

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-021>

## Сравнительный анализ эффективности индукционной химиотерапии и химиолучевой терапии при местнораспространенном плоскоклеточном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани

О.А. Стативко<sup>1</sup>, И.А. Покатаев<sup>1</sup>, М.В. Носова<sup>1</sup>, Э.Р. Сабитов<sup>1</sup>, Т.Г. Антонова<sup>1</sup>, Е.С. Кузьмина<sup>1</sup>, М.А. Лядова<sup>1</sup>, М.М. Долов<sup>2</sup>, А.Х. Тедеева<sup>2</sup>, С.А. Кравцов<sup>1</sup>, В.Н. Галкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Онкологический центр №1 «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

<sup>2</sup> АО Европейский Медицинский Центр; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 35

**Контакты:** Олеся Алексеевна Стативко [olesya\\_stativko@mail.ru](mailto:olesya_stativko@mail.ru)

Невозможность выполнения радикального хирургического вмешательства ограничивает диапазон выбора опций лечения плоскоклеточного рака головы и шеи лучевой и лекарственной терапией и их сочетанием. Однако четкий алгоритм принятия решения по выбору предпочтительного метода не определен.

**Цель:** Задачей исследования явилась оценка роли индукционной химиотерапии в комплексном лечении пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ данных реальной клинической практики об эффективности индукционной полихимиотерапии (ИПХТ) по схеме DCF перед лучевой терапией по сравнению с самостоятельной химиолучевой терапией (ХЛТ) у пациентов с III–IVa стадиями плоскоклеточного рака ротоглотки, гортани, гортаноглотки.

**Результаты:** В исследование включено 176 пациентов (84 в группе ХЛТ, 92 в группе ИПХТ) с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, получавших лечение с 2022 по 2023 год. Группы не имели статистически значимых различий при сравнении по полу, локализации первичной опухоли, стадии Т, при этом в группе ИПХТ возраст пациентов был моложе, чем в группе ХЛТ ( $p = 0,004$ ), стадия N2–3 чаще встречалась в группе пациентов, получавших индукционную терапию по сравнению с группой ХЛТ ( $p = 0,03$ ). Частота объективного ответа (ЧОО) в группе ИПХТ после завершения DCF составила 72% (56/78), полных ответов — 15% (12/78). После завершения последующей лучевой или химиолучевой терапии ЧОО возрастала до 82% (51/62), из них полных ответов 53% (33/62). В группе ХЛТ ЧОО достигала 76% (42/55), полных ответов было 53% (33/62). Медиана длительности наблюдения составила 8,7 месяца. Медиана времени без прогрессирования в группе ХЛТ составила 7,6 месяца против 9,4 месяца в группе ИПХТ (ОР 0,67, 95% ДИ 0,43–1,04,  $p = 0,07$ ). Шестимесячная общая выживаемость составила 65,7% и 92,8% для группы ХЛТ и DCF соответственно ( $p < 0,01$ ). После уравнивания групп методом псевдорандомизации по основным факторам прогноза подтверждено преимущество ИПХТ + ХЛТ над ХЛТ — шестимесячная общая выживаемость в группах ХЛТ и DCF составила 66,8% и 97,7% соответственно (ОР = 0,28, 95% ДИ 0,13–0,62,  $p < 0,01$ ).

**Заключение:** Результаты исследования позволяют сформировать гипотезу о преимуществе ИПХТ по схеме DCF в количестве 3 циклов с последующей лучевой или химиолучевой терапией над самостоятельной ХЛТ в отношении выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости при местнораспространенном раке ротоглотки, гортани и гортаноглотки.

**Ключевые слова:** индукционная химиотерапия, химиолучевая терапия, плоскоклеточный рак головы и шеи

**Для цитирования:** Стативко О.А., Покатаев И.А., Носова М.В. и соавт. Сравнительный анализ эффективности индукционной химиотерапии и химиолучевой терапии при местнораспространенном плоскоклеточном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Злокачественные опухоли 2024;14(4):29–36. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-021>

## Comparative analysis of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy and concurrent chemoradiation therapy efficacy in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer

O. A. Stativko<sup>1</sup>, I. A. Pokataev<sup>1</sup>, M. V. Nosova<sup>1</sup>, E. R. Sabitov<sup>1</sup>, T. G. Antonova<sup>1</sup>, E. S. Kuzmina<sup>1</sup>, M. A. Lyadova<sup>1</sup>, M. M. Dolov<sup>2</sup>, A. K. Tedeeva<sup>2</sup>, S. A. Kravtsov<sup>1</sup>, V. N. Galkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia

<sup>2</sup> European medical center; 35 Schepkina Str., Moscow, 129090, Russia

**Contacts:** Olesya Alekseevna Stativko [olesya\\_stativko@mail.ru](mailto:olesya_stativko@mail.ru)

Treatment strategy of advanced unresectable head and neck squamous cell cancer (HNSCC) is limited to induction chemotherapy (ICT) followed by (chemo) radiotherapy (cRT) and concurrent chemoradiotherapy (CCRT). However, the role of ICT remains controversial considering the lack of overall survival benefit.

**The aim:** to evaluate the role of induction chemotherapy in the treatment of locally advanced HNSCC.

**Methods:** We performed a retrospective clinical study that included patients (pts) with unresectable stage III–IVa cancer of larynx, oropharynx and hypopharynx.

**Results:** A total of 176 pts were enrolled, 84 (48%) received CCRT with cisplatin or carboplatin and 92 (52%) — ICT followed by cRT. Groups were well balanced by sex, tumor site, T-stage, while in group of ICT there was a significant prevalence of younger pts ( $p = 0.004$ ) and pts with stage N2–3 ( $p = 0.03$ ).

The objective response rates (ORR) were 76% (42/55) in CCRT arm (including 53% (12/62) of complete responses) and 72% (56/78) in ICT arm with complete response rate of 15% (12/78). The ORR in ICT arm increased after the completion of CCRT up to 82% with 53% (33/62) of complete responses. The difference was not statistically significant ( $p = 0.7$ ).

With a median follow-up duration of 8.7 months median progression-free survival (mPFS) was 7.6 and 9.4 months (Hazard ratio (HR) 0.67, 95% CI 0.43–1.04); 6-month OS was 65.7% and 92.8% in CCRT and ICT groups, respectively (HR 0.51, 95% CI 0.30–0.85,  $p < 0.01$ ).

Propensity score matching analysis proved the 6-month OS in the ICT + cRT group to be significantly longer than in CCRT group — 97.7% vs 66.8%, respectively (HR = 0.28, 95% CI 0.13–0.62,  $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** ICT + cRT resulted in improvement of PFS and OS compared to CCRT in pts with locally advanced HNSCC.

**Keywords:** induction chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy, head and neck cancer

**For citation:** Stativko O.A., Pokataev I.A., Nosova M.V., et al. Comparative analysis of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy and concurrent chemoradiation therapy efficacy in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):29–36 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-021>

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на относительно не частую распространенность рака головы и шеи и доступную визуальному осмотру локализацию, показатели диагностики процесса в распространенной стадии остаются крайне высокими. Для рака ротоглотки среднероссийский показатель диагностики в IV стадии составляет 52,4%, на III–IV стадии выявлены 66,0% опухолей полости рта. Поздняя диагностика и, соответственно, невозможность хирургического лечения, а также низкая чувствительность плоскоклеточного рака головы и шеи к консервативной терапии влечет за собой наиболее высокие показатели одногодичной летальности — 35% [1].

При невозможности выполнения радикального хирургического лечения диапазон выбора опций терапии ограничивается лучевой и лекарственной терапией и их сочетанием. Однако даже при использовании интенсивного трехкомпонентного режима химиотерапии, доказавшего преимущество над двухкомпонентными схемами [2], выживаемость без прогрессирования достигает только 11 меся-

цев, а общая выживаемость пациентов с нерезектабельным местнораспространенным раком головы и шеи составляет всего около 19 месяцев [3].

Положительные результаты выживаемости пациентов также были достигнуты интенсификацией лучевой терапии добавлением высоких доз цисплатина (3-летняя общая выживаемость выросла до 37% по сравнению с 23% при только лучевой терапии,  $p = 0,14$ ). При этом и токсичность 3 и более степени выросла до 89% в группе химиолучевой терапии, что в условиях клинической практики делает этот метод сложно реализуемым [4].

Опубликованный в 2009 году мета-анализ по изучению роли индукционной химиотерапии показал достоверное преимущество применения одномоментной химиолучевой терапии [5]. Остается неопределенным место индукционной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака головы и шеи [6].

Гетерогенность данной группы заболеваний затрудняет анализ имеющихся рандомизированных исследований. Необходимость проведения новых клинических исследований крайне актуальна. Целью настоящего исследования

было оценить роль индукционной химиотерапии в комплексном лечении пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных реальной клинической практики ГБУЗ «Онкологический центр № 1 ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ» в период с 2022 по 2023 годы по следующим критериям включения: плоскоклеточный рак ротоглотки (p16(+): T0–3N3M0, T4N0–3M0; p16 (-): T3–4aN0–1M0, T1–4aN2–3M0), гортаноглотки (T3N0M0, T1–4aN + M0, T4aN0–3M0), гортани (T1–2N2–3M0, T3N2–3M0, T4aN0–3M0) III–IVa стадий (классификация TNM 8 издания); морфологическая верификация опухоли; ECOG 0–2; возраст старше 18 лет; проведение либо индукционной химиотерапии по схеме DCF (доцетаксел + цисплатин + фторурацил) с последующей лучевой или химиолучевой терапией, либо одновременной химиолучевой терапии с радиосенсибилизацией производным платины.

В качестве ключевых конечных точек оценивалась выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Отдельно проанализирована частота объективных эффектов на фоне индукционной химиотерапии и на фоне всего комплексного лечения пациентов.

Объективный эффект оценивался по критериям RECIST 1.1. Время без прогрессирования рассчитывалось от даты начала лечения до прогрессирования заболевания по данным инструментальных методов обследования или смерти по любой причине. Продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти или последнего контакта с пациентом для цензурируемых наблюдений.

Описательная статистика номинальных и порядковых переменных предусматривала расчет доли и представлена в виде n (%). Описательная статистика количественных переменных включала расчет медианы, а также минимального и максимального значений переменной. Использование такого способа представления результатов продиктовано ненормальным характером распределения при анализе количественных переменных.

Сравнительный анализ номинальных и порядковых переменных проводился критерием  $\chi^2$ , а также точным критерием Фишера. При применении критерия  $\chi^2$  в таблицах сопряжения 2 × 2 использована поправка Йейтса. Сравнительный анализ количественных переменных проводился с помощью критерия Манна–Уитни для ненормально распределенных выборок или Т-критерия для нормально распределенных по Критерию Шапиро–Уилка выборок. Сравнительный анализ выживаемости проведен с помощью Логрангового теста. Расчет выживаемости проведен методом Каплана–Майера.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM

SPSS Statistics v. 20.0. Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 176 пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи: 84 в группе химиолучевой терапии (ХЛТ) и 92 в группе индукционной полихимиотерапии (ИПХТ) по схеме DCF с последующей лучевой/химиолучевой терапией (ХЛТ). В таблице 1 представлена сравнительная характеристика пациентов.

Запланированный объем ХЛТ завершили 65 (77,4%) пациентов в группе химиолучевой терапии. Причинами преждевременного завершения ХЛТ у 19 (22,6%) пациентов явились: прогрессирование заболевания у 8 пациентов (9,5%), осложнения 5 степени на фоне лечения — у 8 пациентов (9,5%), самостоятельное завершение лечения — у 3 пациентов (4%). Серьезными осложнениями на фоне ХЛТ были сердечно-сосудистые события у 3 пациентов,

**Таблица 1. Сравнительная характеристика группы химиолучевой терапии и группы DCF**

Table 1. Comparative characteristics of the chemoradiation therapy group and the DCF group

	Группа ХЛТ (N = 84)	Группа DCF (n = 92)	Значение p
Мужской пол	61 (72,6%)	79 (85,9%)	0,47
<b>Локализация</b>			0,79
Гортаноглотка	26 (31,0%)	40 (43,5%)	
Гортань	11 (13,1%)	12 (13,0%)	
Ротоглотка	47 (55,9%)	40 (43,5%)	
<b>Стадия Т</b>			0,77
T1–2	17 (20,2%)	16 (17,4%)	
T3–4	67 (79,8%)	76 (82,6%)	
<b>Стадия N</b>			0,03
N0–1	46 (54,8%)	28 (30,4%)	
N2–3	38 (45,2%)	64 (69,6%)	
Положительный статус p16 (при раке ротоглотки)	8 (9,5%)	13 (14,1%)	0,48
<b>Возраст</b>			0,004
Медиана (мин-макс)	64 (39–78)	59 (35–85)	
Число пациентов, получивших менее 3 курсов DCF	Не применимо	11 (12%)	
<b>Радиосенсибилизатор во время ХЛТ</b>			
Цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели	26 (30,9%)	5 (5,4%)	
Цисплатин 40 мг/м <sup>2</sup> еженедельно	21 (25%)	1 (1,1%)	
Карбоплатин АUC1,5–2 еженедельно	33 (39,3%)	70 (76,1%)	
Нет данных	2 (2,4%)	0	
Только ДЛТ	2 (2,4%)	6 (6,5%)	
Не проведена	0	9 (9,8%)	
Число пациентов, не получивших радикальный объем ЛТ (СОД < 66 Гр)	19 (22,6%)	5 (5,4%)	

стенозы дыхательных путей у 3 пациентов, тромбоз глубоких вен — у 1 пациента и перфоративная язва 12-перстной кишки у 1 пациента. В группе индукционной терапии 9 пациентов (9,8%) не смогли получить курс ХЛТ (4 пациента (4,3%) — ввиду прогрессирования заболевания на фоне ИПХТ, 5 пациентов (5,4%) — из-за токсичности 5 степени), 5 пациентов (5,4%) получили неполный объем ХЛТ (3 — ввиду прогрессирования на фоне лечения, 2 — самостоятельное преждевременное завершение лечения), 78 пациентов (84,8%) завершили запланированный объем ХЛТ.

Группы оказались сбалансированными по полу, локализации первичной опухоли, стадии Т, а также доле р16 позитивных опухолей среди карцином ротоглотки ( $p > 0,05$ ). При этом в группе ИПХТ возраст пациентов был статистически значимо меньше, чем в группе ХЛТ (медиана 59 и 64 года соответственно,  $p = 0,004$ ). Стадия N2–3 статистически значимо чаще встречалась в группе пациентов, получавших индукционную терапию, по сравнению с группой ХЛТ (69,6% и 45,2% соответственно,  $p = 0,03$ ).

Частота объективного ответа (ЧОО) в группе ИПХТ после завершения DCF составила 72% (56/78), полных ответов — 15% (12/78). После завершения последующей (химио) лучевой терапии ЧОО возросла до 82% (51/62), из них полных ответов 53% (33/62). В группе ХЛТ ЧОО достигала 76% (42/55), полных ответов было 53% (33/62). Различий с группой DCF по частоте объективных эффектов не получено ( $p = 0,7$ ).

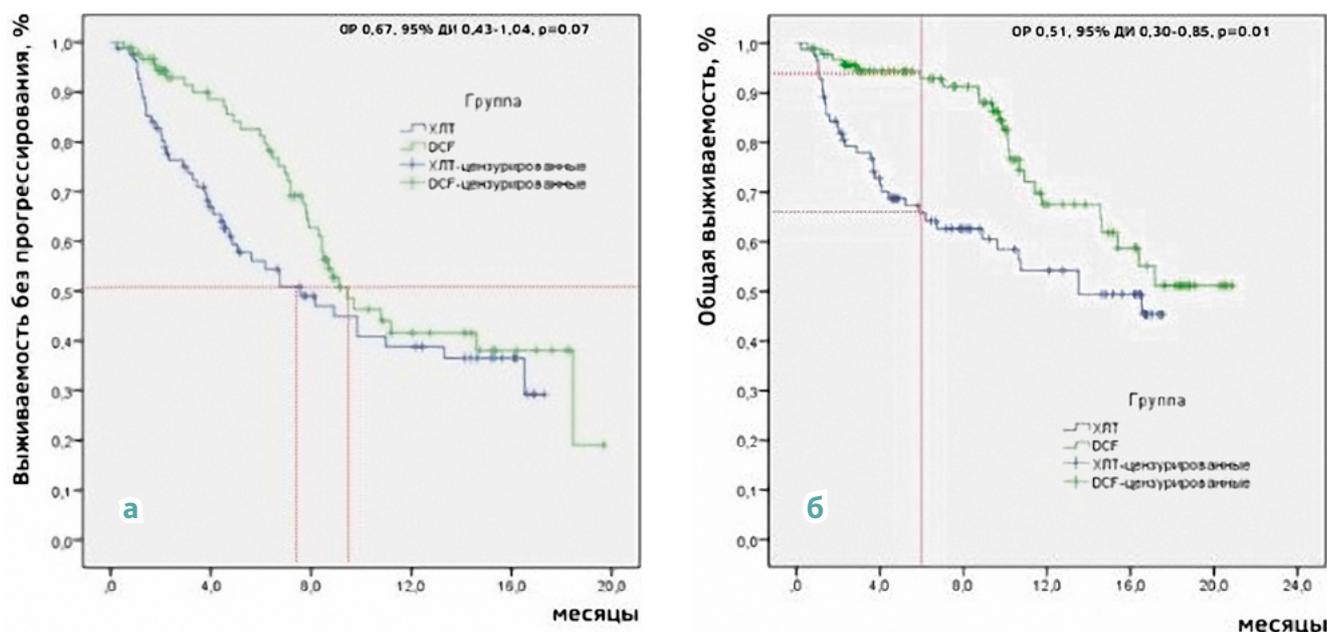
Медиана длительности наблюдения составила 8,7 месяцев. Медиана времени без прогрессирования в группе ХЛТ составила 7,6 мес. против 9,4 мес. в группе индук-

ционной химиотерапии DCF (ОР 0,67, 95% ДИ 0,43–1,04,  $p = 0,07$ ). Шестимесячная общая выживаемость составила 65,7% и 92,8% для групп ХЛТ и DCF, соответственно (ОР 0,51, 95% ДИ 0,30–0,85,  $p = 0,01$ ) (рис. 16).

Отдельно проведен подгрупповой анализ в зависимости от Т- (Т1–2 vs Т3–4) и N-статуса опухоли (N0–1 vs N2–3). Поданализ не выявил существенной гетерогенности результатов сравнения групп индукционной терапии и группы ХЛТ по выживаемости без прогрессирования (ОР 0,56, 95% ДИ 0,24–1,28, для N0–1 и ОР 0,60, 95% ДИ 0,35–1,02 для N2–3). При этом получены гетерогенные результаты сравнения времени без прогрессирования в зависимости от статуса Т: в когорте Т1–2 пользы от назначения индукционной химиотерапии не выявлено (ОР 1,64, 95% ДИ 0,56–4,77), тогда как в когорте Т3–4 отмечено статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ОР 0,56, 95% ДИ 0,35–0,91). Мы не выявили существенной разницы в результатах в зависимости от возраста, пола, а также локализации первичной опухоли в ротоглотке, гортани или гортаноглотке (рис. 2).

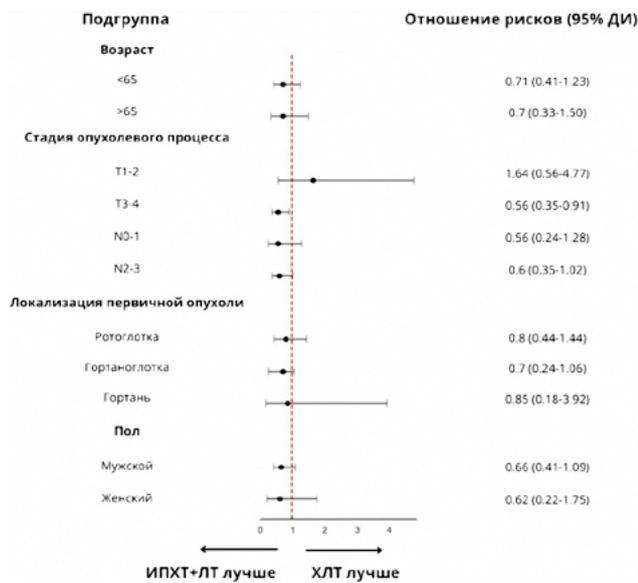
Учитывая дисбаланс пациентов по ключевым прогностическим характеристикам (возраст и статус N опухоли), вторым этапом выполнена методика псевдорандомизации методом propensity score matching [7]. В результате сформированы две группы из 50 пациентов в каждой, сбалансированных по основным клиническим и инструментальным характеристикам.

Сравнительный анализ полученных групп продемонстрировал, что 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 57,2% и 93,2% в группе ХЛТ и DCF



**Рисунок 1.** Время без прогрессирования (а) и продолжительность жизни (б) в группе химиолучевой терапии (ХЛТ, синяя кривая) и группе индукционной химиотерапии DCF (DCF, зеленая кривая)

Figure 1. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in the chemoradiation therapy (CRT, blue curve) group and the DCF induction chemotherapy (DCF, green curve) group

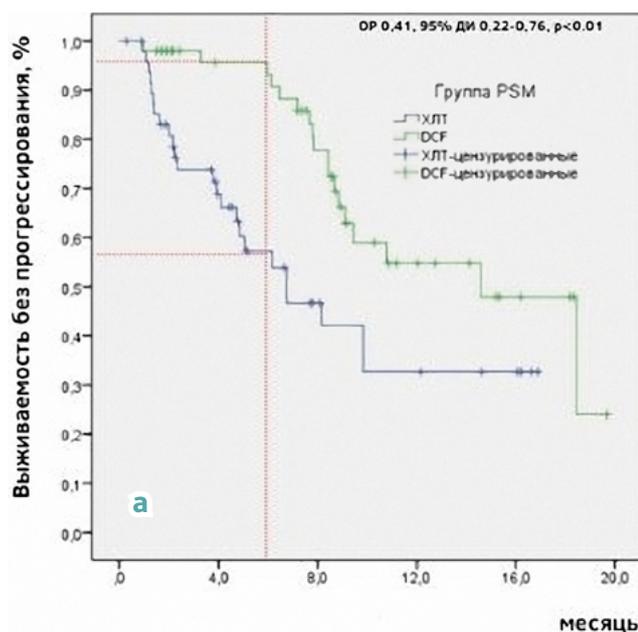


**Рисунок 2.** Сравнительный анализ подгрупп по выживаемости без прогрессирования

Figure 2. Comparative analysis of subgroups by progression free survival

соответственно (OR = 0,41, 95% ДИ 0,22–0,76,  $p < 0,01$ ) (рис. 3).

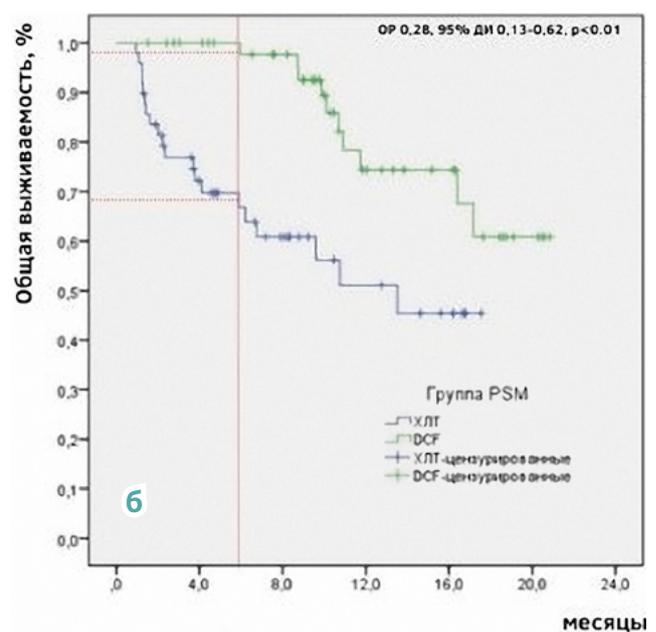
Шестимесячная общая выживаемость в группах ХЛТ и DCF составила 66,8% и 97,7% соответственно (OR = 0,28, 95% ДИ 0,13–0,62,  $p < 0,01$ ) (рис. 3).



## ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие клинические рекомендации указывают на необходимость использования одновременной химиолучевой терапии для большинства пациентов с распространёнными плоскоклеточными карциномами органов головы и шеи [8–10]. До сих пор стандартом считается использование в качестве радиосенсибилизатора цисплатина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 3 недели. Несмотря на это, существующие данные реальной клинической практики указывают на низкую исполнимость этих клинических рекомендаций. Исследование De-ESCALaTE продемонстрировало, что даже при исходном соответствии пациента критериям для назначения цисплатина в стандартной дозе только 38% пациентов завершили протокол ХЛТ в соответствии с дизайном исследования [11], а исследования реальной клинической практики указывают на низкую долю пациентов, реально получавших цисплатин в стандартной дозе на фоне лучевой терапии [12].

Использование индукционной химиотерапии по схеме DCF с последующей лучевой или химиолучевой терапией не продемонстрировало преимуществ в отношении отдаленных результатов лечения при сравнении с одновременным использованием цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> и лучевой терапии [5,13]. Между тем, применение индукционной химиотерапии позволяет уменьшить исходные размеры опухолевого процесса, улучшить клиническое состояние и алиментарный статус пациента, и, таким образом, повысить шанс пациента успешно перенести и завершить курс ДЛТ с радиомодификатором или без него.



**Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) в группе химиолучевой терапии (ХЛТ, синяя кривая) и группе индукционной химиотерапии DCF после псевдорандомизации (DCF, зеленая кривая)

Figure 3. Progression free survival (a) and overall survival (b) in the chemoradiation therapy (CRT, blue curve) group and the DCF induction chemotherapy group after pseudorandomization (DCF, green curve)

Целью нашего ретроспективного исследования было сравнение результатов двух подходов, которые рутинно используются в клинической практике, в том числе в нашем лечебном учреждении. Для анализа мы взяли пациентов, получавших лечение в один и тот же диапазон дат. Учитывая разный прогноз, мы включили в анализ только пациентов с плоскоклеточными карциномами ротоглотки, гортаноглотки и гортани, исключив большую группу пациентов с карциномами слизистых ротовой полости, носоглотки и пазух. Мы отобрали только пациентов с III и IV стадиями, приняв в учет влияние статуса p16 на стадирование карцином ротоглотки [14].

При сравнении результатов в общей группе пациентов мы получили лучшие отдаленные результаты в группе индукционной химиотерапии по схеме DCF в сравнении с одновременной химиолучевой терапией. Однако, имея дисбаланс по возрасту (пациенты группы DCF имели более молодой возраст, чем группы ХЛТ) и по N-статусу (пациенты группы DCF чаще имели статус N2–3 по сравнению с группой ХЛТ), мы провели анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, сбалансировав пациентов методом псевдорандомизации. В конечном итоге группа DCF имела статистически значимо лучшие результаты, чем группа ХЛТ как в отношении времени без прогрессирования, так и в отношении общей выживаемости.

В попытке соотнести наши результаты с результатами лечения подобной группы пациентов в опубликованных исследованиях, проведя поиск литературы, мы получили гетерогенные данные, значительно отличающиеся от данных рандомизированных исследований с учетом строгости критериев включения от результатов исследований реальной клинической практики. Например, в рандомизированном исследовании Paradigm, где сравнивались группа ХЛТ с цисплатином 100 мг/м<sup>2</sup> и группа индукционной химиотерапии DCF, 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 69% и 67% соответственно. Результаты этого исследования существенно лучше, чем у пациентов группы ХЛТ в нашем исследовании, тогда как меньшие сроки наблюдения не позволяют пока сделать суждения о группе DCF из нашего исследования [13].

С другой стороны, исследование реальной клинической практики, выполненное в Германии и включившее похожую популяцию пациентов, продемонстрировало, что 1-летняя безрецидивная выживаемость при использовании химиолучевой терапии составила 44% [12], что сопоставимо с результатами ХЛТ в нашем исследовании.

Поданализ данных нашего исследования показал, что наибольшую пользу от использования индукционной химиотерапии получили пациенты с большей распространенностью опухолевого процесса, а именно со стадией T3–4 и/или N2–3. Мы не получили различий в зависимости от локализации первичной опухоли в ротоглотке, гортани или гортаноглотке. Возможным объяснением более выраженной пользы от индукционной химиотерапии при более распространенных процессах является неспособность пациентов с крайне распространенным процессом ввиду

возникших осложнений, распада опухоли, алиментарных и других осложнений опухолевого процесса, перенести полноценную одновременную химиолучевую терапию. В группе химиолучевой терапии 19 из 84 пациентов (22,6%) по разным причинам не получили весь объем запланированной лучевой терапии, тогда как после завершения индукционной химиотерапии не завершили ХЛТ только 5 (5,4%) пациентов, что, вероятно, и является причиной крайне низких показателей ВБП и ОВ в группе ХЛТ.

Возникновение эметогенной токсичности, мукозитов и других осложнений может привести к перерывам или полному прерыванию лечения [15,16]. В нашем исследовании токсичность 5 степени встречалась почти вдвое чаще на фоне инициального проведения ХЛТ (9,5% по сравнению с 5,4% на фоне ИПХТ), тогда как летальности на фоне ХЛТ после ИПХТ не отмечалось.

Действительно, индукционная химиотерапия в нашем исследовании позволила добиться объективного эффекта в 71% случаев, что создало более благоприятные условия для последующей лучевой терапии. Недостатком нашего исследования помимо ретроспективного дизайна является отсутствие стандартного подхода к проведению химиолучевой терапии. Если схема индукционной химиотерапии была в целом стандартизована и включала известный режим доцетаксела, производного платины и фторурацила суммарной продолжительностью 3 цикла [17], то использование радиосенсибилизатора во время последующей лучевой терапии в этой группе и в группе ХЛТ было далеко от стандартизации [18,19]. Использовались препараты, которые пациенты были в состоянии перенести. В итоге, в группе ХЛТ исходное состояние пациентов не позволило проводить стандартный режим радиосенсибилизации с цисплатином в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели в 69% случаев. Использовались более щадящие схемы с еженедельными введениями цисплатина или карбоплатина [20]. С другой стороны, в группе с индукционной химиотерапией только 2 пациента получили цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> как радиосенсибилизатор. Остальные пациенты получили альтернативную радиосенсибилизирующую терапию, что оправдывает возможность сравнительного анализа двух групп.

Таким образом, индукционная химиотерапия по схеме DCF в количестве 3 циклов с последующей лучевой или химиолучевой терапией дает преимущества в выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости по сравнению с одновременной химиолучевой терапией при местнораспространенном раке ротоглотки, гортани и гортаноглотки.

## ВЫВОД

Проведение индукционной химиотерапии создает благоприятные условия для реализации полного плана комбинированного лечения у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани, что приводит к увеличению общей выживаемости.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2022. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.  
The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p (In Russ.)
2. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R., et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705–1715. <https://doi.org/10.1056/nejmoa070956>
3. 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):1695–1704. <https://doi.org/10.1056/nejmoa071028>
4. Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L., et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.008>
5. Pignon J.P., Le Maitre A., Maillard E., Bourhis J. 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. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>
6. Okano S., Homma A., Kiyota N., et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 2021;51(2):173–179. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa220>
7. Rosenbaum P.R., Rubin D.B., The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70(1):41–55. <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and Neck Cancer, Version 4.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
9. Gregoire V., Lefebvre J.L., Licitra L., Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(5):v184–6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq185>
10. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и соавт. Опухоли головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2023;13(3s2–1):100–119.  
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V., et al. Head and neck tumors. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2023;13(3s2–1): 100–119 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119>
11. Mehanna H., Robinson M., Hartley A., et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papilloma-virus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10166):51–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32752-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32752-1)
12. Schüttrumpf L., Marschner S., Scheu K., et al. Definitive chemoradiotherapy in patients with squamous cell cancers of the head and neck - results from an unselected cohort of the clinical cooperation group “Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer”. *Radiat Oncol* 2020;15(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1452-4>
13. 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)
14. Zanoni D.K., Patel S.G., Shah J.P. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep* 2019;21(6):52. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0799-x>
15. Lazarev S., Gupta V., Ghiassi-Nejad Z., et al. Premature discontinuation of curative radiation therapy: Insights from head and neck irradiation. *Adv Radiat Oncol* 2017 Oct 23;3(1):62–69. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2017.10.006>
16. Rocha P.H.P., Reali R.M., Decnop M., et al. Adverse radiation therapy effects in the treatment of head and neck tumors. *Radiographics* 2022;42(3):806–821. <https://doi.org/10.1148/rg.210150>
17. Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I., et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70279-5)
18. Adelstein D.J., Moon J., Hanna E., et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by accelerated fractionation/concomitant boost radiation and concurrent cisplatin in patients with advanced squamous cell head and neck cancer: a Southwest Oncology Group phase II trial (S0216). *Head Neck* 2010;32(2):221–228. <https://doi.org/10.1002/hed.21179>
19. Chitapanarux I., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P., et al. Systemic therapy/RT comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007;43(9):1399–1406. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.03.022>

20. Noronha V., Joshi A., Patil V.M., et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin systemic therapy/RT for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1064–1072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9457>.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**О.А. Стативко:** сбор данных, написание текста статьи;  
**И.А. Покатаев:** статистическая обработка данных, написание текста статьи, научная редакция текста статьи;  
**Э.Р. Сабитов, М.В. Носова, Т.Г. Антонова, Е.С. Кузьмина, М.А. Лядова, М.М. Долов, А.Х. Тедеева, С.А. Кравцов, В.Н. Галкин:** сбор и статистическая обработка данных

#### ORCID АВТОРОВ

**Стативко Олеся Алексеевна**  
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>  
**Покатаев Илья Анатольевич**  
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>  
**Носова Маргарита Владимировна**  
<https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>  
**Сабитов Эмиль Рамильевич**  
<https://orcid.org/0009-0009-5110-2457>  
**Антонова Татьяна Галютдиновна**  
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>  
**Кузьмина Евгения Сергеевна**  
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>  
**Лядова Марина Александровна**  
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>  
**Долов Магомед Мустапович**  
<https://orcid.org/0009-0004-5039-7875>  
**Тедеева Анна Хасановна**  
<https://orcid.org/0009-0002-6219-1052>  
**Кравцов Сергей Анатольевич**  
<https://orcid.org/0000-0002-0681-8976>  
**Галкин Всеволод Николаевич**  
<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (грантовое соглашение 2112–10/22).

Статья поступила в редакцию 17.06.2024,  
 прошла рецензирование 18.07.2024,  
 принята в печать 28.08.2024

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

**O. A. Stativko:** collection of data, article writing;  
**I. A. Pokataev:** statistical data processing, article writing, scientific edition of the article;  
**M. V. Nosova, E. R. Sabitov, T. G. Antonova, E. S. Kuzmina, M. A. Lyadova, M. M. Dolov, A. K. Tedeeva, S. A. Kravtsov, V. N. Galkin:** collection and statistical processing of data

#### ORCID OF AUTHORS

**Stativko Olesya Alekseevna**  
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>  
**Pokataev Ilya Anatolevich**  
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>  
**Nosova Margarita Vladimirovna**  
<https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>  
**Sabitov Emil Ramilevich**  
<https://orcid.org/0009-0009-5110-2457>  
**Antonova Tatyana Galyautdinovna**  
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>  
**Kuzmina Evgeniya Sergeevna**  
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>  
**Lyadova Marina Aleksandrovna**  
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>  
**Dolov Magomed Mustapovich**  
<https://orcid.org/0009-0004-5039-7875>  
**Tedeeva Anna Khasanovna**  
<https://orcid.org/0009-0002-6219-1052>  
**Kravtsov Sergei Anatolevich**  
<https://orcid.org/0000-0002-0681-8976>  
**Galkin Vsevolod Nikolaevich**  
<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

**Funding.** The work was carried out with the support of the Autonomous Non-Profit Organization “Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare” (grant agreement 2112–10/22).