

Лечение рака слизистой оболочки полости рта

Л.П. Яковлева

Хирургическое отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Лилия Павловна Яковлева lporkova@mail.ru

Литературный обзор посвящен анализу современных тенденций в лечении рака слизистой оболочки полости рта. Стандартом лечения данной патологии является выполнение операции на первом этапе комплексного или комбинированного лечения с дальнейшим проведением лучевой или конкурентной химиолучевой терапии на основе платиносодержащих препаратов. Выбор тактики лечения зависит от распространенности опухолевого процесса, наличия неблагоприятных прогностических факторов, которые обуславливают высокий риск рецидивирования и прогрессирования заболевания. Основные принципы комбинированной и комплексной терапии заключаются в четком соблюдении сроков и последовательности лечения. Лечение рецидивных опухолей, не подлежащих хирургическому лечению, основывается на химиотерапии с применением препаратов платины и таргетных препаратов.

Ключевые слова: рак полости рта, комплексное лечение, факторы прогноза

Treatment for oral mucosal cancer

L.P. Yakovleva

Department of Surgery for Tumors of the Upper Respiratory and Digestive Tracts, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The literature review analyzes current trends in the treatment of oral mucosal cancer. Surgery performed at the first stage of complex or combination treatment, followed by radiation or platinum drug-based competitive chemotherapy, is the standard treatment. To choose treatment policy depends on the extent of a tumor process and the presence of unfavorable prognostic factors that determine the high risk of disease recurrence and progression. The basic principles of combination and complex therapy are to strictly comply with the time and sequence of therapy. The treatment of recurrent tumors to be surgically untreated is based on chemotherapy using platinum and target drugs.

Key words: oral cancer, complex treatment, prognostic factors

Проблема выбора метода лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (РСОПР) является важной и до конца не решенной. При этом темпы прироста стандартизированных показателей заболеваемости данной патологией в Российской Федерации неуклонно растут и составляют 10,4 и 2,0 (2007 г.) среди мужского и женского населения соответственно. Несмотря на тот факт, что РСОПР относится к новообразованиям визуальной локализации, доля активно выявленных больных данной патологией составляет всего 10 %, при этом до 68,7 % опухолей диагностируется на III и IV стадиях заболевания [1].

Лечение РСОПР — мультимодальная проблема: применяются лучевая терапия (ЛТ), лекарственное лечение и хирургическое вмешательство в различной последовательности и сочетаниях. При этом вопросы комплексного, комбинированного лечения или же использования одного из видов противоопухолевого воздействия, а также последовательности и агрессивности лечения остаются открытыми.

По рекомендациям ESMO, в случаях ограниченно-го процесса (T1 и некоторые варианты T2) возможно применение даже одного из вышеуказанных методов,

а именно изолированной ЛТ или хирургического лечения. Считается, что применение этих методов одинаково эффективно с точки зрения локорегионарного контроля над заболеванием. Однако этот вывод основывается только на анализе ретроспективных клинических исследований, поскольку рандомизированные исследования, посвященные этому вопросу, не проводились. При наличии более распространенных форм рака (T2–T3) применяется комбинация этих методов: операция и ЛТ (с/без химиотерапии (ХТ)), которые используются в предоперационном или послеоперационном режиме. Неоперабельные распространенные опухоли лечатся комбинацией ЛТ и ХТ, и большинство протоколов по химиолучевому лечению в США рекомендуют применение химиолучевой терапии (ХЛТ) только при III и IV стадиях заболевания [2]. Однако это очень гетерогенная группа, включающая в себя пациентов и с небольшими первичными опухолями (T1/2, N1–2a, b), и распространенными процессами (T3/4, N1–3). По литературным данным, локорегионарный контроль на фоне применения только ЛТ у пациентов с небольшим первичным очагом (T1) составляет 95 %. При наличии опухоли T2 этот показатель падает до

79 %, а 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 80 и 67 % соответственно. Клиницисты, изучавшие эффективность хирургического лечения рака языка T1, отмечают, что общая 5-летняя выживаемость при применении операции в монорежиме составляет 81,8 %, а безрецидивная в течение 5 лет – 67,2 %. В тех случаях, когда локорегионарные рецидивные опухоли были оперированы, общая 5-летняя выживаемость составляет до 100 %. Исследователи отмечают, что толщина опухоли менее 5 мм при распространенности опухоли, соответствующей символу T1, является прогностически благоприятным фактором, в то время как увеличение ее диаметра более 15 мм при толщине до 5 мм уже является фактором риска для реализации метастазов в шейных лимфатических узлах (ЛУ), что говорит о необходимости тщательного динамического наблюдения за больными, и, возможно, превентивной лимфодиссекции [3–5].

Выбирая тактику и методы лечения, необходимо учитывать, что при изначальном наличии ЛУ, соответствующих символу N1/2a, даже при небольших (T1–2) первичных опухолях, реализация отдаленных метастазов определяется у 11 % пациентов и эта цифра возрастает до 28 % при исходном поражении ЛУ в виде N2b, N3. Это позволяет многим исследователям говорить о необходимости применения ХТ в комплексном лечении РСОР, так как ХТ в адьювантном или неоадьювантном режиме незначительно влияет на локорегионарный контроль, но при этом снижает риск отдаленного метастазирования [6].

Роль индукционной терапии пересматривается в связи с началом использования комбинаций на основе таксанов и производных платины. Однако в настоящее время неоадьювантная терапия не считается стандартом при лечении операбельного опухолевого процесса. Во многих исследованиях адьювантное применение ЛТ и ХТ противопоставляется неоадьювантному лечению как наиболее выгодное [7]. Однако на протяжении 20 лет неоадьювантная терапия считалась стандартом во многих центрах как в России, так и за рубежом. Подобная тактика лечения РСОР демонстрировала достаточно позитивные результаты, которые были получены при лечении распространенных операбельных опухолей. По данным многих авторов, удовлетворительных результатов можно добиться при применении комбинированного лечения с проведением предоперационной ЛТ: 5-летняя безрецидивная выживаемость при этом достигает 53–60 % [3, 5, 8–11]. В последних публикациях по неоадьювантному лечению говорят о конкурентной предоперационной ХЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) 40 Гр) с 2 введениями цисплатина в дозе 100 мг/м² с интервалом в 3 нед – эта схема лечения рекомендуется для II–IV стадий РСОР [12, 13].

При применении ЛТ в дооперационном режиме СОД, как правило, составляет 40–46 Гр. Большинство

протоколов по послеоперационному облучению апеллируют к более высоким дозам ЛТ. При этом авторы отмечают, что в адьювантном режиме можно провести ЛТ по радикальной программе (до СОД 70 Гр), а выполнение операции на первом этапе позволяет детально изучить морфологический материал с оценкой краев резекции первичной опухоли, инвазии по лимфатическим щелям и кровеносным сосудам, выявлением экстракапсулярного распространения опухоли в пораженных ЛУ. Данная информация, по их мнению, позволяет более четко оценить прогностические факторы в отношении течения заболевания, а наличие этих признаков расценивается как прогностически неблагоприятный фактор, повышающий риск рецидивирования или прогрессирования болезни [14]. При их наличии предлагается сочетание послеоперационной ЛТ и лекарственного лечения. Помимо этого, выполнение хирургического вмешательства на первом этапе лечения позволяет более четко определять уровень резекции опухоли с учетом ее первоначальных границ [15, 16]. Хирургическое вмешательство при распространенных опухолях слизистой оболочки полости рта (СОПР) сопровождается в большинстве случаев пластическим восстановлением косметического и функционального дефекта, зачастую с использованием свободных лоскутов, и многие авторы отмечают нежелательное проведение послеоперационной ЛТ при применении свободных трансплантатов, аргументируя это нарушением микроциркуляции в тканях лоскута, снижением возможностей последующего дентального протезирования [3]. По нашим многолетним наблюдениям, при успешно выполненной микрохирургической реконструкции последующая радикальная доза ЛТ не влияет на состояние трансплантата.

Общеизвестно, что применение радикальных доз ЛТ на дооперационном этапе значительно ухудшает заживление раны, увеличивает частоту послеоперационных осложнений, а применение дооперационных доз ЛТ (до 40–46 Гр) ограничивает возможности клинициста в лечении больного после выполнения хирургического вмешательства, особенно в тех случаях, когда операция носила условно радикальный характер. В то же время предоперационная ЛТ обладает рядом достаточно веских преимуществ: зачастую она значительно облегчает хирургическое вмешательство, сокращая зоны поражения опухолью, снижает риск диссеминации опухолевого процесса и, наконец, позволяет оценить эффективность неоадьювантного лечения в отношении опухоли [12].

В предоперационном режиме ЛТ применяется как изолированно, так и в сочетании с ХТ. По литературным данным, ХЛТ в предоперационном режиме статистически достоверно увеличивает выживаемость [17], с другой стороны, стандартизированное применение у всех больных неоадьювантной ХЛТ приводит к не-

обоснованному «перелечиванию» пациентов, так как выраженный лечебный патоморфоз и хорошие результаты выживаемости получают при применении только комбинации ЛТ и операции [18]. На современном этапе приоритетным считается хирургическое лечение на первом этапе с последующим проведением радикальной послеоперационной ЛТ или ХЛТ в конкурентном режиме. При этом основой для выбора тактики послеоперационного лечения является оценка индивидуальных прогностических факторов.

В клинической практике прогностически важной считается толщина первичной опухоли. При размерах опухоли менее 2 мм частота поражения регионарных ЛУ составляет 13 %; при толщине опухоли 2–9 мм – 46 %. Если же толщина опухоли более 9 мм, этот показатель возрастает до 65 %. Размер первичной опухоли менее 2 см в диаметре коррелирует с более благоприятным прогнозом заболевания и меньшим риском развития регионарных метастазов в ЛУ шеи. Опухоли более 2 см прогностически менее благоприятны в отношении местного рецидива и регионарного метастазирования [19, 20].

Поражение задних отделов полости рта, твердого неба имеет более неблагоприятный прогноз, чем поражение передних или периферических отделов. При поражении подвижной части языка и передних отделов СОПР частота регионарного метастазирования составляет 46,9 %. Общая 2- и 5-летняя выживаемость при локализации опухоли в передних и периферических отделах языка – 74 и 69 % соответственно, а при поражении задней трети – 54,9 и 41 %, при локализации опухоли в корне языка эти показатели снижаются до 56,1 и 50,2 % [21].

Экзофитная форма роста опухоли считается более благоприятной: 3-летняя выживаемость составляет 83 %, тогда как при язвенной и язвенно-инфильтративной форме она снижается до 54,6 и 41,4 % соответственно [22].

При изначальном отсутствии поражения регионарного лимфоколлектора 5-летняя выживаемость составляет 54 %, а при наличии метастазов на момент начала лечения – в 2 раза меньше, 27,2 % [19, 21]. У молодых больных в возрасте 20–39 лет наличие регионарных метастазов встречается реже, чем у пациентов пожилого возраста (50–60 лет): 13,8 и 44,7 % соответственно. Считается, что течение опухолевого процесса у женщин более агрессивное: так, наличие регионарных метастазов на момент начала лечения у мужчин составляет 28,9 %, а у женщин – 42,7 %, а показатели 2- и 5-летней выживаемости составляют 67,5 и 63 % у мужчин и 61,4 и 59,1 % у женщин [21].

Менее благоприятны опухоли с низкой дифференцировкой: 2-летняя выживаемость при высокодифференцированных опухолях составляет 100% и снижается до 25% при низкодифференцированных опухолях [22].

Экстранодулярное распространение опухоли в пораженных ЛУ, особенно в сочетании с инфильтративной формой роста опухоли и толщиной первичной опухоли более 10 мм, увеличивает частоту возникновения новых метастазов до 75 % [18, 22]. Экстранодальное распространение в сочетании с наличием опухоли в крае резекции снижает общую 2-летнюю выживаемость с 82 % при R0 до 57 % при R+ [23]. Выявление 2 других неблагоприятных факторов и более (N2b–N3, поражение ЛУ на шее более чем на 1 уровне или опухоли T3–T4) означает, что пациенты относятся к группе высокого риска в отношении возникновения локорегионарного рецидива и общая 3-летняя выживаемость у данной категории пациентов достигается лишь в 50 % случаев, в то время как пациенты, имеющие только 1 неблагоприятный признак (перинеуральный рост, наличие раковых эмболов в лимфатических шелях, инвазия в кость и т. д.), относятся к группе с промежуточным риском и демонстрируют 74 % общей 3-летней выживаемости [14].

Достоверным прогностическим фактором, влияющим на продолжительность жизни, является и ответ опухоли на неoadьювантную ХТ: при полном клиническом эффекте общая 5-летняя выживаемость составляет $66,7 \pm 12,8$ %; при частичном – $25,1 \pm 12,2$ %. При полной и частичной регрессии опухоли местные рецидивы составляют 14,3 %, появление регионарных метастазов наблюдается в 13,3 %, а отдаленные метастазы реализуются у 2,4 % больных. В то же время при стабилизации / прогрессировании болезни частота местных рецидивов составляет 16,7 %; возникновение регионарных метастазов возрастает до 35,7 %, а отдаленное метастазирование увеличивается в 2 раза – 5,6 % [12, 17, 22, 24, 25].

Существуют данные и о том, что частота послеоперационных осложнений достоверно снижает медиану выживаемости с $55,4 \pm 5,1$ мес при легких осложнениях до $4,1 \pm 2,9$ мес при крайне тяжелых [6, 26].

Возвращаясь к международным стандартам лечения, которые на современном этапе основываются на анализе прогностических факторов, необходимо конкретизировать лечебные подходы в соответствии со стадиями заболевания.

По рекомендациям общенациональной онкологической сети США (версия 2.2010 от 2011 г. [27]), при опухолях T1–2 предпочтительным является удаление первичного очага ± односторонняя или двусторонняя шейная лимфодиссекция или дистанционная ЛТ ± брахитерапия (БТ). После выполнения операции и оценки данных морфологического исследования при отсутствии неблагоприятных характеристик пациент остается под динамическим наблюдением. Если же были выявлены неблагоприятные характеристики в виде экстранодулярного распространения и/или положительные края резекции, или наличие 2 других неблаго-

приятных факторов прогноза и более, необходимо проведение конкурентной ХЛТ с платиносодержащими препаратами по радикальной программе. В том случае, если при T1–2 выполняется дистанционная ЛТ с/без БТ при полном эффекте пациент остается под динамическим наблюдением. При наличии остаточной опухоли рекомендуется выполнение хирургического вмешательства.

В целом тактика выполнения хирургического вмешательства на первом этапе лечения с оценкой факторов прогноза применима ко всем стадиям операбельного РСОР. При N2c или распространении первичной опухоли за среднюю линию рекомендуется удаление первичного очага с двусторонней лимфодиссекцией. При отсутствии неблагоприятных признаков в послеоперационном периоде проводится ЛТ по радикальной программе с последующим динамическим наблюдением. При наличии неблагоприятных характеристик, таких как прорастание капсулы ЛУ опухолью и/или положительный край резекции, послеоперационно проводится конкурентная ХЛТ или повторная (при возможности) операция с последующей ЛТ по радикальной программе. При наличии других факторов риска – послеоперационная ХЛТ.

Послеоперационное облучение до СОД 66–70 Гр показано при стадиях pT3, pT4, N2–3, у отдельных пациентов со стадией pT1–2, N0–1, периневральной инвазией, наличием эмболов в лимфатических сосудах [28]. Предпочтительный интервал между началом ЛТ и предшествующей операцией должен быть не более 6 нед. Проведение ЛТ необходимо без перерывов в лечении, либо с минимальными (до 5 дней) перерывами. Существуют данные о корреляции общей 3-летней выживаемости и сроков проведения ЛТ до СОД 60 Гр. Так, при проведении ЛТ в течение 6 нед общая 3-летняя выживаемость составляет до 87 %, при удлинении сроков ЛТ до 7 нед – 75 %, если перерывы в ЛТ увеличивают общее время облучения до 7–8 нед, то общая 3-летняя выживаемость снижается до 69 %, а при облучении свыше 8 нед – до 51 % [13].

Конкурентная ХЛТ в послеоперационном режиме проводится на основе платиновых производных: предпочтительно цисплатин 100 мг/м² каждые 3 нед. У соматически ослабленных больных возможно замена цисплатина на карбоплатин в дозе AUC 1,5 еженедельно [7, 8, 28–30].

Говоря об адьювантной ХЛТ РСОР, нельзя не остановиться на тенденциях лекарственного лечения, которые активно изучаются и уже рекомендуются в ряде стран к применению в комплексной терапии. Лапатиниб – таргетный препарат, действие которого направлено на подавление активности EGFR (эпидермального фактора роста) и EGFR-2 (HER2) тирозинкиназы, гиперэкспрессия которых в опухолевой ткани коррелирует с плохим прогнозом, коротким периодом

общей выживаемости и высоким риском локорегионарного рецидива [23, 30–34], демонстрирует достаточно позитивные результаты. Противоопухолевая цитостатическая и цитотоксическая активность лапатиниба зависит от степени экспрессии вышеуказанных факторов в опухоли. Отмечено, что наиболее эффективно сочетание лапатиниба с ХЛТ, которая основывается на применении платиносодержащих препаратов – объективный эффект от лечения возрастает с 63 % при плацебо до 86 % при применении лапатиниба, а показатель прогрессирования заболевания снижается с 25 до 6 % соответственно. Отмечено, что наибольшую эффективность препарат демонстрирует в отношении опухолей полости рта и орофарингеальной области [10].

Помимо лечения первичного опухолевого процесса, необходимо остановиться на тенденциях противоопухолевой терапии при рецидивах заболевания. Безусловно, рецидивные опухоли, по возможности, должны подвергаться хирургическому лечению. Однако это выполнимо лишь в 15–13 % случаев. При неоперабельных рецидивах или отдаленном метастатическом прогрессировании после предшествующей радикальной ХЛТ обычно предлагается ХТ как лечение 1-й линии. На современном этапе используется множество препаратов, продемонстрировавших активность в режимах моноХТ с уровнем объективного ответа около 15 % (цисплатин, карбоплатин, метотрексат, 5-фторурацил, блеомицин и таксаны). Цисплатин является наиболее важным препаратом этой линии и основой для многих комбинаций химиопрепаратов, применяющихся при лечении пациентов с этой патологией [35, 36]. До настоящего времени наиболее часто применялась комбинация цисплатина с 5-фторурацилом или таксанами, которая обеспечивала уровень объективных ответов от 30 до 40 %, но медиана выживаемости не улучшалась и оставалась на уровне от 6 до 9 мес. Добавление цетуксимаба к стандартной схеме ПХТ на основе цисплатина/карбоплатина и 5-фторурацила позволило увеличить медиану безрецидивной выживаемости почти в 2 раза: с 3,3 мес до 5,6 мес; а медиану общей выживаемости с 7,4 мес до 10,1 мес. При этом анализ безопасности показал, что добавление цетуксимаба не увеличило количества характерных для стандартной ПХТ побочных эффектов [35–37].

На протяжении многих лет мы придерживались тактики проведения предоперационной ХЛТ. Хирургическое вмешательство на первом этапе проводилось пациентам только с минимальной распространенностью опухолевого процесса (T1N0M0), либо при наличии инфильтративных опухолей, соответствующих символу T3–T4, с локализацией в области подвижной части языка и переходом за среднюю линию; либо в области передне-боковых отделов дна полости рта и ретромолярной области, а также с наличием кровоточивости, тризма, выраженного болевого синдрома

и, как следствие, с тяжелыми алиментарными нарушениями. В послеоперационном периоде данной категории пациентов проводилась ЛТ в СОД 50 Гр [14]. Рандомизированных исследований в России по сравнению адьювантного и неадьювантного лучевого и химиолучевого лечения не проводилось. По данным нашей клиники, применение адьювантной ХЛТ обеспечивает увеличение 2-летней безрецидивной выживаемости с 66,2 до 71,4 %. При применении комбинированного лечения с предоперационной ЛТ 2-летняя безрецидивная выживаемость составляет 36,3 %, тогда как послеоперационная ЛТ позволяет достигнуть 57 %.

В последнее 10-летие в нашей стране возросло число больных РСОПР на I–III стадии заболевания,

получавших комбинированное (с 20,8 % в 1997 г. до 36,9 % в 2007 г.) и комплексное (с 11,2 % до 18,9 % соответственно) лечение [1], что говорит о более активном применении современных возможностей радиологии и ХТ.

В заключение хотелось бы отметить, что несмотря на все попытки стандартизировать тактические подходы к лечению РСОПР, сохраняется множество нерешенных и неоднозначных вопросов в комплексной и комбинированной терапии этого заболевания. Не облегчая работу клинициста, это вынуждает нас в каждом случае индивидуализировать тактику терапии с учетом клинической ситуации и знания мировых тенденций в лечении больных данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подвязников С.О., Пачес А.И., Пустынский И.Н., Таболиновская Т.Д. Эпидемиология рака слизистой оболочки полости рта и состояние онкологической помощи населению с данной патологией в Российской Федерации. Мат. научн. конф. «Современные методы диагностики и лечения рака слизистой оболочки полости рта», Самара, 16–17 апреля 2010 г. М., 2011. С. 42.
2. Pivot X., Felip E. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при плоскоклеточном раке головы и шеи. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой. М., 2008. С. 175.
3. Klug C., Wutzl A., Kermer C. et al. Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II–IV oral and oropharyngeal cancer outcome of 222 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(2):143–8.
4. Ichimiya Y., Fuwa N., Kamata M. Treatment results of stage I oral tongue cancer with definitive radiotherapy. *Oral Oncol* 2005;41(5):520–5.
5. Klug C., Berzaczky D., Voracek M. et al. Preoperative radiochemotherapy in the treatment of advanced oral cancer: outcome of 276 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2009;37(6):344–7.
6. Chen P.Y., Chen H.H., Hsiao J.R. et al. Intensity-modulated radiotherapy improves outcomes in postoperative patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2012;48(8):747–52.
7. Moergel M., Meurer P., Ingel K. et al. Effectiveness of postoperative radiotherapy in patients with small oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and concomitant ipsilateral singular lymph node metastasis (pN1): a meta-analysis. *Strahlenther Onkol* 2011;187(6):337–43.
8. Bernier J., Domenge C., Ozsahin M. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945–52.
9. Reuter T., Posselt N.K., Rabbels J., Kubler A.C. Oral squamous cell carcinoma. Retrospective analysis of therapy results and prognosis by neoadjuvant, preoperative radio-chemotherapy. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006;10(1):18–29.
10. Sinicovich B., Hofele C., Karstens J.H., Eckardt A. Preoperative radiochemotherapy in stage III and IV squamous cell carcinoma of the oral cavity: completed phase II study with a 6 year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(Suppl):27.
11. Slotman G.J., Doolittle C.H., Glicksman A.S. Preoperative combined chemotherapy and radiation therapy plus radical surgery in advanced head and neck cancer. Five-year results with impressive complete response rates and high survival. *Cancer* 1992;69(11):2736–43.
12. Kirita T., Yamanaka Y., Imai Y. et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II–IV oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis and future possibility of this treatment strategy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(4):241–8.
13. Kirita T., Ohgi K., Shimooka H. et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of long-term results. *Oral Oncol* 1999;35(6):597–606.
14. Langendijk J.A., de Jong M.A., Leemans C.R. et al. Postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity: the importance of the overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):693–700.
15. Уваров А.А. Органосохраняющие методы лечения местно-распространенного рака орофарингеальной области. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. С. 37–38.
16. De Matos F.R., Lima Ed., Querios L.M., da Selvieria E.J. Analysis of infiltrate, perineural invasion, and risk score can indicate concurrent metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. *J Oral Maxillofac Surg* 2011Jul;70(7):1703–10.
17. Мудунов А.М. Сравнительная оценка эффективности неадьювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. С. 13–15.
18. Kessler P., Grabenbauer G., Leher A. et al. Patients with oral squamous cell carcinoma. Long-term survival and evaluation of quality of life-initial results obtained with two treatment protocols in postoperative study. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2004;8(5):302–10.
19. Shah J. Рак слизистой полости рта. Глобальная программа повышения квалификации специалистов Международной федерации обществ по изучению опухолей головы и шеи (IFHNOS) совместно с Европейской школой онкологии. Москва, 6–18 октября 2008 г. С. 11–27.
20. Ord R.A. Surgical management of the N0 neck in early stage T1-2 oral cancer; a personal perspective of early and impalpable disease. *Oral Maxillofac Surg* 2012;16(2):181–8.
21. Матякин Е.Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака

- языка и гортани. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. С. 174.
22. Зими́на Н.А. Клинико-морфологические особенности первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов в прогнозе лечения рака органов полости рта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. С. 20.
23. Eriksen J.G., Steiniche T., Askaa J. et al. The prognostic value of epidermal growth factor receptor is related to tumor differentiation and the overall treatment time of radiotherapy in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(2):561–6.
24. Ljumanovic R., Langendijk J.A., Hoekstra O. et al. Distant metastases in head and neck carcinoma: identification of prognostic groups with MR imaging. *Eur J Radiol* 2006;60(1):58–66.
25. Kies M.S., Boatright D.H., Li G. et al. Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults. *Head Neck* 2012;34(9):1255–62.
26. Доброхотова В.З. Анализ осложнений реконструктивных операций при злокачественных опухолях полости рта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. С. 28.
27. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США). Злокачественные опухоли головы и шеи. Под ред. М.А. Кропотова, Подвязникова С.О., Алиева С.Б., Мудунова А.М. М., 2011.
28. Fan K.H., Wang H.M., Kang C.J. et al. Treatment results of postoperative radiotherapy on squamous cell carcinoma of the oral cavity: coexistence of multiple minor risk factors results in higher rates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1024–9.
29. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–44.
30. Ang K.K., Berkey B.A., Tu X. et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002;62(24):7350–6.
31. Del Campo J.M., Hitt R., Sebastian P. et al. Effects of lapatinib monotherapy: result of a randomized phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 2011;105(5):618–27.
32. Kondo N., Tsukuda M., Ishiguro Y. et al. Antitumor effects of lapatinib (GW572016), a dual inhibitor EGFR and HER-2, in combination with cisplatin or paclitaxel on head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2010;23(4):957–63.
33. Chung C.H., Ely K., McGavran L. et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4170–6.
34. Hitt R., Ciruelos E., Amador M.L. et al. Prognostic value of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and p53 in advanced head and neck squamous cell carcinoma patients treated with induction chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41(3):453–60.
35. Forastiere A. Chemotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *J Surg Oncol* 2008;97(8):701–7.
36. Forastiere A.A., Trotti A., Pfister D.G., Grandis J.R. Head and neck cancer: recent advances and new standards of care. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2603–5.
37. Bourhis J., Lefebvre J.L., Vermorken J.B. Cetuximab in the management of locoregionally advanced head and neck cancer: expanding the treatment options. *Eur J Cancer* 2010;46(11):1979–89.