

# Стремительное клиническое прогрессирование рака полости рта и ротоглотки III–IV стадии после первичного хирургического лечения и трудности оценки эффективности адъювантной лучевой терапии

А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, О.М. Николаева

ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39

**Контакты:** Андрей Викторович Карпенко [andrei\\_karpenko@mail.ru](mailto:andrei_karpenko@mail.ru)

**Введение.** Хирургический метод с адъювантным лучевым воздействием является общепринятым стандартом лечения местно-распространенного рака полости рта и ротоглотки. В связи с отсутствием масштабных рандомизированных исследований оценка роли послеоперационной лучевой терапии затруднена. Основой для нее чаще всего служат ретроспективные анализы, при этом состоянию пациента и статусу опухолевого процесса между оперативным лечением и плановой инициацией лучевой терапии обычно не уделяется внимания.

**Цель исследования** – оценка роли послеоперационного облучения в лечении пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и раком ротоглотки III–IV стадии, не ассоциированным с вирусом папилломы человека, с учетом случаев стремительного прогрессирования опухолевого процесса после хирургического этапа терапии.

**Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 260 пациентов с раком полости рта и раком ротоглотки III–IV стадии, не ассоциированным с вирусом папилломы человека, в возрасте от 30 до 82 лет (средний возраст – 56,52 года), прооперированных в 2009–2018 гг. Выделены 2 группы больных. В 1-ю группу вошли 152 пациента, получивших адъювантную лучевую терапию, во 2-ю – 108 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение в мономодальном режиме. Из 22 больных 2-й группы, у которых наблюдалось стремительное клиническое прогрессирование заболевания, препятствующее проведению лучевой терапии, была сформирована группа 2а. Сравнение показателей общей выживаемости по методу Каплана–Майера и локорегионарного контроля проводили для 1-й и 2-й групп (формальный анализ), а также после исключения из последней больных группы 2а, что было связано с предполагаемой невозможностью лучевой терапии повлиять на онкологические результаты лечения пациентов с неблагоприятным течением основного заболевания.

**Результаты.** Средний срок наблюдения составил 33,2 мес (от 2 до 121 мес). Показатели локорегионарного контроля и общей 5-летней выживаемости в 1-й группе были статистически значимо выше, чем во 2-й группе: 70,4 % против 45,4 % ( $p = 0,000$ ) и 40,2 % против 24,9 % ( $p = 0,000$ ) соответственно, что могло свидетельствовать о значительном преимуществе комбинированного способа лечения. При исключении из 2-й группы 22 пациентов, составлявших группу 2а, разница в обоих показателях онкологической эффективности существенно уменьшилась и составила 70,4 % против 55,8 % для локорегионарного контроля и 40,2 % против 31,3 % для общей 5-летней выживаемости. Данный показатель для обоих параметров был статистически незначимым ( $p = 0,067$  и  $0,111$  соответственно).

**Заключение.** Стремительное клиническое прогрессирование заболевания в период между хирургическим лечением и адъювантной лучевой терапией является нередким феноменом, обуславливает крайне неблагоприятный прогноз и является одной из причин отказа от послеоперационного лечения. Формальный ретроспективный анализ роли лучевой терапии после операции без учета факторов, из-за которых она не была проведена, может привести к значительно завышенной оценке эффективности данной терапии в адъювантном режиме.

**Ключевые слова:** рак полости рта, рак ротоглотки, адъювантная лучевая терапия, прогрессирование заболевания, анализ выживаемости

**Для цитирования:** Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Николаева О.М. Стремительное клиническое прогрессирование рака полости рта и ротоглотки III–IV стадии после первичного хирургического лечения и трудности оценки эффективности адъювантной лучевой терапии. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):25–32. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-25-32

## Rapid clinical progression of stage III–IV oral and oropharyngeal cancer after upfront surgery and difficulty in the assessment of the effectiveness of adjuvant radiotherapy

A.V. Karpenko, R.R. Sibgatullin, A.A. Boyko, O.M. Nikolayeva

Leningrad Regional Clinical Oncologic Dispensary; 37–39 Liteinny Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia

**Contacts:** Andrey Victorovich Karpenko [andrei\\_karpenko@mail.ru](mailto:andrei_karpenko@mail.ru)

**Introduction.** Surgery with adjuvant radiation is the standard for treatment of advanced oral and oropharyngeal cancer. With the absence of randomized trials the assessment of the role of postoperative radiotherapy is difficult. Such assessments are usually based on retrospective analyses, whereas patient and tumor status during the time period between the operation and planned start of radiotherapy is not addressed.

**The study objective** is to assess the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of stage III–IV oral and oropharyngeal cancer not associated with human papillomavirus with regard to rapid clinical disease progression after upfront surgical treatment.

**Materials and methods.** The case histories and outpatient records of 260 patients with oral and oropharyngeal cancer of stage III–IV, not associated with human papillomavirus, from 30 to 82 years old (average age – 56.52 years), operated in 2009–2018, were analyzed. Two groups of patients were identified. Group 1 included 152 patients (58 %) irradiated postoperatively and Group 2 consisted of 108 patients (42 %) treated surgically only. 22 patients of Group 2 experienced rapid clinical disease progression, were deemed unsuitable for adjuvant treatment and formed Group 2a. Comparison of the Kaplan–Meier overall survival and locoregional control was made for Group 1 and the entire Group 2 (formal analysis) and after exclusion from the latter patients of Group 2a, based on the hypothesis of inability of radiotherapy to improve oncologic results in patients with such an unfavorable disease course.

**Results.** Mean follow up was 33.2 months (range 2–121 months). Locoregional control and 5 year overall survival were statistically higher in Group 1: 70.4 % versus 45.4 % ( $p = 0.000$ ) and 40.2 % versus 24.9 % ( $p = 0.000$ ) that may imply a significant advantage of the combined over monomodal approach. After exclusion of Group 2a patients from the analysis both differences considerably narrowed and were 70.4 % versus 55.8 % for locoregional control, 40.2 % versus 31.3 % for overall survival and became statistically insignificant ( $p = 0.067$  and  $0.111$ , respectively).

**Conclusion.** Rapid clinical disease progression in the time frame between surgical treatment and adjuvant radiotherapy is not a rare phenomenon with a very poor prognosis. It can be one of the reasons for postoperative treatment refusal. Formal retrospective analyses of the role of adjuvant treatment without considering causes for its refusal may lead to the overestimation of the combined approach effectiveness.

**Key words:** oral cancer, oropharyngeal cancer, adjuvant radiotherapy, disease progression, survival analysis

**For citation:** Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Boyko A.A., Nikolayeva O.M. Rapid clinical progression of stage III–IV oral and oropharyngeal cancer after upfront surgery and difficulty in the assessment of the effectiveness of adjuvant radiotherapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):25–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-25-32

### Введение

Хирургический подход является основным в лечении рака полости рта III–IV стадии и рассматривается как один из методов воздействия при раке ротоглотки аналогичных стадий. Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям при таких злокачественных новообразованиях применение адъювантной лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапии считается обязательным условием улучшения онкологических показателей противоопухолевого лечения.

Регулярно предпринимаются попытки определить преимущества комбинированного лечения перед мономодальным. Исследуются группы пациентов, объединенных по какому-либо специфическому признаку: стадии первичной опухоли (T3) [1], статусу регионарного лимфоколлектора (N1) [2, 3] или наличию периневральной инвазии [4]. Существуют и более общие анализы данных, в том числе выполненные на базе нацио-

нальных раковых регистров, в которые включаются все пациенты с заболеваниями рассматриваемых стадий [5]. Выводы, к которым приходят авторы этих сообщений, часто противоречат друг другу, что в немалой степени определяется низкими с позиции современной доказательной медицины стандартами соответствующих исследований, носящих, как правило, ретроспективный характер. Более того, попытка систематизированного анализа существующих научных данных в отношении рака полости рта привела к парадоксальному выводу об отсутствии преимуществ послеоперационной ЛТ для всех стадий заболевания [6].

Еще одним фактором, препятствующим полноценной сравнительной оценке результатов лечения, является несовершенство существующей системы Tumor, Nodus, Metastasis (TNM), в результате чего в одну группу могут попасть пациенты с совершенно разным прогнозом. Имеют значение и до конца не выясненные

биологические свойства опухоли, которые могут определять различные степени ее агрессивности. В связи с этим в последние десятилетия в основном проводятся исследования различных биомаркеров [7], а анализ клинического течения заболевания отходит на второй план.

Одним из вариантов неблагоприятного течения заболевания является возникновение так называемых ранних рецидивов (или, скорее, процедуров) опухоли, диагностируемых клинически или с помощью различных инструментальных методов в промежутке между операцией и началом адъювантного лечения [8, 9]. Данный редко упоминаемый феномен, несомненно, заслуживает внимания и важен не только с прогностической точки зрения. Выделение этой специфической группы пациентов в определенной степени позволяет по-иному оценить роль адъювантной ЛТ.

**Цель исследования** — оценка роли послеоперационного облучения в лечении пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и не ассоциированным с вирусом папилломы человека раком ротоглотки III–IV стадии с учетом случаев стремительного прогрессирования опухолевого процесса после хирургического этапа лечения.

### Материалы и методы

Были проанализированы истории болезни, база данных поликлинического отделения и регионального канцер-регистра в отношении пациентов с плоскоклеточным раком ротовой полости и p16-отрицательным плоскоклеточным раком ротоглотки III–IV стадий (по TNM 7-го издания), прооперированных с 2009 по 2018 г. на 1-м этапе противоопухолевого лечения. Этим критериям включения в исследование соответствовали 260 пациентов (196 мужчин и 64 женщины): 188 — с раком полости рта и 72 — с p16-отрицательным раком ротоглотки. Возраст больных варьировал от 30 до 82 лет (средний возраст —  $56,52 \pm 9,07$  года).

Во всех случаях в объем оперативного вмешательства входило удаление первичной опухоли, шейная лимфодиссекция и устранение послеоперационного дефекта различными методами. Пациентам, вошедшим в исследование, была рекомендована адъювантная ЛТ с одномоментным лекарственным лечением или без него, которая по разным (не всегда известным) причинам была проведена далеко не всем. Таким образом, спонтанно образовались 2 группы больных. В 1-ю группу вошли 152 (58 %) пациента, которые получили необходимый объем адъювантной терапии (55 пациентов с одномоментной химиотерапией), а во 2-ю группу — 108 (42 %) пациентов, перенесших хирургическое лечение в мономодальном режиме.

Клиническая характеристика пациентов обеих групп приведена в табл. 1. Согласно представленным в ней данным когорты пациентов были однородны как по возрастному и гендерному составу, степени

распространенности опухолевого процесса, так и по характеру и объему оперативного вмешательства. В обеих группах преобладали местно-распространенные опухоли (78 % в 1-й группе и 84 % во 2-й группе). Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов наблюдалось в 79 и 63 % случаях соответственно. Большая местная распространенность опухолевого поражения обусловила необходимость применения сложных хирургических доступов для большинства пациентов. Так, комбинированный (чрезротовой/чресшейный) доступ был применен в 79 % случаев в 1-й группе и в 80 % случаев — во 2-й группе. Тот или иной вид резекции нижней челюсти использовался в 51 и 60 % случаев соответственно. По той же причине у большинства пациентов послеоперационный дефект устранялся с помощью дополнительных комплексов тканей (в 82 % случаев в 1-й группе и в 86 % — во 2-й группе).

При анализе клинического течения заболевания были идентифицированы 22 пациента 2-й группы (8,5 % от общего числа пациентов), у которых наблюдалось клиническое прогрессирование заболевания, подтвержденное компьютерной томографией (КТ) и/или биопсией опухолевых очагов, в самом начале проведения адъювантной ЛТ (при суммарной очаговой дозе (СОД) 8–20 Гр) или (чаще) до ее инициации. Типы прогрессирования заболевания в данной группе больных представлены в табл. 2.

Необходимо подчеркнуть, что клиническое прогрессирование основного заболевания носило стремительный характер и сопровождалось резким ухудшением общего состояния пациентов, что служило основанием для отказа от проведения ЛТ по радикальной программе. Более того, в подавляющем большинстве случаев (16/22, 73 %) единственным возможным вариантом была признана симптоматическая и поддерживающая терапия, а попытка лекарственного воздействия была предпринята только у 6 пациентов. Особый характер течения заболевания у этих больных, прежде всего в контексте оценки роли адъювантного лечения, обусловил включение данной когорты в отдельную группу 2а.

Сравнение онкологических результатов лечения проводили с помощью определения показателей общей 5-летней выживаемости (по методу Каплана–Майера) и локорегионарного контроля для 1-й и 2-й групп, а также после исключения из последней пациентов группы 2а. Для вычисления показателей выживаемости учитывали дату последнего контакта с пациентом или дату его смерти. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 23.0 для Windows (Чикаго, Иллинойс). Для оценки разницы в параметрах выживаемости был использован логранговый критерий. Точный критерий Фишера применялся для выяснения статистической значимости дискретных величин (локрегионарный контроль).

Таблица 1. Характеристика пациентов, распространенность опухолевого процесса, характер оперативного лечения

Table 1. Patients, characteristics, postoperative staging and surgical details

Параметр Parameter	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)			
	1-я группа (n = 152) Group 1 (n = 152)	2-я группа (n = 108) Group 2 (n = 108)	Всего Total	Группа 2а (n = 22) Group 2a (n = 22)
Пол: Gender:				
мужской male	110 (72)	86 (80)	196 (75)	18 (82)
женский female	42 (28)	22 (20)	64 (25)	4 (18)
Средний возраст ± стандартное отклонение, лет Mean age ± standard deviation, years	56,87 ± 9,482	56,04 ± 8,544	56,52 ± 9,096	56,64 ± 9,703
Локализация: Site:				
полость рта oral cavity	114 (75)	74 (69)	188 (72)	14 (64)
ротоглотка oropharynx	38 (25)	34 (31)	72 (28)	8 (36)
pT-стадия: pT stage:				
T1–2	34 (22)	17 (16)	51 (20)	6 (27)
T3–4	118 (78)	91 (84)	209 (80)	16 (73)
pN-стадия: pN stage:				
pN0	32 (21)	40 (37)	72 (28)	2 (18)
pN+	120 (79)	68 (63)	188 (72)	20 (82)
p-стадия: p stage:				
III	20 (13)	18 (17)	38 (15)	3 (14)
IV	132 (87)	90 (83)	222 (85)	19 (86)
Доступ: Approach:				
чрезротовой transoral	28 (18)	15 (14)	43 (17)	3 (14)
комбинированный pull-through	120 (79)	86 (80)	206 (79)	18 (82)
ларингэктомия laryngectomy	4 (3)	7 (6)	11 (4)	1 (4)
Мандибулэктомия: Mandibulectomy:				
нет no	74 (49)	43 (40)	117 (45)	7 (32)
краевая marginal	55 (36)	41 (38)	96 (37)	8 (36)
сегментарная segmental	23 (15)	24 (22)	47 (18)	7 (32)
Реконструкция: Reconstruction:				
первичный шов primary suturing	27 (18)	15 (14)	42 (16)	4 (18)
лоскуты flaps	125 (82)	93 (86)	218 (84)	18 (82)
с осевым кровоснабжением with axial blood supply	41	31	72	7
свободные free	84	62	146	11

**Таблица 2.** Распределение пациентов в зависимости от типов стремительного прогрессирования основного заболевания

**Table 2.** Distribution of patients depending on the types of rapid progression of the underlying disease

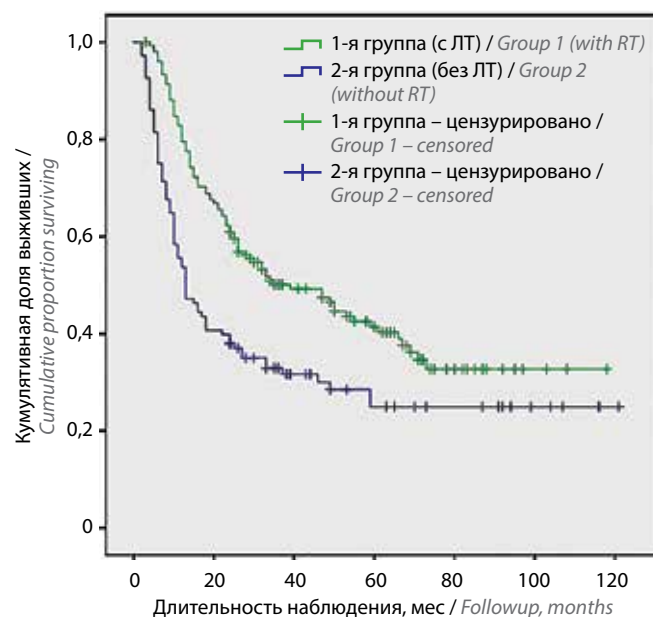
Тип прогрессирования Type of progression	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Изолированный местный рецидив Isolated local recurrence	3 (13,9)
Изолированный регионарный рецидив Isolated regional recurrence	8 (36)
Локорегионарный рецидив Locoregional recurrence	8 (36)
Изолированные дистантные метастазы Isolated distant metastases	1 (4,7)
Местный рецидив + дистантные метастазы Local recurrence + distant metastases	1 (4,7)
Регионарный рецидив + дистантные метастазы Regional recurrence + distant metastases	1 (4,7)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	22 (100)

## Результаты

При среднем сроке наблюдения 33,2 мес (диапазон от 2 до 121 мес) для всех больных зафиксированы 61 регионарный и 64 местных рецидива заболевания у 104 пациентов. Таким образом, локорегионарный контроль был достигнут в 60 % случаев (у 156 из 260 больных). Общая 5-летняя выживаемость для всей когорты пациентов составила 33,9 %. Показатели локорегионарного контроля и общей 5-летней выживаемости были статистически значимо выше в 1-й группе (с ЛТ), чем во 2-й группе (без ЛТ): 70,4 % против 45,4 % ( $p = 0,000$ ) и 40,2 % против 24,9 % ( $p = 0,000$ ) (рис. 1, табл. 3). При исключении из 2-й группы 22 пациентов, вошедших в группу 2а, разница в обоих показателях онкологической эффективности существенно уменьшилась: 70,4 % против 55,8 % для локорегионарного контроля и 40,2 % против 31,3 % для общей 5-летней выживаемости соответственно (рис. 2, табл. 3). Данная разница для обоих параметров стала статистически незначимой ( $p = 0,067$  и  $p = 0,111$  соответственно). Смерть от основного заболевания в короткие сроки от момента оперативного лечения была универсальным исходом в группе 2а (средний срок жизни — 5,5 мес; диапазон — 2–11 мес).

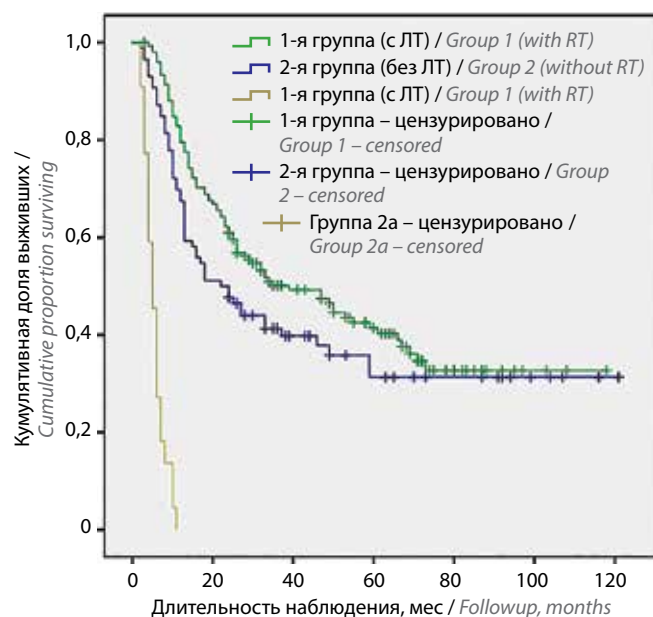
## Обсуждение

Связь между временем наступления рецидива и прогнозом заболевания была изучена в ряде иссле-



**Рис. 1.** Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость в 1-й (с лучевой терапией) и 2-й (без лучевой терапии) группах. Различия статистически значимы ( $p = 0,000$ ). ЛТ – лучевая терапия

**Fig. 1.** Kaplan–Maier overall survival curves for Group 1 (with radiation therapy) and Group 2 (without radiation therapy). The difference was statistically significant ( $p = 0.000$ ). RT – radiation therapy



**Рис. 2.** Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость в 1-й группе (с лучевой терапией) и во 2-й (без лучевой терапии) после исключения пациентов группы 2а. Различия статистически незначимы ( $p = 0,111$ ). ЛТ – лучевая терапия

**Fig. 2.** Kaplan–Maier overall survival curves for Group 1 (with radiation therapy) and Group 2 (without radiation therapy) after exclusion from the latter patients of Group 2a. The difference was not statistically significant ( $p = 0.111$ ). RT – radiation therapy

дований, в ходе которых выявлено негативное влияние ранних рецидивов. При этом речь шла о пациентах,



Таблица 3. Онкологические результаты

Table 3. Oncologic results

Показатель Parameter	1-я группа (с лучевой терапией) Group 1 (with radiation therapy)	2-я группа (без лучевой терапии) Group 2 (without radiation therapy)	2-я группа без группы 2а Group 2 without Group 2a
Локорегионарный контроль, % Locoregional control, %	70,4	45,4 ( $p = 0,000$ )	55,8 ( $p = 0,067$ )
Пятилетняя общая выживаемость, % Five-year year overall survival, %	40,2	24,9 ( $p = 0,000$ )	31,3 ( $p = 0,111$ )

прошедших весь курс противоопухолевого лечения [10, 11]. Несколько иная ситуация наблюдалась, когда продолженный рост опухоли выявлялся при проведении диагностических исследований на этапе до инициации послеоперационного курса ЛТ. Данный феномен лишь относительно недавно привлек внимание исследователей, что связано с широким внедрением современных высокоточных методов визуализации опухолей, таких как КТ, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ). А. Hosni и соавт. [9] провели анализ клинического течения заболевания у 601 пациента с раком ротовой полости в период между операцией и послеоперационной ЛТ (через 3–18 нед) и выявили признаки локорегионарного рецидива у 70 (11,6 %) из них. Еще у 18 больных наряду с локорегионарным продолженным ростом были отмечены очаги отдаленного метастазирования. С. Kang и соавт. проанализировали когорту из 136 пациентов, которым перед ЛТ выполняли ПЭТ-КТ. В 26 (19,1 %) случаях были обнаружены признаки прогрессирования заболевания, подтвержденные гистологическим исследованием биопсийного материала у 19 больных [12]. В подавляющем большинстве случаев прогрессирование имело локорегионарный характер.

В связи с быстрым ростом опухолевых очагов представляется оправданным определение такого варианта течения заболевания, как стремительный рецидив [13]. Данный феномен упоминается и в других сообщениях [8, 14]. Анализируя вышеперечисленные работы, нетрудно заметить, что исследователи в ряде случаев неодинаково трактуют понятие стремительного рецидива, по-разному определяют необходимость гистологической верификации подозрительного очага, что иногда вызывает справедливую критику [15]. Интересно отметить, что основные клинические характеристики пациентов группы 2а, степень распространенности у них опухолевого процесса и особенности хирургического этапа лечения были практически такими же, как и во всей исследуемой когорте (см. табл. 1). Это несколько противоречит некоторым исследованиям, в которых местное распространение опухоли, соответствующее категории Т3–4 в противовес категории Т1–2, является мощным прогностическим фактором, который

может способствовать стремительному прогрессированию заболевания [9]. Важное значение придается таким более тонким характеристикам злокачественного новообразования и послеоперационного патоморфологического исследования, как экстранодальное распространение [13, 14], позитивные края резекции [9, 14] и периневральная инвазия [14]. Некоторые из них не учитываются даже в классификации TNM 8-го издания. К сожалению, относительно небольшой размер выборки и низкое качество информации, содержащейся в нашем архиве, не позволяют провести полноценный анализ факторов прогноза в отношении вероятности стремительного прогрессирования злокачественного процесса.

Основная особенность клинического течения заболевания у пациентов группы 2а заключалась в том, что в каждом случае ключевым фактором, заставлявшим начать диагностический поиск, который и приводил к диагностированию продолженного роста опухоли, было серьезное и быстрое ухудшение общего состояния пациента. Последнее делало невозможным проведение адъювантной ЛТ. Во всех остальных работах [8, 9, 12–14] признаки персистенции опухолевого процесса были своего рода случайной находкой при подготовке к инициации послеоперационной ЛТ. Это позволяет предположить, что доля пациентов со стремительным прогрессированием заболевания в нашей группе больных не отражает его реальную частоту и является заниженной.

Стоит отметить, что, как правило, в других исследованиях диагностика перед ЛТ проводилась только тем пациентам, которые по состоянию общего здоровья могли перенести адъювантное лечение. Таким образом, основным критерием включения больных в исследование был факт законченности комбинированного лечения [9, 12, 13]. Например, в исследовании С. Kang и соавт. [12] изначальная когорта пациентов состояла из 152 человек, перенесших оперативное лечение. Однако 11 (7,2 %) из них были исключены из исследования до начала ЛТ по причине серьезного ухудшения общего состояния, что препятствовало проведению 2-го этапа комбинированного лечения. О причинах данного ухудшения и судьбе этих пациентов авторы ничего не сообщают. В остальных работах, как правило, больные,

выбывшие из исследования на этой стадии, не упоминаются.

Вместе с тем вопрос о причинах и реальной частоте незаконченности комбинированного лечения местно-распространенного рака полости рта и ротоглотки является весьма актуальным. В качестве яркой иллюстрации можно привести данные, собранные на национальном уровне в США, — стране, наиболее оснащенной в техническом плане в отношении проведения ЛТ [5]. В период с 2004 по 2013 г. было зарегистрировано 6654 пациента с раком полости рта III–IV стадии. Адьювантная ЛТ проведена только в 64,4 % случаев. О точных причинах отказа от проведения послеоперационного облучения у трети пациентов не сообщается. Быстрому прогрессированию рака полости рта и ротоглотки способствовали факторы, относящиеся к проведенному хирургическому лечению, и факторы, непосредственно связанные с опухолью. К первым относятся недостаточная оценка распространенности опухолевого процесса и неадекватное оперативное вмешательство, зачастую непосредственно связанные между собой, о чем свидетельствует положительный край резекции. В некоторых сообщениях он является статистически значимым фактором, увеличивающим риск стремительного прогрессирования заболевания [9]. По данным других исследований, частота положительного края резекции в группе пациентов со стремительным прогрессированием не отличается от этого показателя во всей когорте больных, подвергнутой анализу [13]. Трудно не согласиться с D. Lee и соавт. [13], которые считают биологическую агрессивность опухоли фактором, предрасполагающим к возможности такого неблагоприятного течения заболевания. Данный вопрос, очевидно, нуждается в специальном рассмотрении. Мы же хотели обратить внимание на роль адьювантной ЛТ в лечении распространенного рака полости рта и ротоглотки в контексте стремительного прогрессирования заболевания, имеющего клинические признаки до инициации облучения.

Во всех исследованиях показано крайне негативное влияние ранних рецидивов опухолей до инициации послеоперационной ЛТ на прогноз заболевания, несмотря на попытки интенсификации противоопухолевого лечения в виде увеличения суммарной очаговой дозы и/или добавления химиотерапевтического воздействия [9, 12, 13]. В качестве примера можно привести данные С. Kang и соавт.: 12 (63 %) из 19 пациентов с верифицированным стремительным прогрессированием заболевания умерли от рака полости рта, при-

чем 10 из них в течение 1 года после окончания лечения (средняя продолжительность жизни составила 5,5 мес) [12]. Это свидетельствует о довольно низкой способности послеоперационного лучевого воздействия контролировать интенсивный продолженный рост опухоли.

Мы же хотели рассмотреть данную проблему в несколько иной плоскости. С формальной точки зрения в анализируемой популяции пациенты со стремительным прогрессированием опухолевого процесса (группа 2а) попали в группу больных, которым не проводилось адьювантное лечение (2-я группа). Однако с учетом временного фактора наступления событий, причинно-следственных связей и банальной логики локорегионарный контроль и продолжительность жизни пациентов в группе 2а являются параметрами, абсолютно не зависящими от факта проведения адьювантной ЛТ. Следовательно, включение этих больных в исследование эффективности данного метода лечения представляется лишенным здравого смысла, а данные о большей эффективности комбинированного подхода к терапии заболевания, которые были получены при формальном анализе (1-я группа против 2-й группы), являются преувеличенными. Этот вывод можно уверенно экстраполировать на все сравнительные анализы эффективности комбинированного подхода к терапии рака ротоглотки и полости рта, выполненные в ретроспективном режиме без учета причин, по которым какой-то части изначальной когорты пациентов не было проведено адьювантное лечение. Это тем более верно, если анализируются большие массивы информации, полученной на популяционном уровне, даже несмотря на попытку выделить группы больных со сравнимыми начальными характеристиками [5].

### Заключение

Стремительное прогрессирование плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки является довольно распространенным феноменом, характеризующимся крайне неблагоприятным прогнозом. Реальную частоту подобного течения заболевания и причины, лежащие в его основе, еще предстоит выяснить на более репрезентативном материале с включением большего количества пациентов. В ряде случаев такой вариант развития опухолевого процесса делает невозможным проведение адьювантной ЛТ. Игнорирование этих случаев в ретроспективных анализах онкологической эффективности противоопухолевого лечения приводит к неправильной оценке роли послеоперационного облучения.

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

1. Subramaniam N., Balasubramanian D., Murthy S. et al. Impact of postoperative radiotherapy on survival and locoregional control in node-negative oral cavity tumours classified as T3 using the AJCC Cancer Staging Manual eighth edition. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(2):152–6. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.07.009.
2. Suresh K., Cramer J. Postoperative radiation therapy vs observation for pN1 oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2019;41(12):4136–42. DOI: 10.1002/hed.25958.
3. Weiss B., Anczykowski M., Flach S. et al. Benefit of postoperative radiotherapy for early tumors with single ipsilateral lymph node metastasis. *Laryngoscope* 2020;130(10):E530–8. DOI: 10.1002/lary.28394.
4. Vonk J., Smit K., Roodenburg J. et al. Effect of adjuvant radiotherapy on the local recurrence of oral squamous cell carcinoma with perineural invasion: a systematic review. *Clin Otolaryngol* 2019;44(2):131–7. DOI: 10.1111/coa.13239.
5. Shin J., Yoon J., Shin A., Diaz A. Locoregionally advanced oral cavity cancer: a propensity-score matched analysis on overall survival with emphasis on the impact of adjuvant radiotherapy. *Head Neck* 2018;40(9):1934–46. DOI: 10.1002/hed.25185.
6. Brown J., Shaw R., Bekiroglu F., Rogers S. Systematic review of the current evidence in the use of postoperative radiotherapy for oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50(6):481–9. DOI: 10.1016/j.bjoms.2011.08.014.
7. Hsieh J.H., Wu W.M., Chang K. et al. Review of emerging biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma in the era of immunotherapy and targeted therapy. *Head Neck* 2019;41(S1):19–45. DOI: 10.1002/hed.25932.
8. Kibe Y., Nakamura N., Kuno H. et al. Frequency and predictors of detecting early locoregional recurrence/disease progression of oral squamous cell carcinoma with high-risk factors on imaging tests before postoperative adjuvant radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2019;24(10):1182–9. DOI: 10.1007/s10147-019-01479-x.
9. Hosni A., Huang S., Chiu K. et al. Predictors of early recurrence prior to planned postoperative radiation therapy for oral cavity squamous cell carcinoma and outcomes following salvage intensified radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(2):363–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.013.
10. Liu S., Wong Y., Lin J. et al. Impact of recurrence interval on survival of oral cavity squamous cell carcinoma after local relapse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(1):112–8. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.07.002.
11. Kernohan M., Clark J., Gao K. et al. Predicting the prognosis of oral squamous cell carcinoma after first recurrence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(12):1235–9. DOI: 10.1001/archoto.2010.214.
12. Kang C., Lin C., Yang L. et al. Positive clinical impact of an additional PET/CT scan before adjuvant radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 2015;56(1):22–30. DOI: 10.2967/jnumed.114.145300.
13. Lee D., Abraham J., Ross E. et al. Rapid recurrence in head and neck cancer: underappreciated problem with poor outcome. *Head Neck* 2021;43(1):212–22. DOI: 10.1002/hed.26479.
14. Dutta P., Riaz N., McBride S. et al. Postoperative PET/CT and target delineation before adjuvant radiotherapy in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38(Supl 1):E1285–93. DOI: 10.1002/hed.24213.
15. Iqbal M., Kelly C., Kovarik J., McQueen A. Rapid recurrence in postoperative head and neck cancer: Underappreciated or overcalled problem? *Head Neck* 2021;43(4):1380–1. DOI: 10.1002/hed.26615.

**Вклад авторов**

А.В. Карпенко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Р.Р. Сибгатуллин: анализ полученных данных;

А.А. Бойко: получение данных для анализа;

О.М. Николаева: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

A.V. Karpenko: reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

R.R. Sibgatullin: analysis of the obtained data;

A.A. Boyko: obtaining data for analysis;

O.M. Nikolayeva: reviewing of publications on the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.В. Карпенко / A.V. Karpenko: <https://orcid.org/0000-0002-4756-1310>

Р.Р. Сибгатуллин / R.R. Sibgatullin: <https://orcid.org/0000-0003-3219-4420>

А.А. Бойко / A.A. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-1400-7775>

**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 и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.**

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.11.2021. Принята к публикации: 22.12.2021.

Article submitted: 22.11.2021. Accepted for publication: 22.12.2021.