



Хирургический этап в последовательной терапии нерезектабельного рака полости рта Т3–4bN0–3M0: оценка результатов лечения

Ш.И. Мусин^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ф.Ф. Муфазалов^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹,
О.В. Гончарова¹, С.В. Осокин¹, М.М. Замилов¹, К.Е. Тимин²

¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан;
Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Шамиль Исмагилович Мусин Musin_shamil@mail.ru

Введение. Лечение нерезектабельного рака полости рта представляет собой актуальную и сложнейшую проблему современной онкологии. Ежегодно доля пациентов с заболеванием III–IV стадии составляет 35 %, а 1-летняя летальность при данной патологии достигает 32 %. Пациенты с распространенными опухолями полости рта, как правило, имеют негативный прогноз. Лечебная тактика при нерезектабельном раке полости рта ограничена лучевой (ЛТ), химиолучевой и последовательной терапией, включающей индукционную химиотерапию (ХТ). Полимодалная терапия при раке полости рта представляет особый интерес.

Цель исследования – проанализировать результаты последовательного лечения пациентов с нерезектабельным раком полости рта (Т3–4bN0–3M0), включающего индукционную ХТ с последующей ЛТ и индукционную ХТ с последующим оперативным лечением и ЛТ.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 30 пациентов (11 женщин и 19 мужчин) с первоначально нерезектабельным плоскоклеточным раком полости рта (Т3–4bN0–3M0), которые в 2019–2020 гг. в качестве этапа последовательной терапии получили 2–3 курса индукционной ХТ в режиме DCF. Средний возраст больных составил 61,2 года. Первый этап лечения включал индукционную ХТ в следующем режиме: доцетаксел (в дозе 75 мг/м² в сутки в 1-й день) + цисплатин (в дозе 75 мг/м² в сутки в 1-й день) + 5-фторурацил (в дозе 1000 мг/м² в сутки в 1–4-й дни), интервал 21 день. В зависимости от объективного ответа на лекарственное лечение пациенты были распределены на 2 группы. При резектабельности остаточной опухоли после индукционной ХТ проводили хирургическое лечение, а затем – ЛТ по радикальной программе (индукционная ХТ + хирургическое лечение + ЛТ). При нерезектабельности/отсутствии объективного ответа/полного ответа после индукционной ХТ назначали ЛТ по радикальной программе (индукционная ХТ + ЛТ).

Результаты. Частота объективных ответов на индукционную ХТ составила 66,6 % (20/30). 16,7 % (5/30) пациентов не получили дальнейшую последовательную терапию: у 3 развились нежелательные явления III–IV степени, у 2 наблюдалось прогрессирование основного заболевания. В 33,3 % (10/30) случаев в качестве этапа последовательной терапии проведено хирургическое лечение с дальнейшей ЛТ. В 50 % (15/30) случаев после индукционной ХТ проведена ЛТ. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группах индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ и индукционной ХТ + ЛТ составила 14 и 16 % соответственно ($p = 0,49$), а 2-летняя общая выживаемость – 44 и 38 % соответственно ($p = 0,74$).

Заключение. У 33,3 % (10/30) пациентов с нерезектабельным раком полости рта после индукционной ХТ достигнута резектабельность опухоли. Последовательная схема терапии, включающая хирургический этап после индукционной ХТ, не продемонстрировала статистически значимого увеличения показателей общей и безрецидивной выживаемости. Последовательное полимодалное лечение распространенных форм рака полости рта имеет определенный потенциал, но для оценки его значимости требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: нерезектабельный рак полости рта, индукционная химиотерапия, последовательная терапия

Для цитирования: Мусин Ш.И., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В. и др. Хирургический этап в последовательной терапии нерезектабельного рака полости рта Т3–4bN0–3M0: оценка результатов лечения. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):41–9. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-41-49.

Surgical stage in sequential therapy of unresectable oral cancer T3-4bN0-3M0: evaluation of treatment results

Sh. I. Musin^{1,2}, A. V. Sultanbayev¹, K. V. Menshikov^{1,2}, F. F. Mufazalov^{1,2}, A. F. Nasretudinov¹, O. V. Goncharova¹, S. V. Osokin¹, M. M. Zamilov¹, K. E. Timin²

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Republic of Bashkortostan, Ufa 450054, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenin St., Republic of Bashkortostan, Ufa 450008, Russia

Contacts: Shamil Ismagilovich Musin Musin_shamil@mail.ru

Introduction. Unresectable oral cancer is an urgent and complex problem in modern oncology. Annually, the proportion of patients with stage III–IV is 35 %, and the one-year mortality rate for this pathology reaches 32 %. Patients with advanced oral tumors usually have a negative prognosis and treatment tactics are limited to radiation therapy (RT), chemoradiation therapy, or sequential therapy, including induction chemotherapy (CT). Polymodal therapy for oral cancer is of particular interest in the treatment of pathology in this area.

The study objective – to analyze the results of sequential treatment, including induction CT followed by RT and induction CT followed by surgery and RT in patients with unresectable oral cancer (T3–4bN0–3M0).

Materials and methods. This retrospective study included 30 patients (11 women and 19 men) with primary non-resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity (T3–4bN0–3M0) who received 2–3 courses of induction chemotherapy (CT) with DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil). Mean patients' age was 61.2 years. The first treatment stage included induction CT according to the following scheme: docetaxel (75 mg/m²/day on day 1) + cisplatin (75 mg/m²/day on day 1) + 5-fluorouracil (1000 mg/m²/day on days 1–4) repeated every 21 days. Study participants were divided into 2 groups according to their objective response to CT. Patients with resectable residual tumors have undergone surgery (after induction CT) followed by radical radiation therapy (RT) (induction CT + surgery + RT). Patients with non-resectable residual tumors/no objective response/no complete response after induction CT have undergone radical RT (induction CT + RT).

Results. The objective response rate (ORR) to induction CT was 66.6 % (20/30). Five out of thirty patients (16.7 %) received no subsequent therapy: 3 individuals developed grade III–IV adverse events, while 2 individuals had progressive disease. One-third of patients (10/30; 33.3 %) had surgery followed by RT. Half of patients (15/30; 50 %) received RT after induction CT. The two-year relapse-free survival rates in the groups of induction CT + surgery + RT and induction CT + RT was 14 and 16 %, respectively ($p = 0.49$). The two-year overall survival rates in the same groups were 44 and 38 %, respectively ($p = 0.74$).

Conclusion. Resectability was achieved in 33.3 % (10/30) of patients with initially unresectable oral cancer after induction CT. A sequential therapy regimen, including a surgical stage after induction CT, did not demonstrate a statistically significant increase in overall and disease-free survival rates. Sequential multimodal treatment of common oral cancers has some potential, but requires further study to assess its significance.

Key words: unresectable oral cancer, induction chemotherapy, sequential therapy

For citation: Musin Sh.I., Sultanbayev A.V., Menshikov K.V. et al. Surgical stage in sequential therapy of unresectable oral cancer T3–4bN0–3M0: evaluation of treatment results. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2021;11(4): 41–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-41-49.

Введение

Ежегодно в России рак полости рта диагностируется у 9500 пациентов, при этом доля больных с данным заболеванием III–IV стадии составляет около 35 %, а 1-летняя летальность достигает 32 % [1]. В связи со сложной анатомией и жизненно важной физиологической ролью полости рта цели лечения заключаются не только в улучшении показателей выживаемости, но и в сохранении этой данной анатомической области и качества жизни пациентов. При лечении опухолевого процесса локальных стадий были достигнуты положительные результаты. Это связано с широким применением методов реконструктивной хирургии для устранения дефектов после удаления опухоли и проведением адъювантной лучевой терапии (ЛТ) при наличии гистологических негативных прогностических факторов.

Большинство пациентов с локорегионарным распространением опухоли полости рта, как правило, имеют негативный прогноз, а лечебная тактика ограничена ЛТ или химиолучевой терапией (ХЛТ) [2–4]. Несмотря на то что в последние десятилетия проводилось много исследований, оптимальная последовательность лечебных опций (химиотерапия (ХТ), ЛТ, хирургические вмешательства) при терапии плоскоклеточного рака полости рта и в целом плоскоклеточного рака головы и шеи при локорегионарных формах остается предметом дискуссий. Использование ХТ в качестве индукционной терапии перед радикальной операцией и/или ЛТ имеет определенный потенциал.

Ряд исследований (TAX323, TAX324, GORTEC) продемонстрировали бесспорное преимущество применения схемы цисплатин + доцетаксел + 5-фторурацил

по сравнению с ранее принятой схемой индукционной ХТ, включающей только цисплатин и 5-фторурацил. Ее использование демонстрирует лучшие показатели, как по выживаемости и качеству жизни пациентов, так и по частоте возникновения нежелательных явлений [5–7].

Применение индукционной ХТ при локорегионарном плоскоклеточном раке головы и шеи представляет собой сложную проблему, которая нашла отражение в ряде исследований III фазы: PARADIGM, DECIDE, NCT01086826 и GORTEC 2007–02 [8–11]. При использовании индукционной ХТ с последующей ХЛТ не отмечено значимого увеличения показателей общей выживаемости (ОВ) по сравнению с проведением только стандартной ХЛТ. Метаанализ MACH-NC, включавший 87 исследований с участием 16 485 пациентов, также не продемонстрировал преимуществ применения индукционной ХТ по сравнению с конкурентной ХЛТ [12]. Индукционная ХТ показала свою эффективность только в стратегии сохранения гортани [13, 14].

Несмотря на эти данные, индукционная ХТ вызывает интерес у специалистов в связи с возможностью оценки реакции опухоли и проведения хирургического лечения. Исследования L. Licitra и соавт. и P. Bossi и соавт. не показали преимущества использования индукционной ХТ с последующим хирургическим лечением у пациентов с резектабельным локорегионарным раком полости рта по сравнению с проведением только хирургического лечения. Однако L. Licitra и соавт. отметили, что количество резекций нижней челюсти было меньше у больных, получавших индукционную ХТ, чем у больных, которым она не назначалась (31 % против 52 %). Необходимо отметить, что в названных исследованиях данную терапию проводили в режиме PF [15, 16]. Метаанализ G.N. Marta и соавт., включавший 451 пациента, также не продемонстрировал улучшения показателей частоты возникновения локорегионарного рецидива, выживаемости без признаков заболевания и ОВ при использовании индукционной ХТ. Однако подгрупповой анализ пациентов со стадией заболевания cN2 показал статистически значимое повышение показателей ОВ при применении этой терапии [17].

По данным ретроспективного анализа V.M. Patil и соавт., применение неоадьювантной ХТ с последующим хирургическим вмешательством при локорегионарном нерезектабельном раке полости рта у 43 % пациентов с учетом объективного ответа позволило достигнуть резектабельности, а частота локально-регионарного контроля через 24 мес составила 32 % у больных, перенесших операцию, и 15 % — у больных, которым она не выполнялась. Медиана ОВ равна 19,6 мес у пациентов, перенесших операцию, и 8,16 мес — у пациентов, получавших нехирургическое лечение ($p = 0,0001$) [18].

Цель работы — анализ результатов последовательного лечения пациентов с нерезектабельным раком

полости рта (T3–4bN0–3M0), включающего индукционную ХТ с последующей ЛТ и индукционную ХТ с последующими оперативным лечением и ЛТ.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены 30 пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком полости рта T3–4bN0–3M0 (11 женщин и 19 мужчин), которые в 2019–2020 гг. в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава Республики Башкортостан получили 2–3 курса индукционной ХТ в режиме: доцетаксел (в дозе 75 мг/м² в сутки в 1-й день) + цисплатин (в дозе 75 мг/м² в сутки в 1-й день) + 5-фторурацил (в дозе 1000 мг/м² в сутки в 1–4-й дни), интервал 21 день. Средний возраст больных составил 61,2 года. Характеристика пациентов представлена в таблице.

План лечения каждого пациента обсуждался на онкологическом консилиуме, включающем онколога-хирурга отделения опухоли головы и шеи, радиотерапевта, химиотерапевта и врача-рентгенолога.

Критерии нерезектабельности опухоли полости рта:

- распространение опухоли на жевательный аппарат (крыловидные и жевательные мышцы), корень языка и анатомические структуры гортани, боковую стенку ротоглотки, мягкое небо, кожу (инфильтрация кожи), крыловидные отростки основной кости или основание черепа;
- наличие диффузной инфильтрации окружающих тканей без четких границ, массивной инфильтрации мышц дна полости рта, достигающей уровня подъязычной кости или распространяющейся ниже;
- наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы с массивным распространением на кожу, распространение на основание черепа, предпозвоночную фасцию.

Отбор пациентов на индукционную ХТ проводили в соответствии с их функциональным статусом по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и клиренсом креатинина, рассчитанным по формуле Кокрофта–Гаулта. После 2–3 курсов ХТ пациенты были повторно обследованы. Ответ на лечение оценивался в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Также он анализировался хирургами-онкологами отделения опухолей головы и шеи. Пациентам, у которых опухоль регрессировала и по оценке хирургов достигала критериев резектабельности, в дальнейшем была выполнена операция с последующей адьювантной ЛТ. Хирургическое вмешательство с отступом 1,5 см проводилось в соответствии с объемом опухоли после ХТ. После индукционной ХТ пациентам, не соответствующим критериям резектабельности (вне зависимости от объективного ответа на лечение) или достигшим полного ответа, была проведена радикальная ЛТ. Для обеспечения

Характеристика пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком полости рта T3–4bN0–3M0

Characteristics of patients with non-resectable T3–4bN0–3M0 squamous cell carcinoma of the oral cavity

Показатель Parameter	Индукционная химиотерапия + лучевая терапия (n = 15), абс. (%) Induction chemothe- rapy + radiation the- rapy, abs. (%) (n = 15)	Индукционная химиотера- пия + хирургическое лечение + лучевая терапия (n = 10), абс. (%) Induction chemotherapy + surgery + radiation therapy, abs. (%) (n = 10)	Не завершили запланированное лечение (n = 5), абс. (%) Did not complete treatment, abs. (%) (n = 5)	Итого (n = 30), абс. (%) Total , abs. (%) (n = 30)
Пол: Gender:				
мужской male	8 (53,3)	6 (60,0)	4 (80,0)	18 (60,0)
женский female	7 (46,7)	4 (40,0)	1 (20,0)	12 (40,0)
Статус по шкале Восточной объединен- ной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status:				
0	1 (6,7)	2 (20,0)	—	3 (10,0)
1	9 (60,0)	7 (70,0)	2 (40,0)	22 (73,3)
2	1 (6,7)	1 (10,0)	3 (60,0)	5 (16,7)
T-стадия: T stage:				
T1	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)
T2	1 (6,7)	0 (0)	1 (20,0)	2 (6,7)
T3	0 (0)	1 (10,0)	2 (40,0)	3 (10,0)
T4	13 (86,6)	9 (90,0)	2 (40,0)	24 (80,0)
Стадия N: N stage:				
N0	7 (46,7)	1 (10,0)	1 (20,0)	9 (30,0)
N1	5 (33,5)	6 (60,0)	1 (20,0)	12 (40,0)
N2a	1 (6,6)	2 (20,0)	0 (0)	3 (10,0)
N2b	1 (6,6)	1 (10,0)	1 (20,0)	3 (10,0)
N2c	1 (6,6)	0 (0)	1 (20,0)	2 (6,7)
N3	0 (0)	0 (0)	1 (20,0)	1 (3,3)
Стадия: Stage:				
IVA	15 (100)	10 (100)	4 (80,0)	29 (96,7)
IVB	—	—	1 (20,0)	1 (3,3)
Локализация: Tumor location:				
дно полости рта oral floor	2 (13,3)	5 (50,0)	1 (20,0)	8 (26,7)
язык tongue	6 (40,0)	5 (50,0)	4 (80,0)	15 (50,0)
щека cheek	5 (40,0)	0 (0)	0 (0)	5 (16,7)
альвеолярные отростки верхней/ниж- ней челюсти alveolar processes of the maxilla/mandibula	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)
Степень дифференцировки: Differentiation grade:				
высокодифференцированный плоско- клеточный рак well differentiated squamous cell carcinoma	5 (33,3)	4 (40,0)	1 (20,0)	10 (33,3)
умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак moderately differentiated squamous cell carcinoma	8 (53,3)	4 (40,0)	2 (40,0)	14 (46,7)
низкодифференцированный плоско- клеточный рак poorly differentiated squamous cell carcinoma	2 (13,3)	2 (20,0)	2 (40,0)	6 (20,0)

однородности групп в исследование не были включены больные, которые получили ХЛТ.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения StatPlus:mac (Analyst-Soft Inc., версия 7, www.analystsoft.com/ru/).

Результаты

Нерезектабельные первичная опухоль (T4b) и метастазы в лимфатические узлы шеи (N2–3) были обнаружены у 24 (80 %) и 6 (20 %) пациентов соответственно. В ходе данного исследования 20/30 (66,7 %) больных получили 3 курса индукционной ХТ, 10/30 (33,3 %) – 2 курса индукционной ХТ в режиме DCF. В дальнейшем 5/30 (16,7 %) пациентам не было проведено радикальное лечение: у 3/30 (10 %) развились нежелательные явления III–IV степени, у 2/30 (6,7 %) отмечено прогрессирование основного заболевания. 3/25 (12 %) больным, получившим 3 курса индукционной ХТ, с учетом клиренса креатинина потребовалась редукция доз.

У 28/30 (93,3,3 %) пациентов по RECIST 1.1 достигнут контроль над заболеванием. Из них у 4/30 (13,3 %) больных получен полный ответ, у 16/30 (53,3 %) – частичный ответ, у 8/30 (26,7 %) наблюдалась стабилизация опухоли, у 2/30 (6,7 %) – прогрессирование заболевания на фоне индукционной ХТ. Частота объективного ответа составила 66,6 %. У 10/30 (33,3 %) пациентов, у которых была достигнута резектабельность опухоли, с учетом ответа на индукционную ХТ проведено хирургическое лечение. У всех этих больных отмечен частичный ответ на терапию. По данным патоморфологического исследования границ резекции она выполнена в объеме R0. После хирургического лечения пациентам проведена радикальная ЛТ (суммарная очаговая доза 66–70 Гр на первичный очаг и 46–54 Гр на пути лимфатического оттока). У 15/30 (50 %) больных, у которых опухоль не достигла резектабельности на фоне индукционной ХТ или наблюдался полный ответ и отсутствовала опухоль, выполнена ЛТ (суммарная очаговая доза 66–70 Гр на первичный очаг и 46–54 Гр на пути лимфатического оттока). Несмотря на преимущества конкурентной ХЛТ, в ретроспективный анализ были включены только пациенты, которым проведена ЛТ. Основной причиной отказа от ХЛТ был риск токсичности и прерывания полноценного радикального лечения.

Показатели 1-летней безрецидивной выживаемости в группе индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ составили 56 %, в группе индукционной ХТ + ЛТ – 39 %. На следующей контрольной точке наблюдения показатель 2-летней безрецидивной выживаемости в группе ХТ + хирургического лечения + ЛТ снизился до 14 %, а в группе индукционной ХТ + ЛТ – до 16 % ($p = 0,49$) (рис. 1). В группе пациентов, которым в качестве этапа последовательной терапии выполнено хирургическое лечение, показатели безрецидивной вы-

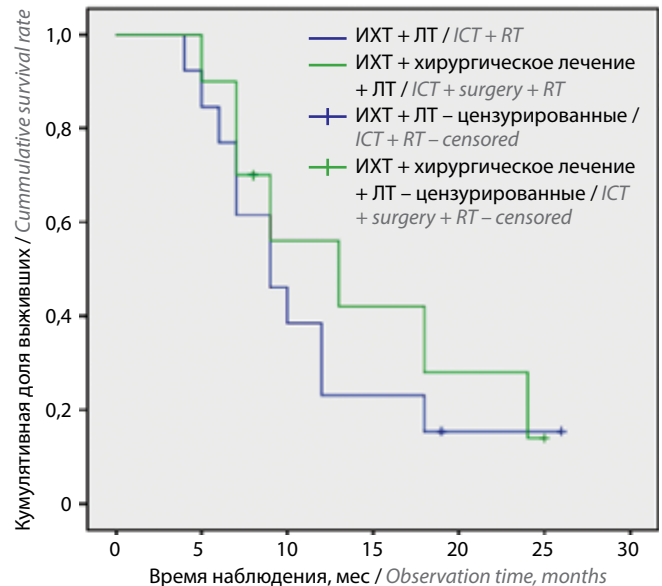


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера, отражающие безрецидивную выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, получавших разное лечение ($p = 0,49$). ИХТ – индукционная химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия

Fig. 1. Kaplan–Mayer curves demonstrating relapse-free survival of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity who received different treatments ($p = 0,49$). ICT – induction chemotherapy; RT – radiation therapy

живаемости в срок наблюдения 12 мес был больше на 17 %, а в срок наблюдения 24 мес – меньше на 2 % по сравнению с группой больных, которым после индукционной ХТ была проведена только ЛТ. Улучшение показателя безрецидивной выживаемости на 17 % в 1-й год наблюдения в группе пациентов индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ полностью нивелировался ко 2-му году наблюдения и даже снизился по сравнению с показателями в группе пациентов индукционной ХТ + ЛТ. Несмотря на проведение полимодальной терапии в обеих анализируемых группах отмечена высокая частота рецидива заболевания.

Медиана безрецидивной выживаемости в группе индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ составила 13 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,1–22,8 мес), в группе индукционной ХТ + ЛТ – 9 мес (95 % ДИ 5,5–12,5 мес) ($p = 0,49$) (см. рис. 1).

Показатели 1-летней ОБ в группе последовательной терапии (индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ) составили 74 %, а в группе индукционной ХТ + ЛТ – 80 %. На следующей контрольной точке наблюдения показатели 2-летней ОБ составили 44 и 38 % соответственно ($p = 0,74$) (рис. 2).

В группе пациентов, которым в качестве этапа последовательной терапии проведено хирургическое лечение, показатели безрецидивной выживаемости в срок наблюдения 1 год были меньше на 6 %, а в срок наблюдения 2 года – больше на 6 % по сравнению с группой пациентов, которым после индукционной ХТ

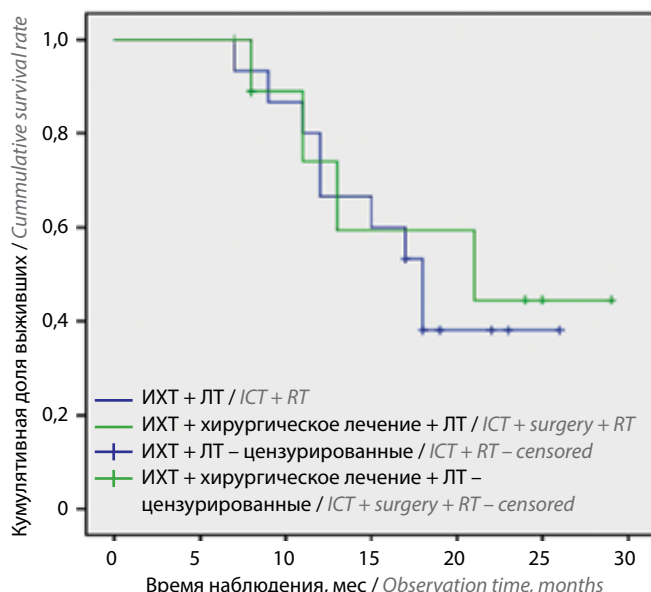


Рис. 2. Кривые Каплана—Майера, отражающие общую выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, получавших разное лечение ($p = 0,74$). ИХТ — индукционная химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия

Fig. 2. Kaplan—Mayer curves demonstrating overall survival of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity who received different treatments ($p = 0,74$). ICT — induction chemotherapy; RT — radiation therapy

была проведена только ЛТ. Медиана ОВ в группе индукционной ХТ + хирургического лечения + ЛТ составила 21 мес (95 % ДИ 15,3–40,9 мес), в группе индукционной ХТ + ЛТ — 18 мес (95 % ДИ 14,5–21,4 мес) ($p = 0,74$) (см. рис. 2).

Последовательная схема терапии, включающая хирургический этап после индукционной ХТ, не продемонстрировала статистически значимого увеличения показателей ОВ и безрецидивной выживаемости. Среднее время наблюдения за пациентами составило 28 мес. У 18/25 (72 %) больных отмечено прогрессирование заболевания. У 16/18 (88,9 %) наблюдалось локорегионарное прогрессирование, а у 2/18 (11,1 %) — отдаленные метастазы. Несмотря на то что метастазы в регионарные лимфатические узлы (N2–N3) были обнаружены всего у 9/30 (30 %) пациентов, отдаленное метастазирование выявлено у 2/18 (11,1 %) больных.

Обсуждение

Основным методом лечения пациентов с локорегионарным распространением рака полости рта является хирургическое вмешательство с последующей ЛТ или ХЛТ [19]. Использование неoadъювантной ХТ с проведением в дальнейшем радикального лечения способствует уменьшению размеров опухоли и имеет положительный потенциал. Условный перевод пациентов в группу операбельного распространенного рака полости рта позволяет выполнить комбинированное лечение с целью улучшения локорегионарного конт-

роля и показателей выживаемости. Исследование L. Licitra и соавт. показало, что проведение перед операцией ХТ не увеличило показатели выживаемости, но позволило изменить объем хирургического вмешательства у 19 % пациентов. По данным ретроспективного исследования V.M. Patil и соавт., при назначении индукционной ХТ с применением 3 лекарственных препаратов резектабельность опухоли достигнута в 66,2 % случаев, а с применением 2 препаратов — в 40,3 % случаев [18].

По данным L.P. Zhong и соавт., частота объективного ответа на индукционную ХТ при раке полости рта составила 80,6 %. Однако, в отличие от нашего анализа, в исследовании этих авторов доля пациентов с заболеванием III стадии достигала 65,6 %. Полный ответ наблюдался в 8,1 % случаев, частичный — в 72,6 %, стабилизация — в 16,9 %, прогрессирование опухоли — в 0,8 % случаев [20]. В исследовании R. Hitt и соавт. при использовании 3 лекарственных препаратов (паклитаксела, цисплатина и 5-фторурацила) частота объективного ответа составила 81 %, из них в 33 % случаев — полный ответ, в 47 % — частичный ответ, в 11 % — стабилизация опухоли, в 5 % случаев прогрессирование заболевания [21]. Низкая частота ответа на индукционную ХТ в режиме TPF в нашем анализе, возможно, связана с более высокой опухолевой нагрузкой по сравнению с вышеуказанными исследованиями.

Токсичность индукционной ХТ всегда связана с риском возникновения переносимости лечения пациентами и опасениями по поводу достижения конечных целей основной терапии (ЛТ или ХЛТ). Так, в исследовании TAX324 27 % пациентов в группе TPF не получили дальнейшего радикального лечения [6]. По данным R. Haddad и соавт., у 16 % больных, прошедших индукционную ХТ, возникли нежелательные явления, что также не позволило осуществить дальнейшее лечение [8]. Исследование E.E. Cohen и соавт. показало, что индукционная ХТ с последующей ХЛТ более токсична при последовательной схеме лечения. Авторы отмечают, что только 50 % больных, получивших индукционную ХТ (таксаны, фторурацил, цисплатин), завершили ХЛТ, как было запланировано. Это свидетельствует о том, что вопрос о преимуществах последовательной терапии перед стандартной ХЛТ не решен в связи с риском невозможности выполнения радикального лечения [9].

Исследование R. Hitt и соавт. показало, что ОВ в группе больных с нерезектабельными опухолями III–IV стадии составила 65,7 %, а доля больных со злокачественными образованиями полости рта — 13 %. Больше всего было пациентов с раком ротоглотки (34 %) [21]. Неоднородность данного исследования по локализациям заболевания затрудняет сопоставление полученных результатов. По данным V.M. Patil и соавт., 2-летняя ОВ в группе консервативного лечения после

индукционной ХТ составила 20 %, в группе хирургического лечения после индукционной ХТ — 47 %, в группе хирургического лечения с адъювантной ЛТ — 56 %. Казалось бы, решена проблема лечения такой сложной клинической группы, как пациенты с нерезектабельным раком полости рта. Однако результаты исследования V.M. Patil и соавт. вызывают множество вопросов. Группы крайне неоднородны по схемам лечения. В качестве индукционной ХТ 74 (10,2 %) пациента получали 3 лекарственных препарата, в то время как остальные 89,8 % (647/721) — только 2 (таксаны и препараты платины). После индукционной ХТ 39,9 % (310/721) больных выполнено хирургическое лечение, 66,2 % из них получили адъювантную терапию (преимущественно ХЛТ), остальным 34,8 % она не была назначена. Показатели 2-летней ОВ в группе пациентов, которые после хирургического лечения получали адъювантную терапию, достигают 56 %. Группа пациентов, которым после индукционной ХТ проводили консервативную терапию, также не отличается однородностью, поскольку 23,6 % (170/721) больных получили ХЛТ/ЛТ, а остальные 33,4 % (241/721) — паллиативную ЛТ [18]. Несмотря на трехкомпонентную индукционную ХТ и адъювантную ЛТ, результаты нашего анализа оказались несопоставимыми с результатами исследования V.M. Patil и соавт.

Согласно некоторым результатам исследований, причина неэффективности лечения распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи и основная причина смерти связаны не столько с локорегионарным заболеванием, сколько с отдаленными метастазами [9, 22]. Согласно данным В. Brockstein и соавт., частота отдаленного метастазирования варьировала от 13 до 22 % в зависимости от индукционной ХТ. Р. Bossi соавт. в ходе 10-летнего исследования выявили, что частота локорегионарных рецидивов в группе пациентов, получивших предоперационную ХТ, составила 29,6 %, отдаленных метастазов — 4,1 %. По дан-

ным V.M. Patil и соавт., отдаленное метастазирование наблюдалось только у 3,7 % больных. Основной проблемой лечения плоскоклеточного рака головы и шеи III–IV стадии остается локорегионарный контроль [16, 18, 23, 24]. Но в нашем анализе включение в последовательную терапию этапа хирургического лечения не продемонстрировало статистически значимого увеличения показателей выживаемости. Вопрос о достижении резектабельности опухоли после индукционной ХТ является спорным. Необходимо учитывать распространенность, локализацию опухоли, навыки хирургов, возможности достижения отрицательных хирургических краев резекции и проблемы качества жизни пациентов. По аналогии со стратегией сохранения гортани ответ на индукционную ХТ, скорее всего, можно рассматривать как показатель к проведению в последующем ЛТ или хирургического вмешательства. Возможно, такой подход к лечению рака полости рта будет использоваться в клинической практике.

Последовательная терапия остается одним из вариантов лечения пациентов с локорегионарным заболеванием. Однако в настоящее время данный вид лечения рака полости рта вызывает много вопросов, для решения которых необходимы хорошо спланированные проспективные исследования.

Заключение

У 10/30 (33,3 %) пациентов с нерезектабельным раком полости рта после индукционной ХТ достигнута резектабельность опухоли. Последовательная схема лечения, включающая хирургический этап после индукционной ХТ, не продемонстрировала статистически значимого увеличения показателей ОВ и безрецидивной выживаемости. Последовательная полимодальная терапия распространенных форм рака полости рта имеет определенный потенциал, но для оценки ее значимости требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. Сангинов Д.Р., Мудунов А.М., Юлдошев Р.З. и др. Реконструктивно-восстановительные операции и вопросы качества жизни больных с местно-распространенным раком головы и шеи. Вестник Авиценны 2019;21(1):165–72. [Sanginov D.R., Mudunov A.M., Yuldahev R.Z. et al. Reconstructive and reconstructive operations and quality of life issues in patients with locally advanced head and neck cancer. Vestnik Avicenny = Avicenna Bulletin 2019;21(1):165–72. (In Russ.)]. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-165-172.
3. Справочник лучевой терапевта. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского, И.А. Гулидова. М.: Молодая гвардия, 2020. С. 82–117. [The radiotherapist's

- Handbook. Ed. by A.D. Kaprin, Y.S. Mardynsky, I.A. Gulidov. M.: Molodaya gvardiya, 2020. Pp. 82–117. (In Russ.).
4. Шарабура Т.М., Важенин А.В., Гузь А.О. и др. Обеспечение локо-регионального контроля при комбинированном лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Сибирский онкологический журнал 2017;16(2):5–12. [Sharabura T.M., Vazhenin A.V., Guz A.O. et al. Provision of loco-regional control in the combined treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;16(2):5–12. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-5-12.
5. 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(17):1695–704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028.
6. Posner M.R., Herschock 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.
7. 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(7):498–506. DOI: 10.1093/jnci/djp007.
8. Haddad R., O'Neill A., Rabinowitz G. et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):257–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1.
9. Cohen E.E., Karrison T.G., Kocherginsky M. et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2735–43. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6309.
10. Ghi M.G., Paccagnella A., Ferrari D. et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II–III trial. *Ann Oncol* 2017;28(9):2206–12. DOI: 10.1093/annonc/mdx299.
11. Geoffrois L., Martin L., De Raucourt D. et al. Induction chemotherapy followed by cetuximab radiotherapy is not superior to concurrent chemoradiotherapy for head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007–02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2018 Nov 1;36(31):3077–83. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.2591.
12. Pignon J.P., Maître le A., Maillard E. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
13. Forastiere A.A., Maor M., Weber R.S. et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91–11: a phase III trial to preserve the larynx—induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006;24(18):5517.
14. Janoray G., Pointreau Y., Garaud P. et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2015;108(4):d3v368. DOI: 10.1093/jnci/d3v368. PMID: 26681800.
15. 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. PMID: 12525526.
16. Bossi P., Lo Vullo S., Guzzo M. et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25(2):462–6. DOI: 10.1093/annonc/mdt555.
17. Marta G.N., Riera R., Bossi P. et al. Induction chemotherapy prior to surgery with or without postoperative radiotherapy for oral cavity cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51(17):2596–603. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.007.
18. Patil V.M., Prabhash K., Noronha V. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers. *Oral Oncol* 2014;50(10):1000–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.015.
19. Shah J.P., Gil Z. Current concepts in management of oral cancer – surgery. *Oral Oncol* 2009;45(4–5):394–401. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.
20. 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.
21. Hitt R., Grau J.J., López-Pousa A. et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):216–25. DOI: 10.1093/annonc/mdt461.
22. Burgu M., Leblanc J., Borel C. Any place left for induction chemotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? *Anticancer Drugs* 2018;29(4):287–94. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000595.
23. Brockstein B., Haraf D.J., Rademaker A.W. et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 2004;15(8):1179–86. DOI: 10.1093/annonc/mdh308.
24. Musin S., Vahitov M., Smolnikov A. et al. Lymph node dissection in staging and prognosis of oral cancer. *Eur J Cancer* 2016;60(1):E14. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.051.

Вклад авторов

Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ф.Ф. Муфазалов: разработка концепции научной работы с внесением интеллектуального содержания, написание текста статьи;
А.Ф. Насретдинов, О.В. Гончарова: анализ полученных данных с внесением интеллектуального содержания, написание текста статьи;
С.В. Осокин, М.М. Замилев: анализ полученных данных;
К.Е. Тимин: сбор данных для анализа.

Authors' contributions

Sh.I. Musin, A.V. Sultanbaev, K.V. Menshikov, F.F. Mufazalov: development of the concept of scientific work with the introduction of intellectual content, article writing;
A.F. Nasretidinov, O.V. Goncharova: analysis of the obtaining data with the introduction of intellectual content, article writing;
S.V. Osokin, M.M. Zamilov: data analysis;
K.E. Timin: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Ф.Ф. Муфазалов / F.F. Mufazalov: <https://orcid.org/0000-0003-3450-2642>

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

О.В. Гончарова / O.V. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0001-6155-5358>

С.В. Осокин / S.V. Osokin: <https://orcid.org/0000-0003-4639-962X>

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

К.Е. Тимин / K.E. Timin: <https://orcid.org/0000-0001-9630-1972>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work 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: 23.06.2021. **Принята к публикации:** 25.08.2021.

Article submitted: 23.06.2021. **Accepted for publication:** 25.08.2021.