



## РЕГИОНАРНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

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

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

✉ Выжигина Белла Борисовна, vyz.bella@gmail.com

### РЕФЕРАТ

**Введение:** Стандартным методом лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта является хирургическое вмешательство с последующей химиолучевой терапией. Кроме очевидных преимуществ, такое лечение несет в себе риски серьезных функциональных и эстетических нарушений, длительного периода реабилитации. С другой стороны, стандартные режимы химиолучевой терапии не позволяют добиться адекватных результатов. Регионарная внутриартериальная химиотерапия является перспективным методом лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта, позволяющим воздействовать на опухоль с минимизацией системных побочных реакций и сохранить функцию органа, а, следовательно, качество жизни пациентов.

**Цель:** Сравнить результаты лечения больных с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта с применением индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии (РВАХТ) в составе химиолучевой терапии с результатами комплексного лечения с хирургическим вмешательством на первом этапе.

**Материал и методы:** В исследование включено 62 пациентов, проходивших лечение в 2017–2023 гг. с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта. Из них 23 пациентам была проведена индукционная химиотерапия по схеме DCF с внутриартериальным введением цисплатина и доцетаксела. Во второй группе 39 пациентам проведено комбинированное лечение с хирургическим лечением на первом этапе. Первичной конечной точкой исследования была общая и безрецидивная выживаемость. Вторичные конечные точки — частота объективного ответа, токсичность лечения и выявление прогностических факторов в группе внутриартериальной регионарной химиотерапии.

**Результаты:** Продолжительность наблюдения за пациентами в группе РВАХТ составила 20,37 (ДИ 13,23–25,87) месяца и в группе хирургического лечения — 32,6 (ДИ 17,1–43,6) месяцев. 1-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе РВАХТ составила 84,1%, а в группе хирургического лечения — 69,2% ( $p = 0,582$ ). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение одного года в группе РВАХТ составила 77,9%, и в группе хирургического лечения 62,5% ( $p = 0,944$ ). При подгрупповом анализе было выявлено улучшение 1-летней ОВ у пациентов с обработкой одного регионарного бассейна ( $p = 0,005$ ). 1-летняя ОВ после индукционной химиотерапии первичной опухоли при полном, частичном ответе и стабилизации составили 90,9, 67,5 и 0% ( $p < 0,001$ ) соответственно. 1-летняя ВБП при полном, частичном ответе и стабилизации составили 80, 76,2 и 0% ( $p < 0,000$ ) соответственно.

**Выводы:** Регионарная внутриартериальная химиотерапия в плане химиолучевой терапии демонстрирует равнозначную эффективность по результатам общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с местнораспространенными резектабельными опухолями слизистой оболочки полости рта при сравнении с группой хирургического лечения в плане комплексного лечения.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак, аденокистозный рак, рак слизистой оболочки полости рта, рак языка, индукционная химиотерапия, внутриартериальная химиотерапия, хирургия

**Для цитирования:** Выжигина Б.Б., Кропотов М.А., Долгушин Б.И., Сафаров Д.А., Погребняков И.В., Алиева С.Б. Регионарная внутриартериальная химиотерапия в комплексном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(3):62-71. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-62-71>

## INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED ORAL CAVITY CANCER

Bella B. Vyzhigina✉, Michael A. Kropotov, Boris I. Dolgushin, David A. Safarov, Igor V. Pogrebnyakov, Sevil B. Alieva

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, Russia 115478

✉ Bella B. Vyzhigina, vyz.bella@gmail.com

### ABSTRACT

**Introduction:** The standard treatment for locally advanced oral cavity cancer is surgery with followed by chemoradiotherapy Surgical treatment carries serious external and aesthetic risks and a long period of rehabilitation. On the other hand, standard chemoradiation treatment does not achieve adequate results. Intra-arterial chemotherapy is a promising treatment option. This method allows targeting the tumor to be while minimizing systemic factors and organ preservation, and the quality of life of the patients.

**Purpose:** To compare the results of treatment of patients with locally advanced oral cancer using induction intra-arterial chemotherapy and surgical treatment at the first step.

**Material and methods:** 62 patients were treated from 2017 to 2023 with locally advanced oral cancer. 23 patients underwent induction chemotherapy according to the DCF regimen with intra-arterial administration of cisplatin and docetaxel. In the second

group, 39 patients underwent combined treatment with surgical treatment at the first step. The primary endpoint of the study was overall and disease-free survival. Secondary — objective response, treatment toxicity and the occurrence of prognostic factors in the intra-arterial chemotherapy group.

**Results:** The duration of follow-up of patients in the intra-arterial group was 20.37 (CI 13.23–25.87) and in the surgery group 32.6 (CI 17.1–43.6) months. 1-year overall survival (OS) in the intra-arterial group and in the surgical group was 84.1 % and 69.2 % ( $p = 0.582$ ), relapse-free survival (RFS) — 77.9 % and 62.5 % ( $p = 0.944$ ). A subgroup analysis revealed an improvement in OS in patients treated with one arterial basin ( $p = 0.005$ ). 1-year OS after induction chemotherapy for complete response, partial response, and stabilization were 90.9, 67.5, and 0 % ( $p < 0.001$ ), respectively. 1-year RFS for complete response, partial response, and stabilization were 80, 76.2, and 0 % ( $p < 0.000$ ), respectively.

**Conclusions:** Intra-arterial chemotherapy has equivalent efficacy in terms of survival in patients with locally advanced tumors, oral cavity conclusion is indicated.

**Key words:** squamous cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma, oral cavity cancer, tongue cancer, induction chemotherapy, intra-arterial chemotherapy, surgery

**For citation:** Vyzhigina B.B., Kropotov M.A., Dolgushin B.I., Safarov D.A., Pogrebnyakov I.V., Alieva S.B. Intra-Arterial Chemotherapy for Locally Advanced Oral Cavity Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(3):62-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-3-62-71>

## Введение

По данным эпидемиологических исследований, рак слизистой оболочки полости рта занимает восьмое место среди злокачественных новообразований у мужчин и пятнадцатое место у женщин [1]. Карцинома полости рта имеет высокие показатели заболеваемости и смертности и в России, где среди всех злокачественных новообразований у мужчин занимает 11-е место [2]. Данная нозология является доступной для визуализации локализацией, однако в 64,6 % случаев устанавливается на III–IV стадиях [3]. По данным GCO, к 2040 г. заболеваемость раком полости рта вырастет примерно на 40 %, сопровождаясь ростом смертности, что требует непрерывных исследований лучших терапевтических вариантов [4].

Несмотря на прогресс в лечении рака слизистой оболочки полости рта, 5-летняя общая выживаемость при местнораспространенных стадиях не превышает 50–68 % [5, 6]. Исторически, по результатам множественных исследований, а также согласно клиническим рекомендациям, пациентам с раком слизистой оболочки полости рта на первом этапе рекомендовано хирургическое вмешательство даже при условии высокой травматичности и последующими функциональными и эстетическими нарушениями [7–9]. Консервативные методики оказывались предпочтительными при отказе пациента от операции либо при наличии признаков нерезектабельности [10]. Неоадьювантная терапия с клинически подтвержденной противоопухолевой активностью послужила основой для многих клинических исследований как предоперационной терапии [11–14], так и с целью консервативного лечения [15–17]. В то же время эффективность и влияние индукционной химиотерапии на общий прогноз у пациентов с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта окончательно не изучены. Клинический ответ опухоли на химиотерапию в ряде исследований выступает

благоприятным прогностическим маркером, однако при проведении системной химиотерапии полный клинический ответ отмечен лишь у 10–27 % пациентов [11, 13, 14]. С целью достижения высокого клинического ответа была предложена индукционная регионарная внутриартериальная химиотерапия (РВАХТ), при которой частота полного ответа может достигать от 35,3 % до 91 % [18–20], а отдаленные результаты лечения не уступают хирургическому лечению [17, 21, 22].

РВАХТ представляет собой многообещающий метод лечения местнораспространенного рака полости рта, который требует дальнейших исследований с целью оптимизации протоколов лечения и минимизации рисков для пациентов.

## Материал и методы

Нами было проведено про- и ретроспективное исследование на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2017 по 2023 гг. В исследование было включено 62 пациента с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта. Пациенты были разделены на две группы: первая группа включала 23 пациента, которым на первом этапе была проведена индукционная внутриартериальная химиотерапия с последующей лучевой терапией. Вторая группа состояла из 39 пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство с последующим лучевым либо химиолучевым лечением.

Характеристики пациентов в двух группах были сбалансированы и сопоставимы между собой по значениям возраста, пола, по общему статусу (по шкале ECOG и Карновскому) и стадии заболевания, что отображено в табл. 1.

В первой группе пациентам проводили РВАХТ по схеме DCF: цисплатин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день (параллельно производилась инфузия тиосульфата натрия) + доцетаксел в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> внутриартериально в 1-й день + 5-фторурацил в

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients included in the study

| Характеристика                                     | РВАХТ<br>n = 23 | Хирургия<br>n = 39 |
|--|-----------------|--------------------|
| Возраст (лет)                                      | 57 (49–63)      | 58 (54–64)         |
| Пол  |                 |                    |
| ж  | 11 (47,8 %)     | 13 (33,3 %)        |
| м  | 12 (52,2 %)     | 26 (66,7 %)        |
| ECOG   |                 |                    |
| 1  | 22 (95,7 %)     | 33 (84,6 %)        |
| 2  | 1 (4,3 %)       | 6 (15,4 %)         |
| Статус по Карновскому                              |                 |                    |
| 80–100   | 23 (100 %)      | 36 (92,2 %)        |
| 50–70  | —               | 3 (7,7 %)          |
| Сопутствующие заболевания                          |                 |                    |
| Кардиоваскулярные заболевания                      | 12 (52,2 %)     | 19 (48,7 %)        |
| ОНМК   | —               | 3 (7,7 %)          |
| Язва/Эрозивный гастрит                             | 4 (17,4 %)      | 4 (10,3 %)         |
| Гепатит Б  | —               | 1 (2,6 %)          |
| ВИЧ  | —               | 1 (2,6 %)          |
| Локализация первичной опухоли                      |                 |                    |
| Язык   | 13 (56,5 %)     | 21 (53,8 %)        |
| Слизистая оболочка щеки                            | —               | 1 (2,6 %)          |
| Альвеолярный край нижней челюсти                   | —               | 7 (17,9 %)         |
| Ретромолярная область                              | 2 (8,7 %)       | —                  |
| Слизистая оболочка дна полости рта                 | 4 (17,4 %)      | 10 (25,6 %)        |
| Слизистая оболочка нижней губы                     | 2 (8,7 %)       | —                  |
| Слизистая оболочка твердого неба                   | 2 (8,7 %)       | —                  |
| Распространение опухоли за срединную линию         | 11 (47,8 %)     | 23 (59 %)          |
| Распространение опухоли на корень языка/ротоглотку | 8 (34,8 %)      | 9 (23,1 %)         |
| Инвазия опухоли в кортикальную пластинку кости     | 3 (13 %)        | 11 (28,2 %)        |
| Стадия   |                 |                    |
| II   | 3 (13 %)        | —                  |
| III  | 8 (34,8 %)      | 15 (38,5 %)        |
| IV   | 12 (52,2 %)     | 24 (61,5 %)        |
| T  |                 |                    |
| Распространенные T <sub>2</sub>                    | 3 (13 %)        | 4 (10,3 %)         |
| T <sub>3</sub>                                     | 11 (47,8 %)     | 20 (51,3 %)        |
| T <sub>4a</sub>                                    | 9 (39,1 %)      | 15 (38,5 %)        |
| N  |                 |                    |
| cN <sub>0</sub>                                    | 10 (43,5 %)     | 13 (33,3 %)        |
| cN <sub>1</sub>                                    | 6 (26,1 %)      | 12 (30,8 %)        |
| cN <sub>2a</sub>                                   | 2 (8,7 %)       | —                  |
| cN <sub>2b</sub>                                   | 4 (17,4 %)      | 9 (23,1 %)         |
| cN <sub>2c</sub>                                   | 1 (4,3 %)       | 5 (12,8 %)         |
| N+   | 13 (56,5 %)     | 26 (66,7 %)        |
| Морфология первичной опухоли                       |                 |                    |
| Плоскоклеточный                                    | 21 (91,3 %)     | 38 (97,4 %)        |
| Аденокистозный                                     | 2 (8,7 %)       | 1 (2,6 %)          |

дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно 2–5 день в виде 96-часовой инфузии. Всем пациентам проводилось 2–3 курса индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии с интервалом в 21 день. После оценки эффекта пациентам проводилась химиолучевая или лучевая терапия в радикальной дозе до СОД 70 Гр на первичный очаг и 50–66 Гр на зоны регионарного, в том числе контрлатерального, лимфотока в режиме стандартного фракционирования.

Методика РВАХТ имеет ряд ограничений и особенностей проведения, поэтому были разработаны критерии включения: в исследование преимущественно включались пациенты без распространения опухоли за среднюю линию, без выраженной деструкции костных структур, без выраженного регионарного метастазирования. В обе группы более 50 % пациентов было с раком слизистой оболочки языка. Локализация опухоли в области альвеолярного края нижней челюсти характеризуется ранней деструкцией кортикальной пластинки кости. Пациенты с инвазией в кортикальную пластинку кости преобладают в группе хирургического лечения 28,2 %, однако 13 % с узурацией кости находятся в группе РВАХТ.

При оценке отдаленных результатов лечения из группы РВАХТ трое пациентов были исключены на этапе ХЛТ из-за критичных нарушений сроков, не связанных с основным лечением. Таким образом, анализ выживаемости был проведен для 20 пациентов. Клинический ответ опухоли на РВАХТ и токсичность лечения оценены для 23 пациентов.

Во второй группе пациентам было проведено расширено-комбинированное хирургическое вмешательство с реконструктивно-пластическим

компонентом. По результатам гистологического исследования была назначена химиолучевая либо лучевая терапия в дозе от 54–70 Гр на первичный очаг и 50–66 Гр на зоны регионарного лимфотока.

Статистический анализ данных был выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1. В анализе использовались описательные статистики: общее число наблюдений и медианы. Качественные и количественные данные оценивались с помощью критерия Пирсона и Манна–Уитни для оценки различий между качественными признаками в группах. Различия считались статистически значимыми при значении  $p$  меньше 0,05. Также был проведен анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера, включая лог-ранговый тест с использованием 95 % доверительного интервала (ДИ). Выживаемость оценивалась от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине или до последнего контакта. При расчете безрецидивной выживаемости «событием» считали местный рецидив, метастазы в лимфатические узлы шеи или отдаленное метастазирование и смерть пациента.

## Результаты

Медиана наблюдения в группе РВАХТ составила 20,37 (ДИ 13,23–25,87) месяцев, для пациентов в группе хирургического лечения — 32,6 (ДИ 17,1–43,6) месяцев. Нами была оценена 1-летняя общая и безрецидивная выживаемость. Общая выживаемость (ОВ) в группе РВАХТ составила 84,1 %, а в группе хирургического лечения 69,2 % ( $p = 0,582$ ). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение одного года в группе РВАХТ составила 77,9 %, и в группе хирургического лечения 62,5 % ( $p = 0,944$ ) (рис. 1).

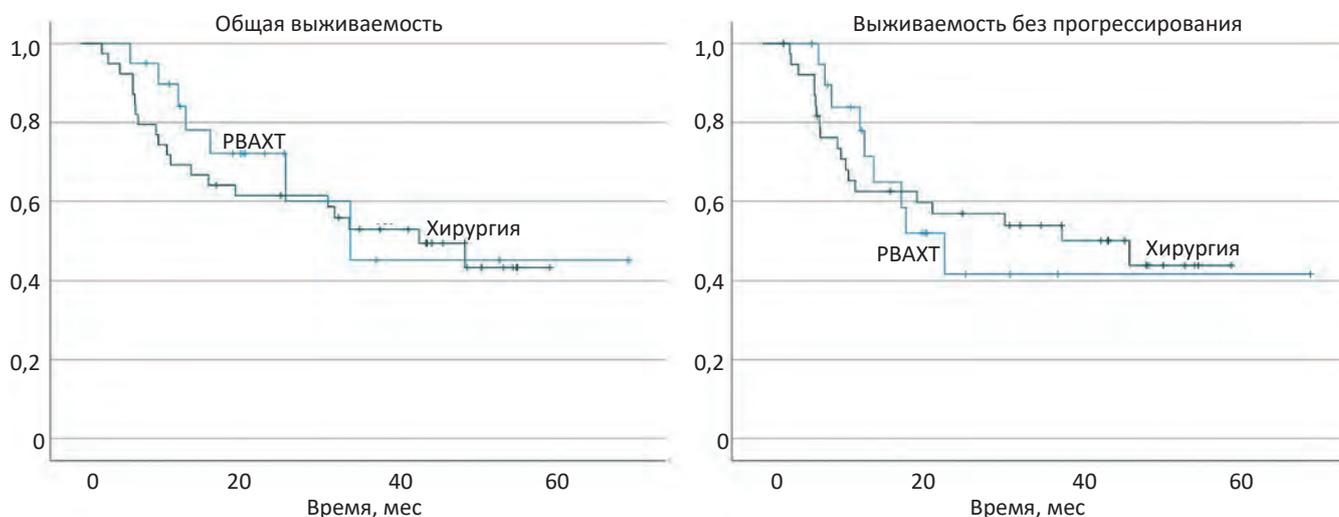


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость в группах РВАХТ и хирургического лечения

Fig. 1. Overall and progression-free survival for all patients

Кровоснабжение опухолевого очага имеет критически важное значение для проведения РВАХТ. В значительной степени кровоснабжение различных органов слизистой оболочки полости рта осуществляется из проксимальных отделов наружной сонной артерии. Кровоснабжение происходит из ветвей язычной и лицевой артерий, которые составили 73,9 % и 69,6 % соответственно в нашем исследовании. В случае распространения опухоли слизистой оболочки полости рта за среднюю линию особенно важной является обработка сосудов, кровоснабжающих опухоль на противоположной стороне (17,4 %). Другим механизмом более тщательной обработки опухолевого очага является перераспределение кровотока путем постоянной или временной эмболизации, что было применено лишь для 5 % пациентов в нашем исследовании. Доминантный источник кровоснабжения определяется при диагностической ангиографии, при выявлении тугого заполнения опухолевого очага при контрастировании одного артериального бассейна. В 43,5 % случаев (10 больных) для обработки опухолевого очага был использован 1 артериальный бассейн, преимущественно у больных раком слизистой оболочки языка и твердого нёба. В 47,8 % случаев (11 больных) — использовалось 2 артериальных бассейна, и в двух случаях — 8,7 % потребовалось 3 источника кровоснабжения.

Нами было установлено, что при увеличении размеров опухолевого очага появляются новые источники питания и в зависимости от этого меняется клинический ответ на РВАХТ. При обработке 1 опухолевого бассейна в 63,6 % случаев (7 пациентов) был достигнут полный ответ опухоли на

этапе индукции. Из тех, у кого был отмечен частичный эффект при РВАХТ через 1 сосуд, во время обработки второго бассейна 36,4 % (4 пациента) достигли полного ответа. Количество питающих опухоль сосудов является важным прогностическим фактором ( $p = 0,005$ ).

В 43,5 % случаев (10 пациентов) проводилось 2 курса индукционной РВАХТ. В 52,2 % случаев (12 пациентов) — 3 курса, и в 4,3 % (1 пациент) потребовалось проведение 4-го курса химиотерапии. Количество курсов химиотерапии и количество обрабатываемых бассейнов не пересекалось.

Клинический ответ после индукционной РВАХТ оценивался на основании результатов ПЭТ/КТ или КТ с внутривенным контрастированием в соответствии с рекомендациями «Критерии оценки ответа при солидных опухолях», версия 1.1. Полная регрессия опухоли была выявлена у 11 (47,8 %) пациентов, уменьшение опухоли на 30 % и более — у 10 (43,5 %). Стабилизация отмечена у двух (8,7 %) пациентов. Таким образом общий ответ опухоли на лечение достигнут у 91,3 % больных.

Более половины пациентов (56,5 % и 66,7 % в каждой группе соответственно) в исследовании имели клинически определяемые метастазы в лимфатических узлах шеи. Было зафиксировано эквивалентное распределение полных — 42,9 % и частичных ответов — 42,9 %, стабилизация в 14,3 % со стороны регионарных метастазов после индукционной химиотерапии. Инфузия химиопрепарата в сосуды, кровоснабжающие лимфоузлы шеи не проводилась (рис. 2).

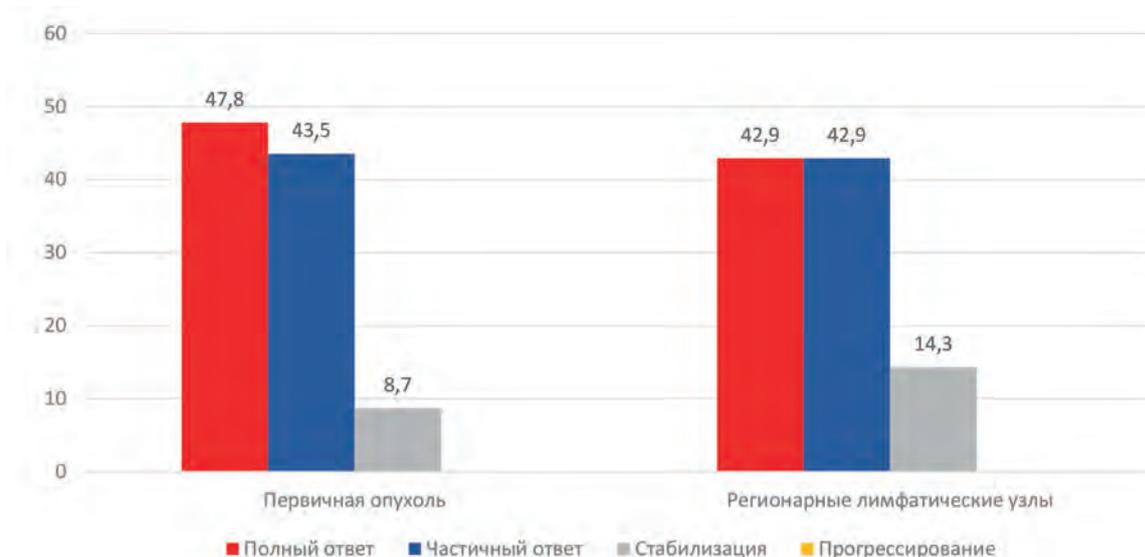


Рис. 2. Частота объективного ответа первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов после РВАХТ

Fig. 2. Frequency of clinical response of the primary tumor and regional lymph nodes

Таблица 2. Частота развития побочных эффектов (n (%))

Table 2. Toxicity (n (%))

| Нежелательные явления | Grade 1  | Grade 2  | Grade 3   | Grade 4  |
|-----------------------|----------|----------|-----------|----------|
| Нейтропения           | 5 (21,7) | 7 (30,4) | 2 (8,7)   | 4 (17,4) |
| Анемия                | 3 (13)   | 3 (13)   | 3 (13)    | —        |
| Стоматит              | 2 (8,7)  | 7 (30,4) | 12 (52,2) |          |
| Диарея                | 8 (34,8) | 2 (8,7)  | 1 (4,3)   | 1 (4,3)  |
| Алопеция              | 3 (13)   | 4 (17,4) | 6 (26,1)  | 1 (4,3)  |
| Дисфагия              | 5 (21,7) | 3 (13)   | 1 (4,3)   | —        |
| Тошнота/Рвота         | 7 (30,4) | 5 (21,7) | 2 (8,7)   |          |
| Нефротоксичность      | 3 (13)   | 3 (13)   | —         | —        |

Лучевая терапия проводилась с использованием технологии IMRT, на первичный очаг СОД 66–70 Гр, на лимфатические узлы ипсилатеральной зоны 50–66 Гр, на контрлатеральную сторону СОД 50–60 Гр в обеих группах без значительных вариаций. В группе РВАХТ в зависимости от первичной распространенности и клинического ответа опухоли, пациентам была проведена лучевая терапия (15 %) или химиолучевая терапия с регионарными введениями цисплатина (80 %). Один пациент (5 %) с плоскоклеточным раком слизистой оболочки нижней губы отказался от проведения лучевой терапии, но наблюдается без признаков рецидива и метастазирования.

После хирургического лечения 53,8 % и 43,6 % пациентов получили лучевое либо химиолучевое лечение с препаратами платины. Одному (2,6 %) пациенту по результату гистологического исследования не потребовалось проведение лучевой терапии.

Была проведена оценка влияния ответа опухоли при индукционной регионарной внутриартериальной химиотерапии на выживаемость. 1-летняя ОВ после индукционной химиотерапии первичной опухоли при полном, частичном ответе и стабилизации составили 90,9, 67,5 и 0 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. 1-летняя ВВП при полном, частичном ответе и стабилизации составили 80, 76,2 и 0 % ( $p < 0,000$ ) соответственно.

Клинический ответ после комплексного лечения с РВАХТ также оценивался на основании результатов ПЭТ/КТ либо КТ с внутривенным контрастированием, которые проводились через восемь-двенадцать недель после окончания лечения. После окончания лечения все пациенты достигли полной регрессии первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов по данным ПЭТ/КТ и УЗИ лимфатических узлов. За период наблюдения двум пациентам (10 %) была выполнена радикальная шейная лимфодиссекция по поводу подтвержденного рецидива в ипсилатеральные лимфатические узлы, при том у одной пациентки

на момент начала лечения было клинически N<sub>0</sub>, у второго N<sub>1</sub>.

Токсичность оценивалась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений, версия 5.0. Зафиксированные нежелательные явления отображены в табл. 2. У 26,1 % отмечено явление нейтропении 3–4 степени. У более половины пациентов 52,2 % отмечено развитие стоматита grade 3, что однако не помешало продолжить лечение. У одного пациента (4,3 %) выявлено позднее осложнение — остеорадионекроз нижней челюсти.

Также нами зафиксированы нежелательные явления, которые развивались в послеоперационном периоде. В 17,9 % случаев развивалась раневая инфекция. В 10,3 % был выявлен полный либо частичный некроз лоскута с последующей некрэтомией. Так же наблюдалось позднее осложнение в 10,3 % (4 пациента) случаев — остеорадионекроз нижней челюсти grade 1–2.

## Обсуждение

Стандартным подходом в лечении пациентов с местнораспространенным раком полости рта является комбинированное лечение, включающее в себя хирургический этап с одномоментной реконструкцией и последующую лучевую терапию. В наше исследование в каждую группу вошло более 50 % пациентов со злокачественным новообразованием слизистой оболочки языка. Радикальное хирургическое вмешательство включает гемиглоссэктомию или субтотальную/тотальную глоссэктомию с иссечением окружающих структур, а также модифицированную радикальную шейную лимфодиссекцию с ипсилатеральной стороны, либо, в некоторых случаях, с двух сторон. Такой объем хирургического вмешательства требует реконструктивного этапа с замещением отсутствующих тканей, что требует опыта и компетенции хирурга. 5-летняя специфическая выживаемость при местнораспростра-

ненных формах рака слизистой оболочки полости рта при таком подходе и составляет 49,8–68 % [5, 6, 8]. В нашем исследовании результаты РВАХТ не уступали хирургическому лечению, 1-летняя ОВ в группе РВАХТ составила 84,1 %, а в группе хирургического лечения — 69,2 % ( $p = 0,582$ ). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) за 1 год в группе РВАХТ — 77,9 %, и в группе хирургического лечения 62,5 % ( $p = 0,944$ ). Исследование, где кроме онкологических результатов оценивали качество жизни пациентов, проходивших РВАХТ и стандартное комбинированное лечение, показало значимое улучшение качества жизни пациентов в группе РВАХТ по результатам опросника UWQoL. Kobayashi et al [23] сравнили показатели по внешнему виду ( $p < 0,05$ ), речи ( $p < 0,05$ ), ограничению подвижности в плечевом поясе ( $p < 0,05$ ) и пришли к выводу, что по общим баллам они значительно лучше в группе РВАХТ.

Среди специалистов, занимающихся внутриартериальной химиотерапией, немногие авторы делают акцент на количестве бассейнов, обрабатываемых во время РВАХТ. Решение о катетеризации той или иной артерии принимается на основании цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА) и плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) [17, 21, 24].

В нашем исследовании учитывался каждый артериальный бассейн и были получены данные о значительном влиянии на общую выживаемость при обработке лишь одного артериального бассейна ( $p = 0,005$ ). Необходимость обработки 2–4 артериальных бассейнов чаще всего обусловлена распространением опухоли на соседние структуры и/или за среднюю линию. В 17,4 % случаев при распространении опухоли за среднюю линию необходимо было суперселективно обрабатывать аналогичную артерию с противоположной стороны.

В исследовании Mitsudo et al [21] при распространении опухоли за среднюю линию устанавливался постоянный катетер в контралатеральную язычную либо лицевую артерию. Если опухоль языка имела распространение на слизистую оболочку дна полости рта и внешние мышцы языка, суперселективно одновременно вводили два катетера в язычную артерию и лицевую артерию. При опухолях с высокой васкуляризацией применяется постоянная или временная эмболизация с использованием жидких эмболических агентов или спиралей с целью более тщательной обработки опухолевого очага, что потребовалось в одном случае (5 %) [25].

По данным различных авторов, клинический эффект неoadъювантной химиотерапии является прогностическим фактором. При проведении си-

стемной химиотерапии развитие полных клинических ответов отмечается у 10–27 % пациентов [11, 13, 14, 26]. В работе Zhong L et al [14] у пациентов, прошедших индукционную химиотерапию DCF, наблюдались умеренные показатели полного клинического ответа (13,4 %) и объективного ответа (ЧОО) (27,7 %). Пациенты, которые достигли объективного ответа опухоли на лечение за период наблюдения более 10 лет, имели значимое улучшение ОВ ( $p = 0,039$  HR 2,304, 95 % CI 1,021–5,2) и ВБП ( $p = 0,028$  HR 2,206, 95 % CI 1,071–4,541). Исходя из этого, достижение объективного ответа за счет полного ответа может значимо повлиять на прогноз пациентов. Так, при проведении РВАХТ частота полного ответа варьирует в диапазоне 90–95,8 % [17, 21].

В нашем исследовании после проведения РВАХТ ЧОО = 91,3 %, при этом 1-летняя ОВ после индукционной химиотерапии при полном, частичном ответе и стабилизации составила 90,9 %, 67,5 % и 0 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. 1-летняя ВБП при полном, частичном ответе и стабилизации составили 80 %, 76,2 % и 0 % ( $p < 0,000$ ). Другое крупное исследование подтверждает вышеизложенные данные, группой южнокорейских авторов Yun-Gyoo Lee et al [26] 135 пациентам была проведена индукционная системная химиотерапия по схеме DCF. У пациентов с ЧОО был значительно лучший прогноз, а риск смерти от основного заболевания снижался в 4,5 раза (HR, 4,52; 95 % CI 2,32–8,81;  $p < 0,001$ ). 84 % пациентов с ЧОО была проведена ХЛТ, выживаемость не отличалась от хирургического вмешательства ( $p = 0,960$ ). Пациенты, не достигшие объективного ответа на этапе индукции, в дальнейшем также не имели ответа после комбинированного лечения и их прогноз был неблагоприятен.

Характерной особенностью рака слизистых оболочек головы и шеи является инфильтративный рост с инвазией подлежащих анатомических структур, а также раннее регионарное метастазирование. По статистике к моменту верификации диагноза и начала специфического лечения от 40 до 80 % пациентов в зависимости от локализации уже имеют клинически определяемые метастазы в регионарные лимфатические узлы [27]. Рак слизистой оболочки полости рта отличается агрессивным течением, частота скрытых метастазов в шею составляет 25–50 % при раке языка T<sub>2</sub> и более 50 % при раке языка T<sub>3–4</sub> [28–30].

В нашем исследовании более половины пациентов имели клинически определяемые метастазы в лимфатические узлы шеи к моменту специального лечения. Был получен объективный ответ в 85,5 % после РВАХТ, однако после всего лечения

Таблица 4. Развитие побочных эффектов grade 3–4, %  
Table 4. Toxicity grade 3–4, %

|                          | Нейтропения | Анемия | Стоматит | Тошнота/Рвота |
|--------------------------|-------------|--------|----------|---------------|
| Выжигина, 2024           | 26,1        | 13     | 52,2     | 8,7           |
| K. Mitsudo, 2014 [20]    | 16          | 13     | 87       | 4             |
| Y. Mukai, 2020 [17]      | 21,2        | 15,1   | 66,7     | —             |
| S. Minamiyama, 2017 [23] | 21,4        | 16,7   | 92,9     | 4,8           |

у 100 % был достигнут полный ответ. В исследовании S. Minamiyama [24] было включено 42 пациента с клиническим статусом N<sub>0</sub> с целью изучения влияния регионарной химиотерапии на возникновение скрытых метастазов в лимфатических узлах шеи. В 100 % случаев был достигнут полный ответ опухоли на лечение. За период наблюдения регионарные метастазы на ипсилатеральной стороне реализовались в 11,9 % случаев. Авторы предполагают, что внутриартериальный доступ может повышать концентрацию химиопрепаратов в лимфатических узлах I-IIA и в лимфатических каналах.

В табл. 4 мы сравнили побочные явления, возникающие при проведении РВАХТ, со своими данными. Самыми частыми угрожающими побочными явлениями РВАХТ являются мукозит и развитие нейтропении. Мы не сравнивали данные с системной схемой химиотерапии DCF, так как это не было целью данного исследования.

Стоит отметить, что в 53,8 % случаях пациентам в группе хирургического лечения удалось деэскалировать лечение до лучевой терапии, по результату гистологического исследования, что снижает токсичность лечения. Тяжелым поздним осложнением лучевой и химиолучевой терапии является остероадиекроз. Остероадиекроз в группе РВАХТ был выявлен у одного пациента (5 %), а в группе хирургического лечения — у 4 пациентов (10,3 %). Частота встречаемости остероадиекроза варьирует от 4 до 20 % [31–33]. В исследовании Studer et al [33] при облучении послеоперационных пациентов более 60 Гр риск остероадиекроза повышался у пациентов после краевой резекции нижней челюсти ( $p < 0,0001$ ). Эти данные подтверждаются в крупном исследовании Chen JA et al [32]. Краевая, а также сегментарная резекция нижней челюсти несет высокие риски данного тяжелого осложнения. В исследованиях по РВАХТ частота остероадиекروزов не достигает 5 % [17, 21, 22, 24].

## Выводы

Регионарная внутриартериальная химиотерапия в плане химиолучевого лечения больных с местнораспространенным раком слизистой обо-

лочек полости рта демонстрирует высокую эффективность по критериям частоты общих ответов на лечение, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, что сопоставимо с результатами комбинированного лечения с операцией на первом этапе. Для полноценного анализа эффективности анализируемого лечебного подхода необходимо более длительное наблюдение за пролеченными больными и дальнейший набор пациентов для лечения.

## Список литературы / References

1. Bray F, Laversanne M, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2024;74(3):229-63 <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО и др. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2022. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO (Eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. — Moscow, 2022.
3. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Москва, 2022. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO (Eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2022*. — Moscow, 2022.
4. Romano A, et al. Noninvasive imaging methods to improve the diagnosis of oral carcinoma and its precursors: state of the art and proposal of a three-step diagnostic process. *Cancers*. 2021;13:2864. <https://doi.org/10.3390/cancers13122864>
5. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist* 2010;15:994-1001. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0289>
6. Mroueh R, Haapaniemi A, Grenman R, et al. Improved outcomes with oral tongue squamous cell carcinoma in Finland. *Head Neck* 2017;39(7):1306-12. <https://doi.org/10.1002/hed.24744>
7. Sher DJ, Thotakura V, Balboni TA, et al. Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2011;81(4):215-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.07.005>
8. Iyer NG, Tan DSW, Tan VK, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastat-

- ic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015;121(10):1599-607. <https://doi.org/10.1002/cncr.29251>
9. Gore SM, Crombie AK, Batstone MD, et al. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37(4):518-23. <https://doi.org/10.1002/hed.23626>.
  10. Alzahrani R, Obaid A, Alshehri A, et al. Locally Advanced Oral Cavity Cancers: What Is The Optimal Care? *Cancer Control*. 2020;27(1). <https://doi.org/10.1177/1073274820920727>
  11. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.146>.
  12. Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2014;25(2):462-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt555>.
  13. Zhong L, Zhang C, Ren G, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.8820>.
  14. Zhong L, Zhang C, Ju W, Wang L, et al. Phase III trial of docetaxel cisplatin 5-fluorouracil induction chemotherapy for resectable oral cancer suggests favorable pathological response as a surrogate endpoint for good therapeutic outcome. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(3):279-83. <https://doi.org/10.1002/cac2.12136>
  15. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70011-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70011-1)
  16. Ghi M, 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx299>.
  17. Mukai Y, Hayashi Y, Koike I, et al. Impact of superselective intra-arterial and systemic chemoradiotherapy for gingival carcinoma; analysis of treatment outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer*. 2020;26(201):1154. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07638-y>.
  18. Xiang L, Zheng Y, Ren P, et al. 5-Fluorouracil combined with cisplatin via arterial induction for advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: A 10-year outcome of a phase I/II study *Front Oncol*. eCollection 2022. *Front Oncol*. 2022;27:12:868070. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.868070>.
  19. Kovács AF, et al. Response to intraarterial induction chemotherapy: A prognostic parameter in oral and oropharyngeal cancer. *Head & Neck*, 2006;28(8):678-88. <https://doi.org/10.1002/hed.20388>
  20. Akihiro Homma, Rikiya Onimaru, Kazuto Matsuura, K et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for head and neck cancer. *pn J Clin Oncol*. 2016;46(1):4-12. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv151>
  21. Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, et al. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer: analysis of therapeutic results in 112 cases. *Radiother Oncol*. 2014;111:306-10. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.03.005>
  22. Homma A, Onimaru R, Robbins, et al. Intra-arterial chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(01):4-12. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv151>
  23. Kobayashi W, Kukobota K, Ito R, et al. Can Superselective Intra-Arterial Chemoradiotherapy Replace Surgery Followed by Radiation for Advanced Cancer of the Tongue and Floor of the Mouth? 2016;74(6):1248-54. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.01.007>
  24. Minamiyama S, Mitsudo K, Hayashi Y, et al. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for T<sub>2-4</sub>N<sub>0</sub> tongue cancer: control of occult neck metastasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124:16-23. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.02.004>
  25. Kamran M., Wallace AN, Adewumi A. Interventional Management of Head and Neck Tumors. *Semin Intervent Radiol*. 2020;37(2):157-65. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709157>
  26. Lee Y, Kang EJ, Keam B, et al. Induction Chemotherapy as a Prognostication Index and Guidance for Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The Concept of Chemo-Selection (KCSG HN13-01). *Cancer Res Treat*. 2022;54(1):109-17. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.1329>
  27. Романов ИС, Яковлева ЛП. Вопросы лечения рака полости рта. *Фарматека*. 2013;8:21-5. Romanov IS, Yakovleva LP. Treatment of oral cancer. *Pharmateka*. 2013;8:21-5.
  28. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck*. 1998; 20:138-44. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0347\(199803\)20:2<138:aid-hed7>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199803)20:2<138:aid-hed7>3.0.co;2-3)
  29. Kaya S, Yilmaz T, Gürsel B, et al. The value of elective neck dissection in treatment of cancer of the tongue. *Am J Otolaryngol*. 2001;22:59-64. <https://doi.org/10.1053/ajot.2001.20681>
  30. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, et al. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:472-6. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.04.008>
  31. Singh A, Huryh JM, Kronstadt KL, et al. Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. *Front Oral Health*. 2022;3:980786. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.980786>
  32. Chen JA, Wang CC, Wong YK, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer-associated factors and treatment outcomes. *Head Neck*. 2016;38:762-8. <https://doi.org/10.1002/hed.23949>
  33. Studer G, Bredell M, Studer S, et al. Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlenther Onkol*. 2016;192:32-9. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0875-6>

#### Вклад авторов

Б.Б. Выжигина: написание текста статьи, проведение исследовательской работы, анализ данных, статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала;

М.А. Кропотов: разработка концепции исследования, научное редактирование;

Д.А. Сафаров: разработка концепции исследования, сбор клинического материала, научное редактирование, подготовка иллюстративного материала;

И.В. Погребняков, Б.И. Долгушин, С.Б. Алиева: консультирование, редактирование.

#### Authors' contribution

B.B. Vyzhigina: article writing, conducting research work, data analysis, preparation of illustrative materials;

M.A. Kropotov: development of the research concept, scientific editing;

D.A. Safarov: development of the research concept, collection of clinical material, scientific editing, preparation of illustrative materials;

B.I. Dolgushin, I.V. Pogrebnyakov, S.B. Alieva: consulting, scientific editing.

#### Сведения об авторах:

Для корреспонденции: Выжигина Белла Борисовна — vyz.bella@gmail.com. — аспирант ФГБУ НИМЦ им. Н.Н. Блохина,

врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ГКБ им. С.С. Юдина; vyz.bella@gmail.com, eLibrary SPIN: 82921230

Кропотов Михаил Алексеевич — д.м.н., заведующий хирургическим отделением опухолей головы и шеи ГКБ им. С.С. Юдина.

Сафаров Давид Афатдинович — к.м.н., врач-онколог хирургического отделения опухолей головы и шеи ГКБ им. С.С. Юдина.

Долгушин Борис Иванович — директор НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН.

Погребняков Игорь Вячеславович — к.м.н., заведующий отделением-врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению.

Алиева Севил Багатуровна — профессор, д.м.н., врач-радиотерапевт.

#### Information about the authors

Contact\*: Bella B. Vyzhigina, vyz.bella@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3275-2886>

Michael A. Kropotov, <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>

Boris I. Dolgushin, <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

David A. Safarov, <https://orcid.org/0000-0003-2793-5597>

Igor V. Pogrebnyakov, <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>

Sevil B. Alieva, <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Оригинальная статья

Поступила: 02.07.2024

Принята к публикации: 21.08.2024.

Опубликована online: 26.09.2024

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Original article

Received: 02.07.2024.

Accepted for publication: 21.08.2024.

Published online: 26.09.2024