

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**АРТЕМЬЕВ**

**Семен Сергеевич**

**ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ КРИОГЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ  
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОЛОСТИ РТА**

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна

кандидат медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Опухоли полости рта: современное представление	
1.1.1 Специфика злокачественных новообразований полости рта и их классификация .....	15
1.1.2 Эпидемиология опухолей полости рта .....	16
1.1.3 Факторы риска развития опухолей полости рта и клинические проявления злокачественных новообразований полости рта .....	17
1.1.4 Современные подходы к лечению злокачественных новообразований полости рта .....	19
1.1.5 Реабилитация и оценка качества жизни .....	25
1.2 Применение криогенных технологий в лечении рака полости рта ....	29
1.2.1 Определение криохирургии .....	29
1.2.2 Основные понятия криобиологии .....	32
1.2.2.1 Прямое повреждение клеток .....	33
1.2.2.2 Образование свободных радикалов при оттаивании ....	35
1.2.3 Механизмы сосудистого повреждения .....	36
1.2.4 Механизмы иммунологического повреждения .....	36
1.2.5 Технические требования к устройствам для криовоздействия...	38
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ .....	40
Глава 3 МЕТОДИКА СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	65
4.1 Результаты. Оценка результатов лечения пациентов основной и контрольной группы.....	65

4.2 Сравнительная оценка результатов лечения больных основной и контрольной групп .....	76
4.3 Оценка общей выживаемости больных после хирургического лечения .....	83
4.4 Однолетняя безрецидивная выживаемость больных местно-распространенным раком полости рта .....	88
4.5 Факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость в основной и контрольной группе .....	91
4.6 Обсуждение .....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	99
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	127
Приложение А (справочное). Патент на изобретение № 2709549 .....	127
Опросники качества жизни EORTC QLQ Head and Neck-35.....	129

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Онкологические заболевания в настоящее время занимают одно из первых мест в структуре смертности населения. Согласно 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. При этом большая часть пациентов находится в трудоспособном возрасте (30-60 лет). Злокачественные опухоли полости рта и ротоглотки среди всех опухолей человека составляют около 1,5% [2, 5-8]. Лечение данной когорты пациентов зачастую имеет инвалидизирующий характер и как следствие снижается качество жизни пациентов. Данный факт определяет социальную значимость проблемы [47].

Опухоли головы и шеи отличаются агрессивностью течения, так как в большинстве случаев пациент обращается за специализированной медицинской помощью уже с запущенной стадией опухолевого процесса. К сожалению, смертность от рака полости рта остается высокой (60-70%), несмотря на все усилия врачей. Стандартные методики хирургического лечения данной патологии являются крайне травматичными, равно как и число послеоперационных осложнений, многие из которых представляют собой прямую угрозу жизни пациентов и снижение качества жизни.

Показатели однолетней общей выживаемости после проведенного стандартного хирургического лечения остаются низкими, что ставит под сомнение целесообразность травматичных, инвалидизирующих вмешательств. Обращает на себя внимание стабильность показателей смертности: они остаются неизменными в течение всего последнего десятилетия [13-18]. Это можно объяснить быстрым ростом и ранним прогрессированием после комплексного лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.

Существующие методы лечения обладают низкой эффективностью, вследствие чего опухоли ротовой полости часто имеют рецидивирующий характер. Это влечет за собой дополнительный комплекс лечебных процедур, в виде повторных оперативных вмешательств. Травматичные оперативные вмешательства на органах полости рта препятствуют социальной и психологической адаптации больных и в конечном итоге приводят к неуклонному снижению качества их жизни. Все вышеперечисленное способствует поиску новых алгоритмов, позволяющих сделать жизнь пациентов более полноценной [1, 10].

Исследователи занимаются поиском новых решений данной проблемы уже давно. Такой показатель как качество жизни пациентов играет важную роль после проведенного комбинированного лечения. Иногда предлагаются нестандартные варианты лечения больных раком слизистых оболочек ротовой полости [81].

Большинство специалистов используют классические схемы лечения пациентов с опухолями полости рта. Вновь возник интерес к методам лечения с использованием различных хладагентов, впервые разработанным еще в середине XIX в. [80-89, 93]. Современный уровень развития науки и техники позволяет создать высокотехнологичные приборы, с помощью которых можно осуществлять воздействие на опухоль не подвергая пациента инвалидизации. Стало возможным техническое применение жидкого азота и создание установок, имеющих высокую хладопроизводительность и обеспечивающих подачу жидкого азота в специальные зонды. С их помощью можно выполнить пункционное воздействие, разрушающее опухолевый очаг. Данная методика носит ярко выраженный инновационный характер [110].

В последние годы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России была разработана методика пункционной криодеструкции с использованием медицинской криотерапевтической системы, которая предполагает доставку хладагента в опухолевый очаг при помощи криозондов различного диаметра. Преимуществами метода пункционной криоабляции является техническая простота, малоинвазивность, минимальная кровопотеря,

органосохранность. В полости рта с особенно интенсивным кровообращением, сложной топографией функционально значимых органов возможность применения новой технологии требует специального изучения. Применение криодеструкции в полости рта требует оборудования, обладающего следующими возможностями: источник холода должен быть небольшим и достаточно маневренным. Он должен быть управляемым до такой степени, чтобы отдельные участки можно было заморозить, не повредив близлежащие структуры. Скорость оттаивания должна быть контролируемой. Оборудование должно быть оснащено термопарой, чтобы хирург мог легко определить температуру на поверхности опухолевой ткани [52].

Криовоздействие не может быть единственным методом лечения пациентов с опухолью полости рта. Оно обязательно требует последующей химиолучевой терапии. При этом сложно понять, что именно оказало противоопухолевое воздействие – химиолучевая терапия или пункционная криодеструкция. Успех лечения данной когорты пациентов напрямую зависит от локализации первичной опухоли, наличие или отсутствие регионарных метастазов, степень дифференцировки опухоли и от самой методики криодеструкции. В лечении рака полости рта чаще используется пункционная криоабляция [4].

Большим преимуществом криоабляции является возможность ее использования у больных с локализованными формами опухоли полости рта (T1-2), так как лечение будет носить органосохраняющий характер. После обширной резекции по стандартной хирургической методике качество жизни пациента будет сильно снижено. При криодеструкции же осуществляется направленное воздействие на опухолевый очаг и тем самым становится возможным избежать излишней операционной травмы и ее последствий. Нельзя не сказать, что процедура криодеструкции позволяет снизить частоту осложнений, как ранних так и поздних. Криодеструкция – безопасный, органосохранный, простой в исполнении и относительно недорогой метод лечения опухолей полости рта.

## **Степень разработанности темы исследования**

Вопросы лечебной тактики в отношении злокачественных новообразований у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта в настоящее время продолжает изучаться различными научными группами. Существующие методы лечения обладают низкой эффективностью, вследствие чего опухоли ротовой полости часто имеют рецидивирующий характер. Это влечет за собой повторные оперативные вмешательства. Перечисленные факторы препятствуют социальной и психологической адаптации больных и в конечном итоге приводят к неуклонному снижению качества их жизни. Все вышеперечисленное способствует поиску новых алгоритмов, позволяющих сделать жизнь пациентов полноценнее [1, 10].

Исследователи занимаются поиском новых решений данной проблемы уже давно. Такой показатель как качество жизни пациентов играет важную роль после проведенного комбинированного лечения. Иногда предлагаются нестандартные варианты лечения больных раком слизистых оболочек ротовой полости [81].

В последние годы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России была разработана методика пункционной криодеструкции с использованием медицинской криотерапевтической системы, которая предполагает доставку хладагента в опухолевый очаг при помощи криозондов различного диаметра. Преимуществами метода пункционной криоабляции является техническая простота, малоинвазивность, минимальная кровопотеря, органосохранность. Применение криодеструкции в полости рта требует оборудования, обладающего следующими возможностями: источник холода должен быть маневренным. Он должен быть управляемым до такой степени, чтобы отдельные участки можно было заморозить, не повредив близлежащие структуры. Скорость оттаивания должна быть контролируемой. Оборудование должно быть оснащено термопарой, чтобы хирург мог легко определить температуру на поверхности опухолевой ткани [52].

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта при помощи методики пункционной криодеструкции в сочетании с химиолучевой терапией.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние функций глотания, артикуляции в послеоперационном периоде после пункционной криодеструкции и стандартного хирургического лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта (сT1-4No-2Mo).
2. Изучить частоту ранних и поздних послеоперационных осложнений при лечении пациентов методом пункционной криодеструкции в сравнении со стандартным хирургическим лечением.
3. Провести анализ показателей и факторов, влияющих на общую выживаемость и безрецидивную выживаемость в группе пациентов, получивших комбинированное лечение с использованием пункционной криодеструкции в сочетании с химиолучевой терапией.
4. Провести сравнительный анализ качества жизни после пункционной криодеструкции и стандартного хирургического лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта (сT1-4No-2Mo).

### **Научная новизна исследования**

1. Проведена оценка ранних и поздних послеоперационных осложнений, общей и безрецидивной выживаемости, качества жизни после проведенного комбинированного лечения с использованием пункционной криодеструкции в

комбинации с химиолучевой терапией у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта (сT1-4No-2Mo).

2. Определены группы больных со злокачественным новообразованием полости рта, которым предпочтительно выполнять пункционную криодеструкцию с последующей химиолучевой терапией для достижения высокого уровня качества жизни.
3. Предложена оригинальная методика выполнения пункционной криодеструкции опухолей полости рта в сочетании с химиолучевой терапией (патент на изобретение № 2709549, *Бюллетень №35 от 18.12.2019 г.*: «Способ лечения местно-распространенных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки»).

### **Научно-практическая значимость исследования**

В результате проведенной работы была дана комплексная оценка метода пункционной криодеструкции у пациентов со злокачественными опухолями полости рта, что позволило снизить частоту ранних и поздних послеоперационных осложнений, улучшить качество жизни пациентов, достичь высокого уровня общей и безрецидивной выживаемости.

Разработана методика пункционной криодеструкции, которая позволяет улучшить качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта в сравнении со стандартным хирургическим лечением в сочетании с химиолучевой терапией. Уточнены методические алгоритмы выполнения пункционной криодеструкции у больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Предложено сочетание химиолучевой терапии в комбинации с пункционной криодеструкцией.

Результаты исследования опубликованы в научных работах, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской деятельности ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Материалом исследования послужили данные обследования, лечения и динамического наблюдения 60 (100%) больных раком слизистой оболочки полости рта с 2015 года по 2019 год. В исследование включены проспективные данные 30 пациентов, которым в качестве первичного лечения опухоли полости рта была выполнена малоинвазивная, органосохраняющая операция в объеме: пункционной криодеструкции с последующей химиолучевой терапией. Контрольную группу составили пациенты, которым в качестве первичного лечения опухоли полости рта было выполнено хирургическое лечение по стандартной хирургической методике с последующей химиолучевой терапией. Дана комплексная оценка метода пункционной криодеструкции опухоли полости рта.

Методологическая часть исследования включала в себя изучение литературных данных по лечебной тактике пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, а также методологии пункционной криодеструкции у данной группы больных. На основании полученных данных был составлен план диссертационного исследования. В ходе проведения исследования были систематизированы результаты, обоснованы выводы и практические рекомендации. В соответствии с полученными результатами были выявлены достоинства и недостатки пункционной криодеструкции в сочетании с химиолучевой терапией у больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта cT1-4No-2Mo.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пункционная криодеструкция в сочетании с химиолучевой терапией – инновационный органосохраняющий метод лечения опухолей полости рта, который обеспечивает надежный локальный контроль первичной опухоли полости рта (cT1-4No-2Mo).
2. Показатели общей и безрецидивной выживаемости достоверно не отличаются при применении методики пункционной криодеструкции в сочетании с

химиолучевой терапией и стандартного хирургического лечения в сочетании с химиолучевой терапией.

3. Методика пункционной криодеструкции достоверно снижает частоту ранних и поздних послеоперационных осложнений, улучшает качество жизни по сравнению со стандартным хирургическим лечением у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Представленные в диссертационной работе теоретические положения и методологические подходы являются результатом анализа самостоятельного научного исследования. Использованные критерии включения и исключения для отбора пациентов в исследование, проспективный дизайн исследования, использование современных методов исследования, правильность групп сравнения и статистического анализа данных на основе принципов доказательной медицины свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

В основную группу вошли 30 пациентов, которые получили специализированное комбинированное лечение с использованием методики малоинвазивной пункционной криодеструкции с последующей химиолучевой терапией. Для соответствия основной и контрольной групп в контрольную группу было отобрано 30 пациентов. В контрольную группу вошли пациенты, которые получили специализированное комбинированное лечение с использованием стандартной хирургической методики с последующей химиолучевой терапией.

В исследование включались пациенты с клинической стадией cT1-4No-2Mo, с морфологической верификацией опухоли полости рта – плоскоклеточный рак.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на IV Петербургском международном форуме «Белые ночи – 2018» (Санкт-Петербург, 5-8 июля 2018 г.); V Петербургском международном форуме «Белые ночи – 2019» (Санкт-Петербург, 20-23 июня 2019 г.); «Золото «Белых ночей» Криогенные технологии в онкологии (Санкт-Петербург, 8 сентября

2020 г.); VII Петербургском международном форуме «Белые ночи – 2021» (Санкт-Петербург, 21-27 июня 2021 г.).

По теме диссертации автором исследования опубликовано 6 статей из них 3 в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

По теме диссертации получен патент на изобретение № 2709549 «Способ лечения местно-распространенных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки». Дата государственной регистрации в государственном реестре изобретений Российской Федерации 18 декабря 2019 г. Срок действия исключительного права на изобретение истекает 25 декабря 2038 г. Бюллетень №35 от 18.12.2019 г.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены (акт внедрения от 14.12.2021) в практическую деятельность хирургического отделения опухолей головы и шеи федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса в получении аналитического материала, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе. Автор диссертационной работы принимал участие в проведение хирургического радикального лечения больных со злокачественными новообразованиями слизистой оболочки полости рта (языка, слизистой оболочки щеки, нижней губы и дна полости рта), осуществлял послеоперационное ведение и наблюдение за больными. Проводил совместно с патоморфологами анализ операционного и биопсийного материалов, изучил

данные динамического наблюдения за пациентами. На всех этапах участвовал в выполнении пункционной криодеструкции, овладел методикой выполнения пункционной криодеструкции опухоли полости рта.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 4 паспорта специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия (Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (Обзор литературы, Материал и методы, Методика собственного исследования, Результаты), Заключения, Выводов, Практических рекомендаций, Списка литературы, включающего 72 отечественных и 95 зарубежных источников и Приложения. Работа иллюстрирована 27 рисунками и содержит 27 таблиц.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Опухоли полости рта: современное представление

##### *1.1.1 Специфика злокачественных новообразований полости рта и их классификация*

Ежегодно в мире регистрируется 550 000 новых случаев плоскоклеточного рака головы и шеи и 380 000 случаев летальных исходов, вызванных раком головы и шеи. Согласно данным международного агентства по исследованию рака (IARC), ежегодно в мире регистрируются 300 000 новых случаев рака полости рта и 145000 случаев ассоциированных с ним летальных исходов. Риск возникновения рака полости рта повышается с возрастом и диагностируется в большинстве случаев у пациентов старше 50 лет, а основными факторами риска являются курение табака и употребление крепких алкогольных напитков.

Локализация в области головы, близость головного мозга и важнейших органов дыхания и кровообращения диктуют ограничения в числе хирургических доступов к опухолям полости рта. Такие ограничения составляют главную специфику рассматриваемых нозологий. Они же заставляют вести поиск новых способов помощи пациентам, чему и посвящено настоящее исследование [102].

В подавляющем большинстве случаев (90-95%) ЗНО полости рта представлены плоскоклеточным раком [47, 99, 102]. По гистологической картине выделяют ороговевающую и неороговевающую формы плоскоклеточного рака полости рта. Большое значение имеет степень дифференцировки: менее дифференцированные формы обычно характеризуются более агрессивным течением [6, 7, 19, 26-29, 78].

Классификация опухолей, выделение их форм и подвидов преследует в конечном счете главную цель – определение стратегии и тактики лечения больных со злокачественными новообразованиями полости рта [20-25, 47].

### *1.1.2 Эпидемиология опухолей полости рта*

Рост заболеваемости раком полости рта, отмечаемый в наши дни повсеместно, соответствует общемировым тенденциям к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями. Число больных, у которых опухоли данной локализации регистрируются впервые, варьируют от 90 000 до 300 000 (в зависимости от методики подсчетов). В пересчете на 100 000 населения это выражается следующими цифрами: в Европе заболеваемость держится на уровне 1,6; в мире в целом – 1,115. А смертность от рака слизистой оболочки полости рта составляет в 3% [156]. Это дает основания считать опухоли полости рта и ротоглотки относительно редкими локализациями. При этом еще одной общемировой тенденцией является преобладание числа заболевших мужчин над женщинами (мужчины болеют ЗНО полости рта примерно в 4-5 раз чаще женщин). Возраст заболевших, как правило – 40-60 лет [18, 22, 143, 149, 156].

В России ситуация с заболеваемостью выглядит несколько лучше, чем общемировая. За предшествующее десятилетие (до 2010 г.) в РФ ежегодно регистрировалось немногим более 2 000 новых случаев заболевания опухолями полости рта и ротоглотки среди мужского населения. Среди женщин этот показатель был почти в 3 раза ниже – около 700 случаев впервые выявленного заболевания. В общей структуре онкологической заболеваемости новообразования языка заняли среди мужского населения России 0,8%, среди женского – 0,2%. По частоте встречаемости среди всех ЗНО рак слизистой оболочки ротовой полости занимал 13-е место. В числе же всех злокачественных опухолей головы и шеи эта патология вышла на 1-е место по частоте

встречаемости [2, 64]. Хуже всего была ситуация в Калужской, Камчатской, Курской, Мурманской, Орловской и Сахалинской областях, а также в Северной Осетии-Алании. Мужчины заболевали чаще всего в Астраханской, Кемеровской, Мурманской, Орловской и Тверской областях, а также в Еврейском автономном округе и республике Карелия; реже всего – в Амурской, Вологодской, Иркутской областях и в Камчатском крае. Женщины чаще болели в республиках Калмыкия, Карелия и Коми, в Еврейском автономном округе, в Приморском и Хабаровском краях. Напротив, уровень заболеваемости среди женщин был ниже в Белгородской, Воронежской, Липецкой, Орловской, Саратовской, Тульской и Ульяновской областях, а также в республиках Адыгея, Башкортостан, Дагестан и Удмуртия [18].

Кроме того, за последние десятилетия было отмечено увеличение показателей выживаемости больных с опухолями полости рта, и хотя конкретные цифры еще несколько отстают от среднеевропейских данных, однако они все же представляют собой значительный прогресс [2, 18, 66-70].

Рак полости рта и ротоглотки остается в десятке самых распространенных злокачественных новообразований в США, Европе и во всем мире [61-65, 78]. За последние несколько десятилетий подход к лечению рака полости рта очень мало изменился в отношении удаления первичной опухоли. Возможность предложить различные варианты реконструкции с использованием доступного оборудования, замещение дефекта местными и регионарными лоскутами, а также свободные лоскуты с микрососудистыми анастомозами способствовала общему значительному улучшению функциональных и эстетических результатов. Несмотря на эти хирургические достижения, хирургическое лечение по-прежнему приводит к функциональным и косметическим дефектам [78]. Ранние осложнения хирургии при раке полости рта по большей части аналогичны осложнениям в других анатомических зонах.

### ***1.1.3 Факторы риска развития опухолей полости рта***

### ***и клинические проявления злокачественных новообразований полости рта***

К факторам риска возникновения и развития опухолей полости рта относятся едва ли не все те обстоятельства, которые способствуют канцерогенезу, будь то неблагоприятная экологическая обстановка, хронический стресс, прием алкоголя, пожилой возраст или сопутствующие заболевания. Специфическими факторами риска являются наличие в анамнезе травм слизистых оболочек полости рта, кариозные зубы и использование зубных протезов, изготовленных по устаревшим технологиям, либо просто неудобных. Весьма негативные последствия имеет привычка к приему чрезмерно горячей пищи и питья. Отдельно следует обозначить такой фактор риска канцерогенеза, как курение. Дым проходит непосредственно через полость рта и ротоглотку курильщика, нанося ей тем самым непоправимую травму [7, 20, 78, 93, 150, 158].

Вирус папилломы человека (ВПЧ, HPV) является одним из самых важных факторов риска развития опухолей головы и шеи. Существуют типы ВПЧ, способные послужить толчком к развитию рака полости рта и ротоглотки. Прежде всего, это вирус 16-го и 18-го типа. При этом опухоли, ассоциированные с вирусом папилломы человека, обычно регистрируются в молодом возрасте и имеют более благоприятный прогноз [92, 140-143, 156].

Для данных нозологий характерно бессимптомное течение болезни на начальном этапе. Это обуславливает большое число поздних обращений пациентов за специализированной помощью. Однако при первоначальном осмотре каждое десятое изменение слизистой оболочки рта больных ускользает от внимания врачей. Боль, появляющаяся не более чем в четверти случаев, обычно связывают с невралгией, ангиной, проблемами с зубами и т.п. [6, 20, 76, 90, 96].

Формы, в которых проявляется поражение слизистой оболочки полости рта, достаточно разнообразны: это трещины, узелки, незаживающие язвы, уплотнения и папиллярные образования, имеющие тенденцию к росту. Чаще всего

встречается язвенная форма, характеризующаяся быстрым ростом [20, 47, 91-93, 157]. Обычно на первоначальные симптомы наслаивается вторичная инфекция, еще более затрудняющая диагностику. Правильный диагноз в таких случаях устанавливается только тогда, когда рост опухоли приводит к повышенному слюнообразованию и гиперсаливации в сочетании с гнилостным запахом. Признаком распространенности опухолевого процесса также является боль. Самому больному трудно описать очаг болезненных ощущений. Боль иррадирует в разные участки головы и шеи, что объясняется дальнейшим ростом опухоли: постепенно она начинает затрагивать прилегающие к ней участки и в опухолевый процесс вовлекаются нервы, локализованные в зоне опухолевого поражения [78, 94, 95, 151-156].

Как и любые злокачественные новообразования, опухоли полости рта и ротоглотки имеют тенденцию к метастазированию. Метастазы распространяются в зависимости от размеров опухоли, ее локализации и гистологической принадлежности. Чаще всего поражаются поверхностные и глубокие шейные лимфатические узлы. Поражение регионарных лимфатических узлов при раке полости рта обусловлено хорошим лимфатическим оттоком. Другой причиной является агрессивное течение ЗНО полости рта [67, 95].

#### ***1.1.4 Современные подходы к лечению злокачественных новообразований полости рта***

Успешное лечение пациентов с плоскоклеточным раком полости рта основывается на мультидисциплинарном подходе, что позволяет получить максимальный локальный контроль и минимизировать негативное воздействие терапии на пациента. Стандартом лечения злокачественного новообразования полости рта является хирургическая операция с (или без) адъювантной лучевой терапией [7, 8, 20, 25]. Улучшение хирургических методов в сочетании с обычным

использованием послеоперационной лучевой или химиолучевой терапии привело к улучшению статистики выживаемости за последнее 20 лет [30, 33-35, 47, 56].

После хирургического лечения появляется возможность стадировать опухолевый процесс, определить толщину опухоли, оценить наличие или отсутствие периваскулярной и периневральной инвазии, краев резекции, определения статус лимфатических узлов шеи. Все вышеперечисленные факторы, которые оцениваются по данным гистологического заключения, определяют показания к проведению адъювантной лучевой терапии или химиолучевой терапии [24, 45].

Восстановительная хирургия тканей полости рта после удаления злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта характеризуется рядом особенностей, предъявляющих особые требования к используемому пластическому материалу. Необходимо учитывать постоянный контакт перемещенного лоскута со слюной и флорой полости рта, которая обладает высокой вирулентностью. Подвергаясь постоянным функциональным нагрузкам, используемый в полости рта пластический материал должен быть достаточно надежным и обладать хорошими регенераторными возможностями. В то же время лоскуты, перемещенные в полость рта, должны хорошо адаптироваться к местным тканям и, следовательно, быть оптимальными по качеству, эластичности, толщине [149,158].

Существует большое количество реконструктивных методик, которые можно разделить на следующие группы: использование нереваскуляризированных трансплантатов, пластику местными тканями, применение локальных, регионарных и свободных реваскуляризированных лоскутов. С усложнением методик реконструкции неизбежно идет возрастание рисков возникновения осложнений и снижение качества жизни [24, 66, 75].

В настоящее время все большее применение для замещения обширных и сложных дефектов полости рта находят свободные аутооттрансплантаты на микрососудистых анастомозах. Применение свободных аутооттрансплантатов в настоящее время представляет собой один из самых популярных и надежных

методов реконструкции полости рта, без которого практически невозможна современная реконструктивная хирургия головы и шеи. К очевидным преимуществам свободной трансплантации тканей относятся отсутствие лимитов по величине и расположению перемещаемых лоскутов, а, следовательно, возможность заместить дефект практически любого объема и локализации; использование здоровых тканей, не скомпрометированных предыдущими лечебными воздействиями, отсутствие связи с зонами регионарного метастазирования [149,158].

Лучевая терапия как метод лечения имеет ряд существенных преимуществ: она неинвазивна и к тому же позволяет сохранить нормальную анатомию полости рта, поэтому на ранних стадиях лечения ЗНО этой области может быть использована в качестве моноварианта [23, 51, 124]. Чаще всего лучевая терапия используется в сочетании с химиотерапией, а также в качестве подготовки к хирургическому вмешательству [114]. При отказе больного от радикальной операции химиолучевая терапия может использоваться на III-IV стадиях заболевания в паллиативных целях [30, 101, 114].

По мнению экспертов ВОЗ, причины успеха лучевой терапии зависят от трех факторов. От радиочувствительности опухоли, от аппаратного оснащения и от разработки рационального плана лечения и соблюдение протокола лучевой терапии [102]. Достаточно важным представляется изучение реакции как самой опухоли, так и окружающих ее нормальных тканей на радиационное воздействие. Применяя лучевую терапию, стремятся максимально уменьшить объем опухоли, но при этом необходимо нанести прилегающим тканям минимальное повреждение [16, 19, 124-129].

Выше было отмечено, что регионарные метастазы при раке полости рта в основном возникают в лимфоузлах шеи. Выбор тактики лучевой терапии этих органов представляет собой наиболее спорный вопрос. Современные методы диагностики не позволяют с достоверной точностью оценить риск поражения шейных лимфоузлов, а именно от этого зависит оптимальный объем их облучения. Согласно существующим стандартам, регионарные лимфоузлы

должны облучаться с двух сторон. Но в то же время необходимо учитывать, что одностороннее облучение, будучи заведомо меньшим по объему дозы, снижает риск отдаленных осложнений, частоты и степени выраженности токсичности лечения [11, 87].

Опираясь на данные по пятилетней выживаемости пациентов, специалисты доказали, что эффективность стандартной лучевой терапии как моноварианта, т.е. отдельного метода при лечении местно-распространенного рака полости рта оказалась неудовлетворительной [66]. Преимущество в выборе тактики лечения должно быть отдано химиолучевой, или комбинированная терапии. Только такой метод обеспечивает необходимую эффективность лечения и увеличивает безрецидивный период [19, 51, 54, 85, 160].

Проведение неoadъювантной химиотерапии увеличивает абсолютную пятилетнюю выживаемость на 4%. В то же время проведение одной только адъювантной химиотерапии не эффективно. Однако следует учитывать, что даже доказавшие свою высокую эффективность (более половины случаев с положительной динамикой) лечебные схемы, основанные на комбинации лучевой и неoadъювантной химиотерапии, как правило, не учитывали молекулярно-генетические подвиды конкретных опухолей и поэтому представляли собой своего рода эксперимент по отбору когорты пациентов, чувствительных к дальнейшему комбинированному лечению [28, 30-39].

Отечественные исследования, проводившиеся в 1990-х гг. – т.е., до того, как был совершен прорыв в молекулярно-генетических медицинских исследованиях, – демонстрируют, что комбинация лучевой и неoadъювантной химиотерапии привела к увеличению двухлетней выживаемости до 55%, а пятилетней – до 43%. Но если не был получен результат от первого же курса химиотерапии, это означало, что дальнейшие курсы лекарственного и лучевого лечения никаких перспектив не имеют. Единственным решением для таких больных могло стать только хирургическое вмешательство [8, 33-36]. Сведения о положительных результатах химиолучевой терапии, приводимые в различных источниках, сильно варьируются (от 80-94% у пациентов на I стадии и 39-65% на II стадии до 15% на

III стадии заболевания), однако выводы в целом схожи: предпочтение надлежало отдать либо лучевому методу как моноварианту, либо прибегнуть к хирургической операции [23, 75, 101, 114].

Существует ряд зарубежных многоцентровых исследований, в которых проанализирована общая выживаемость пациентов с раком полости рта, которым было выполнено оперативное лечение и адъювантная химиолучевую терапию. Показатели общей и безрецидивной выживаемости были значимо лучше по сравнению с теми, кто получал одновременную химиотерапию и лучевую терапию. Самый крупный из опубликованных на сегодняшний день анализов эффективности адъювантной лучевой терапии в комбинации с хирургическим лечением у пациентов с местно-распространенным раком полости рта и ротоглотки, привел к приблизительно 10% абсолютному увеличению 5-летней специфической выживаемости и общей выживаемости, по сравнению с одной только химиолучевой терапией. Несмотря на комбинированное хирургическое вмешательство и адъювантную химиолучевую терапию, результаты в этой группе высокого риска пациентов остаются неоптимальными, подчеркивая необходимость дальнейшего изучения инновационных подходов к лечению [122].

Оперативные вмешательства местно-распространенного рака полости рта могут быть применены как в составе комбинированного метода лечения, так и в качестве самостоятельного метода. На выбор врачей в данном случае влияет стадия заболевания [7, 25, 47]. На III-IV стадиях большинство специалистов отдает предпочтение хирургическому методу [33]. Но если адекватное хирургическое вмешательство не смогло воспрепятствовать развитию регионарных метастазов или местного рецидива, то лечение все-таки должно быть комплексным, где лучевая терапия является методом выбора [43].

Анатомические особенности полости рта и ротоглотки диктуют специфику доступов при хирургических вмешательствах на ней: успех их возможен лишь тогда, когда не затронуты сосудисто-нервные пучки шеи и окружающие глотку анатомические области. Это могут быть доступы через рот (с возможным рассечением губ или щек), подчелюстные, подъязычные, надподъязычные или

подподъязычные, резекция нижней челюсти и/или ее остеотомия. Ведутся и постоянные поиски новых решений при операциях в области головы и шеи, особенно с учетом риска возникновения местных рецидивов даже после радикальных вмешательств [57, 131, 132]. Очень важно стремиться к максимальному сохранению функций пораженных органов с сохранением качества жизни. И наконец, при разработке стратегии лечения необходимо сразу же планировать одномоментную реконструкцию сформировавшегося дефекта [5, 10, 130, 137].

Способы замещения дефектов определяются необходимостью защиты жизненно важных анатомических структур и сохранения функциональности органов головы и шеи. Реконструктивно-пластические операции бывают отсроченными (т.е. выполняемыми какое-то время спустя после радикальной операции) и одномоментными [12, 133-136]. В последнем случае закрытие дефекта выполняется сразу же после удаления опухоли, и именно этому направлению восстановительной хирургии большинство специалистов прочит большое будущее [12, 26, 27, 38-40, 55, 56]. Методики разработанные специалистами ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России [53]: закрытие дефектов лица и шеи кожным лоскутом, адекватным воссоздаваемому органу (чаще всего – с сохранением питающей ножки) позволяет расширить объем хирургического вмешательства у больных, ранее считавшихся неоперабельными [56]. Однако в случае неудовлетворительности результатов первичной реконструктивно-пластической операции или в случае рецидива опухоли необходимо прибегнуть к отсроченной реконструкции [15, 138]. При этом до сих пор остается дискуссионным вопрос: каковы сроки отсрочки реконструктивных вмешательств. Ряд авторов предлагает ждать до пяти лет безрецидивного периода, однако это приводит к длительной инвалидизации пациентов, в то время как большинство больных сегодня находятся в возрастном интервале 35-60 лет. Как с эстетической, так и с чисто-функциональной точки зрения столь долгий срок ожидания для них вряд ли приемлем. С учетом предлагаемого срока ожидания период от начала лечения до завершения этого

процесса растягивается на 8-9 лет. К тому же за это время обычно появляются реальные основания опасаться прогрессирования заболевания, хотя и подсчитано, что частота таковых после операций с одномоментной пластикой (22-30%) не выше чем при выполнении одного только радикального вмешательства (30-45%) [38-40].

### ***1.1.5 Реабилитация и оценка качества жизни***

Показаниями для реабилитации пациентов после лечения рака полости рта в каждом конкретном случае служат особенности оперативного или комбинированного лечения, которое получал больной, а также результаты восстановительно-реконструктивной пластики.

После обширных операций в полости рта у человека не только нарушается питание, но и может страдать речевая функция. Это приводит к тяжелым психологическим последствиям, иногда влечет за собой потерю работы. Инвалидизация при операциях на органах полости рта происходит примерно в 60% случаев [47]. Бороться с этим нередко приходится хирургическими же методами. С целью предупреждения катаральных трахеитов, неизбежно возникающих из-за деформации дыхательных путей, применяется терапия антибиотиками. Огромное значение приобретают ингаляции и лечение аэрозолями. Не менее значима профилактика осложнений, вызванных ношением канюли. Они достаточно разнообразны – от отеков и пролежней до синдрома прерывания дыхания, – но, в настоящее время, отечественная медицина накопила богатый опыт по преодолению такого рода патологий [71].

В послеоперационном периоде необходимо тщательно следить за питанием больного (независимо от того, показан ли ему зонд, или приготавливается диетическая пища). Длительное время после оперативного лечения пациенты нуждаются в нутритивной поддержке.

Больные, перенесшие операции в полости рта, нуждаются в систематических занятиях с фонопедом и логопедом. Современные методики предполагают восстановление звучного голоса в несколько этапов, первым из которых является создание нового органа фонации, так называемого псевдоголоса. Фониатрический этап восстановительного лечения фактически является заключительным. Можно констатировать, что при достаточно высоких показателях инвалидизации после лечения рака полости рта, 18% больных все же возвращается к активному образу жизни. Это можно рассматривать как одно из достижений современной медицины [47, 56, 71, 160].

В последние десятилетия все большее значение приобретают вопросы социально-психологической реабилитации больных. Если первой по времени всегда бывает стадия функциональной реабилитации, то социально-психологическая адаптация придает ей необходимую законченность. За рубежом не вызывает сомнений, что именно психологический статус больных является самым важным показателем результативности их лечения [88]. Сегодня в центре внимания врачей находятся такие проблемы, как тревожность, депрессия, быстрая утомляемость, смущение при публичном приеме пищи и даже снижение сексуальной активности у пациентов, перенесших те или иные вмешательства на органах ротовой полости. По мнению ученых, современных методов изучения качества жизни уже недостаточно. Их необходимо подвергнуть пересмотру и детализировать [148]. Постепенно аналогичные взгляды проникают и в отечественное врачебное сообщество [58]. Тенденция к акцентированию внимания на вопросах качества жизни характерна и для настоящего исследования.

Хирургическая резекция опухоли полости рта влияет на две наиболее важные функции органов: речь и глотание. Потеря значительной части языка ограничивает способность переносить пищу в подходящее положение для измельчения зубным рядом. Таким образом нарушается первая фаза глотания. Перенос пищевого комка из передней части ротовой полости в область ротоглотки, где возникает глотательный рефлекс, составляет вторую фазу глотания. Для завершения этих фаз и перехода к глоточным фазам глотания

требуется гармоничная координация губ, языка, слизистой оболочки щек и челюстно-лицевого комплекса. Те же структуры связаны с производством речи и, в частности, с артикуляцией. Как правило, абляционная операция, затрагивающая большую часть передней части языка, связана со значительным изменением речи, в то время как резекция задней части языка влияет на глотание. Образование рубцов в области хирургического вмешательства и фиброз, наряду с ксеростомией от последующей лучевой терапии, еще больше ухудшают речь и глотание [30, 33, 41-46]. Трудности с артикуляцией, жеванием и глотанием могут стать для данной когорты пациентов долгосрочными проблемами, и адекватная реабилитация и поддержка должны быть начаты на раннем этапе. Консультации со службами речевого лечения и глотания являются обязательными для того, чтобы помочь пациенту восстановить функции речи и глотания, возможно, избежать длительной зависимости от питания через назогастральный зонд, аспирации и трудностей в общении [33, 35, 47-49].

Основной целью реконструктивной хирургии при злокачественных новообразованиях полости рта является восстановление функций полости рта и обеспечения удовлетворительного эстетического результата, тем самым обеспечиваются высокие показатели качества жизни (КЖ) [71].

Проблема КЖ при лечении рака полости рта стоит очень остро. В функциональном отношении полость рта играет ключевую роль в формировании речи, глотании, жевании, получении вкусовых ощущений и образовании слюны. Несмотря на развитие реконструктивных технологий, большинство хирургических манипуляций в этой области приводят к значительным эстетическим и функциональным нарушениям, тем самым снижая КЖ.

Показатели выживаемости пациентов раньше являлись единственными маркером успеха лечения онкологических заболеваний. Хотя онкологический результат и остается ключевой позицией, но очень важным является то, как именно пациент будет жить после окончания лечения. Качество жизни в последнее время стало конечной точкой в оценке результатов лечения. Это положение сформулировано на совместной конференции Национального

института рака США (NCI) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 1996 г. При этом основным критерием эффективности в сравнении программ противоопухолевого лечения при отсутствии различий в выживаемости является КЖ больного, причем КЖ считается более важным критерием, чем первичный «опухолевый ответ» [47].

По данным литературы, оценка КЖ может использоваться как критерий эффективности лечения, для прогноза течения заболевания. Критерии КЖ могут служить для оптимального выбора терапии и ее коррекции [88]. Среди способов оценки КЖ наибольшее распространение получили опросники, самостоятельно заполняемые больными. Такие опросники создаются в соответствии с четко определенными критериями и перед применением в клинической работе проходят проверку по своим психометрическим свойствам: валидность, надежность, чувствительность [148].

В работах по изучению КЖ пациентов с раком полости рта чаще всего используют следующие опросники: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30), EORTC QLQ Head and Neck-35 (H&N-35), functional assessment of cancer therapy scale (FACT-HNS), UNIVERSITY OF WASHINGTON QUALITY OF LIFE SCALE (UW-QOL) [88], причем большинство авторов предпочитают европейский вариант опросников.

Считается, что применение новых высокотехнологичных методов лечения позволяет улучшить КЖ онкологических больных, но в доступной научной литературе нам не удалось найти источники, содержащие информацию об изучении проблем КЖ пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта в зависимости от способов устранения дефекта (местными тканями, регионарными и реваккуляризованными лоскутами). Вместе с тем, проблема реабилитации больных раком полости рта носит первостепенный характер.

## **1.2 Применение криогенных технологий в лечении рака полости рта**

Криогенные технологии, применяемые в лечении ЗНО различной локализации и степени злокачественности, подразделяются на несколько направлений.

Метод аппликационной криодеструкции опухолей с использованием жидкого азота, температура которого  $-196^{\circ}$  по Цельсию представляет собой адекватную альтернативу стандартному хирургическому лечению. Аппликационный метод предполагает наложение специальных аппликаторов на пораженный участок.

Дистанционный метод основан на воздействии охлажденного спрея и также направлен на лечение поверхностных опухолей.

Иные методы (такие как пенетрационный и пункционный), напротив, построены на проникновении вглубь тканей и заморозке опухолевого очага изнутри. Мы сосредоточили свои усилия на исследовании пункционной криодеструкции.

Опыт ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России показывает, что функциональные потери после применения криохирургических технологий намного меньше, а восстановление – легче и быстрее [63].

### ***1.2.1 Определение криохирургии***

Термин «Криохирургия» происходит от греческого слова *то крьо*, означающего «холод». Метод криохирургии предполагает целенаправленное разрушение патологической ткани путем индуцированного холодового некроза при температурах до  $-196^{\circ}$  по Цельсию [3]. Таким образом, опухоли не

вскрывают, не иссекают и не зашивают операционную рану: новообразования подвергают заморозке. Это позволяет обеспечить функциональную сохранность органов, резко сократить кровопотери и избежать негативных последствий общей анестезии.

Криодеструкция является малоинвазивной методикой и одновременно позволяет добиться лучших результатов, сводя к минимуму послеоперационные осложнения. Она находит все большее применение в онкологии как в качестве дополнения к традиционным методам лечения, так и в качестве самостоятельной методики. Очевидно, что такая методика относится к высокотехнологичным и требует особого оборудования. В нашей стране налажен выпуск высокопроизводительных аппаратов, делающих возможным применение криохирургии в различных областях медицины. Таковы, например, приборы, выпускаемые компанией «Пульс». Они обеспечивают направленное действие холода в температурном диапазоне от  $-170^{\circ}$  до  $-196^{\circ}$  по Цельсию.

Современные приборы не отменяют важности навыков обращения с криооборудованием. Необходимо обеспечить оптимальную глубину и степень заморозки, верную дозу холода, адекватное число циклов заморозки и их продолжительность, – в общем, разработать общую регулировку процесса криовоздействия [52].

Впервые вопрос о воздействии холода на раковые опухоли ЛОР-органов был поставлен Дж. Арноттом в 1850 г. Он обратил внимание на то, что низкая температура подавляет болевой синдром. В качестве хладагента врач использовал солевой раствор, содержащий измельченный лед. Температура этой комбинации находилась в пределах от  $-18^{\circ}$  до  $-24^{\circ}$  по Цельсию. Правда, в основном анестезирующее действие данного раствора Дж. Арнотт испытывал при операциях рака женских половых органов [109, 117, 123, 139].

В 1961 г. американские исследователи И.С. Купер и Э.С. Дж. Ли представили медицинскому сообществу свою разработку – криозонд для операций на ганглиях. При этом И.С. Купер специализировался на лечении болезни Паркинсона, что открывало определенные возможности для

распространения опыта лечения болезней полости рта на заболевания нервной системы. Устройство зонда было простым. Он состоял из трех трубок, расположенных концентрически, причем внутренняя трубка служила каналом для подачи жидкого азота к кончику, а пустое пространство между внутренней и средней трубками использовалось для выхода газа из кончика зонда. Пониженную температуру азота обеспечивал слой вакуума между средней и внешней трубками. Началась серия экспериментов над животными. В результате подобных опытов было открыто еще несколько важных преимуществ криовоздействия, и в первую очередь – выработка антител к возбудителям множества болезней [110- 114, 144, 163].

### ***1.2.2 Основные понятия криобиологии***

Метод криовоздействия основан на тепловых процессах, происходящих в организме на клеточном уровне. При этом каждая из клеток испытывает особое воздействие температур, причем ближайšie к кризонду клетки – самую низкую температуру и самую высокую скорость охлаждения по сравнению с клетками, расположенными дальше от зонда. В момент непосредственного воздействия температура клеток, ставших его мишенью, сравнивается с температурой хладагента. После этого зонд удаляется, и клетки начинают оттаивать [115-119, 121]. Поэтому роль экспериментов, цель которых – лучшее понимание механизмов криовоздействия на клеточном и тканевом уровнях, неуклонно возрастает.

Ученые неоднократно проводили теоретические и экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*, чтобы понять механизм воздействия низких температур на ткани. Было установлено, что первостепенная роль принадлежит здесь процессам кристаллизации льда. Характер их протекания напрямую зависит от скорости охлаждения тканей. Если скорость охлаждения медленная, клетка обезвоживается, поскольку переохлажденная вода в клетке стремится покинуть ее и замерзнуть снаружи. Если же скорость охлаждения высока, в клетках образуется внутриклеточный лед. Большинство криобиологов согласно с тем, что это приводит к гибели клеток, хотя механизм образования льда внутри клетки до конца еще не изучен.

Известны основные этапы воздействия внутриклеточного льда на клетки и на ткани. Когда внутри клеток образуется лед, он неизбежно повреждает delicate клеточные структуры. Сразу же после отогрева наблюдаются нарушения кровоснабжения (ишемия), которые носят краткий, но весьма интенсивный характер. Далее образуется отек, иногда сочетающийся с геморрагическим синдромом, стаз сосудов (вплоть до образования тромбов), и как

следствие – гипоксия. Она уже сама по себе способствует повреждению клеток, иногда необратимому. У кислородного голодания этого генеза двойственная природа. В случае криовоздействия гипоксия неизбежна после воздействия холода на сосудистые элементы ткани. С другой стороны, недостаток кислорода столь же неизбежен в результате повреждения холодом иных тканевых компонентов.

Отек, образовавшийся в процессе отогрева, постепенно уменьшается и исчезает, но это явление сопровождается гиперемией и инфильтрацией тканей лейкоцитами. Все это сопровождается нарастанием некроза, после чего начинаются восстановительные процессы (эпителизация и образование рубцов, т.е., фиброз).

Таким образом, деструктивное действие низких температур вызывается суммарным эффектом взаимосвязанных процессов охлаждения – отогрева.

Распространение льда во время оттаивания не с меньшим основанием можно считать одной из причин повреждения клеток. Здесь первостепенная роль принадлежит взаимодействиям между клеточной мембраной и льдом. Исследования путей и способов этого взаимодействия, начатые во второй половине прошлого века, в настоящий момент продолжаются.

#### *1.2.2.1 Прямое повреждение клеток*

По поводу механизмов прямого повреждения существуют две гипотезы. Одна из них получила наименование «Гипотеза минимального объема». Суть ее заключается в том, что в случае низких темпов охлаждения замерзание происходит во внеклеточном пространстве, и клетки осмосом пытаются поддержать равновесие с внеклеточным раствором. Они сжимаются, подвергаясь высокой концентрации внеклеточного вещества, внеклеточная соль переносится в цитоплазму – и внутриклеточный раствор также концентрируется. Внезапное и

очень сильное воздействие гипотонического раствора приводит к осмотическому разрыву клеток. Такая гипотеза основана прежде всего на понимании общих закономерностей биохимии клеток, однако она входит в противоречие с принципами метрологии. Точные измерения могут быть сделаны не в любом бесконечно малом объеме. Кроме того, такая же степень гемолиза может возникать при разных объемах клеток с использованием различных концентраций глицерина. Все это означает, что уменьшение объема клеток, даже будучи серьезным травмирующим фактором, скорее всего, не может являться основной причиной их повреждения [40, 50, 54, 55].

Вторая (и более убедительная) гипотеза предполагает, что механизмом прямого клеточного повреждения служит дестабилизация мембраны клеток во время их замораживания и оттаивания. При температуре от  $0^{\circ}$  до  $-5^{\circ}$  по Цельсию клеточная стенка сжимается до минимального объема, подобно тому, как во время процесса лиофилизации происходит обезвоживание. В рассматриваемом случае из клеток выводится до 80% внутриклеточной жидкости. Восстановление первоначального объема происходит при оттаивании, когда клетки снова расширяются, но при этом лизируются. Если же клетки остужать до еще более низких температур (до  $-10^{\circ}\text{C}$ ), из них осмотически удаляется до 90% внутриклеточной жидкости. После оттаивания такие клетки не обнаруживали осмотической реакции и не расширялись. Это дало основания предположить наличие связи повреждения мембраны с обезвоживанием клетки, что имеет следствием нарушения проникновения воды и растворенных молекул в мембрану во время осмотического повторного расширения [51, 52, 72-77].

### *1.2.2.2 Образование свободных радикалов при оттаивании*

Как и в случае рассмотрения механизмов прямого повреждения клеток, выдвинуто две гипотезы, объясняющие пути образования свободных радикалов при ишемии тканей и последующем их оттаивании.

Первая заключается в том, что электронная транспортная цепь внутренней митохондриальной мембраны может быть уменьшена во время ишемии, что приводит к образованию кислородного радикала [92, 97-108]. Второй возможный источник свободных радикалов – это перекисное окисление липидов. Во время ишемии происходит увеличение свободных жирных кислот и арахидоновой кислоты. При оттаивании возвращается кровоток, а накопленная арахидоновая кислота метаболизируется через липоксигеназу и циклооксигеназу, что приводит к увеличению образования тромбоксанов и супероксидов [112].

Еще одна биохимическая гипотеза предполагает, что свободные радикалы кислорода могут образовываться в процессе метаболизма гипоксантина через путь ксантиноксидазы во время оттаивания. Ксантиноксидаза в кровеносных сосудах накапливается в основном в эпителиальных клетках, взаимодействующих со свободными радикалами в процессе оттаивания [100].

Теория свободных радикалов в настоящее время является предметом дискуссии.

### ***1.2.3 Механизмы сосудистого повреждения***

Гипотезу о наличии связи между замораживанием тканей и повреждением сосудов этих тканей впервые выдвинул Дж. Конгхейм. Он предположил, что некротические изменения в тканях, подвергшихся заморозке, происходят вследствие застоя кровотока после оттаивания [93, 146]. Позднее эти идеи были развиты Т. Льюисом, который обнаружил, что в поверхностных слоях человеческой дермы при воздействии холода меняется сосудистая сеть. Уже при  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  возникает область застоя (стаза) с последующей гиперемией, а при достижении нормальной температуры в процессе оттаивания неизбежно образуется отек [123]. Все дальнейшие исследования и эксперименты лишь подтверждали, что некроз тканей после воздействия холода, замораживания и оттаивания наступает вследствие отека тканей, застоя кровотока и прогрессирующего тромбоза. Это означает, что изменения сосудов занимают не последнее место в механизме повреждения тканей эндотелия после криовоздействия [52, 121].

В ходе экспериментов над кроликами было установлено, что микрососуды эндотелия необратимо разрушается после воздействия низкими температурами в течение одного часа. При последующем оттаивании сначала наблюдалась агрегация тромбоцитов, через несколько минут развивался интерстициальный отек, к шестому часу наблюдений имела место экстравазация эритроцитов и наконец, спустя 24 часа эндотелий отслаивался [127].

### ***1.2.4 Механизмы иммунологического повреждения***

Вследствие гибели опухолевых клеток антигены высвобождаются и оседают на мембрану, после чего фагоцитарная активность антиген-

представляющих клеток поглощает их. Таким образом стимулируется образование клеток с антителами, специфичными для антигенов. Впоследствии такие клетки трансформируются в плазматические. Образование антител ускоряет фиксацию комплемента, что приводит к двигательной реакции нейтрофилов и макрофагов (хемотаксису). Все это приводит к высвобождению свободных радикалов и ферментов, убивающих клетки опухоли. Но проблема возникновения антител при криовоздействиях остается дискуссионной. Отдельные эксперименты показали, что после криохирургии у изоиммунизированных подопытных животных может даже снизиться уровень антител в крови [52, 113].

Ученые, занимающиеся изучением холода и его влияния на организм, предположили, что и криохирургические воздействия могут способствовать представлению антигенов и вступать в реакцию с цитотоксическими Т-лейкоцитами. Важно отметить, что активация Т-клеток наступает постепенно: так, известно исследование, в котором концентрация Т-лейкоцитов достигла максимума через 14 дней после проведенного у лабораторной крысы криовоздействия на опухоль. Впоследствии концентрация Т-лейкоцитов у таких животных оставалась выше, чем у контрольной группы еще долгое время [52, 147].

Данный механизм остается наименее изученным и наиболее спорным, однако продолжаются исследования, направленные на выяснение взаимосвязи между криовоздействием и усилением активности НК-клеток. Вероятнее всего, реакция иммунной системы на криохирургические вмешательства зависит от типа опухоли и, соответственно, ее клеток, на которые воздействуют холодом. Известен эксперимент, в ходе которого была продемонстрирована положительная динамика в аденокарциноме простаты, связанная именно с активацией НК-клеток, но в то же время не наблюдалось никакой динамики в аденокарциноме молочной железы [128].

Нельзя исключить, что определенную роль в стимуляции иммунной системы играет число представленных антигенов. Если оно больше, чем может выдержать иммунная система, опухолевый иммунитет может быть подавлен. В ходе одного из экспериментов выяснилось, что общая выживаемость

лабораторного животного, которому была введена обширная опухоль, предварительно подверженная криодеструкции, снизилась по сравнению с контрольной группой [145, 160-167].

Механизмы реакции на криовоздействия со стороны иммунной системы в настоящее время до конца не ясны. Однако важность данной проблемы для дальнейшего применения криотехнологий в медицине чрезвычайно велика.

### *1.2.5 Технические требования к устройствам для криовоздействия*

Технологии, так или иначе связанные с воздействием низких температур, в настоящее время находятся в центре внимания врачей-исследователей. Однако большинство литературных источников по данной теме посвящены не криохирургии, а криоконсервации органов, тканей и клеток. Способы применения холода в этой сфере несколько иные, нежели в криохирургии.

В онкологии же замораживание чаще всего применяется с целью получения деструктивного эффекта. С помощью локального криовоздействия необходимо достичь полной гибели клетки опухолевой ткани в пределах намеченной области. Улучшить результаты криогенного лечения можно путем выбора рациональных температурно-временных параметров криовоздействия, дающих максимальный процент гибели клеток. Отсюда и особое внимание к технической стороне устройств, осуществляющих криовоздействие.

Основные технические требования к таким устройствам позволяют сформулировать результаты криобиологических исследований. Они показали, что значительная часть опухолевых тканей погибает при воздействии криоинструмента, охлажденного до температур от  $-170^{\circ}$  до  $-196^{\circ}$  по Цельсию. Охлаждение до этих показателей должно произойти достаточно быстро, иначе опухолевые клетки могут сохранить жизнеспособность и стать в дальнейшем причиной рецидива. Оборудование должно быть оснащено высокоточным

рулевым управлением, т.к. необходимо обеспечить стабильность и прецизионную локализацию воздействия, а также возможность повторения нескольких циклов замораживания – оттаивания.

В нашей практике мы используем такое устройство, как система «МКС» для пункционной криодеструкции. Инновационная разработка позволяет достичь наиболее впечатляющих результатов в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями, особенно локализующихся в области головы и шеи.

Таким образом, пункционная криодеструкция в сочетании с химиолучевой терапией в настоящее время может рассматриваться в качестве перспективного метода лечения пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи. После обширных хирургических вмешательств по стандартной методике значительно страдает качество жизни пациентов из-за количества осложнений, длительного пребывания в стационаре, косметического дефекта, в связи с этим врачи всего мира ищут возможные пути решения этих проблем.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические исследования были проведены на базе хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол №20 от 23.11.2017 г.

В период с 2015 по 2019 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России прошли обследование и получили специализированное противоопухолевое лечение 60 пациентов с верифицированным диагнозом плоскоклеточный рак свободной части языка, ретромолярной области, дна полости рта, слизистой оболочки щеки (сT1-4No-2Mo). В основную группу вошли 30 пациентов, которые получили специализированное комбинированное лечение с использованием методики малоинвазивной пункционной криодеструкции с последующей химиолучевой терапией. Для соответствия основной и контрольной групп в контрольную группу было отобрано 30 пациентов. В последнюю вошли пациенты, которые получили специализированное комбинированное лечение с использованием стандартной хирургической методики с последующей химиолучевой терапией.

На дооперационном этапе все пациенты основной и контрольной группы получали неoadьювантную химиотерапию в объеме двух циклов полихимиотерапии по схеме PF (5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 96-часовая инфузия; препараты платины). После двух неoadьювантных курсов полихимиотерапии выполнялась оценка эффекта от проводимой терапии, интервал между циклами полихимиотерапии был 21 день.

Послеоперационная химиолучевая терапия проводилась через 3-4 недели после хирургического лечения и после пункционной криодеструкции. В рамках

курса химиолучевой терапии всем пациентам основной и контрольной группы была проведена полихимиотерапия по схеме PF с редукцией доз препаратов на 25 %. Интервал между циклами был 21 день.

В контрольной группе адъювантная химиолучевая терапия проводилась в связи с наличием факторов высокого риска рецидива. К факторам высокого риска рецидива были отнесены: сосудистая или периневральная опухолевая инвазия, вовлечение краев резекции (R1 резекция).

Лучевая терапия проводилась на зону первичной опухоли и пораженные лимфатические узлы в суммарной очаговой дозе (СОД) 66-70 Гр.

Для выполнения пункционной криодеструкции опухолей полости рта в исследование включались пациенты с клинической стадией cT1-4No-2Mo, с морфологической верификацией опухоли полости рта – плоскоклеточный рак, локализацией первичной опухоли – полость рта, пациенты отказавшиеся от стандартного хирургического лечения в связи с травматичностью, неоперабельные пациенты (выполнение пункционной криодеструкции в паллиативных целях для уменьшения болевого синдрома и достижения циторедукции), пациенты с наличием соматических противопоказаний (патология в системе гемостаза, тяжелый атеросклероз).

Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие отдаленных метастазов (M+), наличие первично множественных злокачественных опухолей.

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. Для оценки частоты и вариантов лимфотока, исследованным при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, включались пациенты с клинической стадией cT1-4N0-2M0. Распространенность процесса оценивалась в соответствии с международной TNM-классификацией AJCC TNM 8 от 2017 г.

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в таблице 2.1, 2.2.

Таблица 2.1 – Характеристики пациентов

Стадия (TNM)	Число пациентов			
	основная группа (n=30)		контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
T1NoMo I ст.	4	13,3	8	26,6
T2NoMo II ст.	4	13,3	7	23,3
T3NoMo III ст.	2	6,7	2	6,6
T1N1Mo III ст.	6	20	5	16,7
T2N1Mo III ст.	7	23,4	3	10

Продолжение таблицы 2.1

Стадия (TNM)	Число пациентов			
	основная группа (n=30)		контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
T1N2Mo IV ст.	3	10	3	10
T4NoMo IV ст.	1	3,3	1	3,4
T2N2Mo IV ст.	3	10	1	3,4
Всего:	30	100	30	100

Согласно данным таблицы 2.1, число больных в обеих группах достоверно не различались ( $p=0,919$ ). Хи-квадрат Пирсона. Статистически значимых различий между группами нет.

Таблица 2.2 – Количественная характеристика больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Основная группа	Контрольная группа
T1-4NoMo – 11 пациентов (36,7%)	T1-4NoMo – 18 пациентов (60%)

T1-2N1Mo – 13 пациентов (43,3%)	T1-2N1Mo – 8 пациентов (26,6%)
T1-2N2Mo – 6 пациентов (20%)	T1-2N2Mo – 4 пациентов (13,4%)
Примечание – достоверно значимых различий между группами нет ( <b>p=0,892</b> ). Хи-квадрат Пирсона.	

Мужчин в основной группе был 21 (70,0%) человек, в контрольной группе мужчин было 19 (63,3%). Возраст больных варьировал от 30 до 70 лет. К труду были способны пациенты от 50 до 70 лет (n=20, 33,3%). У лиц от 30 до 39 лет рак полости рта выявлялся в 46% случаев, а в возрасте от 40 до 70 лет – 54% случаев соответственно. Средний возраст заболевших составил  $43,4 \pm 0,7$  лет.

У 19 больных основной группы (63,3%) с опухолевым поражением T1-T2, N1-N2 имело место метастатическое поражение регионарных лимфоузлов. Степень поражения оценивалась по результатам МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием. Этим больным объем оперативного вмешательства был расширен до шейной лимфаденэктомии на стороне поражения с последующей пункционной криодеструкцией. Все удаленные лимфоузлы различных групп были подвергнуты тщательному морфологическому анализу, с распределением лимфоузлов по группам.

Как в основной, так и в контрольной группах новообразования чаще всего локализовались на боковой поверхности языка. На втором месте по распространенности находилась слизистая оболочка альвеолярного отростка нижней челюсти. Подробная характеристика пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли представлена в таблице 2.3 и на рисунке 2.1.

Таблица 2.3 – Локализации первичной опухоли в полости рта

Локализация	Число наблюдений			
	основная группа		контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Боковая поверхность языка	15	50	10	33,3
Передний отдел дна полости рта	2	6,7	5	16,7

Боковая поверхность языка+ дно полости рта	2	6,7	5	16,7
Альвеолярный отросток нижней челюсти	5	16,6	7	23,3
Слизистая ретромолярной области	4	13,3	1	3,3
Слизистая оболочка щеки	2	6,7	2	6,7
Всего:	30	100%	30	100%
Примечание – группы достоверно не различались ( $p=0,336$ ); $p$ рассчитана методом Хи-квадрат.				

Форма роста первичной опухоли и степень вовлечения в опухолевый процесс различных анатомических структур были в каждом случае различны. Данные таблицы позволяют сделать вывод, что наиболее частой локализацией как в основной, так и в контрольной группах была боковая поверхность языка. Расположение первичной опухоли справа или слева не имело принципиального значения.

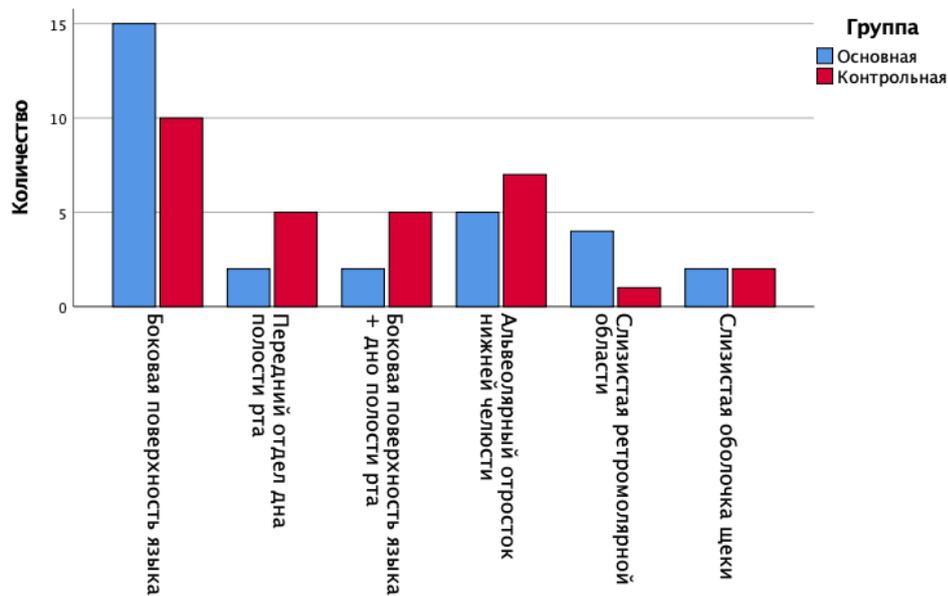


Рисунок 2.1 – Распределение больных по локализации опухолевого процесса

Реже всего встречалось поражение слизистой оболочки щек, но в этих случаях была задействована надкостница нижней челюсти, что представляло собой достаточно тяжелое осложнение, влекущее усложнение алгоритма лечебных процедур. Прежде всего, это сказывалось на увеличении объема оперативного вмешательства.

Тип макроскопического роста опухолей также был различным. При этом было заметно явное преобладание случаев эндофитного и смешанного роста (таблица 2.4, рисунок 2.2).

Таблица 2.4 – Типы роста опухоли

Тип роста	Число случаев			
	основная группа		контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Экзофитный	6	20	8	26,6
Эндофитный	15	50	9	30
Смешанный рост	9	30	13	43,3
Всего:	30	100%	30	100%

Примечание – группы достоверно не различались ( $p=0,285$ );  $p$  рассчитана методом Хи-квадрат.

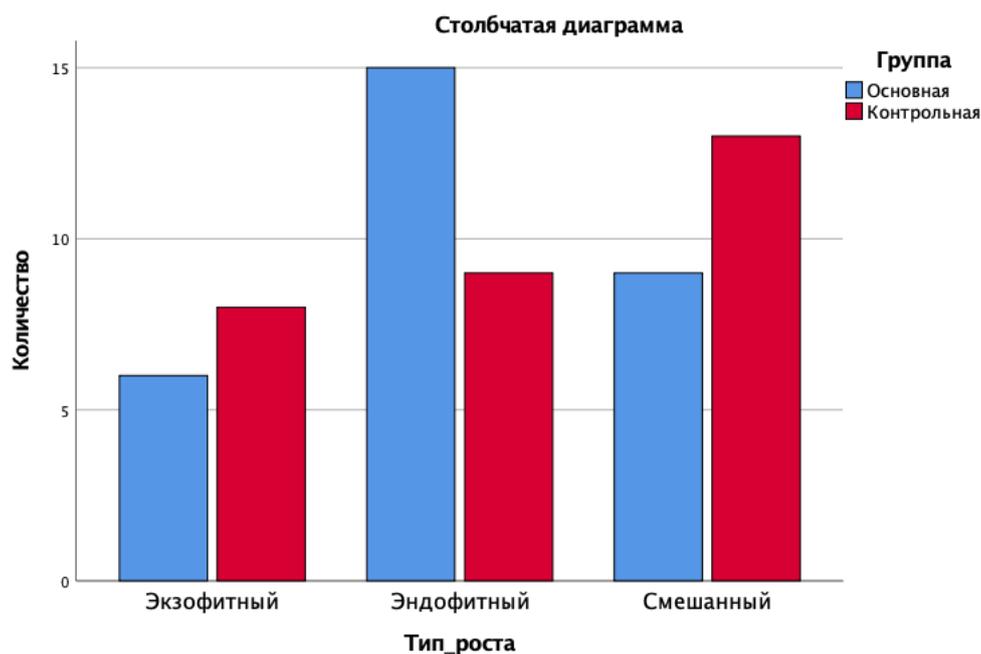


Рисунок 2.2 – Распределение больных по типу роста опухоли

В основной группе преобладал эндофитный рост опухоли, а на втором месте по частоте встречаемости находился смешанный тип роста опухоли полости рта. В контрольной группе, напротив, преобладал смешанный тип роста опухоли, а на

втором месте по частоте встречаемости находился эндофитный тип роста опухоли полости рта.

Распределение больных по степени дифференцировки опухоли представлено в таблице 2.5 и на рисунке 2.3.

Таблица 2.5 – Степень дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Число случаев			
	основная группа		контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Низкодифференцированный	7	23,3	5	16,7
Умереннодифференцированный	15	50	19	63,3
Высоккодифференцированный	8	26,7	6	20
Всего:	30	100%	30	100%

Примечание – группы достоверно не различались ( $p=0,580$ );  $p$  рассчитана методом Хи-квадрат.

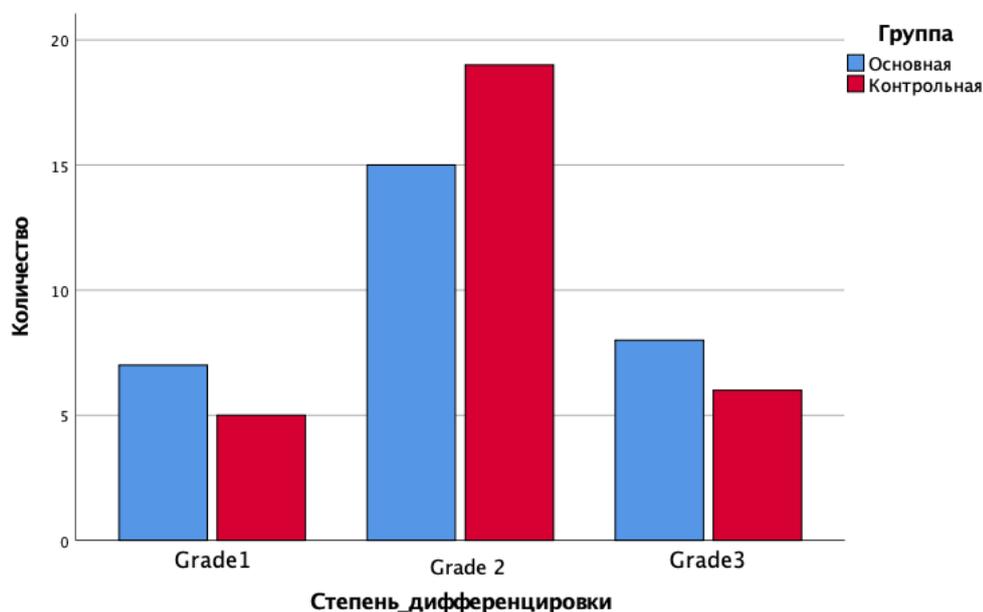


Рисунок 2.3 – Распределение больных по степени дифференцировки опухоли

У 12 больных (48%) из 25 с поражением боковой поверхности языка первичная опухоль распространялась на контрлатеральную сторону. Это заранее обуславливало объем резекции в случае стандартного лечения.

По данным иммуногистохимического исследования на p16, у 19 (31,7%) пациентов основной и контрольной групп (60 человек) был выявлен HPV-положительный рак полости рта.

Всем 60 пациентам основной и контрольной групп проводилась неoadьювантная химиотерапия с последующей оценкой эффекта по схеме PF (2 цикла) с использованием цисплатина 75-100 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно либо карбоплатина и фторурацила 750-1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки в/в через инфузор 96-120 часов. Интервал между циклами составлял 21-28 дней.

У 18 (60%) пациентов из основной группы эффект от проводимой неoadьювантной химиотерапии был оценен как частичный регресс. У 8 пациентов (26,5%) наблюдалась стабилизация процесса, а у 4 пациентов (13,5%) – полный регресс.

У 23 (76,7%) пациентов из контрольной группы эффект от проводимой неoadьювантной химиотерапии был оценен как частичный регресс. У 4 пациентов (13,3%) наметилась стабилизация процесса, а у 3 пациентов (10%) наблюдался полный регресс.

Показателем эффективности лечения в большинстве случаев принято считать срок жизни больных после операции. Успешность функциональной реабилитации определяет дальнейшее качество жизни пациента. Однако вопросы медико-социальной реабилитации пациентов данной группы имеют не меньшее значение, особенно у пациентов со стадией III-IV. В связи с их низкой 2-летней и еще более низкой 5-летней выживаемостью такие вопросы и вовсе выходят на первое место. В отечественной и зарубежной литературе в последнее время все больше внимания уделяется вопросам качества жизни при выполнении операции как самого значительного компонента комбинированного противоопухолевого лечения [32, 71, 107].

Для изучения КЖ больных с опухолями головы и шеи используются специальные опросники. Чаще всего сегодня используется опросник КЖ Европейской организации по исследованию и лечению рака – EORTC (European

organisation for research and treatment of cancer): QLQ-H&N35. Подробнее об этом см. в главе IV.

### **Динамическое наблюдение**

Динамическое наблюдение за пациентами, которым было выполнено специализированное лечение, включало в себя контрольное обследование, проводимое с периодичностью 1 раз в три месяца в течение первого года наблюдения, и 1 раз в 6 месяцев в течение второго года наблюдения. Далее контрольные осмотры пациентов осуществлялись с периодичностью 1 раз в год. С целью выявления прогрессирования заболевания выполнялись дополнительные методы исследования. Ультразвуковое исследование мягких тканей и лимфатических узлов шеи и магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием выполнялись 1 раз в 3 месяца, компьютерная томография органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием 1 раз в 6 месяцев. При наличии данных за рецидив или прогрессирования заболевания проводилось необходимое лечение. Продолжительность динамического наблюдения за группами пациентов, включенных в исследование, составила 2 года, но оценка показателей общей и безрецидивной выживаемости проводилась за первый год наблюдения.

При анализе безрецидивной выживаемости за рецидив опухоли полости рта мы принимали наличие клинико-диагностических данных за наличие опухолевой ткани при динамическом наблюдении после окончания лечения.

### **Статистическая обработка результатов**

Статистические расчеты производились при помощи компьютерного программного обеспечения для работы с электронными таблицами Microsoft Office и IBM SPSS Statistics 22 for Windows. Распределение каждой переменной проверялось на нормальность с использованием критерия Шапиро и Колмогорова-Смирнова. Анализ номинативных данных проводился с

использованием точного критерия Фишера и коэффициента сопряженности Пирсона.

Для оценки средних значений в зависимых выборках использовался непараметрический критерий Мак-Немара.

Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню признака, измеренного количественно, использовался U-критерий Манна-Уитни.

Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Для оценки различий выживаемости в группах использовался Logrank тест.

Для прогнозирования риска наступления рецидива и смерти использовался регрессионный анализ Кокса (показатель Hazard Ratio).

### Глава 3

## МЕТОДИКА СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Как уже было отмечено, метод криоабляции является инновационным. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России к настоящему моменту уже накоплен опыт применения криохирургических технологий в лечении опухолей головы и шеи, в особенности – рака полости рта. В данной главе будет представлен детальный разбор методики пункционной криодеструкции.

Подготовка к операции с применением криозондов не отличается от стандартного протокола подготовки больного к оперативному вмешательству.

Перед основным этапом операции больным необходимо обеспечить сохранение функции дыхания и осуществить профилактику асфиксии, в случае когда первичная опухоль располагается в зоне корня языка. Для этого таким пациентам выполняется трахеостомия (под эндотрахеальным наркозом). На первом этапе операции пациенту выполняется лимфодиссекция на пораженной стороне (рисунки 3.1, 3.2).

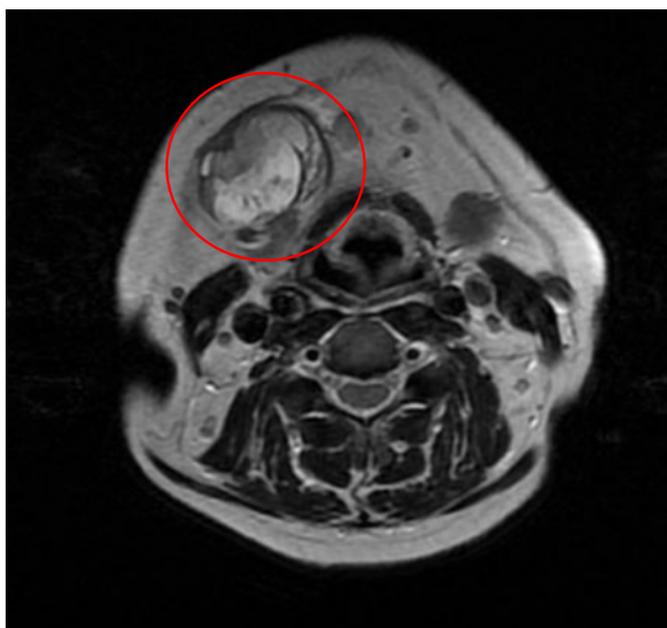


Рисунок 3.1 – Снимок МРТ мягких тканей шеи с метастазами в л/у шеи справа  
(T2-axial)

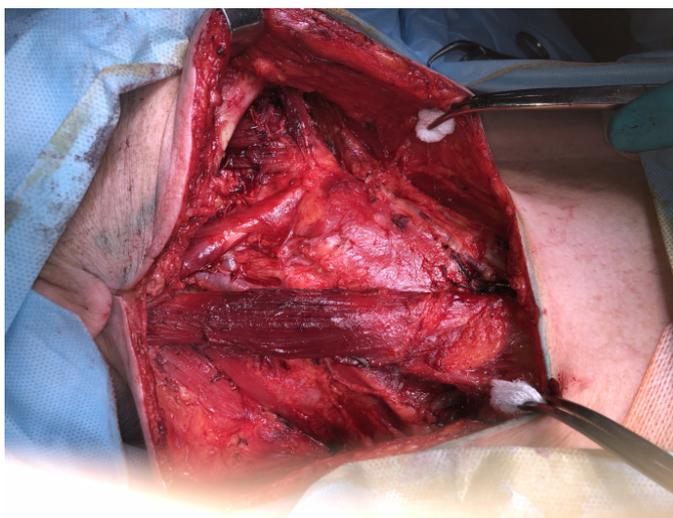


Рисунок 3.2 – Лимфаденэктомия шейная расширенная справа  
(интраоперационное фото)

Проведение пункционной криодеструкции обычно планируется после проведения магнитно-резонансной томографии с в/в контрастированием. Лишь после этого возможно определение объема первичной опухоли. МРТ позволяет также выявить наличие метастазов на дооперационном этапе. Кроме того, результаты МРТ позволяют заранее рассчитать направление введения криозондов.

Устройство зонда таково, что жидкий азот подается только на самый его кончик, а сама игла не промораживается. Целью хирурга является достижение глубоких отделов первичной опухоли с минимальным повреждением здоровой ткани, крупных сосудов и других важных анатомических структур, но при этом достичь радикального повреждения опухолевой ткани.

Операции выполняются в условиях операционной под общей анестезией. Технология введения инструментов под непрерывным ультразвуковым контролем включает доступ с использованием стандартного набора специальных принадлежностей: стилета, интродьюсера, иглы для трепанобиопсии, криозондов. От локализации инструмента на каждом этапе хирургического вмешательства зависит очередность включения режима охлаждения в каждом отдельном участке опухоли: первоначально формируется ледяная сфера в зоне глубоко

расположенных кризондов, затем – и в тех, что расположены ближе к поверхности. Как правило, выполняется три экспозиции кризондов длительностью до пяти минут, и после каждой экспозиции следует этап пассивного оттаивания. Отсчет времени начинается после полного охвата опухоли единым ледяным фронтом. Параметры температуры в заданных пределах удерживаются автоматически с помощью контроллеров криогенной системы.

Для проведения пункционной криодеструкции используется криотерапевтическая система. В базовую комплектацию этой системы входят криозонды различного диаметра (1,5-3,0 мм) с длиной иглы до 200 мм, и протяженностью охлаждаемой части 10-40 мм. Данный аппарат использует в качестве хладагента жидкий азот с давлением до 4 атмосфер и 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 близи важных анатомических образований. Для полного охвата всех участков опухоли необходимо одновременно использовать не менее трех криозондов со следующими характеристиками: диаметр иглы 1,5 мм и 3,0 мм, длина криокамеры 15 мм. Прогнозируемый объем криодеструкции вокруг криокамеры каждого криозонда, согласно данным технологической инструкции, составляет 4,5 мл.

Установка криозондов в опухоль показана на рисунках 3.3, 3.4.



Рисунок 3.3 – Установка трех криозондов в опухоль правой боковой поверхности языка (интраоперационное фото)



Рисунок 3.4 – Установка двух криозондов в опухоль правой боковой поверхности языка (интраоперационное фото)

Дальнейший ход операции определяется индивидуальными особенностями каждой опухоли. Необходимо проведение тщательных диагностических мероприятий на дооперационном этапе с целью планирования алгоритма операции (число криозондов, их диаметр, глубина проникновения, длительность экспозиции, продолжительность оттаивания и число циклов). Введение криозондов в глубину опухоли контролировалось визуально, пальпаторно и с помощью ультразвукового мониторинга. Клинические примеры будут рассмотрены ниже.

### **Клинический пример 1.**

Пациент 47 лет. Диагноз: Рак левой боковой поверхности языка cT2NoMo II ст. Гистологическое заключение: низкодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак.

На рисунке 3.5 представлена фотография первичной опухоли левой боковой поверхности языка до начала лечения.

Результаты МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием представлены на рисунке 3.6.



Рисунок 3.5 – Плоскоклеточный рак левой боковой поверхности языка до пункционной криодеструкции (фотография из личного архива хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)



Рисунок 3.6 – МРТ-картина первичной опухоли левой боковой поверхности языка  
(T2-axial)

МР-сканирование позволило четко визуализировать первичную опухоль и определить расстояние до язычной перегородки. Использовались три криозонда с диаметром иглы 1,5 мм и 3,0 мм, длиной криокамеры 15 мм. Объем криодеструкции вокруг криокамеры каждого криозонда, в полном соответствии с рекомендациями технологической инструкции, составлял 4,5 мл. Это позволило ледяным эллипсам каждого инструмента перекрывать зоны соседних зондов и по предварительным расчетам сформировать единый ледяной фронт, наиболее полно соответствующий форме опухоли. Пункционная криодеструкция длилась 180 мин. Введение криозондов в опухоль левой боковой поверхности языка представлено на рисунках 3.7-3.9.



Рисунок 3.7 – Установка трех кризондов в опухоль левой боковой поверхности языка (интраоперационное фото)



Рисунок 3.8 – Установка трех кризондов в опухоль левой боковой поверхности языка (интраоперационное фото)



Рисунок 3.9 – Этап криохирургического воздействия. Оттаивание зоны оледенения после извлечения криозондов (интраоперационное фото)

Отек мягких тканей в зоне криовоздействия достигает своего максимума на третьи сутки после проведения пункционной криодеструкции. Для предупреждения асфиксии необходимо заблаговременно планировать появление отека, сопоставляя размер опухоли и анатомическое расположение.

Ведение пациентов после криохирургической операции включает обязательные исследования микрофлоры полости рта на чувствительность к антибиотикам. Назначение адекватной антибактериальной терапии дает быстрый клинический эффект. Болевой синдром в послеоперационном периоде, как правило, наблюдается в течение одних суток и может быть купирован назначением ненаркотических анальгетиков.

На рисунке 3.10 представлен вид послеоперационной раны 12 месяцев после комбинированного лечения (пункционной тонкоигольной малоинвазивной криодеструкции и химиолучевая терапия).



Рисунок 3.10 – Послеоперационный рубец в области левой боковой поверхности языка через 12 месяцев после комбинированного лечения (пункционная криодеструкция и химиолучевая терапия) (фотография из личного архива хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)

В данном клиническом примере продемонстрированы все этапы выполнения пункционной криодеструкции опухоли левой боковой поверхности языка. Оперативное лечение было практически бескровной. Была обеспечена полная сохранность органа (языка). Ранних и поздних послеоперационных осложнений не наблюдалось. Функциональный дефицит после лечения не наблюдался. Качество жизни по опроснику QLQ-H&N35 оставалось на высоком уровне.

### **Клинический пример 2.**

Больной 35 лет. Диагноз: рак левой боковой поверхности языка cT2NoMo II ст. Гистологическое заключение: умереннодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак. Состояние после двух курсов полихимиотерапии по схеме PF. При процедуре пункционной криодеструкции использовалось два криозонда: диаметром 1,5 мм и 3,0 мм. Длительность операции составила

40 минут. Одновременно было выполнено футлярно-фасциальное иссечение лимфатических узлов и клетчатки шеи слева. Этапы операции представлены на рисунках 3.11, 3.12.

Операция прошла без непосредственных осложнений и обширной кровопотери.

Послеоперационный рубец левой боковой поверхности языка спустя 12 месяцев после пункционной криодеструкции представлен на рисунке 3.13.

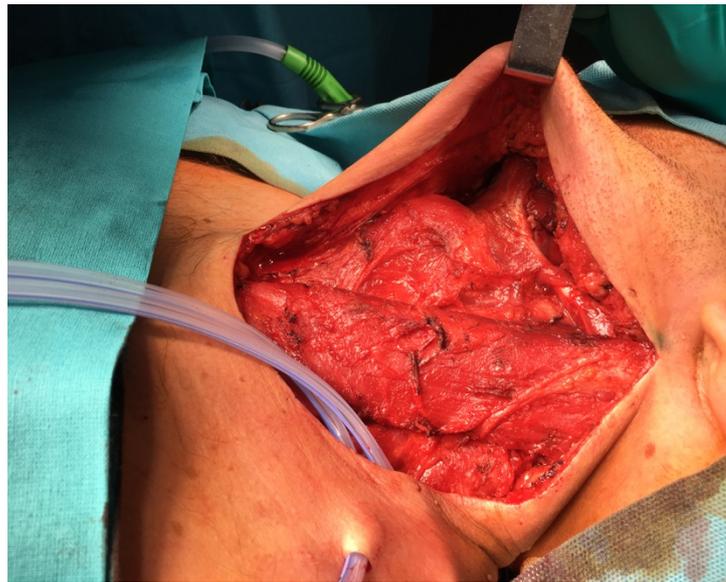


Рисунок 3.11 – Шейный этап лимфаденэктомия шейная расширенная слева (интраоперационное фото)

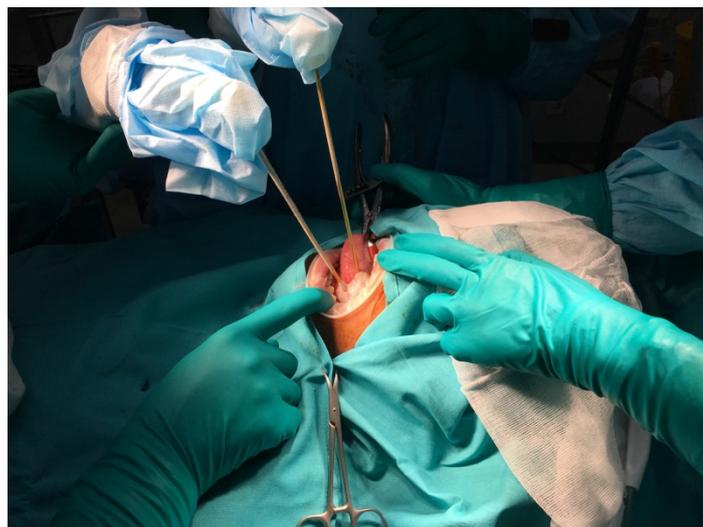


Рисунок 3.12 – Установка криозондов в опухоль левой боковой поверхности языка (интраоперационное фото)



Рисунок 3.13 – Вид послеоперационного рубца левой боковой поверхности языка спустя 12 месяцев после операции (фотография из личного архива хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)

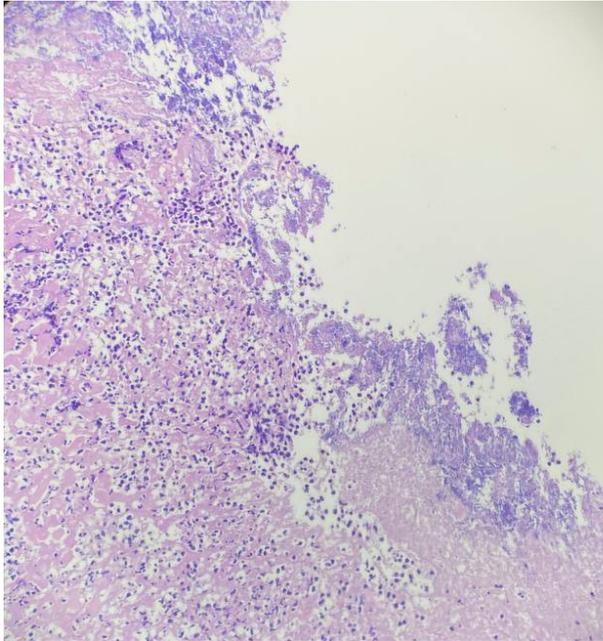
В данном клиническом случае было выполнено комбинированное хирургическое лечение. Оно позволило выявить метастазы в лимфоузлах шеи слева, которые не были обнаружены при первичном МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием. Таким образом, наше комбинированное вмешательство позволило снизить риск прогрессирования основного заболевания в лимфоузлы шеи, выявить скрытые метастазы в л/у шеи слева, обеспечить органосохранность, при этом отсутствовали значимые функциональные потери.

### **Клинический пример 3.**

Больной 46 лет. Диагноз, плоскоклеточный рак правой боковой поверхности языка. Оперирован в марте 2018 г. После операции пункционной криодеструкции закономерно развивается крионекроз в зоне криовоздействия, что является одним из показателей объема опухолевой массы, подверженной криодеструкции.

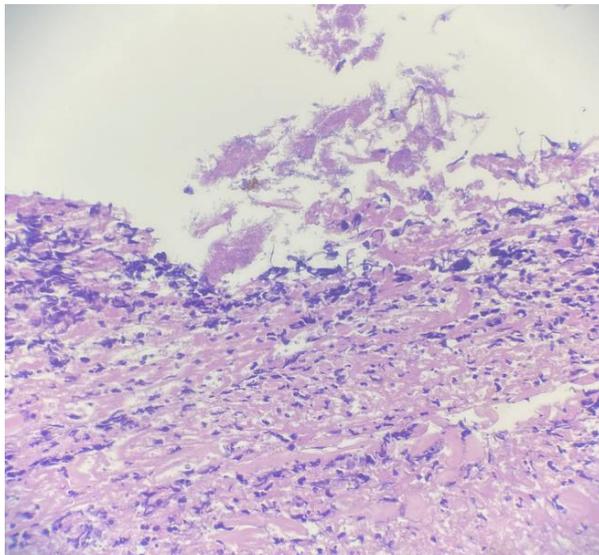
После формирования крионекроза в течение семи суток, ежедневно выполнялась биопсия некротических масс с последующим гистологическим

исследованием. Это было необходимо для того, чтобы установить, не осталось ли незатронутой криовоздействием опухолевой ткани. В данном случае в исследованном материале оставались жизнеспособные опухолевые клетки (рисунки 3.14-3.16). Из вышесказанного можно сделать вывод, что опухолевые клетки могут быть резистентные к криовоздействию.



- Некротические массы, дебрис, смешанно клеточная воспалительная инфильтрация, колонии бактерий, нити фибрина. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 100х

Рисунок 3.14 – Гистологическое исследование некротических масс (3-сутки некроза) увеличение  $\times 100$  (фотография из личного архива хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)



- Некротические массы, дебрис, смешанно клеточная воспалительная инфильтрация, колонии бактерий, нити фибрина. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 200х

Рисунок 3.15 – Гистологическое исследование некротических масс

(3-сутки некроза) увеличение  $\times 200$  (фотография из личного архива хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)

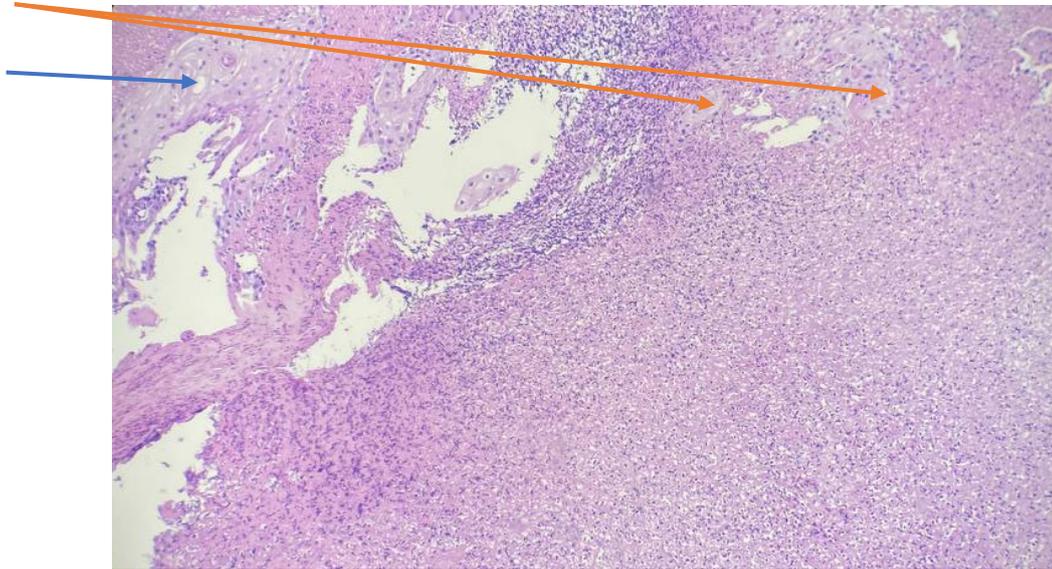


Рисунок 3.16 – Гистологическое исследование некротических масс (6-сутки некроза) увеличение  $\times 40$ . Фибриновая пленка с полями кератиноцитов (голубая стрелка), выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, многочисленными колониями микроорганизмов, *единичными мелкими группами жизнеспособных дистрофизированных опухолевых клеток (оранжевая стрелка)*.

Окраска гематоксилин-эозин (фотография из личного архива хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России).

Иссечение крионекроза было произведено для устранения инфицированного очага и ускорения регенерации тканей. Это привело к скорейшей и наиболее полной реабилитации пациента. Процедура некрэктомии безболезненна и была выполнена в условиях перевязочной. Ее этапы представлены на рисунках 3.17, 3.18.



Рисунок 3.17 – Послеоперационный некроз правой боковой поверхности языка, 4-е сутки (фотография из личного архива хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)



Рисунок 3.18 – Состояние после некрэктомии после пункционной криодеструкции правой боковой поверхности языка, 14-е сутки (фотография из личного архива хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)

В данном клиническом примере выполнено гистологическое исследование некротической ткани в раннем послеоперационном периоде, что позволило судить о криоустойчивости опухолевой ткани. Объем удаленных некротических масс и послеоперационный дефект тканей после некрэктомии был значительно меньше чем при стандартном хирургическом лечении.

Можно сделать вывод, что пункционная криодеструкция позволяет сохранить функции оперируемого органа, а также предоставляет возможность предупредить и снизить риски кровотечения, равно как и иные осложнения в раннем послеоперационном периоде, путем сокращения сроков реабилитации больного, упрощается раннее восстановление функции глотания и речи. В конечном итоге применение разработанного способа позволяет добиться в ближайшие сроки реабилитацию, с сохранением качества жизни.

## Глава 4

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### 4.1 Результаты. Оценка результатов лечения пациентов основной и контрольной группы

Рассмотрим непосредственные результаты лечения больных основной и контрольной групп, а также коснемся такого немаловажного вопроса, как качество жизни пациентов, перенесших операции по различным методикам: пункционная криодеструкция и стандартное хирургическое лечение.

Осложнения, наблюдаемые нами в послеоперационном периоде, были разделены на ранние (проявившиеся в течение первых двух недель) и поздние. К ранним были отнесены осложнения, связанные с оперативным вмешательством:

- кровотечение;
- болевой синдром;
- инфицирование зоны крионекроза;
- нарушение открывания полости рта;
- нарушение приема пищи;
- нарушение речи.

Осложнения позднего послеоперационного периода были напрямую связаны с травматичностью оперативного вмешательства и/или сопутствующей патологией.

Для изучения качества жизни (КЖ) больных с опухолями головы и шеи были разработаны специальные опросники. Одним из ведущих является опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака – EORTC (European organisation for research and treatment of cancer): QLQ-H&N35. Данный опросник предназначен исключительно для людей, имеющих в анамнезе онкологические заболевания.

В отличие от опросника QLQ-H&N35, EQ-5D-3L – европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire), – не привязан к какой-либо конкретной патологии. Он был разработан в начале 1990-х гг. для всесторонней оценки качества жизни здоровых людей и пациентов медицинских учреждений различного профиля. Данный опросник прост, информативен и удобен для обработки.

В нашем исследовании все 60 (100%) пациентов основной и контрольной групп прошли анкетирование по вышеуказанным опросникам до пункционной криодеструкции и хирургического лечения и 2 недели после процедуры пункционной криодеструкции и стандартного хирургического лечения. Каждый ответ на вопрос оценивался баллами от 1 до 4.

Данные опросников контрольной группы были проанализированы из архивных историй болезни. Стандартным подходом в лечении пациентов с опухолями головы и шеи в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России является заполнение опросников качества жизни QLQ-H&N35 и EQ-5D-3L.

Показатели анкетирования до и после пункционной криодеструкции суммировались по каждой шкале до и после стандартного хирургического лечения. Оценивалась разница баллов по каждой шкале.

Основная группа пациентов состояла из 30 больных местно-распространённым раком полости рта.

С целью оценки эффективности проводимого лечения изучали частоту послеоперационных осложнений и их характер; сроки и качество восстановления функций органов полости рта; сроки развития рецидивов заболевания (если таковой происходил).

У всех больных наблюдался отек мягких тканей полости рта, корня языка, ротоглотки и шейной области в течение 4-х суток после операции. Максимальный отек отмечался на вторые сутки после оперативного вмешательства.

Непосредственные результаты оперативного вмешательства у больных основной группы отражены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Ранние послеоперационные осложнения в основной группе

Характер осложнений	Количество осложнений	
	абс.	%
Кровотечение	2	3,7%
Болевой синдром	11	20,4%
Инфицирование зоны крионекроза	1	1,9%
Нарушение открывания полости рта	19	35,2%
Нарушение приема пищи	9	16,6%
Нарушение речи	12	22,2%
Всего:	54	100%

Открывание рта в раннем послеоперационном периоде было затруднено едва ли не у половины больных: это как раз и было вызвано послеоперационным отеком мягких тканей. По мере снижения отека улучшалось и открывание рта. В дальнейшем грубых нарушений данной функции уже не наблюдалось.

Что касается нарушений функции речи, то она также восстанавливалась по мере уменьшения отека мягких тканей. Чувствительность зоны криоабляции практически полностью восстанавливалась через 5 суток, что приводило к практически полному восстановлению речи. Кровотечение в раннем послеоперационном периоде было выявлено не в зоне криовоздействия, а в зоне лимфодиссекции, что явилось показанием к повторному вмешательству – остановке кровотечения, удалению сгустков крови. Летальных исходов мы не наблюдали.

Контрольную группу составили 30 пациентов с местно-распространенным раком органов полости рта, которым были выполнены расширенно-комбинированные операции по общепринятым стандартным методикам.

Для выполнения основного этапа радикальной операции были использованы методы, которые указаны в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Объем оперативного вмешательства у пациентов контрольной группы

Объем оперативного вмешательства	Количество выполненных операций	
	абс.	%
Гемиглоссэктомия	10	33,3
Гемиглоссэктомия с резекцией мышц дна полости рта	5	16,7
Удаление опухоли дна полости рта с реконструктивно-пластическим компонентом (замещение дефекта мягких тканей дна полости рта производилось либо кожно-мышечным лоскутом на кивательной мышце, либо торакодорзальным лоскутом)	5	16,7
Удаление опухоли дна полости рта с резекцией нижней челюсти с реконструктивно-пластическим компонентом	8	26,6
Удаление опухоли с резекцией щеки с одномоментной пластикой	2	6,7
Всего:	30	100%

Всем больным в период нахождения в стационаре после операции проводилась инфузионная, антибактериальная и симптоматическая терапия.

Основные ранние послеоперационные осложнения в контрольной группе, приводившие к увеличению сроков пребывания больных в стационаре, отражены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Ранние послеоперационные осложнения у пациентов контрольной группы

Характер осложнений	Количество осложнений	
	абс.	%
Кровотечение	3	3,75%
Отек мягких тканей ротоглотки	6	7,5%
Болевой синдром	5	6,25%

## Продолжение таблицы 4.3

Характер осложнений	Количество осложнений	
	абс.	%
Нарушение открывания полости рта	22	27,5%
Нарушение приема пищи	16	20%
Нарушение речи	21	26,25%
Некроз лоскута	1	1,25%
Подчелюстной свищ	3	3,75%
Некроз культи языка	1	1,25%
Нагноение послеоперационной раны	2	2,5%
Всего:	80	100%

25 пациентов из 30 принимали пищу в раннем послеоперационном периоде через назогастральный зонд. Нарушения функции открывания рта были чаще всего связаны с объемом оперативного вмешательства, равно как и нарушение функции речи. Из более серьезных осложнений можно отметить лишь кровотечение в раннем послеоперационном периоде (и то лишь у 3 пациентов). Летальных исходов мы не наблюдали.

Имели место некротические осложнения, прежде всего подчелюстной свищ, наблюдавшийся у 3 пациентов. Причиной этого явились местные гнойно-некротические инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде. Далее, у 1 пациента развился некроз шейного лоскута. Этому пациенту выполнялась этапная некрэктомия. После достижения очищения раны и появления активных грануляций было выполнено повторное вмешательство. Это привело к значительному удлинению сроков лечения и реабилитации.

У 1 пациента развился ишемический некроз культи языка. У этого же пациента значительно страдали функции речи и глотания. Питание осуществлялось только через назогастральный зонд.

Осложнения в позднем послеоперационном периоде, наблюдавшиеся у больных основной группы, представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Поздние послеоперационные осложнения в основной группе

Вид осложнения	Количество осложнений	
	абс.	%
Длительно сохраняющийся отек лица и шеи	2	7,7%
Рубец в области криодеструкции	12	46%
Периостит	1	3,8%
Нарушение приема пищи	5	19,3%
Нарушение речи	6	23,2%
Всего:	26	100%

Отек лица и мягких тканей шеи на стороне поражения сохранялся у пациентов в течение 3-4 недель. Отек после пункционной криодеструкции является закономерным процессом, но длительно сохраняющийся отек (более 4 недель) расценивался как позднее послеоперационное осложнение.

Периостит у единственного пациента объяснялся инфицированием зоны вмешательства собственной микрофлорой полости рта и анатомической близостью опухоли к нижней челюсти. Назначение антибиотиков позволило устранить данное осложнение консервативно.

Пациентам контрольной группы была произведена оценка позднего послеоперационного периода (через 1-1,5 месяца после операции), которая позволила выявить ряд осложнений (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Поздние послеоперационные осложнения в контрольной группе

Вид осложнения	Количество осложнений	
	абс.	%
Длительно сохраняющийся отек лица и шеи	3	6,4%
Аспирационная пневмония	1	2,1%
Периостит	10	21,3%
Нарушение приема пищи	14	29,8%
Нарушение речи	19	40,4%
Всего:	47	100%

Нарушение речи у половины пациентов контрольной группы объяснялось большим объемом удаленных тканей. Поражения альвеолярного отростка нижней челюсти в виде периостита и остеомиелита, выявленное у 10 пациентов, были купированы консервативно – в частности, один из пациентов с периоститом длительное время получал антибактериальную и симптоматическую терапию.

Аспирационная пневмония была выявлена у одного пациента. Причиной этого стала дисфункция мышц дна полости рта и надгортанника.

Всем 30 пациентам основной группы была проведена оценка самостоятельного питания, глотания и артикуляционной функций органов полости рта на 10-е сутки после операции, что представлено в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Функции органов полости рта у пациентов основной группы

Степень сохранности функции		Число пациентов	
		абс.	отн.
Самостоятельное питание. Необходимость постановки назогастрального зонда	нет зонда	20	66,5%
	есть зонд	10	33,5%
Функция глотания	нет нарушений	23	76,5%
	есть нарушения	7	23,5%
Артикуляция	есть нарушения	17	56,5%
	нет нарушения	13	43,5%

Отметим, что на 10-е сутки после операции 20 пациентов основной группы уже могли не только самостоятельно, без помощи назогастрального зонда, принимать пищу, но и питаться полноценным рационом. Оставшаяся треть больных по-прежнему принимала пищу через назогастральный зонд.

7 пациентов не могли проглотить пищу, не поперхнувшись, в то время как у остальных функция глотания была не нарушена. При сравнении четкости произношения звуков ухудшение артикуляции отмечалось у 13-ти больных, но у 17-ти пациентов артикуляция не изменилась.

Всем пациентам контрольной группы на 10-е сутки после операции была проведена оценка пищеварительной и артикуляционной функции полости рта. Результаты наблюдений представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Функции органов полости рта у пациентов контрольной группы

Степень сохранности функции		Число пациентов	
		абс.	отн.
Самостоятельное питание. Необходимость постановки назогастрального зонда	нет зонда	3	10%
	есть зонд	27	90%
Функция глотания	нет нарушений	11	36,7%
	есть нарушения	19	63,3%
Артикуляция	нет нарушений	6	20%
	есть нарушения	24	80%

Ниже приведены результаты анкетирования пациентов основной группы по опроснику EORTC- QLQ-H&N35 до хирургического лечения и через 2 недели после процедуры пункционной криодеструкции (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Оценка качества жизни у больных основной группы по опроснику EORTC- QLQ-H&N35

Шкала	Оценка, баллы		Разница баллов
	до лечения (медиана)	после лечения (через 2 недели) (медиана)	
1. Боль в области головы и шеи	58 (50-70)	40 (35-40)	<b>-18 (p&lt;0,05)</b>
2. Нарушение функции глотания (жидкая пища)	42 (20-45)	38 (33-36)	<b>-4 (p&lt;0,05)</b>
3. Нарушение функции глотания (измельченная пища)	49 (26-60)	40 (35-45)	<b>-9 (p&lt;0,05)</b>
4. Нарушение функции глотания (твердая пища)	81 (70-88)	62 (52-74)	<b>-19 (p&lt;0,05)</b>

Продолжение таблицы 4.8

Шкала	Оценка, баллы		Разница баллов
	до лечения (медиана)	после лечения (через 2 недели) (медиана)	
5. Изменение чувства обоняния	59 (47-62)	66 (51-74)	+7 (p<0,05)
6. Нарушение сексуальной функции	93 (77-97)	95 (89-96)	+2 (p<0,05)
7. Затруднение при открывании рта	63 (51-72)	55 (40-69)	<b>-8 (p&lt;0,05)</b>
8. Ксеростомия	48 (45-59)	57 (45-60)	+9 (p<0,05)
9. Вязкая слюна	53 (45-60)	61 (53-66)	+8 (p<0,05)
10. Кашель	40 (35-45)	42 (20-45)	+2 (p<0,05)
11. Ощущение себя больным	96 (67-96)	54 (45-60)	<b>-42 (p&lt;0,05)</b>
12. Затруднение при публичном приеме пищи	74 (53-74)	81 (47-90)	+7 (p<0,05)
13. Речевые затруднения	60 (53-66)	87 (47-90)	+27 (p<0,05)
14. Затруднение при социальных контактах	84 (47-90)	87 (47-89)	+3 (p<0,05)
Примечание – Отмечались статистически значимые различия в опросниках в основной группе (Мак-Немар).			

При оценке КЖ по опроснику EORTC QLQ-H&N35 выявлены разнонаправленные изменения параметров. Для удобства восприятия в таблице полужирным шрифтом выделены показатели, демонстрирующие положительную динамику. Наиболее важным фактором, свидетельствовавшим об улучшении КЖ, стало снижение уровня боли в области головы и шеи. Поэтому особенно обращает на себя внимание показатель интенсивности болевого синдрома (**-21 балл**). Отметим также, что для большинства больных упростился прием жидкой, измельченной и даже твердой пищи. Ухудшилось восприятие запаха (+7 баллов), увеличилась вязкость слюны (+8 баллов) и выраженность ксеростомии (+9 баллов).

Указанный опросник – не единственный из тех, которые в настоящее время используются у пациентов со злокачественными новообразованиями при оценке качества жизни. Выше упоминался также опросник EQ-5D-5L. Все пациенты

основной и контрольной группы прошли анкетирование по опроснику EQ-5D-5L. Ощущение себя полностью здоровым в этом опроснике оценивалось 100 баллами, а ощущение себя полностью больным – 0. Среднее количество баллов до лечения у пациентов основной группы составило 42 балла, а после пункционной криодеструкции через 2 недели количество баллов – 69. В этом мы видим показатель успешности выбранной нами тактики.

Все пациенты контрольной группы прошли анкетирование по опросникам и EORTC QLQ-N&N35 до хирургического лечения и через 2 недели после хирургического лечения, были проанализированы архивные истории болезни. Стандартным подходом в лечении пациентов с опухолями головы и шеи в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России является заполнение опросников качества жизни QLQ-N&N35 и EQ-5D-3L.

Оценка качества жизни больных контрольной группы по данному опроснику представлена в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Оценка качества жизни у пациентов контрольной группы

Шкала	Оценка, баллы		Разница баллов
	до лечения (медиана)	через 2 недели после лечения (медиана)	
1. Боль в области головы и шеи	70 (61-79)	53 (42-56)	<b>-17 (p&lt;0,05)</b>
2. Нарушение функции глотания (жидкая пища)	51 (42-62)	70 (59-73)	+19 (p<0,05)
3. Нарушение функции глотания (измельченная пища)	34 (29-36)	42 (38-46)	+8 (p<0,05)
4. Нарушение функции глотания (твердая пища)	62 (57-69)	71 (66-77)	+9 (p<0,05)
5. Изменение чувства обоняния	30 (29-34)	34 (31-36)	+4 (p<0,05)
6. Нарушение сексуальной функции	88 (81-92)	98 (91-99)	+10 (p<0,05)
7. Затруднение при открывании рта	34 (29-37)	87 (80-91)	+52 (p<0,05)

Продолжение таблицы 4.9

Шкала	Оценка, баллы		Разница баллов
	до лечения (медиана)	через 2 недели после лечения (медиана)	
8. Ксеростомия	42 (38-47)	47 (33-60)	+5 (p<0,05)
9. Вязкая слюна	39 (31-51)	59 (55-71)	+20 (p<0,05)
10. Кашель	37 (33-50)	46 (42-51)	+9 (p<0,05)
11. Ощущение себя больным	68 (57-71)	81 (76-81)	+13 (p<0,05)
12. Затруднение при публичном приеме пищи	67 (62-70)	97 (92-98)	+20 (p<0,05)
13. Речевые затруднения	43 (39-57)	89 (81-92)	+46 (p<0,05)
14. Затруднение при социальных контактах	77 (59-82)	92 (81-95)	+15 (p<0,05)
Примечание – Отмечались статистически значимые различия в опросниках в контрольной группе (Мак-Немар).			

При оценке КЖ по опроснику EORTC QLQ-H&N35, как и при работе с данной анкетой в основной группе, были выявлены разнонаправленные изменения параметров в аспекте сравнения до и после хирургического вмешательства. У 30 пациентов, которым было выполнено оперативное лечение, снизились показатели интенсивности болевого синдрома, о чем свидетельствует разница показателей баллов (-17 баллов). Это – единственный показатель с положительной динамикой. Ухудшилось восприятие запаха (+4 баллов), увеличилась вязкость слюны (+20 баллов) и выраженность ксеростомии (+5 баллов), а прием жидкой, измельченной, твердой пищи усложнился. Пациенты контрольной группы сильнее ощущали себя больными (+13 баллов), испытывали большие трудности при публичном приеме пищи (+20 баллов), испытывали речевые затруднения (+46 баллов).

Анкетирование больных контрольной группы по опроснику EQ-5D-3L показало следующее: среднее количество баллов до лечения у пациентов составило 49 баллов, а после стандартного хирургического лечения через 2 недели увеличилось до 58. Этот результат хуже, нежели у больных основной группы, опрошенных по методике EQ-5D-3L.

Суммируя все показатели, мы можем констатировать: качество жизни у пациентов контрольной группы было хуже чем качество жизни у пациентов основной группы после проведенного лечения. Таким образом, разработанный способ оперативного вмешательства при местно-распространенном раке полости рта с использованием методики пункционной криодеструкции привел к улучшению результатов хирургического лечения этой категории больных.

При этом наблюдалось низкое число послеоперационных осложнений, сохранение жизненно важных функций органа: глотания, питания и речи в большинстве случаев. Это привело к ранней и более полной реабилитации больных и в конечном итоге, улучшению качества их жизни.

#### **4.2 Сравнительная оценка результатов лечения больных основной и контрольной групп**

Нами проанализированы в сравнительном аспекте ранние и поздние послеоперационные осложнения, а также общая сохранность функций органа полости рта в сформированных группах больных.

В таблице 4.10 и на рисунке 4.1 представлена оценка непосредственных результатов лечения контрольной и основной групп.

Таблица 4.10 – Ранние послеоперационные осложнения в основной и контрольной группе

Группы	Общее количество осложнений	
	абс.	%
Основная группа (n=30)	54	40,3%
Контрольная группа (n=30)	80	59,7%
Всего:	134	100%
Примечание – <b>p=0,03</b> ; статистическая значимость различий, p рассчитана методом с помощью двустороннего точного критерия Фишера (Fisher exact p, two-tailed).		

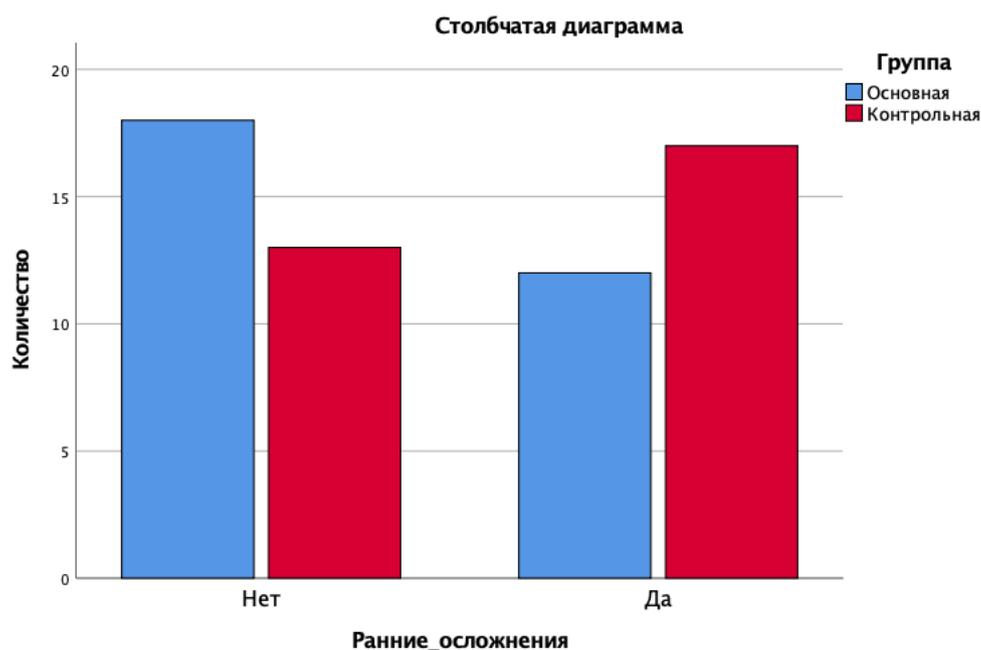


Рисунок 4.1 – Частота ранних послеоперационных осложнений  
в основной и контрольной группе

В таблице 4.11 и на рисунке 4.2 приведены результаты анализа осложнений позднего послеоперационного периода у больных контрольной и основной групп.

Таблица 4.11 – Поздние послеоперационные осложнения в основной и контрольной группе

Группы	Общее количество осложнений	
	абс.	%
Основная группа (n=30)	26	35,6%
Контрольная группа (n=30)	47	64,4%
Всего:	73	100%

Примечание – отмечается достоверные различия между группами (**p=0,038**); p рассчитана методом с помощью двойного точного критерия Фишера (Fisher exact p, two-tailed).

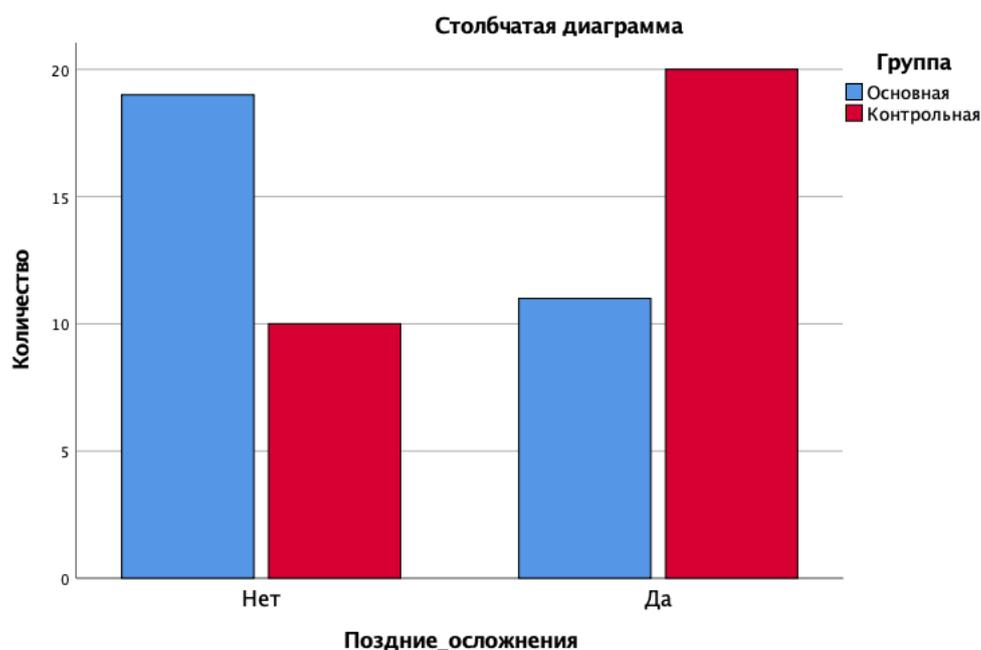


Рисунок 4.2 – Частота поздних послеоперационных осложнений

Можно сделать вывод, что у пациентов основной группы количество поздних послеоперационных осложнений развилось на 28,8% меньше, чем у пациентов контрольной группы.

Показателем восстановления функции глотания принято считать сроки удаления назогастрального зонда и перевода больного на питание естественным путем. В таблице 4.12 и на рисунке 4.3 показаны качество и сроки восстановления этой функции.

Таблица 4.12 – Сроки компенсации функции глотания в основной и контрольной группе

Сроки компенсации функции глотания (в сутках после операции)	Восстановление функции глотания			
	основная группа (n=30)		контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
1-7	17	56,6%	6	20%
8-14	9	30%	7	23,3%
15-21	2	6,6%	5	16,6%
Не восстановилась	2	6,7%	12	40%
Всего:	30	100%	30	100%

Примечание – статистическая значимость различий ( $p=0,03$ ),  $p$  рассчитана методом Хи-

квадрат Пирсона.

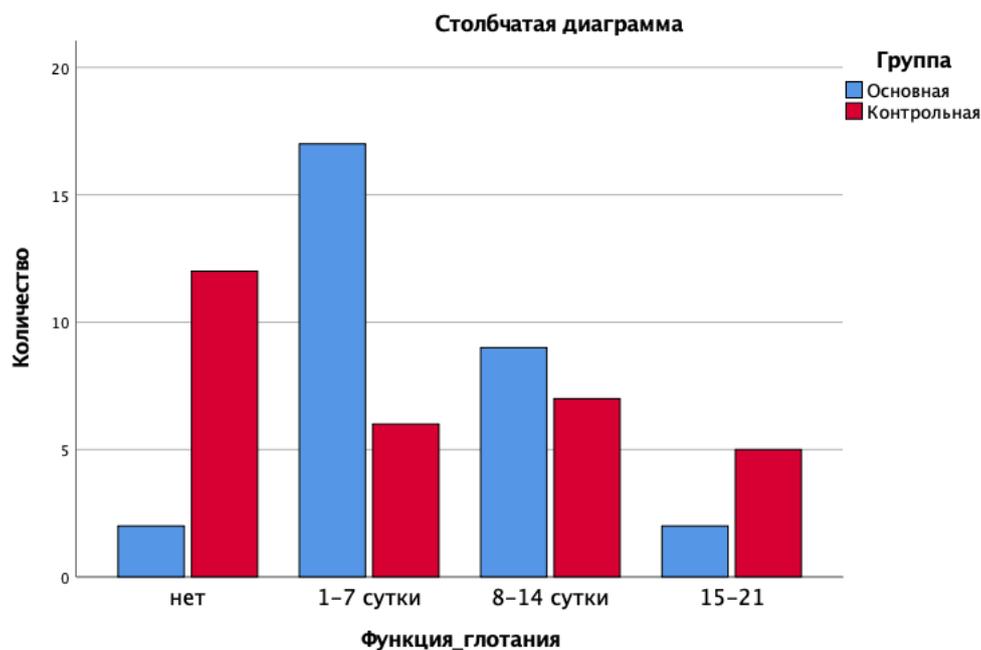


Рисунок 4.3 – Сроки компенсации функции глотания в основной и контрольной группе.

По истечении двух недель после операции 26 (86,6%) пациентов основной группы уже питались естественным путем. Через 3 недели количество таких пациентов составило 28 (93,2%). У двух пациентов функция глотания была восстановлена к концу второго месяца с момента оперативного вмешательства. Столь долгие сроки можно объяснить значительным объемом криоабляции и спецификой топографического расположения опухоли.

Отставание по срокам восстановления функции глотания в контрольной группе от пациентов основной группы было достаточно серьезным. Так, по истечении двух недель с момента операции 13 (43,3%) больных питались естественным путем, а к концу третьей недели 18 (59,9%) больных. У 12 (40%) пациентов так и не удалось добиться полной реабилитации и восстановления функции глотания: они продолжали прием пищи через назогастральный зонд или гастростому.

10 пациентам (33,3% от общего количества больных) основной группы была сформирована превентивная трахеостома. Спустя 5-7 суток после операции

9 (90,0%) пациентов были деканулированы, а к концу 14-х суток число таких пациентов достигло 10 (100,0%) (таблица 4.13, рисунок 4.4).

Таблица 4.13 – Сроки декануляции в основной и контрольной группе

Группы больных	Сроки декануляции (в сутках после операции)			
	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки
Основная группа (n=10)	0	5	4	1
	0	50%	40%	10%
Контрольная группа (n=14)	0	3	2	4
	0	21,4%	14,3%	28,6%

Примечание –  $p=0,232$ ; статистическая значимость различий,  $p$  рассчитана методом Хи-квадрат Пирсона.

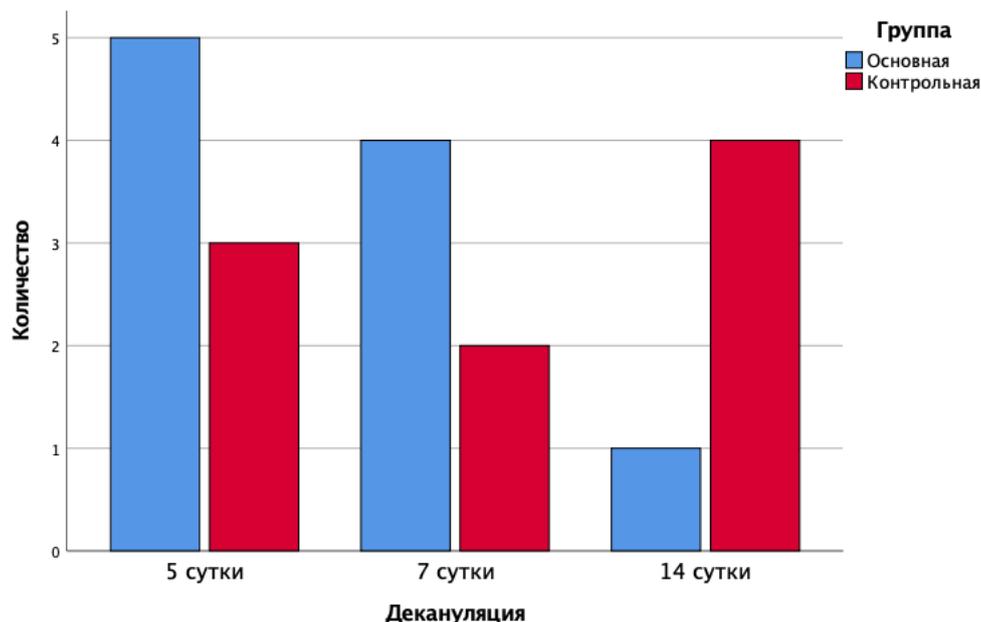


Рисунок 4.4 – Сроки декануляции в основной и контрольной группе

Отставание по срокам декануляции в контрольной группе от пациентов основной группы было достаточно значительным. В контрольной группе было выполнено 14 превентивных трахеостомий. К концу первой недели самостоятельное дыхание наблюдалось у 5 пациентов (35,7%). По истечении

двух недель с момента операции 9 больных (64,3%) дышали самостоятельно без трахеостомы. А остальные пациенты (n=5) оставались с трахеостомой до 4-х недель, что значительно снижало сроки восстановления речевой функции и качество их жизни.

Показатели опросников качества жизни EORTC QLQ-H&N35 до пункционной криодеструкции и до хирургического лечения представлены в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Качество жизни до начала лечения (основная и контрольная группа). Опросник качества жизни EORTC QLQ-H&N35

Шкала	Оценка, баллы		Статистическая значимость различий (p)
	основная группа (медиана)	контрольная группа (медиана)	
1. Боль в области головы и шеи	58 (50-70)	70 (61-79)	<b>p=0,01</b>
2. Нарушение функции глотания (жидкая пища)	42 (20-45)	51 (42-62)	<b>p=0,0001</b>
3. Нарушение функции глотания (измельченная пища)	49 (26-60)	34 (29-36)	<b>p=0,0001</b>
4. Нарушение функции глотания (твердая пища)	81 (70-88)	62 (57-69)	<b>p=0,0001</b>
5. Изменение чувства обоняния	59 (47-62)	30 (29-34)	<b>p=0,0001</b>
6. Нарушение сексуальной функции	93 (77-97)	88 (81-92)	<b>p=0,0001</b>
7. Затруднение при открывании рта	63 (51-72)	34 (29-37)	<b>p=0,0001</b>
8. Ксеростомия	48 (45-59)	42 (38-47)	<b>p=0,0001</b>
9. Вязкая слюна	53 (45-60)	39 (31-51)	<b>p=0,001</b>
10. Кашель	40 (35-45)	37 (33-50)	<b>p=0,01</b>
11. Ощущение себя больным	96 (67-96)	68 (57-71)	<b>p=0,0001</b>
12. Затруднение при публичном приеме пищи	74 (53-74)	67 (62-70)	p=0,922
13. Речевые затруднения	60 (53-66)	43 (39-57)	<b>p=0,0001</b>
14. Затруднение при социальных	84 (47-90)	77 (59-82)	p=1,0

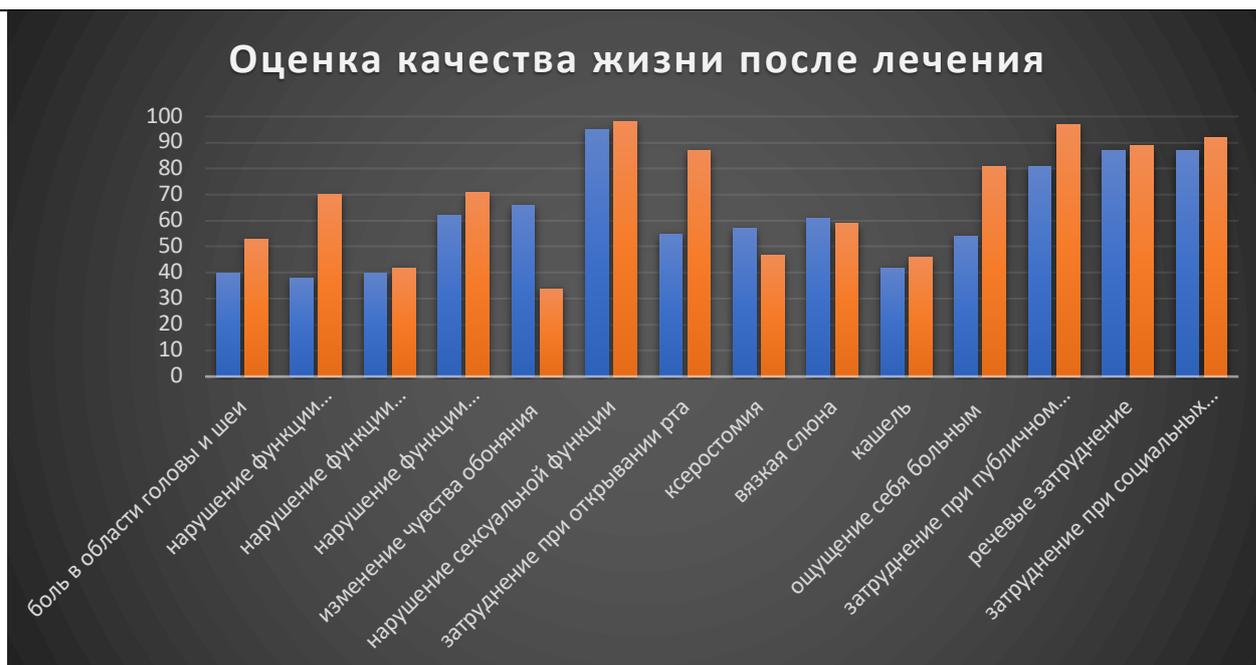
контактах			
Примечание – статистический анализ производился при помощи U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок.			

Показатели опросников качества жизни EORTC QLQ-H&N35 после пункционной криодеструкции и после хирургического лечения представлены в таблице 4.15 и на рисунке 4.5.

Таблица 4.15 – Качество жизни после лечения (основная и контрольная группа).  
Опросник EORTC QLQ-H&N35

Шкала	Оценка, баллы		Статистическая значимость различий (p)
	основная группа (медиана)	контрольная группа (медиана)	
1. Боль в области головы и шеи	40 (35-40)	53 (42-56)	<b>p=0,0001</b>
2. Нарушение функции глотания (жидкая пища)	38 (33-36)	70 (59-73)	<b>p=0,0001</b>
3. Нарушение функции глотания (измельченная пища)	40 (35-45)	42 (38-46)	p=0,166
4. Нарушение функции глотания (твердая пища)	62 (52-74)	71 (66-77)	<b>p=0,004</b>
5. Изменение чувства обоняния	66 (51-74)	34 (31-36)	<b>p=0,0001</b>
6. Нарушение сексуальной функции	95 (89-96)	98 (91-99)	<b>p=0,003</b>
7. Затруднение при открывании рта	55 (40-69)	87 (80-91)	<b>p=0,0001</b>
8. Ксеростомия	57 (45-60)	47 (33-60)	<b>p=0,0001</b>
9. Вязкая слюна	61 (53-66)	59 (55-71)	p=0,258
10. Кашель	42 (20-45)	46 (42-51)	<b>p=0,0001</b>
11. Ощущение себя больным	54 (45-60)	81 (76-81)	<b>p=0,0001</b>
12. Затруднение при публичном приеме пищи	81 (47-90)	97 (92-98)	<b>p=0,0001</b>
13. Речевые затруднения	87 (47-90)	89 (81-92)	<b>p=0,013</b>
14. Затруднение при социальных контактах	87 (47-89)	92 (81-95)	p=1,0
Примечание – статистический анализ производился при помощи U-критерия Манна-Уитни для			

независимых выборок.



Синий цвет – основная группа; оранжевый цвет – контрольная группа.

Рисунок 4.5 – Качество жизни после лечения (основная и контрольная группа).

Опросник EORTC QLQ-H&N35.

### 4.3 Оценка общей выживаемости больных после хирургического лечения

Прогрессирование рака полости рта после криодеструкции возникло у 6 пациентов (20%). При изначальном стадировании первичной опухоли как T1N1M0 – у 1 пациента (3,3%), T2N2M0 – 3 (10%), T2N0M0 – 2 (6,6%). В случае T1N1M0, у 1 пациента прогрессирование заболевания было выявлено в регионарных в л/у шеи. В случае T2N2M0, у 2 пациента было выявлено прогрессирование заболевания в регионарные л/у шеи, а у 1-го пациента был местный рецидив в области ретромолярной зоны нижней челюсти. При опухоли T2N0M0 в двух случаях было прогрессирование в л/у шеи, местного рецидива не наблюдалось. Средний безрецидивный период в основной группе за 12-месячный период составил  $10,467 \pm 0,561$  месяцев.

В контрольной группе прогрессирование заболевания было отмечено у 5 пациентов (16,6%) после лечения опухолей, соответствующих классификации T1N0M0 – 1 (3,3%); T2N1M0 – 2 (6,6%); T3N0M0 – 2(6,6%). В случае T1N0M0, у 1 пациента был выявлен местный рецидив в области переднего отдела дна полости рта. В случае T2N1M0, у 1 пациента было выявлено регионарное метастазирование в л/у шеи, а у 1-го пациента был местный рецидив в области боковой поверхности языка. При опухоли T3N0M0 в 2-х случаях по результатам послеоперационного гистологического исследования получен положительный край резекции, прогрессирование заболевания заключалось в местном рецидиве, у 1-го пациента рецидив после стандартного хирургического лечения был в области боковой поверхность языка, у 1 пациента – слизистая ретромолярной области. У 1-го пациента с распространенностью первичной опухоли T3N0M0, опухоль располагалась в области ретромолярного треугольника, размеры опухоли были более 4 см и инвазией в жевательную мышцу и в нижнюю челюсть. У другого пациента (T3N0M0) продолженный рост отмечен после удаления опухоли боковой поверхности языка. Средний безрецидивный период в контрольной группе составил  $11,007 \pm 0,408$  месяцев.

При анализе прогрессирования заболевания выявлено, что все случаи произошли в первый год после лечения как в основной, так и в контрольной группе и у 5 пациентов это были местные рецидивы. В основной группе выявлен 1 местный рецидив в области ретромолярной зоны нижней челюсти (T2N2M0), в контрольной группе – 4 местных рецидива. При анализе случаев прогрессирования – поражение регионарных лимфатических узлов – в основной группе выявлено 5 таких случаев, в контрольной группе – 1.

Стоит отметить, что в основной группе чаще прогрессирование заболевания заключалось в метастатическом поражении л/у шеи (5 случаев прогрессирования из 6), это обусловлено тем, что в основную группу вошло большое количество пациентов изначально с метастатическим характером опухоли (T1-2N1M0 – 13 пациентов (43,3%); T1-2N2M0 – 6 пациентов (20%). Местный рецидив в основной группе был у одного пациента, с большим распространением первичной

опухоли в области альвеолярного отростка нижней челюсти, мы связываем это с трудностью доступа к первичной опухоли и прорастание опухоли до надкостницы нижней челюсти (таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Прогрессирование заболевания после комплексного лечения в основной и контрольной группе

№	Прогрессирование	Основная группа 30 пациентов		Контрольная группа 30 пациентов	
		n	%	n	%
1	Местный рецидив	1	16,6%	4	80%
2	Регионарные л/у	5	83,4%	1	20%
3	Всего	6	100%	5	100%

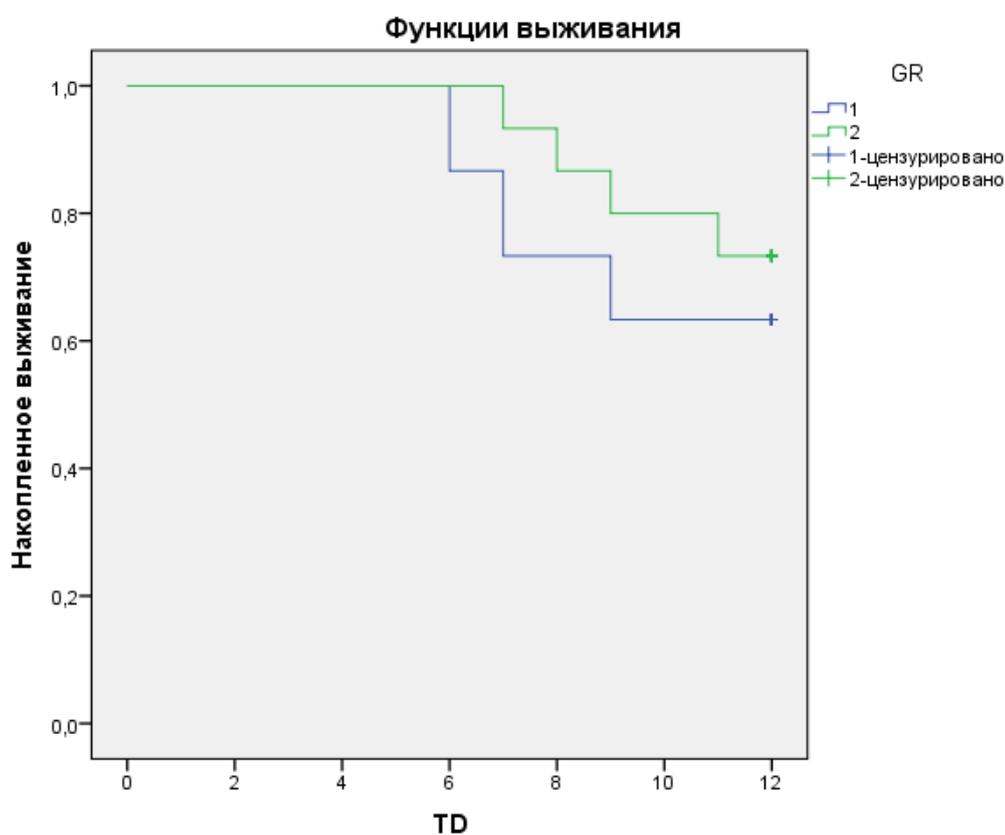
При оценки прогрессирования заболевания в основной группе, эндофитный тип роста был выявлен в 1 случае (16,6%), экзофитный – у 3 (50%), смешанный – у 2 (33,4%). В контрольной группе эндофитный тип роста был выявлен в 2 случаях (40%), экзофитный – у 2 (40%), смешанный – у 1 (20%).

Низкодифференцированный плоскоклеточный рак в основной группе был у 2 пациентов с прогрессированием заболевания (33,4%), умереннодифференцированный рак – 3 случая (50%) и высокодифференцированный плоскоклеточный рак – 1 случай (16,6%). В контрольной группе низкодифференцированный плоскоклеточный рак был у 3 пациентов с прогрессированием заболевания (60%) и высокодифференцированный плоскоклеточный рак у 2-х пациентов (40%).

Общая выживаемость больных вычислялась по методу E. Kaplan & P. Meier (The Product Limit – PR Estimate; Продукт оценки выживаемости в заданных пределах времени). Результаты представлены в таблице 4.17 и на соответствующем рисунке 4.6.

Таблица 4.17 – Общая выживаемость пациентов местно-распространенным раком полости рта за 12-месячный период

Группы	Всего	Количество смертей	Выжившие	
			n	проценты
1 (основная группа)	30	11	19	63,3%
2 (контрольная группа)	30	8	22	73,3%
Все	60	19	41	68,3%



Синий цвет – основная группа; зеленый цвет – контрольная группа.

Рисунок 4.6 – Общая выживаемость пациентов местно-распространенным раком передних отделов дна полости рта и языка в основной и контрольной группе

Таблица 4.18 – Таблица дожития (общая выживаемость)

	Общая	Основная группа	Контрольная группа

Месяц	Накопленная доля выживших		
0	100%	100%	100%
1	100%	100%	100%
2	100%	100%	100%
3	100%	100%	100%
4	100%	100%	100%
5	100%	100%	100%
6	93%	87%	100%
7	83%	73%	93%
8	80%	73%	87%
9	72%	63%	80%
10	72%	63%	80%
11	68%	63%	73%
12	68%	63%	73%

Основная группа:

среднее время до смерти:  $10,233 \pm 0,444$  (95% доверительный интервал: 9,363 – 11,103)

Контрольная группа:

среднее время до смерти:  $11,133 \pm 0,297$  (95% доверительный интервал: 10,551 – 11,716).

Log-Rank (Mantel Cox):  $p=0,304 > 0.05$

Статистически значимых различий в общей выживаемости нет.

NB: Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (смерть) достигнуто в менее чем 50% наблюдений.

Среднее время до смерти в основной группе за 12-месячный период составило  $10,233 \pm 0,444$  месяцев, а в контрольной группе  $11,133 \pm 0,297$  месяцев. Смертей за этот период в основной группе встречалось в 36,6% (11 смертей) случаев, а в контрольной группе в 26,6% (8 смертей) случаев.

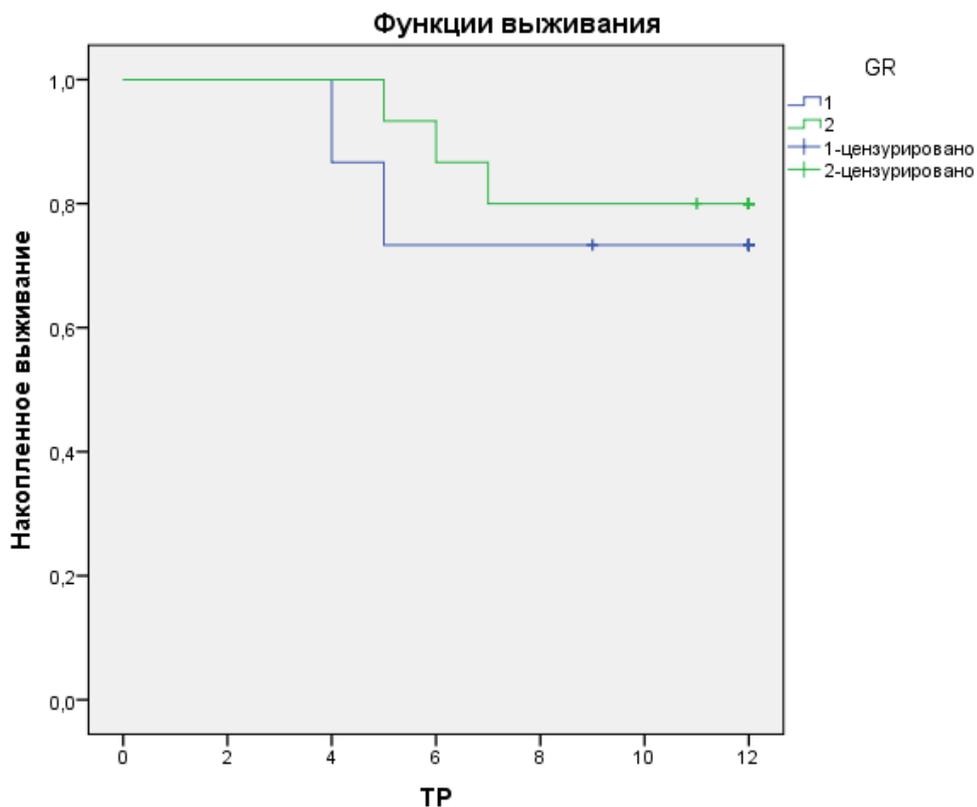
Анализ общей однолетней выживаемости после пункционной криодеструкции в сочетании с химиолучевой терапией показал, что данный способ лечения больных местно-распространенным раком полости рта уменьшает показатели общей выживаемости по сравнению со стандартными способами хирургического лечения в сочетании с химиолучевой терапией, однако указанные различия не являются статистически достоверными (Log-Rank test  $p=0,304$ ).

#### **4.4 Однолетняя безрецидивная выживаемость больных местно-распространенным раком полости рта**

Средний безрецидивный период в основной группе за двенадцатимесячный период составил  $10,467 \pm 0,561$  месяцев, а в контрольной группе  $11,007 \pm 0,408$  месяцев. Прогрессирование заболевания за этот период в основной группе встречалось в 20% случаев (6 случаев прогрессирования), а в контрольной группе в 16,6% (5 случаев прогрессирования) (таблица 4.18, рисунок 4.7).

Таблица 4.19 – Однолетняя безрецидивная выживаемость больных местно-распространенным раком полости рта

GR	Всего	Прогрессирование заболевания	Без прогрессии	
			n	Проценты
1 (основная группа)	30	6	24	80%
2 (контрольная группа)	30	5	25	83,3%
Все	60	11	49	81,7%



Синий цвет – основная группа; зеленый цвет – контрольная группа.

Рисунок 4.7 – Однолетняя безрецидивная выживаемость больных местно-распространенным раком полости рта (Log-Rank test  $p < 0,05$ )

Таблица 4.20 – Таблица дожития (безрецидивная выживаемость)

	Общая	Основная группа	Контрольная группа
Месяц	Накопленная доля выживших		
0	100%	100%	100%
1	100%	100%	100%
2	100%	100%	100%
3	100%	100%	100%
4	93%	87%	100%
5	88%	80%	97%

6	85%	80%	90%
7	81%	80%	83%
8	81%	80%	83%
9	81%	80%	83%
10	81%	80%	83%
11	81%	80%	83%
12	81%	80%	83%

Основная группа:

средний безрецидивный период:  $10,467 \pm 0,561$  (95% доверительный интервал: 9,367 – 11,567)

Контрольная группа:

средний безрецидивный период:  $11,007 \pm 0,408$  (95% доверительный интервал: 10,208 – 11,806).

Log-Rank (Mantel Cox):  $p=0,618 > 0.05$

Статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости нет.

NB: Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (прогрессирование) достигнуто в менее чем 50% наблюдений.

В связи с небольшим количеством событий среди наблюдаемых объектов исследования, построение регрессионной модели не представляется возможной, следовательно оценка фактов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость может быть представлена только методами описательной статистики.

Безрецидивная выживаемость после пункционной криодеструкции в сочетании с химиолучевой терапией статистически значимо не отличалось по сравнению со стандартными способами хирургического лечения в сочетании с химиолучевой терапией (Log-Rank test  $p=0,618$ ).

#### 4.5 Факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость в основной и контрольной группе

##### Прогностические факторы общей выживаемости

При оценке комплексного влияния факторов на показатель общей выживаемости у пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта с помощью метода регрессии Кокса была получена достоверная модель пропорциональных рисков ( $p=0,0001$ ).

Таблица 4.21 – Факторы, влияющие на общую выживаемость в основной группе

Фактор	HR, 95% ДИ	P
<b>Стадия (TNM)</b>		
cT4N0M0	8,25 [0,713 – 95,48]	0,091
<b>Локализация</b>		
Боковая поверхность языка	0,117 [0,025 – 0,553]	<b>0,007</b>
Ретромолярная область	1,484 [0,318 – 6,92]	<b>0,039</b>
<b>Степень дифференцировки</b>		
Умереннодифференцированный	0,340 [0,110 – 1,057]	0,062
Высокодифференцированный	0,230 [0,029 – 0,875]	0,072

В таб. 4.21 представлены результаты анализа потенциальных предикторов риска смерти пациентов со злокачественной опухолью слизистой оболочки полости рта. Локализация первичной опухоли в ретромолярной области было статистически значимо ассоциировано с более низкой общей выживаемостью

(HR=1,484 [0,318 – 6,92], p=0,039). Локализация первичной опухоли на боковой поверхности языка было статистически значимо ассоциировано с более высокой общей выживаемостью (HR=0,117 [0,025 – 0,553], p=0,007). Распространенность опухолевого процесса, соответствующего стадии cT4N0M0 связано с повышенным риском смерти (HR=8,25), однако статистически значимого влияния получено не было (p=0,091).

### Прогностические факторы безрецидивной выживаемости

При оценке комплексного влияния факторов на показатель безрецидивной выживаемости у пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта с помощью метода регрессии Кокса была получена достоверная модель пропорциональных рисков (p=0,0001).

Таблица 4.22 – Факторы, влияющие на безрецидивную выживаемость в основной группе

Фактор	HR, 95% ДИ	P
<b>Стадия (TNM)</b>		
cT4N0M0	6,6 [0,583 – 26,9]	0,127
<b>Степень дифференцировки</b>		
Умереннодифференцированный	0,180 [0,033 – 0,985]	<b>0,048</b>
Высокодифференцированный	0,438 [0,230 – 0,981]	0,122

В таб. 4.22 представлены результаты анализа потенциальных предикторов риска прогрессирования у пациентов со злокачественной опухолью слизистой оболочки полости рта. Умеренная дифференцировка опухоли (HR=0,180 [0,033 – 0,985], p=0,048) связаны со снижением риска местного прогрессирования заболевания. Распространенность опухолевого процесса, соответствующего

стадии cT4N0M0 связано с повышенным риском местного прогрессирования (HR=6,6), однако статистически значимого влияния получено не было ( $p=0,127$ ).

## 4.6 Обсуждение

Криохирургические методы начали использовать на рубеже прошлого столетия. В зависимости от характера опухоли и локализации пораженного участка применяют аппликационный, дистанционный методы криовоздействия или прибегают к криозондированию [9]. Опухоли полости рта, составляющие предмет настоящего исследования, лечат методом пункционной криодеструкции, т.е., высокотехнологичным вариантом криозондирования. Последние разработки в этой области принадлежат специалистам ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в частности, доктору медицинских наук, профессору Г.Г. Прохорову, доктору медицинских наук, профессору А.М. Беляеву. Нельзя не отметить и роль специалистов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России – прежде всего, Т.Д. Таболиновской, – в разработке инновационных технологий криохирургии опухолей головы и шеи [63]. Сфера применения криохирургических методик постоянно расширяется. В настоящее время врачи ищут новые методики лечения пациентов с опухолями полости рта, для обеспечения органосохранности и быстрой реабилитации [48, 52, 56, 63, 76].

К достоинствам метода пункционной криодеструкции следует отнести его малоинвазивность, органосохранность, легкость выполнения. Ряд крупных многоцентровых исследований, проведенных за рубежом, показывает, что криовоздействие позволяет в первую очередь обеспечить сохранность органов [79]. Учитывая важность органов полости рта не только для нормального физиологического функционирования организма, но и для психологического статуса больного, это качество методики криодеструкции представляется чрезвычайно важным. Применение криоабляции основывается на последних данных современной науки о физической и молекулярной основе изменений, происходящих в живых тканях под воздействием холода. Не остаются без

внимания и иммунологические последствия заморозки фрагментов тканей для организма в целом [83].

В основной группе пациентов частота местных рецидивов была меньше после проведенного лечения в сравнении с пациентами контрольной группы. В основной группе выявлен 1 местный рецидив в области ретромолярной зоны нижней челюсти (T2N2M0), в контрольной группе – 4 местных рецидива. При этом у пациентов, которым осуществлялась криоабляция с последующей химиолучевой терапией, метастазы в лимфоузлах шеи появляются чаще, в сравнении с контрольной группой. Местный рецидив в основной группе был у одного пациента, с большим распространением первичной опухоли в области ретромолярной зоны нижней челюсти, мы связываем это с трудностью доступа к первичной опухоли и прорастание опухоли до надкостницы нижней челюсти. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что метод криодеструктивного вмешательства обеспечивает надежный локальный контроль опухоли. Метод пункционной криодеструкции обязательно должен сопровождаться последующим комбинированным лечением, включающим в себя химиолучевую терапию [28, 43, 54, 79, 151].

Качество жизни пациентов с местно-распространенными опухолями полости рта зависит прежде всего от сохранности органа после проведенного лечения. Для повышения качества жизни в настоящее время существует ряд подходов. Прежде всего это выполнение реконструктивно-пластических операций, направленных на замещение пострезекционных дефектов с использованием свободных васкуляризированных лоскутов и микрохирургической техники. В тоже время выполнение микрохирургической реконструкции имеет технические сложности, сопровождается длительностью оперативного вмешательства и госпитализации. Также следует помнить о дополнительной травме донорского места (зона забора лоскута). При этом успех использования данной технологии зависит от тщательности отбора пациентов.

Вторым подходом, направленным на улучшение качества жизни является использованием органосохранных методов лечения, прежде всего химиолучевая

терапия, которая доказала свою эффективность по данным международных клинических исследований [70].

Стандартная методика лечения, включающая в себя обширную резекцию опухоли, адъювантную и неoadъювантную химиотерапию и лучевое воздействие на разных этапах лечения, доказала свою результативность в плане выживаемости и сроков безрецидивного периода [76, 101, 105]. В то же время операционные травмы, являющиеся неотъемлемой частью стандартного хирургического лечения, существенно осложняют период восстановления, даже при условии одномоментной пластики лоскутом тканей пациента [53]. Не так уж редки случаи, когда лоскут не приживается, или приживается плохо. Также частым осложнением является постоперационный некроз тканей [59]. Но главное – это резкое снижение качества жизни пациентов, которых лечили стандартными методами. Объективные данные, равно как и субъективные ощущения, выраженные больными при анкетировании по форме, предложенной Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) QLQ-H&N35, свидетельствуют о том, что возврат к полноценной жизни для больных, перенесших резекцию органов полости рта, как минимум сложен. И вовсе невозможен, если учесть относительно низкие показатели общей выживаемости у таких больных ввиду агрессивности ЗНО полости рта. Именно это обстоятельство и заставляет врачей искать новые методы лечения этих опухолей. И этим объясняется внимание мирового сообщества к криодеструктивным воздействиям на них [58]. Следует иметь в виду, что за рубежом в последние годы наметилась устойчивая тенденция: в процессе реабилитации внимание врачей акцентируется на психологическом состоянии пациентов, перенесших хирургические вмешательства. Это диктует необходимость разработки более детальных опросников, посвященных анализу качества жизни, нежели те, что сейчас приняты в качестве официальных [88, 148]. Суммируя все показатели анкетирования, которые мы получили в результате данного исследования, мы можем констатировать: качество жизни у пациентов контрольной группы было

хуже чем качество жизни у пациентов основной группы после проведенного лечения.

Таким образом, разработанный способ оперативного вмешательства при местно-распространенном раке полости рта с использованием методики пункционной криодеструкции привел к улучшению результатов качества жизни этой категории больных.

При этом наблюдалось низкое число послеоперационных осложнений, сохранение жизненно важных функций органа: глотания, питания и речи в большинстве случаев. Это привело к ранней и более полной реабилитации больных.

Различия показателей общей и безрецидивной выживаемости в группе стандартного хирургического лечения и в группе с использованием пункционной криодеструкции были статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ). Определенный и однозначный ответ в подобных случаях могут дать лишь результаты крупных многоцентровых исследований.

У больных, перенесших этот вариант вмешательства, быстрее восстанавливается функция глотания: они могут питаться без помощи зонда – вполне самостоятельно, причем глотают пищу, не поперхнувшись. У этой группы больных возможно полное восстановление речи. После пункционной криодеструкции восстанавливается слюноотделение (слюна реже была вязкой), отсутствие дискомфорта при открывании/закрывании рта, кашля и чувства стеснения при публичном приеме пищи. Самое главное – это скорейшее купирование болевого синдрома, что имеет большое значение для пациентов с опухолями полости рта.

Таким образом, человек, перенесший операцию по поводу злокачественного новообразования полости рта получает шанс вернуться к нормальной жизни, к привычным занятиям. В этом нам видится основное преимущество метода пункционной криодеструкции, да и результаты полученные в процессе оценки прогрессирования заболевания не должны упускаться из виду, ведь количество местных рецидивов заболевания после комбинированного лечения с

использованием пункционной криодеструкции и химиолучевой терапии оказалось меньше чем в группе контроля. Чаще прогрессирование заболевания в основной группе заключалось в метастатическом поражении лимфатических узлов шеи. Это обусловлено тем, что в группу пункционной криодеструкции вошло большое количество пациентов изначально с метастатическим характером опухоли (T1-2N1M0 – 13 пациентов (43,3%); T1-2N2M0 – 6 пациентов (20%).

На сегодняшний день остается важным вопрос оптимизации методики пункционной криодеструкции. Нам представляется, что важнейшим направлением данной оптимизации должно стать повышение управляемости криозондов [24, 76, 77].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Еще недавно опухоли полости рта можно было отнести к достаточно редким патологиям, но в настоящее время отмечается повсеместный рост заболеваемости раком слизистых оболочек полости рта и прилежащих областей. В общей структуре опухолей головы и шеи они уже занимают лидирующие позиции. При этом злокачественные новообразования полости рта отличаются агрессивностью и часто дают метастазы в прилегающих лимфоузлах, но в подавляющем большинстве случаев обнаруживают себя лишь тогда, когда уже поражена обширная область лица и шеи. Всего этого было бы достаточно для объяснения причин высокой смертности от рака органов полости рта, но есть и еще одно немаловажное обстоятельство: высокая травматичность операций в процессе лечения опухолей данной локализации.

К резекции в процессе лечения злокачественного новообразования полости рта приходится прибегать тем чаще, чем хуже поддается раннему обнаружению та или иная опухоль. К сожалению, в заболеваемости злокачественным новообразованием полости рта имеется тенденция к поздней обращаемости пациентов к врачу, заболевание часто протекает бессимптомно или постановка диагноза затрудняется сопутствующими заболеваниями. Соответственно, на III-IV стадиях болезни врачи просто вынуждены осуществлять оперативное вмешательство. Поскольку опухоль к этому времени обычно имеет распространенный характер, постольку редкое вмешательство обходится без осложнений, лечение которых может растянуться на весь период безрецидивной выживаемости. Исходя из этого, можно констатировать, что для большинства больных, обратившихся в специализированные клиники по поводу рака слизистых оболочек полости рта привычная жизнь на этом и заканчивается. Люди вполне трудоспособного возраста теряют способность к труду. За достаточно краткий срок жизни, отмеренный больным, перенесшим оперативное

вмешательство в ходе лечения ЗНО полости рта, они не успевают пройти социально-психологическую адаптацию. Как у самих пациентов, так и у всех их близких резко снижается качество жизни.

Поэтому врачи не прекращают поиски способов снижения травматизма операций. Без этого какое-либо улучшение самоощущения пациентов представляется абсолютно невозможным. Пусть для лечения распространенного рака требуется радикальная резекция. Но можно попытаться сделать ее более щадящей. На это и были направлены наши усилия в ходе выполнения данного исследования.

При лечении местно-распространенного рака полости рта использование комбинированного метода получило наибольшее признание. В большинстве случаев распространённость опухолевого процесса ограничивает выполнение органосохраняющих видов хирургического вмешательства на органах полости рта, и больным выполняется обширные, калечащие операции. Такого рода операции влекут за собой нарушение дыхания, речи и как следствие становится инвалидизация и коммуникативная изоляция большого числа лиц трудоспособного возраста, потому что невозможность речевого общения порождает комплекс сложных психоэмоциональных и нервно-психических отрицательных чувств, отягощающих состояние больного не меньше, чем наличие самой опухоли.

В настоящее время достижение высокого онкологического результата – это только один компонент лечения. Другой важной задачей являются реабилитация и социальная адаптация больных, нуждающихся в восстановлении утраченных функций. Приоритетным направлением современной онкологии становится разработка малоинвазивных методов лечения и внедрение новых методических подходов к органосохраняющим операциям, направленных на улучшение качества жизни больных. Качество жизни воспринимается человеком индивидуально и выражается в субъективной оценке собственных чувств, переживаний, независимо от объективных изменений состояния здоровья, которые оценивает врач.

Опираясь на опыт, накопленный в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, нам удалось разработать способ лечения злокачественных новообразований полости рта при помощи пункционной криодеструкции, позволяющий снизить травматизм операций по поводу опухолей полости рта. Наша методика предполагает использование медицинской криотерапевтической системы, позволяющей подводить к опухолевому очагу криозонды различного размера. В условиях затрудненных доступов к пораженным органам полости рта использование криозондов (к тому же достаточно простых в обращении) можно считать своего рода прорывом, т.к. при криоабляции обеспечивается сохранность функций оперируемых органов. Это является основным условием малоинвазивности операций что, в свою очередь, обеспечивает улучшение качества жизни пациентов.

Преимуществами разработанного способа пункционной криодеструкции в сочетании с последующей химиолучевой терапией является его простота по сравнению со стандартными 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.

Известно, что ни одна методика борьбы со злокачественными опухолями не обходится без осложнений. В рамках данного исследования был проведен сравнительный анализ осложнений в послеоперационном периоде у больных, прооперированных по стандартному протоколу и в соответствии с разработанным нами методом. Было отмечено, что больные основной группы наблюдения (т.е. перенесшие криоабляцию) восстанавливались быстрее и наблюдается меньшее количество послеоперационных осложнений. В целом, сравнительный анализ непосредственных результатов лечения в сформированных двух группах пациентов выявил положительный эффект использования нового способа хирургического лечения местно-распространенного рака полости рта.

Таким образом, разработанный способ криохирургического воздействия при местно-распространенном раке полости рта позволяет достичь лучших

результатов по сравнению со стандартными хирургическими вмешательствами, что подтверждается снижением частоты ранних и поздних хирургических осложнений, а также сохранением жизненно важных функций органа. Вышеизложенное обеспечивает раннюю реабилитацию больных.

Однако результативность лечения складывается в первую очередь из таких составляющих, как общая выживаемость, однолетняя безрецидивная выживаемость и лишь затем – качество жизни больных. Последний из перечисленных показателей у группы пациентов, перенесших криодеструкцию опухолей, резко выше, чем у тех, кого лечили по стандартной методике.

Необходимо повысить управляемость криозондов, найти способы контроля воздействия холодом, добиться того, чтобы результат криодеструкции по показателям общей выживаемости не уступал обычным хирургическим вмешательствам. С этой целью нужно продолжить исследования механизмов криовоздействия на ткани, поскольку в этой области остается очень много неясного, и совершенствовать технологическую базу криохирургии. Не стоит забывать и про криорезистентность опухолевой ткани, существование которой было показано в нашем исследовании (клинический пример 3). Для установления причин возникновения криоустойчивости необходима большая выборка пациентов с данной нозологией.

Больной должен быть информирован обо всех преимуществах и недостатках метода криоабляции и реконструктивно-пластической хирургии, принимать самостоятельное решение какую методику выбрать. К такому выводу нас подтолкнула комплексная оценка метода пункционной криодеструкции, показатели общей и безрецидивной выживаемости после комплексного лечения данной когорты пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Пункционная криодеструкция дает полную реабилитацию функции речи у 43,5% пациентов, глотания у 76,5% пациентов, тогда как в группе с применением стандартной хирургической методики восстановление функции речи отмечено у 20% пациентов, глотания у 36,7% пациентов ( $p < 0,05$ ).
2. Использование пункционной криодеструкции опухолей полости рта снижает частоту ранних и поздних послеоперационных осложнений по сравнению со стандартным хирургическим лечением: с 59,7% до 40,3% ( $p = 0,03$ ) и с 64,4% до 35,6% ( $p = 0,038$ ).
3. Общая одногодичная выживаемость и безрецидивная одногодичная выживаемость у пациентов которым была выполнена пункционная криодеструкция в сочетании с химиолучевой терапией по сравнению со стандартным хирургическим лечением с последующей химиолучевой терапией составила 63% против 73% ( $p = 0,304$ ) и 80% против 83,3% ( $p = 0,618$ ).
4. Прогностическими факторами, влияющие на показатель общей выживаемости у пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта которым была выполнена пункционная криодеструкция в сочетании с химиолучевой терапией, являются локализация первичной опухоли в ретромолярной области ( $HR = 1,484 [0,318 - 6,92]$ ,  $p = 0,039$ ) и боковой поверхности языка ( $HR = 0,117 [0,025 - 0,553]$ ,  $p = 0,007$ ).
5. Прогностическими факторами, влияющие на показатель безрецидивной выживаемости у пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта после пункционной криодеструкции с последующей химиолучевой терапией являются распространенность опухолевого процесса соответствующей стадии cT4N0M0 ( $HR = 6,6 [0,583 - 26,9]$ ,  $p = 0,127$ ) и умеренная дифференцировка опухоли слизистой оболочки полости рта ( $HR = 0,180 [0,0033 - 0,985]$ ,  $p = 0,048$ ).

6. При анализе качества жизни у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта после пункционной криодеструкции было выявлено улучшение качества жизни по опроснику EORTC - QLQ-H&N35 по сравнению со стандартным хирургическим лечением ( $p < 0,05$ ).
7. Применение пункционной криодеструкция в сочетании с последующей химиолучевой терапией у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком полости рта позволяет достичь лучшего локального контроля над заболеванием по сравнению со стандартным хирургическим лечением в сочетании с химиолучевой терапией (местный рецидив в группе пункционной криодеструкции был у 1 пациента (3,3%), в группе стандартного хирургического лечения у 4 пациентов (13,3%)).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения функциональных результатов лечения пациентов с плоскоклеточным раком полости рта стадии cT1-4No-2Mo, может быть предложена пункционная криодеструкция с последующей химиолучевой терапией в качестве метода выбора.
2. Для определения радикальности пункционной криодеструкции у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта стадии cT1-4N0-2M0 рекомендован интраоперационный ультразвуковой и температурный мониторинг в зоне воздействия.
3. У пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта при планировании выполнения пункционной криодеструкции опухоли с последующей дистанционной лучевой терапией в сочетании с химиотерапией рекомендовано учитывать локализацию, степень распространённости, тип роста и дифференцировку первичной опухоли. Предпочтение следует отдавать пациентам с локализацией первичной опухоли в области свободной части языка и высокой или умеренной степенью дифференцировки.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Криогенный метод лечения больных с местнораспространенными формами плоскоклеточного рака полости рта в совокупности с новыми диагностическими возможностями и применением современного криогенного оборудования показал эффективность в лечении пациентов с плоскоклеточным раком полости рта стадии cT1-4No-2Mo. Перспективой разработки данной темы может быть дальнейшее изучение пункционной криодеструкции в сочетании с химиолучевой терапией с радикальной и паллиативной целью у пациентов с распространенным опухолевым поражением с целью улучшения общего состояния, качества и продолжительности жизни, показателей общей и безрецидивной выживаемости, течения послеоперационного периода.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	– вирус папилломы человека
Гр	– Грей
ЗНО	– злокачественное новообразование
КЖ	– качество жизни
КТ	– компьютерная томография
ЛУ	– лимфатический узел
МКС	– медицинская криотерапевтическая система
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МТС	– метастаз
ОФЭКТ-КТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией
РОД	– разовая очаговая доза
СОД	– суммарная очаговая доза
УЗИ	– ультразвуковое исследование
EORTC	– European organization for research and treatment of cancer
HR	– Hazard Ratio

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Азизян, Р.И. Комбинированные реконструктивные операции при опухолях головы и шеи : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Азизян Р.И. – Москва, 1997. – 216 с. : ил.
2. Аксель, Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2008 г. / Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3 S1 (85). – С. 9-53.
3. Артемьев, С.С. Криохирургическое лечение опухолей орофарингеальной области / С.С. Артемьев, З.А.-Г. Раджабова, Р.А. Нажмудинов // Практическая онкология. – 2019. – Т. 20, № 4. – С. 343-350.
4. Беляев, А.М. Пункционная кридеструкция под ультразвуковым наблюдением в лечении рецидивных базалиом лица / А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров, А.С. Мадагов // Журнал им. Н.В. Склифософского «Неотложная медицинская помощь». – 2016. – № 1. – С. 25-29.
5. Бир, А. Оперативная хирургия. – Т. 1. – Ч. 3. Операция на лицевой части головы / А. Бир, Г. Браун, Г. Кюммель. – Москва; Ленинград: Госиздат., 1930. – С. 461-724.
6. Битюцкий, П.Г. Врачебные ошибки в диагностике и лечении рака верхней челюсти / П.Г. Битюцкий, Е.Г. Трофимов // Медицинская консультация. – 1997. – № 4. – С. 40-47.
7. Битюцкий, П.Г. Диагностика и лечение рака слизистой полости рта / П.Г. Битюцкий, Е.Г. Трофимов // Медицинская консультация. – 1996. – № 1. – С. 23-27.
8. Бржезовский, В.Ж. Выбор тактики лечения при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / В.Ж. Бржезовский, В.Л. Любаев, Р.А. Хасанов // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т. 39, № 3. – С. 58-59.

9. Васильев, С.А. Криодеструкция опухолей головного мозга: криооборудование и методика / С.А. Васильев, С.Б. Песня-Прасолов, С.В. Кунгурцев // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. – 2015. – № 1. – С. 15-21.
10. Вихлянов, И.В. Роль хирургического метода в комбинированном и комплексном лечении больных плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки / И.В. Вихлянов, Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 1. – С. 55-58.
11. Воробьев, Ю.И. Лучевая терапия с полирадиомодификацией при распространенном локально регионарном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / Ю.И. Воробьев, М.И. Гарбузов, И. Джарадат // Опухоли головы и шеи. – Москва, 1991. – С. 35-37.
12. Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области / под ред. А.И. Неробеева, Н.А. Плотникова. – Москва: Медицина, 1997. – 288 с.
13. Втюрин, Б.М. Хирургические вмешательства на сонных артериях при лечении опухолей шеи : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.14 / Втюрин Б.М. – Обнинск, 1973. – 27 с.
14. Втюрин, Б.М. Хирургическое лечение рака головы и шеи : Первичная кожная пластика лоскутом на питающей ножке / Б.М. Втюрин, Г.А. Цыбырнэ, К.И. Клим. – Кишинев: Штиница, 1981. – 150 с.
15. Вялов, С.Л. Современное представление о регуляции процесса заживления ран / С.Л. Вялов, К.П. Пшеничников, П.В. Куиндоз // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 1991. – № 1. – С. 49-56.
16. Гордон, К.Б. Лучевая терапия нерезектабельного рака гортани / К.Б. Гордон, И.А. Гулидов, В.А. Рожнов // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 72-77.
17. Гулидов, И.А. Быстрые нейтроны реактора в сочетанной гамма-нейтронной терапии больных раком органов полости рта и ротоглотки / И.А. Гулидов, Ю.С. Мардынский, Б.М. Втюрин // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 6. – С. 4-7.

18. Давыдов, М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 3 S1 (77). – С. 52-84.
19. Дарьялова, С.Л. Непосредственный эффект оригинального варианта химиолучевого лечения местно-распространенного рака орофарингеальной зоны / С.Л. Дарьялова, А.В. Бойко, В.И. Борисов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1994. – № 2. – С. 9-13.
20. Дунаевский, В.А. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли слизистых оболочек полости рта / В.А. Дунаевский, Ю.А. Шеломенцев. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отделение, 1986. – 183 с.
21. Замятин, О.А. Внутритканевая лучевая терапия рака языка и слизистой дна полости рта / О.А. Замятин, М.П. Вахрамова, Е.В. Зоренова // Вопросы онкологии. – 1997. – Т. 43, № 5. – С. 522-525.
22. Злокачественные новообразования в России : (Заболеваемость и смертность). [...] в 2010 году : [Стат. сб.] / М-во здравоохранения Российской Федерации, Центр информ. технологий и эпидемиол. исследований в обл. онкологии в составе Мос. н.-и. онкол. ин-та им. П.А. Герцена; под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова и др. – Москва: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена», 2012. – 259 с.
23. Канаев, С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи / С.В. Канаев // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 15-24.
24. Канаев, С.В. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка / С.В. Канаев, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий // Вопросы онкологии. – 2019. – № 2. – С. 250-255.
25. Кицманюк, З.Д. Оценка эффективности различных схем лечения больных раком органов полости рта / З.Д. Кицманюк, Е.Л. Чойнзонов // Стоматология. – 1988. – № 4. – С. 44-46.

26. Клим, К.И. Кожная пластика дельто-пекторальным лоскутом при удалении местно распространенных злокачественных опухолей головы и шеи : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.14 / Клим К.И. – Москва, 1979. – 14 с.
27. Кожная пластика дельто-пекторальным лоскутом при удалении местно распространенных опухолей лицевого отдела головы и шеи : метод. рекомендации / сост. д.м.н. Б.М. Втюрин, К.И. Клим; М-во здравоохранения СССР, Упр. онкологич. помощи. – Обнинск, 1977. – 20 с.
28. Константинова, М.М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи / М.М. Константинова // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 25-30.
29. Кропотов, М.А. Гнойные осложнения при хирургическом лечении больных раком полости рта и их профилактика / М.А. Кропотов, Е.Г. Матякин, А.В. Желтова // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 4, № 5. – С. 29-32.
30. Кропотов, М.А. Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи / М.А. Кропотов // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 1-8.
31. Кропотов, М.А. Органосохраняющие и реконструктивные операции на нижней челюсти в комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта : дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.14 / Кропотов М.А. – Москва: РОНЧ, 2004. – 286 с.
32. Лазарев, А.Ф. Основы функциональной реабилитации больных плоскоклеточным раком дна полости рта в процессе комплексного лечения / А.Ф. Лазарев, Я.Н. Шойхет, О.А. Ковалев // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 3. – С. 352-354.
33. Любаев, В.Л. Выбор тактики лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта / В.Л. Любаев, В.В. Шенталь, А.И. Пачес // I съезд онкологов стран СНГ : материалы съезда, 3-6 декабря 1996. – Москва, 1996. – С. 270.
34. Любаев, В.Л. Дифференцированный подход к выбору тактики лечения злокачественных опухолей головы и шеи основных локализаций /

- В.Л. Любаев, В.В. Шенталь, А.И. Пачес // Опухоли головы и шеи : сб. науч. тр. – Кишинев, 1993. – С. 50-61.
35. Любаев, В.Л. Тактические подходы к лечению регионарных метастазов у больных раком гортани, гортаноглотки, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / В.Л. Любаев, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева // Современная онкология. – 2006. – № 3. – С. 21-26.
36. Любаев, В.Л. Хирургический метод в лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.14 / Любаев В.Л. – Москва, 1985. – 39 с.
37. Любаев, В.Л. Этапы разработки различных типов операций при местнораспространенном раке языка и дна полости рта и оценка их эффективности / В.Л. Любаев, А.И. Пачес // Стоматология. – 1988. – № 3. – С. 42-43.
38. Матякин, Е.Г. Использование кожно-мышечных лоскутов для замещения дефектов тканей головы и шеи / Е.Г. Матякин, А.А. Уваров // Вопросы онкологии. – 1987. – Т. XXXIII, № 11. – С. 105-106.
39. Матякин, Е.Г. Первичная и отсроченная комбинированная пластика фарингоэзофагостом у больных раком гортаноглотки / Е.Г. Матякин, В.С. Алферов, Р.И. Азизян // Вестник оториноларингологии. – 1996. – № 1. – С. 39-41.
40. Матякин, Е.Г. Первичная пластика дефектов полости рта и ротоглотки кожно-мышечными лоскутами / Е.Г. Матякин, А.А. Уваров // VII съезд онкологов УССР : тез. докл. – Киев, 1985. – С. 664-665.
41. Медведев, В.С. Внутритканевая нейтронная терапия источниками калифорния-252 опухолей полости рта и ротоглотки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.19 / Медведев В.С. – Обнинск, 1997. – 38 с.
42. Мудунов, А.М. Преимущества неадьювантной химиотерапии в лечении плоскоклеточного рака органов полости рта и ротоглотки / А.М. Мудунов, Е.Г. Матякин, А.М. Гарин // Современная онкология. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 120-123.

43. Мудунов, А.М. Сравнительная оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.14 / Мудунов А.М. – Москва, 2002. – 23 с.
44. Неробеев, А.И. Пластика обширных дефектов тканей головы и шеи сложными лоскутами с осевым сосудистым рисунком : клинико-эксперим. исслед. : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Неробеев А.И. – Москва, 1982. – 51 с.
45. Нуммаев, Г.М. Эффективные методы лечения рака слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки / Г.М. Нуммаев, М.Г. Джумаев, Х.Б.Хыдыров // I съезд онкологов стран СНГ : материалы съезда, 3-6 декабря 1996 г. – Москва, 1996. – С. 272-273.
46. Организация онкологической службы в России : метод. рекомендации, пособия для врачей / Ассоциация онкологов России; [Мос. н.-и. онкол. ин-т им. П.А. Герцена; Сост.: В.В. Старинский и др.] под ред. В.И. Чиссова. – Москва: ФГУ МНИОИ Росмедтехнологий, 2007. – Ч. 2. – 660 с.
47. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи : Руководство / А.И. Пачес. – 5-е изд., доп. и перераб. – Москва: Практическая медицина, 2013. – 478 с.
48. Пачес, А.И. Современные возможности криогенного метода в онкологии / А.И. Пачес, В.В. Брюзгин, Ю.И. Патюк // Вестник Московского онкологического общества. – 2008. – № 3. – С. 3-5.
49. Платинский, Л.В. Возможности иммунотерапии в онкологической практике / Л.В. Платинский, В.В. Брюзгин, Ю.И. Подистов // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – № 4. – С. 86-93.
50. Поляков, П.Ю. Использование радиосенсибилизирующих свойств 5-фторурацила и платидиама в химиолучевом лечении местнораспространенного рака орофарингиальной зоны / П.Ю. Поляков, А.И. Коршунов, Н.А. Ларионова // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 1. – С. 27-30.

51. Поляков, П.Ю. Нетрадиционные подходы к лучевому лечению онкологических больных / П.Ю. Поляков, А.И. Коршунов, Н.А. Ларионова // Вопросы онкологии. – 1997. – Т. 43, № 5. – С. 487-492.
52. Прохоров, Г.Г. Основы клинической криомедицины / Г.Г. Прохоров, А.М. Беляев, Д.Г. Прохоров. – Санкт-Петербург, 2017. – 605 с.
53. Раджабова, З.А. Реконструктивно-пластические операции у пациентов со злокачественными новообразованиями языка, слизистой дна полости рта, виды пластики / З.А. Раджабова, Д.А. Ракитина, А.В. Гурин // Опухоли головы и шеи. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 15-18.
54. Раджапова, М.У. Химиолучевая терапия больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с использованием неравномерного дробления дневной дозы / М.У. Раджапова, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 35-39.
55. Решетов, И.В. Лечение опухоли головы и шеи с использованием интраоперационной лучевой терапии с одномоментной микрохирургической реконструкцией / И.В. Решетов, В.И. Чиссов, А.В. Бойко // Онкохирургия. – 2012. – № 4. – С. 55-58.
56. Решетов, И.В. Опухоли органов головы и шеи : технология лечения и реабилитации пациентов : реконструкция тканей / И.В. Решетов. – Москва, 2016. – 514 с.
57. Романов, И.С. Тактика лечения местно-распространенных регионарных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Романов И.С. – Москва, 2000. – 23. с.
58. Сикорский, Д.В. Изучение качества жизни в лечении местно-распространенного и рецидивного орофарингеального рака : Современное состояние проблемы / Д.В. Сикорский, С.О. Подвязников // Опухоли головы и шеи. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 35-38.
59. Сикорский, Д.В. Послеоперационные осложнения в комбинированном лечении местно-распространенного и рецидивного орофарингеального рака /

- Д.В. Сикорский, С.О. Подвязников, А.Н. Володин // Опухоли головы и шеи. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 40-46.
60. Сикорский, Д.В. Усовершенствование операций в комбинированном лечении местнораспространенного и рецидивного орофарингеального рака : дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.12 / Сикорский Д.В. – Москва, 2015. – 164 с.
61. Соловьев, М.М. Использование грудино-ключично-сосцевидной мышцы для восстановления дна полости рта при радикальных операциях по поводу рака слизистой оболочки полости рта и языка / М.М. Соловьев // Стоматология. – 1976. – Т. 55, № 6. – С. 31-39.
62. Стадин, Г.И. Хирургическое лечение больных раком ротоглотки / Г.И. Стадин, З.Д. Кицманюк, Е.Л. Чойнзонов // Вестник оториноларингологии. – 1988. – № 5. – С. 68-69.
63. Таболиновская, Т.Д. Криогенный метод лечения рака языка и полости рта : Анализ эффективности по материалам выживаемости за период 1975-2009 гг. / Т.Д. Таболиновская // Опухоли головы и шеи. – 2013. – № 1. – С. 4-16.
64. Трапезников, Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. (Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность) / Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель; РАМН, Онкол. науч. центр им. Н. Н. Блохина. – Москва: Медицина, 2001. – 295 с.
65. Трушкевич, Л.И. Пути повышения эффективности медицинской реабилитации больных местнораспространенным раком языка и дна полости рта / Л.И. Трушкевич // VI съезд онкологов УССР : тез. докл. – Киев, 1980. – С. 165-168.
66. Харченко, В.Л. Варианты комплексного лечения местно-распространенного рака полости рта и глотки / В.Л. Харченко, Э.К. Водный, Ю.И. Воробьев // Вопросы онкологии. – 1999. – Т. 45. № 2. – С. 172-175.
67. Цетило, В.Г. Особенности регионарного метастазирования злокачественных опухолей челюстно-лицевой области / В.Г. Цетило, С.П. Ярова, Ю.А. Никаноров // Світ медицини та біології. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 110-115.

68. Цыбырнэ, Г.А. Современное состояние лечения местнораспространенного рака головы и шеи / Г.А. Цыбырнэ // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 2, прил. 1. – С. 136.
69. Цыбырнэ, Г.А. Хирургическое лечение местно распространенных злокачественных опухолей головы и шеи : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Цыбырнэ Г.А. – Москва, 1982. – 27 с.
70. Чиссов, В.И. Лекарственная профилактика послеоперационных осложнений у больных опухолями головы и шеи / В.И. Чиссов, И.В. Решетов, Н.С. Сергеева // Онкохирургия. – 2011. – № 3. – С. 34-41.
71. Чойнзонов, Е.Л. Реабилитация больных опухолями головы и шеи / Е.Л. Чойнзонов, Л.Н. Балацкая, З.Д. Кицманюк. – Томск: Изд-во науч.-техн. лит., 2003. – 294 с.
72. Шенталь, В.В. Пластические закрытия дефектов в челюстно-лицевой области после оперативных вмешательств по поводу рака / В.В. Шенталь, Е.С. Огольцова // Стоматология. – 1975. – № 5. – С. 36-37.
73. Acker, J.P. Intercellular ice propagation: Experimental evidence for ice growth through membrane pores / J.P. Acker, J.A. Elliott, L.E. McGann // Biophysical Journal. – 2001. – Vol. 81, № 3. – P. 1389-1397.
74. Acker, J.P. Protective effect of intracellular ice during freezing? / J.P. Acker, L.E. McGann // Cryobiology. – 2003. – Vol. 46, № 2. – P. 197-202.
75. Airoidi, M. Combined chemotherapy, cryosurgery, and radiotherapy/surgery for oral cancer / M. Airoidi, M. Fazio, S. Gandolfo // International Journal of clinical pharmacology research. – 1985. – Vol. 5, № 5. – P. 357-362.
76. Al-Magmani, A. Elective unilateral nodal irradiation in head and neck squamous cell carcinoma : A paradigm shift / A. Al-Magmadi, M. Verheij, M.-W.-M. van der Breke // European Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 82. – P. 1-5.
77. Almeida, J.R. Finding/identifying primaries with neck disease (FIND) clinical trial protocol: a study integrating transoral robotic surgery, histopathological localisation and tailored deintensification of radiotherapy for unknown primary and

- small oropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma / J.R. Almeida, C.W. Noel, M. Veigas // *BMJ open*. – 2019. – Vol. 9, № 12. – P. e035431.
78. Ambrosch, P. Clinical Staging of Oropharyngeal Carcinoma : A Critical Evaluation of a New Stage Grouping Proposal / P. Ambrosch, I. Kron, L.S. Freudenberg // *Cancer*. –1998. – Vol. 82, № 9. – P. 1613-1620.
79. Araki, K. Minimally invasive surgery for laryngopharyngeal cancer : Multicenter feasibility study of a combination strategy involving transoral surgery and real-time indocyanine green fluorescence-navigated sentinel node navigation surgery / K. Araki, M. Tomifuji, A. Shiotani // *Head & neck*. – 2020. – Vol. 42, № 2. – P. 254-261.
80. Arnott, J. Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anesthetic temperature in cancer / J. Arnott // *Lancet*. –1850. – Vol. 2. – P. 257-259.
81. Baba, A. B. Blueberry inhibits invasion and angiogenesis in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced oral squamous cell carcinogenesis in hamsters via suppression of TGF- $\beta$  and NF- $\kappa$ B signaling pathways / A.B. Baba, J. Kowshik, J. Krishnaraj // *The Journal of nutritional biochemistry*. – 2016. – Vol. 35. – P. 37-47.
82. Barrilero, A.E. Cryobiology and pathologic lesions induced by freezing-thawing processes in prostatic tissue. Second part / A.E. Barrilero, F.A. Funez, R.R.P. Rodriguez // *Archivos espanoles de urologia*. – 2004. – Vol. 57, № 10. – P. 1073-1090.
83. Baust, J.G. Cryoablation : physical and molecular basis with putative immunological consequences / J.G. Baust, K.K. Snyder, K.L. Santucci // *International Journal of hyperthermia*. – 2019. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. 10-16.
84. Baust, J.M. Assessment of Cryosurgical Device Performance Using a 3D Tissue-Engineered Cancer Model / J.M. Baust, A. Robilotto, K.K. Snyder // *Technology in Cancer research & treatment*. – 2017. – Vol. 16, № 6. – P. 900-909.
85. Berger, C. Enhanced acute toxicity in oropharynx carcinoma treated with radiotherapy and concomitant cisplatin, 5-fluorouracil and mitomycin C /

- C. Berger, S. Chapet, A. Reunaud-Bougnoux // *European Journal of Cancer*. – 1996. – Vol. 32A, № 10. – P. 1797-1711.
86. Berger, W.K. Freeze-induced shrinkage of individual cells and cell-to-cell propagation of intracellular ice in cell chains from salivary gland / W.K. Berger, B. Uhrig // *Experientia*. – 1996. – Vol. 52, № 9. – P. 843-850.
87. Bosetti, C. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality / C. Bosetti, G. Carioli, C. Santucci // *International Journal of cancer*. – 2020. – Vol. 147. – P. 1040-1049.
88. Bozes, A. Long-term quality of life and psycho-social outcomes after oropharyngeal cancer surgery and radial forearm free-flap reconstruction : A GETTEC prospective multicentric study / A. Bozes, P. Demez, J. Gal // *Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 1. – P. 23-30.
89. Brown, J. Indications for the scapular flap in reconstructions of the head and neck / J. Brown, F. Bekiroglu, R. Shaw // *The British Journal of oral & maxillofacial surgery*. – 2010. – Vol. 48, № 5. – P. 331-337.
90. Carbone, F. Neutrophil-Related Oxidants Drive Heart and Brain Remodeling After Ischemia/Reperfusion Injury / F. Carbone, A. Bonaventura, F. Montecucco // *Frontiers in physiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1587. doi: 10.3389/fphys.2019.01587.
91. Carper, M.B. An Immunocompetent Mouse Model of HPV16(+) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / M.B. Carper, S. Troutman, B.L. Wagner // *Cell Reports*. – 2019. – Vol. 29, № 6. – P. 1660-1674.
92. Cino, M. Generation of hydrogen peroxide by brain mitochondria: The effect of reoxygenation following postdecapitative ischemia / M. Cino, R.F. Del Maestro // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 1989. – Vol. 269, № 2. – P. 623-638.
93. Cohnheim, J. Lectures on general pathology: A handbook for practitioners and Students / J. Cohnheim. – London: The New Sydenham Society, 1889-1890. – 3 volumes.
94. Cole, E.L. Expanded indications for the deep plane cervicofacial flap: aesthetic reconstruction of large combined temporofrontal and brow defects / E.L. Cole,

- E.R. Sanchez, D.A. Ortiz // *Annals of plastic surgery.* – 2015. – Vol. 74, № 5. – P. 543-548.
95. Conley, J.J. Cancer of the head and neck / J.J. Conley // Paper[s] presented at the International Workshop on Cancer of the Head and Neck, New York City, May 10-14, 1965. – Washington: Butterworths, 1967. – 156 p.
96. Cooper, I.S. Cryostatic congelation: A system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues / I.S. Cooper, A.S. Lee // *The Journal of Nervous and Mental Disease.* – 1961. – Vol. 133, № 3. – P. 259-263.
97. Crile, G. Experimental research into the surgery of the respiratory system / G. Crile. – Philadelphia: Lippincott, 1900. – 114 p.
98. Das Dipak Kumar. Pathophysiology of reperfusion injury / Dipak Kumar Das. – Boca Raton : CRC Press, 1993. – 514 p.
99. Denoix, P. Cancer / P. Denoix, P. Vallery-Radot. – Barcelona: Editorial Espaxs, 1973. – 52 p.
100. Dilley, A.V. Laboratory and animal model evaluation of the Cryotech LCS 2000 in hepatic cryotherapy / A.V. Dilley, D.Y. Dy, A. Warlters // *Cryobiology.* – 1993. – Vol. 30, № 1. – P. 74-85.
101. Elbers, J.B.N. Salvage surgery for advanced stage head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiation / J.B.N. Elbers, L.I. Veldhuis, P.A. Bhairosing // *European archives of oto-rhino-laryngology.* – 2019. – Vol. 276, № 3. – P. 647-655.
102. El-Naggar, A.K. WHO classification of head and neck tumors / A.K. El-Naggar. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017. – 347 p.
103. Fan, W. Percutaneous computed tomography-guided cryoablation for recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma : a study of safety and efficacy / W. Fan, L. Niu, Y. Wang // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 42639-42649.
104. Feng, B. Integrative analysis of multi-omics data identified EGFR and PTGS2 as key nodes in a gene regulatory network related to immune phenotypes in head and neck cancer / B. Feng, Y. Shen, X. Pastor // *Clinical cancer research.* – 2020. – Vol. 26. – P. 3616-3638.

105. Feng, Y. Efficacy and safety of cisplatin for the management of adult patients with oral cancer : A protocol for systematic review / Y. Feng, D.S. Yang, H.B. Tang // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 51. – P. e. 18210.
106. Furusaka, T. Indication of cryosurgery on tonsillar diseases / T. Furusaka, E. Ishiyama, A. Kida // *Acta oto-laryngologica. Supplementum*. – 1988. – Vol. 454. – P. 292-298.
107. Gazzaniga, S. Inflammatory changes after cryosurgery- induced necrosis in human melanoma xenografted in nude mice / S. Gazzaniga, A. Bravo, S. R. Goldszmid // *Journal of investigative dermatology*. – 2001. – Vol. 116, № 5. – P. 664-671.
108. Genden, E.M. Contemporary management of cancer of the oral cavity / E.M. Genden, A. Ferlito, C. E. Silver // *European Archives of Otorhinolaryngology*. – 2010. – Vol. 267, № 7. – P. 1001-1017.
109. Golkar, E. GPU-based 3D iceball modeling for fast cryoablation simulation and planning / E. Golkar, P.P. Rao, L. Joskowicz // *International Journal of computer assisted radiology and surgery*. – 2019. – Vol. 14, № 9. – P. 1577-1588.
110. Golusiński, W. Current Role of Surgery in the Management of Oropharyngeal Cancer / W. Golusiński, E. Golusińska-Kardach // *Frontiers in Oncology*. – 2019. – Vol. 9. – P. 388. – doi: 10.3389/fonc.2019.00388.
111. Golusiński, W. Robotic surgery (da Vinci Xi system) in head and neck cancer – own experience / W. Golusiński, P. Pieńkowski, E. Majchrzak // *Otolaryngologia polska*. – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 1-5.
112. Hamberg, M. Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides / M. Hamberg, J. Svensson, B. Samuelsson // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1975. – Vol. 72, № 8. – P. 2994-2998.
113. Holmes, J.D. Characteristics of head and neck cancer patients referred to an oral and maxillofacial surgeon in the United States for management / J.D. Holmes, R.A. Martin, R. Gutta // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2010. – Vol. 68, № 3. – P. 555-561.

114. Howard, J. Minimally invasive surgery versus radiotherapy/chemoradiotherapy for small-volume primary oropharyngeal carcinoma / J. Howard, L. Masterson, R.C. Dwivedi // *The Cochran database of systematic reviews*. – 2016. – Vol. 12. – P. CD010963.
115. Huang, S.H. Primary surgery versus (chemo)radiotherapy in oropharyngeal cancer: the radiation oncologist's and medical oncologist's perspectives / S.H. Huang, A. Hansen, S. Rathod // *Current Opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 139-147.
116. Huang, S.H. The interplay of IMRT and transoral surgery in HPV-mediated oropharyngeal cancer : Getting the balance right / S.H. Huang, E. Hahn, R.K. Tsang // *Oral Oncology*. – 2018. – Vol. 86. – P. 171-180.
117. Infante-Cossio, P. Chimeric lateral supramalleolar artery perforator fibula free flap in the reconstruction of composite head and neck defects / P. Infante-Cossio, D. Sicilia-Castro, A. Garcia-Perla // *Plastic and reconstructive surgery*. – 2014. – Vol. 134, № 2. – P. 329e-331e. – doi: 10.1097/PRS.0000000000000359.
118. Kasuya, A. Structural and immunological effects of skin cryoablation in a mouse model / A. Kasuya, I. Ohta, Y. Tokura // *PlosOne*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0123906.
119. Kawczyk-Krupka, A. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia / A. Kawczyk-Krupka, J. Waskowska, A. Raczowska-Siostrzonek // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 148-155.
120. Korbelik, M. N-dihydrogalactochitosan as immune and direct antitumor agent amplifying the effects of photodynamic therapy and photodynamic therapy-generated vaccines / M. Korbelik, J. Banáth, W. Zhang // *International immunopharmacology*. – 2019. – Vol. 75. – P. 105764. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105764.
121. Korpan, N.N. Cryoscience and cryomedicine: new mechanisms of biological tissue injury following low temperature exposure. Experimental study / N.N. Korpan, G. Hochwarter, F. Sellner // *Klinichna khirurhiia*. – 2009. – Vol. 7-8. – P. 80-85.

122. Kruaysawat, W. Survival time and prognostic factors of oral cancer in Ubon Ratchathani Cancer Center / W. Kruaysawat, W. Aekplakorn, R.S. Chapman // Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. – 2010. – Vol. 93, № 3. – P. 278-284.
123. Lewis, T. Vascular reactions of the skin to injury. Part III. Some effects of freezing, of cooling, and of warming / T. Lewis, W.S. Love // Heart. – 1926. – Vol. 13. – P. 27-60.
124. Lok, B.H. Intensity-modulated radiation therapy in oropharyngeal carcinoma: effect of tumor volume on clinical outcomes / B.H. Lok, J. Setton, N. Caria // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2012. – Vol. 82, № 5. – P. 1851-1857.
125. Manson, P.N. Evidence for an early free radical-mediated reperfusion injury in frostbite / P.N. Manson, R. Jesudass, L. Marzella // Free Radical Biology & Medicine. – 1991. – Vol. 10, № 1. – P. 7-11.
126. Martin, J.W. Multipoint Thermal Sensors Associated with Improved Oncologic Outcomes Following Cryoablation / J.W. Martin, R.M. Patel, Z. Okhunov // Journal of endurology. – 2017. – Vol. 31, № 4 – P. 355-360.
127. Marzella, L. Morphologic characterization of acute injury to vascular endothelium of skin after frostbite / L. Marzella, R. Jesudass, P.N. Manson // Plastic & Reconstructive Surgery. – 1989. – Vol. 83, № 1. – P. 67-76.
128. Matsumura, K. Antitumor immunologic reactivity in the relatively early period after cryosurgery : Experimental studies in the rat / K. Matsumura, K. Sakata, S. Saji // Cryobiology. – 1982. – Vol. 19, № 3. – P. 263-272.
129. Maybody, M. Pneumodissection for skin protection in image-guided cryoablation of superficial musculoskeletal tumours / M. Maybody, P.Q. Tang, C.S. Moskowitz // European radiology. – 2017. – Vol. 27, №3. – P. 1202-1210.
130. Mazerolle, P. Management of the irradiated N0-neck during salvage pharyngo-laryngeal surgery / P. Mazerolle, P. Gorphe, B. Vairel // European journal of surgical oncology. – 2020. – Vol. 46. – P. 1059-1065. – doi: 10.1016/j.ejso.2020.01.011.

131. Mazur, P. Kinetics of water loss from cells at subzero temperatures and the likelihood of intracellular freezing / P. Mazur // *The Journal of General Physiology*. – 1963. – Vol. 47, № 2. – P. 347-369.
132. Mazur, P. The role of cell membranes in the freezing of yeast and other single cells / P. Mazur // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1965. – Vol. 125, № 2. – P. 658-676.
133. Meryman, H.T. Modified model for the mechanism of freezing injury in erythrocytes / H.T. Meryman // *Nature*. – 1968. – Vol. 218, № 5139. – P. 333-336.
134. Michikawa, C. Epidermal growth factor receptor gene copy number aberration at the primary tumour is significantly associated with extracapsular spread in oral cancer / C. Michikawa, N. Uzawa, H. Sato // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol. 104, № 5. – P. 850-855.
135. Michikawa, C. Small size of metastatic lymph nodes with extracapsular spread greatly impacts treatment outcomes in oral squamous cell carcinoma patients / C. Michikawa, T. Izumo, J. Sumino // *International journal of oral & maxillofacial surgery*. – 2018. – Vol. 47, № 7. – P. 830-835.
136. Mirapeix, R.M. Anatomic Landmarks in Transoral Oropharyngeal Surgery / R.M. Mirapeix, M. Tobed Secall, C. Pollan Guisasola // *The Journal of craniofacial surgery*. – 2019. – Vol. 30, № 2. – P. e101-e106. – doi: 10.1097/SCS.0000000000004935.
137. Moore, R.F. Current status of spray cryotherapy for airway disease / R.F. Moore, D.J. Lile, A.E. Abbas // *Journal of Thoracic Disease*. – 2017. – Vol. 2. Suppl. 2. – P. 122-129.
138. Nabaei, M. Numerical investigation of the effect of vessel size and distance on the cryosurgery of an adjacent tumor / M. Nabaei, M. Karimi // *Journal of thermal biology*. – 2018. – Vol. 77. – P. 45-54.
139. Neel, H. B. Cryosurgery for the treatment of cancer / H.B. Neel // *Laryngoscope*. – 1980. – Vol. 90. – P. 1-48.

140. Ng, S.P. Risk of second primary malignancies in head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy / S.P. Ng, C. Pollard, M. Kamal // NPJ Precise Oncology. – 2019. – Vol. 3. – P. 22.
141. Nottola, S.A. Freeze/thaw stress induces organelle remodeling and membrane recycling in cryopreserved human mature oocytes / S.A. Nottola, E. Albani, G. Coticchio // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2016. – Vol. 33, № 12. – P. 1559-1570.
142. Pegg, D.E. On the mechanism of injury to slowly frozen erythrocytes / D.E. Pegg, M.P. Diaper // Biophysical Journal. – 1988. – Vol. 54, № 3. – P. 471-488.
143. Pytynia, K.B. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer / K.B. Pytynia, K.R. Dahlstrom, E. M. Sturgis // Oral oncology. – 2014. – Vol. 50, № 5. – P. 380-386.
144. Riera, C.M. Studies in cryo-immunology. IV. Antibody development in rabbits after iso-immunization followed by freezing / C.M. Riera, E.J. Brandt, S. Shulman // Immunology. – 1968. – Vol. 15, № 6. – P. 779-787.
145. Roy, A. Immunologic and survival studies in mice immunised with cryodestroyed ascites fibrosarcoma (AFS) cells / A. Roy, S. Lahiri, P. Lahiri // Indian Journal experimental biology. – 1990. – Vol. 28, № 11. – P. 1026-1030.
146. Schonauer, F. Submental flap as an alternative to microsurgical flap in intraoral post-oncological reconstruction in the elderly / F. Schonauer, A. Di Martino, G. Nele // International journal of surgery. – 2016. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. 51-56.
147. Schulman, S. Studies in cryo-immunology. II. Tissue and species specificity of the autoantibody response and comparison with iso-immunization / S. Schulman, E.J. Brandt, C. Yantom // Immunology. – 1968. – Vol. 14, № 2. – P. 149-158.
148. Singer, S. Quality of life in patients with head and neck cancer receiving targeted or multimodal therapy – Update of the EORTC QLQ-H & №5, Phase I / S. Singer, J.I. Arraras, I. Baumann // Head and Neck. – 2013. – Vol. 35, № 9. – P. 1331-1338.
149. Steponkus, P.L. Freeze/thaw induced destabilization of the plasma membrane and the effects of cold acclimation / P.L. Steponkus, D.V. Lynch // Journal of Bioenergetics and Biomembranes. – 1989. – Vol. 21, № 1. – P. 21-41.

150. Sun, T.P. The use of bioimpedance in the detection/screening of tongue cancer / T.P. Sun, C.T. Ching, C.S. Cheng // *Cancer epidemiology*. – 2010. – Vol. 34, № 2. – P. 207-211.
151. Swieciki, P.L. Paired phase II trials evaluating cetuximab and radiotherapy for low risk HPV associated oropharyngeal cancer and locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck in patients not eligible for cisplatin / P.L. Swieciki, P. Li, E. Bellile // *Head Neck*. – 2020. – Vol. 42. – P. 1728-1737. – doi: 10.1002/hed.26085.
152. Swisher-McClure, S. A Phase 2 Trial of Alternative Volumes of Oropharyngeal Irradiation for De-intensification (AVOID) : Omission of the Resected Primary Tumor Bed After Transoral Robotic Surgery for Human Papilloma Virus-Related Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx / S. Swisher-McClure, J.N. Lukens, C. Aggrawal // *International Journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2020. – Vol. 106, № 4. – P. 725-732.
153. Toner, M. Cellular response of mouse oocytes to freezing stress : Prediction of intracellular ice formation / M. Toner, E.G. Cravalho, M. Karel // *Journal of biomechanical engineering*. – 1993 – Vol. 115, № 2. – P. 169-174.
154. Tretter, L. High Ca<sup>2+</sup> load promotes Hydrogen peroxide generation via activation of  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase in brain mitochondria / L. Tretter, V. Adam-Vizi // *Free radical Biology and Medicine*. – 2012. – Vol. 53, № 11. – P. 2119-2130.
155. Warnakulasuriya, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer / S. Warnakulasuriya // *Oral oncology*. – 2009. – Vol. 45, № 4-5. – P. 309-316.
156. Weiss, S.J. Oxygen, ischemia and inflammation / S.J. Weiss // *Acta physiologica Scandinavica*. – Suppl. – 1986. – Vol. 548. – P. 9-37.
157. Wolff, K.D. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer / K.D. Wolff, M. Follmann, A. Nast // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2012. – Vol. 109, № 48. – P. 829-835.

158. Wookey, V.B. HPV Status and Survival in Non-Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck / V.B. Wookey, A.K. Appiah, A. Kallam // *Anticancer research*. – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 1907-1914.
159. Wong, R.J. The role of the head and neck surgeon in contemporary multidisciplinary treatment programs for advanced head and neck cancer / R.J. Wong, J.P. Shah // *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. – 2010. – Vol. 18, № 2. – P. 79-82.
160. Wu, A. Dosiomics improves prediction of locoregional recurrence for intensity modulated radiotherapy treated head and neck cancer cases / A. Wu, Y. Li, M. Qi // *Oral Oncology*. – 2020. – Vol. 104. – P. 104625.
161. Yang, G. Intracellular ice formation and growth in MCF-7 cancer cells / G. Yang, A. Zhang, L.X. Xu // *Cryobiology*. – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 38-45.
162. Ye, P. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles and cryoablation enhance ice crystal formation to improve the efficiency of killing breast cancer cells / P. Ye, Y. Kong, X. Chen // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 7. – P. 11389-11399.
163. Yantorno, C. Studies in cryo-immunology. I. The production of antibodies to urogenital tissue in consequence of freezing treatment / C. Yantorno, W.A. Soanes, M.J. Gonder // *Immunology*. – 1967. – Vol. 12, № 4. – P. 395-410.
164. Yu, G. Characterizing Intracellular Ice Formation of Lymphoblasts Using Low-Temperature Raman Spectroscopy / G. Yu, Y.R. Yap, K. Pollock // *Biophysical journal*. – 2017. – Vol. 112, № 12. – P. 2653-2663.
165. Yuan, F. Enhanced killing of HepG2 during cryosurgery with Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-nanoparticle improved intracellular ice formation and cell dehydration / F. Yuan, G. Zhao, F. Panhwar // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 54. – P. 92561-92577.
166. Zafereo, M.E. Complications and functional outcomes following complex oropharyngeal reconstruction / M.E. Zafereo, R.S. Weber, J.S. Lewin // *Head & neck*. – 2010. – Vol. 32, № 8. – P. 1003-1011.
167. Zhang, A. Morphological study of endothelial cells during freezing / A. Zhang, L.X. Xu, G.A. Sandison // *Physics in medicine & biology*. – 2006. – Vol. 51, № 23. – P. 6047-6060.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А (справочное).

Патент на изобретение № 2709549. Бюллетень №35 от 18.12.2019 г.



Авторы: *Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (RU), Котов Максим Андреевич (RU), Артемьев Семен Сергеевич (RU), Гиршович Михаил Маркович (RU), Ткаченко Елена Викторовна (RU), Нажмудинов Рустам Асульдинович (RU)*

*Опросники качества жизни EORTC QLQ Head and Neck-35*

RUSSIAN



**EORTC QLQ - H&N35**

Больные иногда сообщают о наличии перечисленных ниже симптомов или проблем. Пожалуйста укажите, в какой степени эти симптомы или проблемы проявлялись у Вас на протяжении последней недели.

<b>В течение последней недели:</b>	<b>Не был</b>	<b>Слегка</b>	<b>Существенно</b>	<b>Очень сильно</b>
31. Испытывали ли вы боли во рту ?	1	2	3	4
32. У вас болели челюсти ?	1	2	3	4
33. Испытывали ли вы повышенную чувствительность во рту?	1	2	3	4
34. Болело ли у вас горло?	1	2	3	4
35. Испытывали ли вы трудности при глотании жидкостей?	1	2	3	4
36. Испытывали ли вы трудности при глотании измельчённой пищи?	1	2	3	4
37. Испытывали ли вы трудности при глотании твёрдой пищи?	1	2	3	4
38. Испытывали ли вы при глотании ощущение, что вы давитесь?	1	2	3	4
39. Были ли у вас проблемы с зубами?	1	2	3	4
40. Было ли вам трудно широко открыть рот?	1	2	3	4
41. Испытывали ли вы сухость во рту?	1	2	3	4
42. Была ли ваша слюна вязкой?	1	2	3	4
43. Испытывали ли вы проблемы с чувством обоняния?	1	2	3	4
44. Испытывали ли вы проблемы со вкусовыми ощущениями?	1	2	3	4
45. Был ли у вас кашель?	1	2	3	4
46. Испытывали ли вы хрипоту?	1	2	3	4
47. Чувствовали ли вы себя больным (-ой)?	1	2	3	4
48. Не вызывал ли у вас беспокойства ваш собственный внешний вид?	1	2	3	4

Пожалуйста, перейдите на следующую страницу

**В течение последней недели:**

	Не был	Слегка	Сущест - венно	Очень сильно
49. Было ли вам трудно есть?	1	2	3	4
50. Испытывали ли вы какие-либо неудобства во время еды в присутствии членов вашей семьи?	1	2	3	4
51. Испытывали ли вы какие-либо неудобства во время еды в присутствии других людей?	1	2	3	4
52. Были ли у вас проблемы с получением удовольствия от еды?	1	2	3	4
53. Были ли у вас проблемы при общении с другими людьми?	1	2	3	4
54. Трудно ли вам было говорить по телефону?	1	2	3	4
55. Трудно ли вам было общаться с членами вашей семьи?	1	2	3	4
56. Трудно ли вам было общаться с вашими друзьями?	1	2	3	4
57. Чувствовали ли вы неловкость при появлении в общественных местах?	1	2	3	4
58. Испытывали ли вы проблемы во время физических контактов с членами вашей семьи или друзьями?	1	2	3	4
59. Испытывали ли вы падение интереса к половой активности?	1	2	3	4
60. Получали ли вы меньше удовольствия от занятия сексом?	1	2	3	4

**В течение последней недели:**

	Нет	Да
61. Пользовались ли вы болеутоляющими средствами?	1	2
62. Употребляли ли вы какие бы то ни было пищевые добавки (кроме витаминов)?	1	2
63. Использовали ли вы пищевой зонд для принятия пищи?	1	2
64. Вы похудели?	1	2
65. Вы поправились?	1	2