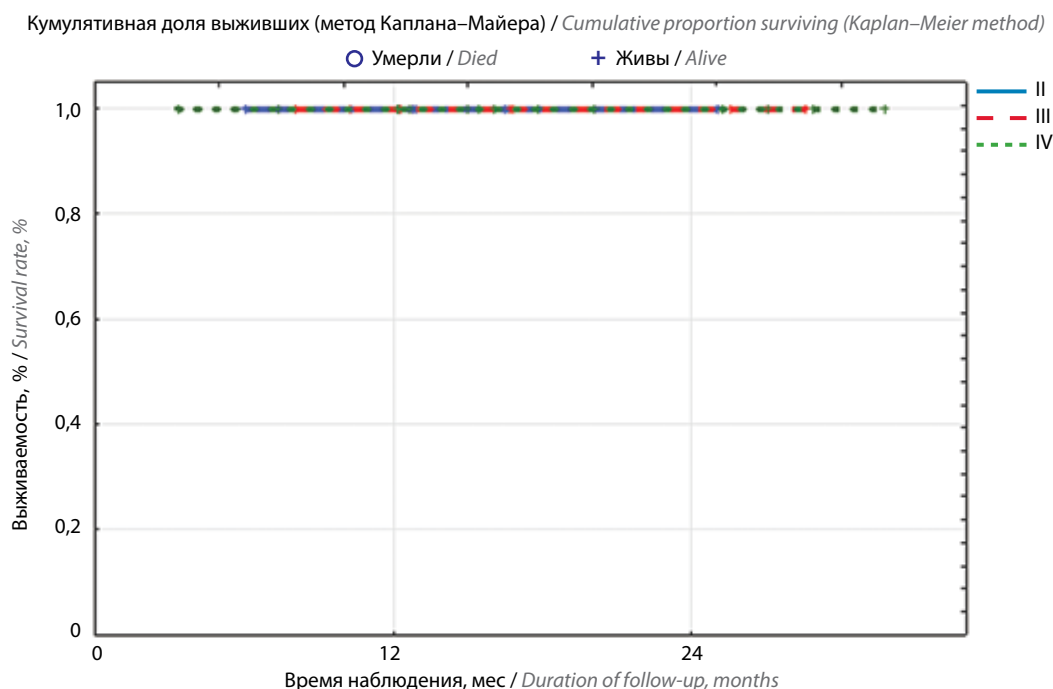


Рис. 4. Показатели общей 2-летней выживаемости

Fig. 4. Two-year overall survival

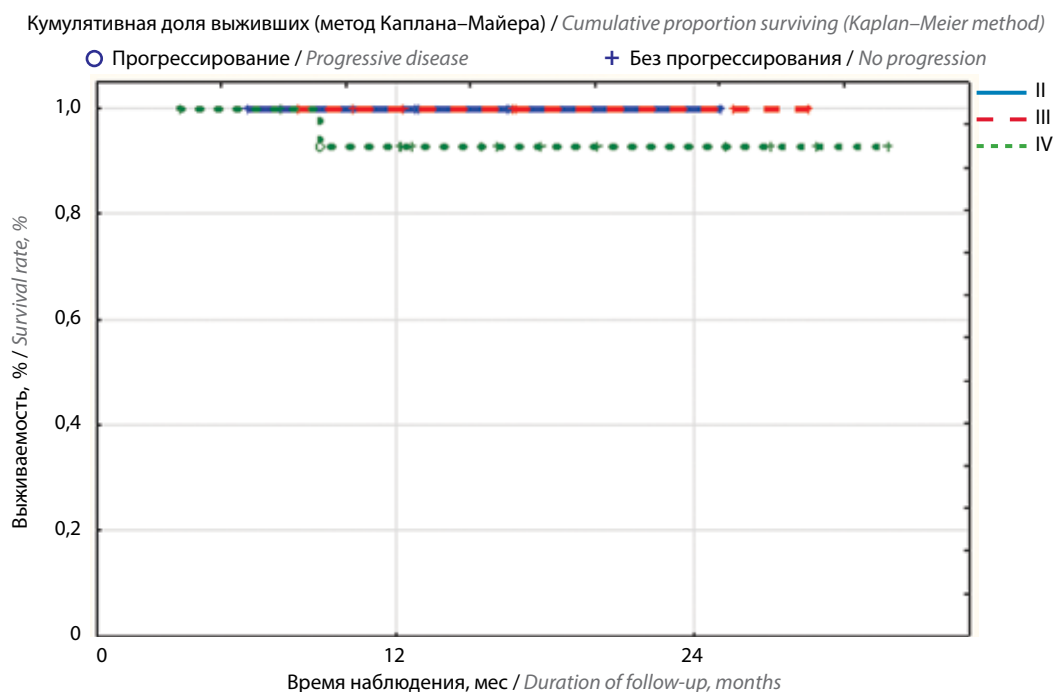


Рис. 5. Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости

Fig. 5. Two-year relapse-free survival



Следует отметить, что 2 пациентам с плоскоклеточным раком нижней губы и твердого неба, у которых на этапе индукционной РВАХТ отмечалась полная клиническая регрессия опухоли, хирургическое вмешательство не производилось. Оба больных прошли консервативное лечение и в настоящий момент находятся под динамическим наблюдением без признаков заболевания.

### Клинический случай

**Пациентка К.**, 76 лет, обратилась в клинику с жалобами на боли и припухлость в области нижней челюсти слева. При комплексном обследовании выявлен плоскоклеточный рак слизистой оболочки альвеолярного края

нижней челюсти слева сT4aN2bM0 с ее деструкцией и распространением опухолевого процесса на мягкие ткани левой щеки (рис. 6).

Пациентке были проведены 3 курса РВАХТ с использованием доступа через систему верхнечелюстной и лицевой артерий. При контрольном обследовании выявлен полный клинический эффект (рис. 7).

В дальнейшем пациентке проведено хирургическое вмешательство в объеме сегментарной резекции нижней челюсти, резекции тканей дна полости рта и ретромолярной области, мягких тканей левой щеки, фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи слева, пластики дефекта кожно-мышечным лоскутом (с включением большой грудной мышцы), а также трахеостомии (рис. 8, 9).



Рис. 6. Внешний вид пациентки К. при первичном осмотре

Fig. 6. Patient K. upon the first examination



Рис. 7. Внешний вид пациентки К. после 3 курсов регионарной внутриартериальной химиотерапии

Fig. 7. Patient K. after 3 courses of regional intra-arterial chemotherapy



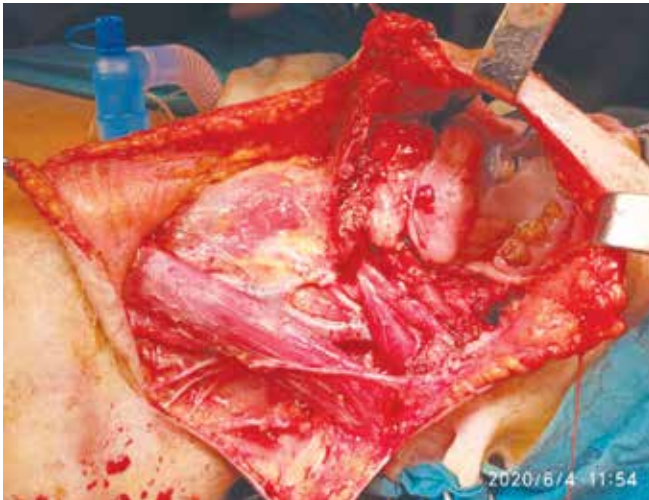


Рис. 8. Вид операционной раны

Fig. 8. Surgical wound



Рис. 9. Макропрепарат удаленной опухоли

Fig. 9. Gross specimen of the removed tumor

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. На 10-е сутки пациентка деканюлирована. Также удалены швы на коже шеи и передней грудной стенки. Раны зажили первичным натяжением без признаков воспаления. Назогастральный зонд удален на 14-е сутки. Признаков дисфагии не отмечено. По данным гистологического исследования операционного материала выявлен патоморфоз IV степени в опухолевом очаге и II степени в лимфатических узлах шеи слева. С учетом возраста пациентки в адъювантном режиме проведена ЛТ без добавления препаратов платины. В настоящий момент больная находится под динамическим наблюдением без признаков заболевания.

Для регистрации возникающих побочных эффектов мы применяли шкалу критериев токсичности и нежелательных явлений NCI–CTCAE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events) 5-й версии Национального института рака США [18]. Основными побочными эффектами регионарной ХТ являются различные местные осложнения в зоне, кровоснабжаемой артериальным бассейном, который используется для обработки опухолевого очага. Так, у 30,8 % больных при применении в качестве артериального доступа ветвей лицевой артерии регистрировались мукозиты слизистой оболочки полости рта или дерматиты кожи щеки. Нейрососудистых осложнений, которые также могут возникать при проведении РВАХТ, в данной когорте больных выявлено не было. Что касается развития системных нежелательных явлений, то лишь у 23,3 % больных отмечено возникновение лейкопении III–IV степени, а у 19,2 % – диареи III–IV степени. Нефротоксичности при анализе данной группы пациентов не выявлено (табл. 2).

### Обсуждение

Стандартом лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака органов головы и шеи является комбинированный подход с проведением на 1-м этапе хирургического вмешательства [19]. Такая тактика позволяет добиться наиболее удовлетворительных отдаленных результатов. Так, в исследовании М.Т. Spiotto и соавт. был проведен ретроспективный анализ лечения 6900 пациентов с плоскоклеточным РСОРП, разделенных на 2 группы: хирургического вмешательства с последующей ЛТ и конкурентной ХЛТ [20]. По данным авторов, при местно-распространенных опухолях стадии T3–4 показатель общей 3-летней выживаемости был равен 49,7 % в группе хирургического вмешательства и 36,0 % – в группе конкурентного ХТ.

В ряде других работ продемонстрировано, что проведение на 1-м этапе хирургического лечения с последующей ХЛТ позволяет достичь показателя 5-летней общей выживаемости в 65–67,2 % [21, 22]. Однако обширные хирургические резекции в области верхних дыхательно-пищеварительных путей приводят к нарушению таких жизненно важных функций, как глотание (как в произвольной (ротовой), так и в непроизвольной (глочной) фазах) и дыхание (с аспирацией пищевого кома в дыхательные пути) [23–25]. Также ряд авторов сообщают о возможных нарушениях артикуляции [26–29]. Для профилактики возникновения данных патологий пациентам с местно-распространенными формами РСОРП в большинстве случаев после удаления первичной опухоли требуется проведение адекватного реконструктивного этапа, позволяющего нивелировать возможные нарушения глотания и дыхания. Так, по данным различных авторов, применение лучевого или передне-латерального лоскутов бедра

Таблица 2. Побочные эффекты лечения

Table 2. Side effects

Побочный эффект Side effect	Степень проявления Grade	Количество выявленных случаев, % Number of detected cases, %
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	Не было None	9
	1	37,4
	2	42
	3	11,7
Лейкопения Leukopenia	Не было None	12,1
	1	21,2
	2	43,5
	3	18,2
	4	5,1
Алоpecia Alopecia	Не было None	5,1
	1	2,0
	2	29,3
	3	48,5
	4	15,2
Мукозиты, дерматиты Mucositis, dermatitis	Не было None	19,6
	1	19,4
	2	49,5
	3	22,0
	4	8,7
Диарея Diarrhea	Не было None	15
	1	52,5
	2	13,3
	3	15,2
	4	4,0
Нефротоксичность Nephrotoxicity	Не было None	100

позволяет полностью восстановить функцию глотания у 94–95 % больных [30–32].

Попытки консервативной ХЛТ местно-распространенного РСОПР в большинстве случаев продемонстри-

ровали менее удовлетворительные результаты. Согласно результатам исследований, общая 5-летняя выживаемость после ХЛТ составляет от 56 до 63,2 %, а 5-летняя безрецидивная выживаемость — от 51 до 58,7 % [33, 34].

По данным различных авторов, частота развития полной клинической регрессии при применении схемы TRF в системном варианте составляет от 8,5 до 33 % [35–38]. В нашем исследовании частота объективного ответа равна 100 %, а количество полных регрессий после индукционного этапа лечения — 82,8 %.

При этом, несмотря на успехи в развитии консервативных методик лечения — появление возможностей модуляции интенсивности пучка излучения (IMRT) и развитие лекарственных методик, — на сегодняшний день токсичность консервативной ХЛТ остается достаточно высокой [39–41]. Так, у 84 % больных отмечаются явления нейтропении III–IV степени, у 12 % — фебрильная нейтропения. В зависимости от схемы и интенсивности лечения от 7 до 11 % пациентов в связи с развивающейся дисфагией после окончания лечения нуждаются в длительной трахеостомии и от 3 до 10 % — в гастростомии [42, 43].

Еще одним тяжелым осложнением ХЛТ РСОПР является остеорадионекроз нижней челюсти. По данным S.M. Goge и соавт., данное явление возникало у 14 % больных после ХЛТ [44]. В другом исследовании авторы выполнили ретроспективный анализ 1692 пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта, подвергшихся хирургическому лечению с последующей ЛТ. Было выявлено, что частота остеорадионекроза нижней челюсти составила 6,2 %. После сегментарной резекции нижней челюсти данное осложнение наблюдалось в 16,7 % случаев, тогда как после краевой резекции нижней челюсти — лишь в 8,2 % случаев. При проведении операции, в объем которой не входила резекция нижней челюсти, остеорадионекроз возникал у 3,7 % пациентов [45]. В нашем исследовании не было выявлено ни одного случая остеорадионекроза ни у 24 больных, перенесших радикальное хирургическое вмешательство перед проведением адъювантной ЛТ, ни у 5 пациентов, получивших после индукционной РВАХТ радикальный курс ЛТ.

В большом количестве исследований описываются ухудшение когнитивных функций после ХЛТ злокачественной опухоли головы и шеи [46–48], а также нарушения сна и выраженный астенический синдром, требующие медикаментозной поддержки и длительной реабилитации [49]. На этом фоне более приемлемым выглядит спектр токсичности РВАХТ, зарегистрированный в нашем исследовании у больных РСОПР. Так, из осложнений III–IV степени были обнаружены лишь лейкопения (у 23,3 % больных) и диарея (у 19,2 % больных), которые связаны преимущественно с системным введением 5-фторурацила. Развитие мукозитов и дерматитов в зоне введения химиопрепарата является



преходящим нарушением, которое купируется консервативной терапией.

### Заключение

Представленные данные демонстрируют весьма высокий уровень эффективности консервативной ХЛТ с включением РВАХТ в качестве индукционного этапа терапии и свидетельствуют о высоком уровне полных па-

томорфологических ответов. Это позволяет предположить возможность проведения консервативного лечения местно-распространенных форм РСОПР, что на сегодняшний день является недостижимой опцией в терапии больных с данным заболеванием. Также немаловажно, что весьма умеренный спектр системной токсичности позволяет расширить показания к применению этой методики и повысить комплаентность к лечению.

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

1. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer – an appraisal of controversies. *Br Dent J* 2009;2079(10):471–5. DOI: 10.1038/sj.bdj.2009.1009.
2. Day T.A., Davis B.K., Gillespie M.B. et al. Oral cancer treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4(1):27–41. DOI: 10.1007/s11864-003-0029-4.
3. Lip, oral cavity Source Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>.
4. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. (In Russ.)].
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. [The state of oncological care to the population of Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen Moscow State Research Institute, 2018. (In Russ.)].
6. Chang C.P., Chang S.-C., Chuang S.-C. et al. Age at start of using tobacco on the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE) Cancer Epidemiol 2019;63:101615. DOI: 10.1016/j.canep.2019.101615.
7. Jethwa A.R., Khariwala S.S. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer *Cancer Metastasis Review* 2017;(3):411–23. DOI: 10.1007/s10555-017-9689-6.
8. Chang C., Geng F., Shi X. et al. The prevalence rate of periodontal pathogens and its association with oral squamous cell carcinoma. *Appl Microbiol Biotechnol* 2019;103(3):1393–404. DOI: 10.1007/s00253-018-9475-6.
9. Gallimidi B.A., Fischman S., Revach B. et al. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget* 2015;6(26):22613–23. DOI: 10.18632/oncotarget.4209.
10. Petridou E., Zavras A.I., Lefatzis D. et al. The role of diet and specific micronutrients in the aetiology of oral carcinoma. *Cancer* 2002;94:2981–8. DOI: 10.1002/ncr.10560.
11. Levi F., Pasche C., la Vecchia C. et al. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1998;31:705–9. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980831)77:5<705::aid-ijc8>3.0.co;2-z.
12. Hussein A.A., Helder M.N., de Visscher J.G. et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2017;82:115–27. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.026.
13. Weatherspoon D.J., Chattopadhyay A., Boroumand S., Garcia I. Oral cavity and oropharyngeal cancer incidence trends and disparities in the United States: 2000–2010. *Cancer Epidemiol* 2015;39(4):497–504. DOI: 10.1016/j.canep.2015.04.007.
14. Warnakulasuriya S., Mak V., Möller H. Oral cancer survival in young people in South East England. *Oral Oncol* 2007;43(10):982–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.11.021.
15. Goodwin W.J. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *The Laryngoscope* 110(3 Pt 2):1–18. DOI: 10.1097/00005537-200003001-00001.
16. Denaro N., Merlano M.C., Russi E.G. Follow-up in head and neck cancer: do more does it mean do better? A systematic review and our proposal based on our experience. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016;9(4):287–97. DOI: 10.21053/ceo.2015.00976.
17. Zanon D.K., Patel S.G., Shah J.P. Changes in the 8<sup>th</sup> edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: rationale and implications. *Curr Oncol Rep* 2019;21(6):52. DOI: 10.1007/s11912-019-0799-x.
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).
19. National Comprehensive Cancer Network Guidelines – Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
20. Spiotto M.T., Jefferson G., Wenig B. et al. Differences in survival with surgery and postoperative radiotherapy compared with definitive chemoradiotherapy for oral cavity cancer: a national cancer database analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(7):691–9. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.0012.
21. Fan K.H., Chen Y.C., Lin C.Y. et al. Postoperative radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for oral squamous cell carcinoma in patients with three or more minor risk factors: a propensity score matching analysis. *Radiat Oncol* 2017;12:184. DOI: 10.1186/s13014-017-0910-0.
22. Kim T.H., Cha I.H., Choi E.C. et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced oral cavity cancer in the era of modern radiation techniques. *frontiers in oncology. Front Oncol* 2021;11:619372. DOI: 10.3389/fonc.2021.619372.
23. Son Y.R., Choi K.H., Kim T.G. Dysphagia in tongue cancer patients. *Ann Rehabil Med* 2015;39(2):210–7. DOI: 10.5535/arm.2015.39.2.210.
24. Hasegawa T., Yatagai N., Furukawa T. et al. The prospective evaluation and risk factors of dysphagia after surgery in patients with oral cancer. *J Otolaryngol Head & Neck Surg* 2021;4. DOI: 10.1186/s40463-020-00479-6.
25. Nicoletti G., Soutar D.S., Jackson M.S. et al. Chewing and swallowing after surgical treatment for oral cancer: functional evaluation in 196 selected cases.

- Plast Reconstr Surg 2004;114(2):329–38.  
DOI: 10.1097/01.prs.0000131872.90767.50.
26. Dzioba A., Aalto D., Papadopoulos-Nydam G. Functional and quality of life outcomes after partial glossectomy: a multi-institutional longitudinal study of the head and neck research network. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;46(1):56.  
DOI: 10.1186/s40463-017-0234-y.
  27. Stelzle F., Knipfer C., Schuster M. et al. Factors influencing relative speech intelligibility in patients with oral squamous cell carcinoma: a prospective study using automatic, computer-based speech analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42(11):1377–84. DOI: 10.1016/j.ijom.2013.05.021.
  28. Suarez-Cunqueiro M., Schramm A., Schoen R. et al. Speech and swallowing impairment after treatment for oral and oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(12):1299–304. DOI: 10.1001/archotol.134.12.1299.
  29. Markkanen-Leppänen M., Isotalo E., Mäkitie A.A. et al. Changes in articulatory proficiency following microvascular reconstruction in oral or oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2006;42(6):646–52. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.11.004.
  30. O'Connell D.A., Rieger J., Harris J.R. et al. Swallowing function in patients with base of tongue cancers treated with primary surgery and reconstructed with a modified radial forearm free flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(8):857–64. DOI: 10.1001/archotol.134.8.857.
  31. Seikaly H., Rieger J., Wolfaardt J. et al. Functional outcomes after primary oropharyngeal cancer resection and reconstruction with the radial forearm free flap. *Laryngoscope* 2003;113(5):897–904. DOI: 10.1097/00005537-200305000-00023.
  32. De Vicente J.C., de Villalain L., Torre A., Peña I. Microvascular free tissue transfer for tongue reconstruction after hemiglossectomy: a functional assessment of radial forearm versus anterolateral thigh flap. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(11):2270–5. DOI: 10.1016/j.joms.2008.01.018.
  33. Foster C.C., Melotek J.M., Brisson R.J. et al. Definitive chemoradiation for locally advanced oral cavity cancer: a 20-year experience. *Oral Oncology* 2018;80:16–22. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.
  34. Cohen Ezra E.W., Baru J., Huo D. et al. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy. *Head Neck* 2009;31(8):1013–21. DOI: 10.1002/hed.21062.
  35. Hitt R., Lopez-Pousa A., Martinez-Trufero J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Clin Oncol* 2005;23:8636–45.
  36. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R., et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705–15. DOI: 10.1056/NEJMoa070956.
  37. Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695–704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028.
  38. Pointreau Y., Garaud P., Chapet S. et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:498–506. DOI: 10.1093/jnci/djp007.
  39. Moreno A.C., Frank S.J., Garden A.S. et al. Intensity modulated proton therapy (IMPT) – The future of IMRT for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2019;88:66–74. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.015.
  40. Brodin N.P., Tomé W.A. Revisiting the dose constraints for head and neck OARs in the current era of IMRT. *Oral Oncol* 2018;86:8–18. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.08.018.
  41. Garden A.S., Morrison W.H., Rosenthal D.I. et al. Target coverage for head and neck cancers treated with IMRT: review of clinical experiences. *Semin Radiat Oncol* 2004;14(2):103–9. DOI: 10.1053/j.semradonc.2003.12.004.
  42. Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I. et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5.
  43. Szturcz P., Vinches M., Remenár É. et al. Prognostic factor analysis and long-term results of the TAX 323 (EORTC 24971) study in unresectable head and neck cancer patients. *Eur J Cancer* 2021;156:109–18. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.034.
  44. Gore S.M., Crombie A.K., Batstone M.D., Clark J.R. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015;37(4):518–23. DOI: 10.1002/hed.23626.
  45. Chen J.A., Wang C.C., Wong Y.K. et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer-associated factors and treatment outcomes. *Head Neck* 2016;38(5):762–8. DOI: 10.1002/hed.23949.
  46. Welsh L.C., Dunlop A.W., McGovern T. et al. Neurocognitive function after chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(12):765–75. DOI: 10.1016/j.clon.2014.06.014.
  47. Chen J.H., Yen Y.C., Liu S.H. et al. Dementia risk in irradiated patients with head and neck cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(45):e1983. DOI: 10.1097/MD.0000000000001983. PMID: 26559280.
  48. Williams A.M., Lindholm J., Siddiqui F. et al. Clinical assessment of cognitive function in patients with head and neck cancer: prevalence and correlates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;157(5):808–15. DOI: 10.1177/0194599817709235.
  49. Rogers L.Q., Courneya K.S., Robbins K.T. et al. Factors associated with fatigue, sleep, and function in patients with head and neck cancer: prevalence and correlates. *Head Neck* 2008;30(10):1310–7. DOI: 10.1002/hed.20873.

#### Вклад авторов

Д.А. Сафаров: проведение исследовательской работы, анализ статистических данных, написание текста статьи;

М.А. Кропотов: анализ публикаций по теме статьи, научное редактирование;

И.В. Погребняков: проведение эндоваскулярных вмешательств, графическое оформление статьи;

С.Б. Алиева: научное консультирование, участие в мультидисциплинарной команде исследователей, научное редактирование.

#### Authors' contribution

D.A. Safarov: conducting research, analyzing statistical data, article writing;

M.A. Kropotov: analysis of publications on the topic on the article's theme, scientific editing;

I.V. Pogrebnyakov: endovascular interventions, graphic design of the article;

S.B. Aliyeva: scientific consulting, participation in a multidisciplinary team of researchers, scientific editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

И.В. Погребняков / I.V. Pogrebnyakov: <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>  
С.Б. Алиева / S.B. Aliyeva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights.** The patients gave written informed consent to the publication of their data.

**Статья поступила:** 14.09.2021. **Принята к публикации:** 18.10.2021.  
**Article submitted:** 14.09.2021. **Accepted for publication:** 18.10.2021.