¹ *Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Петрова
(Санкт-Петербург, Россия)*

² *Военно-медицинская
академия им. С.М. Кирова
(Санкт-Петербург, Россия)*

КРИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

С.С. Артемьев¹, З.А.-Г. Раджабова¹, Р.А. Нажмудинов¹, М.А. Котов¹,
Е.В. Артемьева¹, М.А. Раджабова²

CRYOSURGICAL TREATMENT OF TUMORS OF THE OROPHARYNGEAL REGION

С.С. Артемьев¹

Врач-онколог, хирургическое отделение
опухолей головы и шеи,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова,
197758, Санкт-Петербург,
пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: semen_artemiev@mail.ru.
SPIN-код: 3123-5702.

З.А.-Г. Раджабова¹

Кандидат медицинский наук,
врач-онколог, заведующий
хирургическим отделением опухолей
головы и шеи.
E-mail: radzam@mail.ru.
SPIN-код: 5137-6393.

Р.А. Нажмудинов¹

Кандидат медицинский наук,
врач-онколог, хирургическое отделение
опухолей головы и шеи.
E-mail: rustam46rus@mail.ru.
SPIN-код: 4563-3694.

М.А. Котов¹

Врач-онколог, хирургическое отделение
опухолей головы и шеи.
E-mail: dr.kotovmaxim@gmail.com.
SPIN-код: 5761-6697.

Е.В. Артемьева¹

Врач-онколог,
отделение биотерапии.
E-mail: mukbina_ev@gmail.com.

М.А. Раджабова²

Студент,
Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова,
194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6.
E-mail: vmeda-na@mail.ru.

S.S. Artemiev¹

Oncologist,
N.N. Petrov Institute of Oncology,
197758, St. Petersburg, pos. Pesochnyi,
Leningradskaya ul., 68.
E-mail: semen_artemiev@mail.ru.
SPIN code: 3123-5702.

Z.A.-G. Radzhabova¹

Candidate of Medicine,
Oncologist,
Head of Surgical Department
of Head and Neck Tumors.
E-mail: radzam@mail.ru.
SPIN code: 5137-6393.

R.A. Nazbmudinov¹

Candidate of Medicine, Oncologist,
Surgical Department of Head
and Neck Tumors.
Phone: 8 (931) 262-99-55,
E-mail: radzam@mail.ru.
SPIN code: 4563-3694.

M.A. Kotov¹

Oncologist,
Surgical Department of Head
and Neck Tumors.
E-mail: dr.kotovmaxim@gmail.com.
SPIN code: 5761-6697.

E.V. Artemieva¹

Oncologist,
Biotherapy Department.
E-mail: mukbina_ev@gmail.com.

M.A. Radzhabova²

Student,
Kirov Military Medical Academy,
194044, St. Petersburg,
ul. Akademika Lebedeva, 6.
E-mail: vmeda-na@mail.ru.

В данной статье представлена методика выполнения пункционной криодеструкции опухоли орофарингеальной области, рассмотрены возможные осложнения после проведения данной процедуры. В данной работе проведен анализ лечения больных с плоскоклеточным раком органов полости рта. Исследование показало, что использование нового отечественного оборудования позволяет внедрить в практику способ хирургического лечения больных местно-распространенным раком языка и орофарингеальной области. Он позволяет радикально прооперировать больного с сохранением функции органов полости рта без существенных функциональных потерь.

Ключевые слова: заморозка, криохирургия, опухоли полости рта.

This article presents a method for performing puncture cryodestruction of a tumor of oropharyngeal area, and possible complications after this procedure. In this paper, we analyzed the treatment of patients with oral squamous cell carcinoma. The study showed that the use of new domestic equipment allows to introduce into practice a method of surgical treatment of patients with locally advanced cancer of the tongue and oropharyngeal area. It allows radical surgery on the patient with preservation of the functions of the oral organs without significant functional losses.

Keywords: cooling, cryosurgery, freezing, oral tumors.

Введение

Онкологические заболевания в настоящее время занимают одно из первых мест в структуре смертности населения. Отмечается ежегодный рост заболеваемости, в том числе злокачественными новообразованиями головы и шеи, которые также являются одной из причин инвалидизации и смертности населения. Зарегистрирован ежегодный рост абсолютного количества больных с опухолями данной локализации, которое составляет 20–30% в структуре онкозаболеваемости [1], при этом большая часть пациентов находится в трудоспособном возрасте (от 30 до 60 лет) [1, 2]. Данный факт определяет социальную значимость проблемы.

Злокачественные опухоли полости рта и ротоглотки среди всех опухолей составляют около 1,5% [3]. В различных странах мира с 1970 по 2005 годы заболеваемость населения (стандартизованный показатель – мировой стандарт) ЗНО орофарингеальной области несколько увеличилась или сохранила свой уровень [4].

Ежегодно в мире регистрируется 550 000 новых случаев плоскоклеточного рака головы и шеи, и 380 000 случаев летальных исходов, вызванных раком головы и шеи [5].

Согласно последним данным международного агентства по исследованию рака (IARC) ежегодно в мире регистрируются 300 000 новых случаев рака полости рта и 145 000 случаев ассоциированных с ним летальных исходов [5].

Выбор тактики лечения рака ротоглотки определяется распространенностью, локализацией процесса и морфологической структурой опухоли. Применяются лучевой (25,3%), хирургический (12,3%), химио-лучевой (22,8%), комбинированный или комплексный (39,6%) методы лечения. Общая 5-летняя выживаемость при раке различных отделов ротоглотки варьирует от 12,5 до 70,0% [1–5]. Зачастую стандартное хирургическое лечение сопряжено с инвалидизацией пациента и со снижением качества жизни после хирургического лечения. Проблема

выбора тактики лечения пациентов с орофарингеальными опухолями на данный момент актуальна, необходимо найти решение вопросов лечения с наименьшей инвалидизацией пациента, снизить число и структуру послеоперационных осложнений, улучшить качество жизни и добиться длительного безрецидивного периода.

В настоящее время в распоряжении онкологов находятся новое криогенное оборудование и высокоточные методы неинвазивной диагностики, сочетание которых, как показало данное исследование, способно улучшить результаты лечения. В настоящее время основным методом криохирургического лечения стала малоинвазивная методика с использованием инъекционных криозондов. Криодеструкция при правильном ее применении способна обеспечить надежную девитализацию тканей (Попович В.И.).

Цель исследования

Оценить результаты лечения плоскоклеточного рака орофарингеальной области с применением пункционной криодеструкции с использованием малоинвазивного криогенного оборудования.

Материал и методы

Клинические исследования были проведены в хирургическом отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ.

Распространенность процесса на дооперационном этапе обследования оценивали с помощью ультразвукового сканирования, магнитно-резонансной томографии мягких тканей с внутривенным контрастированием, компьютерной томографии грудной полости, брюшной полости с внутривенным контрастированием. Стадирование пациентов проводилось в соответствии с классификацией AJCC/TNM 8 от 2017 года.

Проанализированы данные 30 пациентов с верифицированным диагнозом плоскоклеточного рака свободной части языка, ретромолярной области,

дна полости рта, слизистой оболочки щеки (сT1-3No-2Mo), которые получили специализированное комбинированное лечение в период с 2015 по 2019 год в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова».

В лечении местно-распространенного рака органов полости рта преобладал комбинированный метод, сочетающий в различных комбинациях операцию, лучевую терапию и химиотерапевтическое лечение.

Распространенность процесса оценивалась в соответствии с международной TNM классификацией AJCC/TNM 8 от 2017 года.

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в таблице 1. Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

T1-4NoMo – 14 пациентов (46,7%),
T1-2N1Mo – 11 пациентов (36,7%),
T1-2N2Mo – 5 пациентов (16,6%)

Стадия (TNM)	Количество пациентов
T1NoMo I ст.	4–13,4%
T2NoMo II ст.	6–20%
T3NoMo III ст.	3–10%
T1N1Mo III ст.	5–16,7%
T2N1Mo III ст.	6–20%
T1N2Mo III ст.	2–6,6%
T4NoMo IV ст.	1–3,3%
T2N2Mo IV ст.	3–10%
Всего	30–100%

Как видно из таблицы 1 у 16 (53,3%) больных имелись метастазы в лимфатических узлах шеи. У 16 больных (53,3%), с опухолевым поражением T1-T2, N1-N2, в связи с явным метастатическим поражением регионарных лимфоузлов, размеры которых превышали 15 мм, объем оперативного вмешательства был расширен до лимфаденэктомии шейной. Все удаленные лимфоузлы различных групп были подвергнуты тщательному морфологическому анализу, с распределением лимфоузлов по группам, по ранее запланированной схеме.

Мужчин было 21 (70,0%) человек. Возраст больных варьировал от 30 до 69 лет. Были в трудоспособном возрасте от 50 до 70 лет (n=12, 40%). У лиц от 30 до 39 лет он выявлялся в 36% случаев, а в возрасте от 40 до 49 лет 26% случаев, соответственно. Средний возраст составил 43,4±0,7 лет.

Новообразования чаще всего локализовались на боковой поверхности языка, на втором месте по распространенности находится слизистая оболочка альвеолярного отростка нижней челюсти. Подробная

характеристика пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Локализация	Число наблюдений	
	Абс	%
Боковая поверхность языка	15	50
Передний отдел дна полости рта	2	6,7
Боковая поверхность языка + дно полости рта	2	6,7
Альвеолярный отросток нижней челюсти	5	16,6
Слизистая ретромолярной области	4	13,3
Слизистая оболочка щеки	2	6,7
Всего	30	100

В исследуемой группе было 15 пациентов (50%) с поражением боковой поверхности языка, передний отдел дна полости рта был поражен у 2 больных (6,7%), локализация первичной опухоли на боковой поверхности языка с распространением на дно полости рта регистрировалась у 2 больных (6,7%). У 5 пациентов (16,6%) опухоль локализовалась в слизистой оболочке альвеолярного отростка нижней челюсти, у 4 больных (13,3%) была поражена слизистая оболочка ретромолярной области, опухоль слизистой оболочки щеки регистрировалась у 2 больных (6,7%).

Форма роста первичной опухоли, степень вовлечения в опухолевый процесс различных анатомических структур были различными в каждом случае.

Тип макроскопического роста опухолей был различным с преобладанием случаев эндофитного и смешанного роста (табл. 3).

Таблица 3.

Тип роста	Число случаев	
	Абс	%
Экзофитный	6	20
Эндофитный	15	50
Смешанный рост	9	30
Всего	30	100

Из данных, представленных в таблице 3, видно, что эндофитный тип роста выявлен у 15 (50%), экзофитный – у 6 (20%), смешанный – у 9 (30%). Из этого следует, что чаще всего встречался эндофитный рост опухоли, на втором месте по частоте встречаемости находился смешанный тип роста опухоли орорфарингеальной зоны.

Распределение больных по степени дифференцировки опухоли представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Степень дифференцировки опухоли	Число случаев	
	Абс	%
Низкодифференцированный	7	23,3
Умереннодифференцированный	15	50
Высокодифференцированный	8	26,7
Всего	30	100

Из таблицы 4 следует отметить, что низкодифференцированный плоскоклеточный рак составил 7 (23,3%) наблюдений, умеренно дифференцированный рак – 15 случаев (50%) и высокодифференцированный плоскоклеточный рак – 8 случаев (26,6%).

У больных с поражением боковой поверхности языка были оценены размеры опухоли в трех измерениях и расстояние до язычной перегородки по данным МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием. У 6 больных (40%) из 15 с поражением боковой поверхности языка первичная опухоль распространялась на контралатеральную сторону.

По данным иммуногистохимического исследования на p16, у 4 (13,3%) пациентов из общего числа (30 человек) был выявлен hrv-позитивный рак орфарингеальной зоны.

Всем 30 пациентам (100%) проводилась неоадьювантная химиотерапия с последующей оценкой эффекта по схеме PF. У 18 пациентов (60%) эффект от проводимой неоадьювантной химиотерапии был оценен как частичный регресс. У 8 пациентов (26,5%) – стабилизация процесса, а у 4 пациентов (13,5%) – полный регресс.

Показателями эффективности лечения в большинстве случаев принято считать сроки жизни больных после операции. Однако вопросы медико-социальной реабилитации пациентов данной группы имеют не меньшее значение, и у больных со стадией III–IVa в связи с низкой 2-летней и еще более низкой 5-летней выживаемостью на 1-е место выходит не только продолжительность предстоящей жизни, но и вопросы функциональной реабилитации и качества жизни (КЖ). В отечественной и зарубежной литературе в последнее время все больше внимания уделяется вопросам КЖ при выполнении операции как компонента комбинированного противоопухолевого лечения.

Для изучения КЖ больных с опухолями головы и шеи были разработаны специальные опросники. Одним из ведущих является опросник КЖ Европейской организации по исследованию и лечению рака – EORTC QLQ-H&N35 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Все 30 пациентов (100%) прошли анкетирование по опроснику EORTC QLQ-H&N35 до хирургического

лечения и через 2 недели после процедуры пункционной криодеструкции. Каждый вопрос оценивался баллами от 1 до 4. По каждой шкале суммировались показатели анкетирования до хирургического лечения и после пункционной криодеструкции. Оценивалась разница баллов по каждой шкале.

Методика выполнения пункционной криодеструкции

В случаях выбора технологии пункционной криодеструкции процедуру лечения планировали на основании магнитно-резонансной томографии. Первоначально границы опухоли обозначали графически, определяли ее объем. Далее находили оптимальное направление для введения инъекционных зондов с тем, чтобы в первую очередь достичь глубоких отделов поражения с минимальным повреждением здоровой ткани, крупных сосудов и других важных анатомических структур. После этого сопоставляли объем отдельных частей опухоли с паспортными данными о холодопроизводительности криозондов: размере активной части криокамеры инструмента по диаметру и длине, форме образующегося ледяного шара – и накладывали предполагаемую схему формируемых ледяных эллипсов на «карту» опухоли. При этом учитывали необходимость захвата части здоровых тканей вокруг границ опухоли на удалении до 10 мм, а также необходимость формирования единого ледяного шара на уровне изотермы «минус 40 °C» внутри каждого ледяного эллипса. При заключительном планировании определяли число нужных криозондов, ширину криозондов, окончательную локализацию инструментов и контрольных инъекционных термопар.

Операции выполняли в условиях операционной под общим обезболиванием. Технология введения инструментов с непрерывным ультразвуковым контролем включала доступ с использованием стандартного набора специальных принадлежностей: стилета, интродьюсера, иглы для трепанобиопсии, криозонда [7]. Очередность включения режима охлаждения в каждом отдельном участке опухоли зависела от локализации инструмента: первоначально формировали ледяную сферу в зоне глубоко расположенных криозондов, затем – расположенных более поверхностно. Как правило, выполнялось три экспозиции криозондов длительностью до пяти минут, после каждой экспозиции следовал этап пассивного оттаивания. Отсчет времени начинали после полного охвата опухоли единым ледяным фронтом. Параметры температуры удерживались в заданных пределах автоматически контроллерами криогенной системы.

Для проведения пункционной криодеструкции использовали современную криотерапевтическую систему «МКС». Для процедуры пункционной криодеструкции использовались криозонды различного диаметра (1,5 мм, 3,0 мм) с длиной иглы до 20 см и протяженностью охлаждаемой части от 10 до 40 мм.

Данный аппарат использует в качестве хладагента жидкий азот с давлением до 4 атмосфер, имеет три рабочих канала, криозонды покрыты золотым напылением и могут использоваться многократно. Кроме того, в системе предусмотрено использование криозондов в режиме активного отогрева, что позволяет формировать защитные тепловые зоны в глубоких отделах вблизи важных анатомических образований.

Клинический пример

Пациентка 47 лет с диагнозом умеренно дифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак левой боковой поверхности языка. На рисунке 1 представлен внешний вид области поражения левой боковой поверхности языка до начала лечения и через 12 месяцев после комбинированного лечения (пункционная криодеструкция опухоли, химиолучевая терапия).

Рис. 1. Внешний вид опухоли левой боковой поверхности языка до лечения и через 12 месяцев после пункционной тонкоигольной малоинвазивной криодеструкции с ультразвуковым планированием и мониторингом процедуры

Рис. 2. МР-сканирование

Как видно на рисунке 2, МР-сканирование позволило четко визуализировать первичную опухоль, расстояние до язычной перегородки. Для полного охвата всех участков опухоли было необходимо одновременное использование не менее трех криозондов

с диаметром иглы 1,5 мм, 3,0 мм и длиной криокамеры 15 мм. Прогнозируемый объем криодеструкции вокруг криокамеры каждого криозонда, согласно их паспортным данным, составлял 4,5 мл, что позволяло ледяным эллипсам каждого инструмента перекрывать зоны соседних зондов и по предварительным расчетам сформировать единый ледяной фронт, наиболее полно соответствующий форме опухоли. Операция пункционной криодеструкции общей продолжительностью 180 мин была выполнена под наркозом в условиях операционной.

В опухоль введены 3 криозонда различного диаметра. Этап введения криозондов представлен на рисунке 3.

Рис. 3. Этапы операции пункционной криодеструкции с охлаждением

Одним из осложнений процедуры криодеструкции является отек мягких тканей, что является закономерным явлением после данной процедуры. Специализированное лечение в большинстве случаев не требуется. Если отек мягких тканей ротоглотки после процедуры пункционной криодеструкции препятствует физиологическому дыханию, то в таких случаях необходимо формирование временной трахеостомы.

Правильное ведение пациентов после криохирургической операции требует исследования микрофлоры полости рта на чувствительность к

антибиотикам. Назначение адекватной антибактериальной терапии дает быстрый клинический эффект. Иссечение крионекроза на 14 сутки необходима для устранения инфицированного очага и ускорения регенерации и реабилитации пациента. Процедура некрэктомии (рис. 4) безболезненна и может быть выполнена в условиях перевязочной. Болевой синдром в послеоперационном периоде в течение одних суток купировался назначением ненаркотических анальгетиков.

Результаты

Всем 30 пациентам (100%) была проведена оценка пищеварительной, артикуляционной функции полости рта на 10 сутки после операции, что представлено в таблице 5.

Рис. 4. П/о некроз и состояние после некрэктомии на 14 сутки

Таблица 5.

		Количество пациентов	
		Абс.	Отн.
Функция питания (Назогастральный зонд)	Нет зонда	20	66,5%
	Есть зонд	10	33,5%
Нарушение функции глотания	Нет	23	76,5%
	Да	7	23,5%
Функция речи (изменение голоса)	Да	17	56,5%
	Нет	13	43,5%

Таблица 6.

Шкала	Оценка, баллы		Разница баллов
	До лечения	После лечения (через 2 недели)	
Боль в области головы и шеи	61	40	-21
Нарушение функции глотания (жидкая пища)	42	38	-4
Нарушение функции глотания (измельченная пища)	49	40	-9
Нарушение функции глотания (твердая пища)	81	62	-19
Изменение чувства обоняния	59	66	+7
Нарушение сексуальной функции	93	95	+2
Затруднение при открывании рта	63	55	-8
Ксеростомия	48	57	+9
Вязкая слюна	53	61	+8
Кашель	40	42	+2
Ощущение себя больным	96	54	-42
Затруднение при публичном приеме пищи	74	81	+7
Речевые затруднения	60	87	+27
Затруднение при социальных контактах	84	87	+3

На 10 сутки после операции полноценно (самостоятельно, без назогастрального зонда) питались 20 пациентов (66,5%), а 10 (33,5%) питались через назогастральный зонд.

Функция глотания была нарушена у 7 пациентов (23,5%) (глотание пищи с поперхиванием), остальные 23 (76,5%) – глотали жидкую и мягкую пищу без поперхивания. Качество речи 17 больных (56,5%) не изменилось. У 13-и больных (43,5%) отмечалось изменение артикуляции.

Оценка качества жизни по опроснику EORTC QLQ-N&N35 представлена в таблице 6.

При оценке КЖ по опроснику EORTC QLQ-N&N35 выявлены разнонаправленные изменения параметров. Наиболее важным фактором, свидетельствующим об улучшении КЖ, стало снижение уровня боли в области головы и шеи. У 20 пациентов, которым была выполнена пункционная криодеструкция, снизились показатели интенсивности болевого синдрома, о чем свидетельствует разница показателей баллов (-21 балл).

Ухудшилось восприятие запаха (+7 баллов), увеличилась вязкость слюны (+8 баллов) и выраженность ксеростомии (+9 баллов), стал проще прием жидкой, измельченной, твердой пищи.

Хотя количество параметров с отрицательными изменениями превосходит таковое с положительными сдвигами, статистически значимое снижение оценки по параметру «ощущение себя больным», по всей видимости, обусловило улучшение оценки общего состояния здоровья по опроснику EQ-5D-5L. В данном опроснике наилучшее состояние здоровья оценивалось по шкале 100, наихудшее состояние здоровья оценивалось 0 баллами. Среднее количество баллов до лечения составило 42 балла, после пункционной криодеструкции через 2 недели количество баллов составило 69.

Таким образом, разработанный способ оперативного вмешательства при местно-распространенном раке слизистой оболочки передних отделов дна полости рта и языка с использованием пункционной криодеструкции приводит к улучшению качества жизни этой категории больных. При этом наблюда-

лось низкое число послеоперационных осложнений, сохранение жизненно важных функций органа: глотания, питания и речи.

Заключение

На протяжении последнего десятилетия рак полости рта и языка сохраняет лидирующие позиции в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи. Заболеваемость раком полости рта в мире составляет 1,1, в Российской Федерации 5,18 и в Ростовской области 4,26 на 100000 тысяч населения [8]. Смертность в течение первого года с момента установления диагноза злокачественного новообразования в России остается на протяжении последних 30 лет на высоком уровне и составляет 40% [8, 9].

Несмотря на доступность опухолей данной локализации для визуального осмотра, более 2/3 больных поступают на лечение с III–IV стадиями заболевания [1].

Ведущим в лечении этих пациентов является комбинированный метод, ключевым этапом которого является проведение радикального хирургического вмешательства [10]. Выполнение операций такого объема неизбежно сопряжено с образованием обширных дефектов полости рта и языка. Нарушение функции жевания, акта глотания, речи и дыхания ограничивают социальную реабилитацию этих пациентов, а в ряде случаев делают ее невозможной [7].

Разработка реконструктивно-восстановительных операций после расширенных хирургических вмешательств при местно-распространенном раке полости рта и языка является одной из наиболее сложных задач, особенно в социальном, функциональном, эстетическом плане [10].

Преимуществами разработанного способа является его простота выполнения по сравнению с традиционными способами хирургического лечения. Он не требует дополнительных разрезов на лице и рассечения нижней челюсти, приводящих к грубым косметическим дефектам, способствует более быстрому заживлению послеоперационной раны и профилактике возникновения функциональных потерь.

Список литературы

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи // Медицина, Москва. – 2000.
2. Кабаков Б.Д., Ермолаев И.И., Воробьев Н.М., Александров Н.М. Лечение злокачественных опухолей челюстно-лицевой области // М.: Медицина. – 1978. – 324 с.
3. Аксель Е.М. Динамика и компоненты прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2005 году / Под ред. Н.Н. Трапезникова, Аксель Е.М. – М., 2007. – С. 302.
4. Яковлева Л.П., Кропотов М.А., Матякин Е.Г. и др. Анализ прогностических факторов и выбор тактики лечения при раке слизистой оболочки полости рта // Науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения рака oroфарингеальной области». Самара, 16–17 апреля 2010 г. – Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 3(39). – С. 38–40.

5. *Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C., Allen C. et al.* Global, Regional and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* – 2017. – № 3. – P. 524.
6. Попович В.И. Современные методы лечения больных раком орорфарингеальной области, кожи и нижней губы: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – М., 2000. – 48 с.
7. Беляев А.М., Прохоров Г.Г. Криогенные технологии в онкологии // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 317–322.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. – М., 2012. – С. 260.
9. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3, Прил. 1. – С. 4–170.
10. Матякин Е.Г., Уваров А.А. Первичная пластика дефектов полости рта и ротоглотки кожно-мышечными лоскутами // VII съезд онкологов УССР Симферополь, Киев. – 1985. – С. 664–665.

References

1. *Paches A.I.* Tumors of the head and neck. Medicine, Moscow, 2000. (In Russ)
2. *Kabakov B.D., Ermolaev I.I., Vorobev N.M., Alexandrov N.M.* Treatment of malignant tumors of the maxillofacial region. Medicine, Moscow, 1978: 324. (In Russ)
3. *Axel E.M.* Dynamics and components of the increase in the incidence of malignant neoplasms and mortality from them among the population of the CIS countries in 2005. Ed. N.N. Trapeznikova, Axel E.M. Moscow, 2007: 302. (In Russ)
4. *Yakovleva L.P., Kropotov M.A., Matyakin E.G. et al.* Analysis of prognostic factors and the choice of treatment tactics for cancer of the oral mucosa. Scientific Practical. Conference «Actual issues in the diagnosis and treatment of cancer of the oropharyngeal region». Samara, Siberian Oncology Journal, 2010; 3(39): 38-40. (In Russ)
5. *Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C., Allen C. et al.* Global, Regional and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3: 524.
6. *Popovich V.I.* Modern methods of treating patients with cancer of the oropharyngeal region, skin and lower lip. Moscow, 2000: 48. (In Russ)
7. *Belyaev A.M., Prokhorov G.G.* Cryogenic technologies in oncology. Questions of Oncology, 2015; 61(3): 317-322. (In Russ)
8. *Chissov V.I., Starinsky V.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2010. Moscow, 2012: 260. (In Russ)
9. *Davydov M.I., Axel E.M.* Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2009. Herald of Blokhin Russian Research Center. 2011; 22(3-1): 4-170. (In Russ)
10. *Matyakin E.G., Uvarov A.A.* Primary plastic surgery of defects in the oral cavity and oropharynx by skin-muscle flaps. VII Congress of Oncologists of the Ukrainian SSR Simferopol, Kiev. 1985: 664-665. (In Russ)