

Онкологические результаты эффективности хирургического лечения рака ротовой полости I и II стадий

А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, Н.С. Чуманихина, М.Г. Костова, О.М. Николаева, Л.Д. Роман

ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер»; Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный просп., 37

Контакты: Мариана Георгиевна Костова kostova.90@mail.ru

Введение. Хирургическое вмешательство является основным способом лечения рака ротовой полости, при этом на ранних стадиях он применяется в мономодальном режиме.

Цель настоящей работы — определение онкологической эффективности хирургического лечения рака ротовой полости I и II стадий.

Материалы и методы. С апреля 2009 г. по декабрь 2014 г. включительно было прооперировано 52 пациента (37 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 39 до 85 лет (средний возраст — 60,2 года) с установленным диагнозом плоскоклеточного рака языка (36 пациентов), дна полости рта (15) и ретромолярного пространства (1). Половина из них имела I стадию заболевания, половина — II. Удаление первичной опухоли сопровождалось шейной диссекцией в 35 случаях (67 %). Диссекция была двусторонней у 8 пациентов. Выполнено 20 модифицированных радикальных диссекций и 23 селективных шейных. В большинстве случаев (42 пациента, или 80,8 %) опухоль удалялась чрезротовым способом. Реконструкция осуществлена первично у 31 пациента, в остальных случаях использовался дополнительный пластический материал — лоскут подподъязычный (14 случаев), субментальный (1), лучевой (5), переднелатеральный бедренный (1). Выживаемость оценивалась по методу Каплана—Мейера с использованием даты последней явки или смерти пациента. При оценке безрецидивной выживаемости учитывалось время до выявления возврата заболевания в виде местного или регионарного рецидива. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS v. 23.

Результаты. Средний срок наблюдения составил 37,4 мес (1—91 мес), при этом состояние 27 пациентов (52 %) контролировалось на протяжении более 3 лет, 34 (65,4 %) прооперированных — более 2 лет и 46 (88,5 %) больных — более года. За такой срок наблюдения умерли 8 пациентов, при этом 3-летняя общая выживаемость составила 84,7 %. У 6 пациентов диагностированы рецидивы заболевания, у 2 из них данное событие зарегистрировано дважды (местный рецидив — в 3 случаях, регионарный рецидив — в 4, локорегионарный рецидив — в 1 случае). Таким образом, локорегионарный контроль составил 88,5 %. Срок возникновения рецидива колебался от 4 до 43 мес. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,1 %. Вторые первичные опухоли возникли в срок от 30 до 70 мес после операции у 4 пациентов: у 2 с локализацией в полости рта, у 1 — в гортани и еще у 1 — в гортаноглотке. Статистический анализ различных факторов (стадия Т, степень дифференцировки, локализация и т. д.) показал, что только факт выполнения шейной диссекции имеет влияние на общую 3-летнюю выживаемость: 96 % при ее выполнении и 64,3 % при ее отсутствии ($p = 0,012$). Однако такие данные могут объясняться и более старшим возрастом пациентов, которым не была проведена операция на лимфатических узлах шеи (65,2 vs. 57,6 года), а также наличием у них более тяжелой сопутствующей патологии.

Заключение. Хирургический метод продолжает оставаться основным в лечении раннего рака ротовой полости в первую очередь благодаря своей высокой онкологической эффективности.

Ключевые слова: рак дна полости рта, хирургическое лечение, плоскоклеточный рак, онкологическая эффективность, ранние стадии рака дна полости рта

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-30-36

Oncological results of surgical treatment effectiveness of stage I and II oral cavity cancer

A. V. Karpenko, R. R. Sibgatullin, A. A. Boyko, N. S. Chumanikhina, M. G. Kostova, O. M. Nikolaeva, L. D. Roman

Leningrad Regional Oncology Dispensary; 37 Liteyniy Av., Saint-Petersburg 191104, Russia

Introduction. Surgical intervention is the main method of treatment of oral cavity cancer, and at early stages it's a monomodal treatment.

The study objective is to determine oncological effectiveness based on an analysis of surgical treatment of stage I and II oral cancer.

Materials and methods. In the period from April 2009 to December 2014, 52 patients (37 men and 15 women) aged 39–85 (mean age was 60.2 years) with confirmed diagnosis of squamous cell carcinoma of the tongue (36 patients), the floor of the mouth (15), and the retromolar trigone (1) underwent surgery. Half of the patients were stage I, the other half — stage II. Removal of the primary tumor was accompanied by neck dissection in 35 cases (67 %). Dissection was two-sided in 8 patients. Twenty (20) modified radical dissections and 23 selective neck dissections were performed. In the majority of cases (42 patients, 80.8 %), tumors were removed transorally. Primary reconstruction was performed in 31 patients; in others, additional plastic material was used: infrahyoid flap (14 cases), submental flap (1), radial forearm flap (5), anterolateral femoral flap (1). Survival was evaluated using the Kaplan—Meier estimator incorporating patient's dates of last visits or death. Progression-free survival took into account time to diagnosis of disease relapse in the form of local or regional recurrence. Statistical data analysis was performed using the SPSS v. 23 software.

Results. Mean follow up duration was 37.4 months (1–91 months), and 27 patients (52 %) were monitored for 3 and more years, 34 (65.4 %) patients after surgery for 2 years and longer, and 46 (88.5 %) patients for more than a year. During this time, 8 patients died, and 3-year overall survival was 84.7 %. In 6 patients, disease recurrence was diagnosed, in 2 of them this event was registered twice (local recurrence in 3 cases, regional recurrence in 4 cases, locoregional recurrence in 1 case). Therefore, locoregional control was 88.5 %. Time to recurrence varied from 4 to 43 months. Three-year relapse-free survival was 91.1 %. Second primary tumors appeared 30–70 months after surgery in 4 patients: In 2 patients, they were located in the oral cavity, in 1 – in the larynx, and in 1 – in the laryngopharynx. Statistical analysis of various factors (T stage, differentiation grade, localization, etc.) has shown that only neck dissection affected overall 3-year survival: it was 96 % in patients with neck dissection, and 64.3 % in patients without neck dissection ($p = 0.012$). However, these data can be explained by older age of patients who didn't undergo neck lymph node dissection (65.2 vs. 57.6 years), and presence of a more severe concomitant pathology.

Conclusion. Surgical intervention remains the main treatment method of early stage oral cavity cancer due to its high oncological effectiveness.

Key words: cancer of the floor of the mouth, surgical treatment, squamous cell carcinoma, oncological effectiveness, early stage cancer of the floor of the mouth

Введение

Несмотря на широкое развитие так называемого органосохраняющего подхода к лечению плоскоклеточного рака головы и шеи, под которым обычно понимается химиолучевой способ, хирургический метод остается основным в лечении рака полости рта. Он применяется для III и IV стадий заболевания в комбинации с лучевым или химиолучевым методом, а для ранних стадий опухолевого процесса – в качестве монотерапевтического способа лечения. Высокая онкологическая эффективность с приемлемыми функциональными результатами заставляет многих онкологов считать данный подход оптимальным, что находит отражение в соответствующих национальных рекомендациях [1]. Так, 5-летняя выживаемость при применении данного метода лечения колеблется в диапазоне от 68,5 до 90 % [2–5]. Определенной альтернативой для I и II стадий рака являются различные методики лучевой терапии [6–9], однако в подавляющем большинстве клиник мира ведущая роль отводится именно хирургическому лечению.

В сфере хирургии ротовой полости существует большое количество нерешенных проблем и спорных вопросов. Они относятся и к адекватному краю резекции [10], и к необходимости выполнения шейной диссекции и к ее объему [2], и к значению сигнального лимфатического узла [5], и к выбору оптимального метода реконструкции и оценки качества жизни [11]. Все эти проблемы не снижают значимости хирургического метода лечения злокачественных опухолей ротовой полости.

В настоящей работе описывается опыт хирургического лечения рака полости рта I и II стадии на базе отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер» (ЛООД).

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни, протоколы операций, амбулаторные карты 52 первичных пациентов, прооперированных с апреля 2009 г. по декабрь

2014 г. Было пролечено 37 мужчин и 15 женщин в возрасте от 39 до 85 лет (средний возраст – 60,2 года) с установленным диагнозом плоскоклеточного рака полости рта (язык – 36 пациентов, дно полости рта – 15, ретромолярное пространство – 1) I и II стадий. Из данного анализа исключались пациенты, получавшие лучевую терапию в предоперационной дозе (5 случаев), а также имевшие установленную первичную синхронную или метакронную множественность опухолей (6). Половина пациентов имели I стадию заболевания, другая половина – II. Всем пациентам перед операцией проводилось общеклиническое исследование. Состояние регионарного лимфооттока оценивалось с помощью пальпации и ультразвукового исследования шеи. У пациентов данной серии отсутствовали признаки метастатического поражения шейных лимфатических узлов (стадия cN0).

Периоперационная трахеостомия выполнена 12 пациентам (23 %). Удаление первичной опухоли осуществлялось чрезротовым доступом в подавляющем большинстве случаев (42 операции), в 8 случаях использовался комбинированный доступ (чресшейно – чрезротовой). Дважды при заднем расположении опухоли применялся доступ с рассечением нижней губы. Принцип удаления первичной опухоли соответствовал ее широкому иссечению с клиническим отступом на 1–1,5 см от края опухоли, что потребовало выполнения краевой резекции нижней челюсти в 3 случаях. У 35 (67,3 %) пациентов в объем оперативного вмешательства входила шейная диссекция, в 8 случаях она была двусторонней. Выполнялась модифицированная радикальная шейная диссекция (20 операций) или селективная шейная диссекция уровней I–III (15 операций), I–IV (7) и I и II (1). Случаи, когда были проведены лишь биопсия лимфоузлов и (или) удаление клетчатки только I уровня для облегчения транспорта пластического материала в ротовую полость (3 пациента), не учитывались при подсчете пациентов с выполненными шейными диссекциями. Реконструкция осуществлена первично у 31 пациента, в остальных случаях использовался

дополнительный пластический материал: лоскут подподъязычный (14 случаев), субментальный (1), лучевой (5), переднелатеральный бедренный (1). Клинические примеры вариантов пластики представлены на рис. 1 и 2. Назогастральный зонд для питания в ближайшем послеоперационном периоде применялся у 26 пациентов, остальным 26 не требовалось дополнительных приспособлений для питания.

Амбулаторные карты, компьютерная база данных ЛООД использовались для оценки отдаленных результатов. Даты смерти пациентов получены из канцер-регистра Ленинградской области. Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Мейера с учетом даты последней явки или смерти пациента. При оценке безрецидивной выживаемости бралось время до выявления возврата заболевания в виде местного или регионарного рецидива. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS v. 23.



Рис. 1. Пластика дефекта дна полости рта подподъязычным кожно-мышечным лоскутом

Fig. 1. Plastic surgery of a defect of the floor of the mouth using an infrahoid musculocutaneous flap



Рис. 2. Пластика дефекта языка после гемиглоссектомии лучевым кожно-фасциальным лоскутом

Fig. 2. Plastic surgery of a defect of the tongue after hemiglossectomy using a radial forearm fasciocutaneous flap

Результаты

Все пациенты перенесли операцию удовлетворительно. Средний срок деканюляции трахеотомированных больных составил 6,1 дня (4–8 дней). В среднем у 26 соответствующих пациентов назогастральный зонд был удален на 8-е сутки после операции (4–13 дней). Во всех случаях подтвердился диагноз плоскоклеточного рака различной степени дифференцировки (G1 – у 25 пациентов, G2 – у 24, G3 – у 2, в 1 случае данные о степени дифференцировки отсутствовали). Толщина опухоли была известна в 33 случаях и составляла 0,3–2,0 см (среднее значение – 0,73 см). У 3 пациентов (5,8 %) зарегистрирован положительный край резекции. Перинеуральное (периваскулярное) распространение опухоли выявлено в 7 случаях. Данные явления служили основанием для назначения адъювантной лучевой терапии, которая по разным причинам была проведена 3 больным (в 1 случае – в режиме одномоментного химиолучевого лечения) и не была проведена другим 3 пациентам. Еще об 1 пациенте информация отсутствует. Среднее количество исследованных лимфоузлов с одной стороны шеи у пациентов, подвергнутых шейной диссекции, равнялось 18 (7–32).

Средний срок ведения больных составил 37,4 мес (1–91 мес), при этом 27 пациентов (52 %) наблюдались более 3 лет, 34 (65,4 %) – более 2 лет и 46 (88,5 %) – более года. К сожалению, 6 пациентов были потеряны для наблюдения в 1-й год после операции. За данный срок наблюдения умерли 8 пациентов, при этом 3-летняя общая выживаемость составила 84,7 % (рис. 3). Причиной смерти послужили: регионарный рецидив заболевания (1 случай через 15 мес после операции),

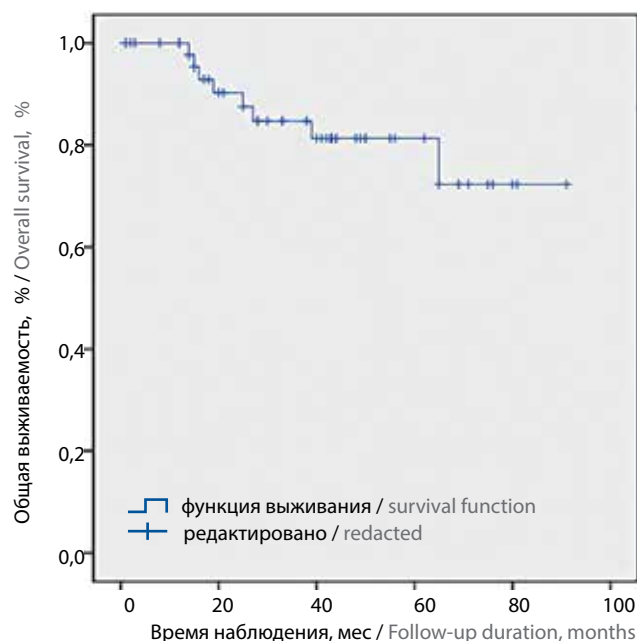


Рис. 3. Общая выживаемость по методу Каплана–Мейера
Fig. 3. Overall survival per the Kaplan–Meier estimator

2-я первичная опухоль (1 случай рака гортаноглотки через 65 мес), сопутствующие заболевания (1 случай острого нарушения мозгового кровообращения через 14 мес). В 5 случаях причина смерти, произошедшей в период от 16 до 39 мес после операции, осталась неизвестной.

У 6 пациентов диагностированы рецидивы заболевания, у 2 из них данное событие зарегистрировано дважды (местный рецидив — у 3, регионарный рецидив — у 4, локорегионарный рецидив — у 1). Таким образом, локорегионарный контроль составил 88,5 %. Срок возникновения рецидива колебался от 4 до 43 мес (в среднем 17,8 мес), 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,1 %. Во всех случаях проводилось повторное хирургическое лечение, дополненное в 3 случаях лучевой терапией. Вторые первичные опухоли



Рис. 4. Стоматоскопия пациента с метакронной опухолью при раке слизистой щеки стадии T2N0M0 (1) с применением подподъязычного лоскута для пластики дефекта дна полости рта (2): а — через 14 мес после хирургического лечения рака дна полости рта; б — в отдаленном периоде при использовании лучевого лоскута для реконструкции дефекта щеки. Общий период наблюдения за пациентом — 87 мес

Fig. 4. Stomatoscopy of a patient with metachronous tumor in stage T2N0M0 cancer of the buccal mucosa (1) using an infrahyoid flap for plastic surgery of a defect of the floor of the mouth (2): а — 14 months after surgical treatment of cancer of the floor of the mouth; б — long term: use of a radial forearm flap for reconstruction of the cheek defect. Total follow up period was 87 months

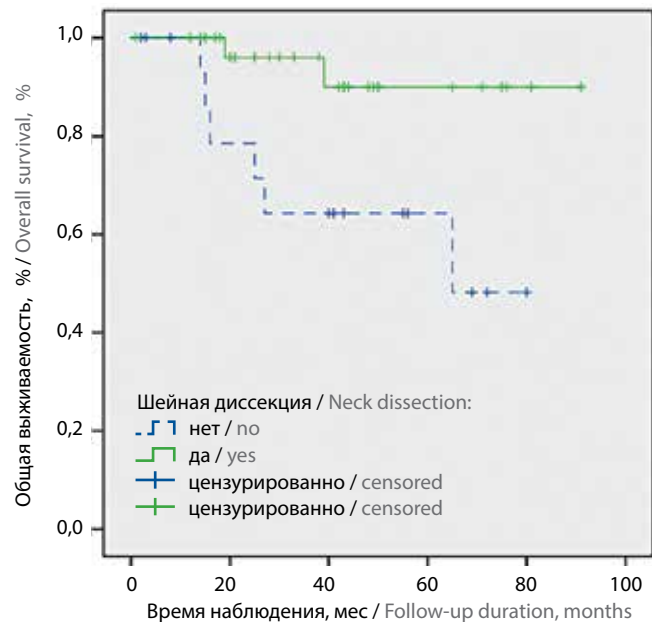


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с шейной диссекцией и без нее
Fig. 5. Overall survival of patients with neck dissection and without it

возникли у 4 пациентов с локализацией в полости рта (2 пациента), гортани (1), гортаноглотке (1) в срок от 30 до 70 мес после операции. Из этих пациентов 3 было проведено хирургическое лечение (клинический пример представлен на рис. 4), а для 1 общее состояние и сопутствующие заболевания являлись противопоказанием к специальному лечению, и рак гортаноглотки явился причиной смерти этого пациента через 65 мес после лечения рака полости рта. Статистический анализ различных факторов (стадия Т, степень дифференцировки и др.) показал, что только факт выполнения шейной диссекции имеет влияние на общую 3-летнюю выживаемость: 96 % при ее выполнении и 64,3 % при ее отсутствии при $p = 0,012$ (рис. 5).

Обсуждение

Основной проблемой хирургии раннего рака ротовой полости является, пожалуй, отношение к выполнению шейной диссекции и ее объему. Отрицательные последствия шейных лимфаденэктомий (дисфункция плеча, болевой синдром), достаточно большой процент N-негативных препаратов обуславливают часто избирательный подход к выполнению данного этапа оперативного лечения с достаточно большой вариабельностью показаний к его выполнению. Т. Zhang и соавт. считают толщину опухоли более 3 мм показанием к селективной шейной диссекции [12]. В их серии из 65 пациентов с I стадией заболевания шейная диссекция была проведена в 36 случаях. В другой работе, посвященной также только I стадии онкологии, шейная диссекция была выполнена в 72 % случаев, но авторы не указали критерий, который они использовали для определения

показаний [4]. В обширном ретроспективном анализе, охватывающем временной промежуток в 33 года, сообщается, что шейная диссекция выполнена у 60,6 % пациентов с I и II стадиями рака полости рта [2]. Из-за продолжительного временного промежутка четкий критерий, как видно, также отсутствовал.

Схожая цифра получена и при анализе наших данных: шейная диссекция выполнена в 67,3 % случаев. Таким образом, рассматриваемая группа больных изначально является неоднородной и условно состоит из пациентов со статусом pN0 и Nx. Из этого ретроспективного анализа были исключены пациенты, у которых при выполнении электрошейной диссекции были диагностированы метастазы в регионарных лимфоузлах, что автоматически переводит их в группу III и IV стадии заболевания с совершенно другим прогнозом заболевания. Данный факт, несомненно, несколько ограничивает значимость приведенного анализа, но в условиях отсутствия точной предоперационной диагностики состояния регионарных лимфоузлов он, наверное, неизбежен.

На включение шейной диссекции в объем оперативного вмешательства оказывают влияние много факторов. Более вероятным было выполнение шейной диссекции у пациентов со II стадией заболевания и большей выраженностью инфильтративного компонента. У 35 пациентов, которым выполнена шейная диссекция, размеры опухоли соответствовали T2 в 21 случае (60 %), в то время как в группе пациентов, которым диссекция не проводилась, у большинства (12 из 17, или 71 %) больных была I стадия заболевания.

Имел значение и факт планируемой реконструкции дополнительными комплексами тканей: 20 (95 %) реконструкций из 21 выполнены пациентам с проведенной шейной диссекцией. На процесс принятия решения влияли возраст и выраженность сопутствующей патологии, именно поэтому в группе с выполненной шейной диссекцией пациенты были в среднем на 7 лет моложе (средний возраст — 57,6 vs. 65,2 года в группе без шейной диссекции). Именно этим (более молодой возраст, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний), по нашему мнению, и объясняется факт более высокой общей выживаемости у пациентов с выполненной лимфаденэктомией.

Таким образом, процесс определения показаний к выполнению шейной диссекции был далеким от стандартной процедуры с четкими критериями. В настоящее время глубина инвазии считается главным фактором в определении риска развития регионарных метастазов, и многие центры используют данный параметр для определения хирургической тактики. Однако и в этом вопросе существуют некоторые неопределенности, касающиеся, например, порога, при котором метастазирование становится более вероятным. Одни онкологи определяют его в 3 мм [12], другие — в 5 мм

[13]. Имеются данные, указывающие на разницу в пороге между отдельными локализациями опухоли ротовой полости (например, язык или дно полости рта) [14].

Толщина опухоли — параметр, который становится известным только после удаления первичной опухоли и планового морфологического исследования препарата, что нередко обуславливает выполнение операции на шее вторым этапом [12]. Это не всегда приемлемо в практическом здравоохранении. Кроме того, существует неопределенность, касающаяся самого установления толщины опухоли. Не всегда понятно, что имеют в виду авторы: толщину опухоли (высоту, легко измеряемую под микроскопом) или глубину инвазии. Если использовать последний критерий, то понадобятся дополнительные, не всегда абсолютно объективные приемы определения условной линии, соответствующей неизменной слизистой ротовой полости [2].

Многообещающая методика сигнального лимфоузла [5, 15] во многом остается экспериментальным подходом, далеким от рутинного и повсеместного применения. Таким образом, по нашему мнению, процесс определения показаний к выполнению шейных диссекций при раннем раке ротовой полости еще долго будет оставаться достаточно сложным с учетом факторов, касающихся как опухоли, так и пациента.

Не менее спорным остается вопрос о необходимости и характере реконструкции дефектов, возникающих после хирургического удаления небольших по размеру опухолей полости рта. Для ответа на данный вопрос нужны серьезные исследования качества жизни, разборчивости речи, функции жевания и глотания, что выходит за рамки настоящего анализа. Тем не менее отметим, что ряд факторов имеет определенное значение.

При удалении небольших по размеру поражений мобильной порции языка (рис. 6) первичное закрытие раны или оставление небольшого участка открытым являются оптимальным способом реконструкции и использование дополнительных комплексов тканей вряд ли улучшит функциональные результаты. При более обширных дефектах, соответствующих гемиглосектомии, реконструкция дополнительными массивами тканей представляется оправданной, при этом микрохирургическая реконструкция играет меньшую роль, чем при удалении местно-распространенных опухолей. Так, в обследованной нами группе пациентов лишь 6 (28,6 %) случаях из 21 реконструкции были произведены с использованием реваскуляризированных лоскутов. Применение регионарных лоскутов с осевым типом кровообращения, таких как подподъязычный [16] или субментальный [17], представляется абсолютно оправданным, так как они характеризуются отсутствием дополнительной донорской зоны, а функциональные результаты при использовании этих способов практически идентичны (рис. 2 и 7). Наше предпочтение подподъязычного лоскута объясняется



Рис. 6. Иссечение опухоли языка с отступом в 1,0 см
Fig. 6. Resection of a tongue tumor with 1.0 cm margin

субъективными факторами, не имеющими никакой доказательной базы, а именно соображениями безопасности диссекции I уровня, которая при использовании субментального лоскута, по нашему мнению, является субоптимальной. При сравнении отдельных локализаций, например дна полости рта и мобильной порции языка, первая чаще нуждается в дополнительной реконструкции. Так, из 15 случаев рака дна полости рта пластика выполнена в 11 случаях (73 %). При раке языка она потребовалась только у 6 (16,7 %) пациентов из 36. Причиной данной разницы, с нашей точки зрения, является такая анатомическая особенность дна полости рта, как близость к десне нижней челюсти, что обуславливает необходимость выполнения в ряде случаев краевой резекции нижней челюсти с последующей необходимостью закрытия оголенной кости, а также нередкое продолжение дефекта на нижнюю или боковую поверхности языка. Первичное закрытие или вторичное заживление таких дефектов может сопровождаться значительным ограничением подвижности языка и ухудшением функциональных результатов. Таким образом, и данный вопрос сильно зависит от индивидуальных особенностей каждого случая, персональных предпочтений того или иного хирурга, традиций конкретного онкологического центра.

Высокий локорегионарный контроль (88,5 %) соответствует результатам большинства исследований, посвященных данной теме [2–5] и является, возможно, главным свидетельством эффективности оперативно-



Рис. 7. Пластика языка подподъязычным лоскутом с функциональными результатами, не отличающимися от пластики подобного дефекта свободными реваascularизированными лоскутами

Fig. 7. Plastic surgery of the tongue using an infrahyoid flap with functional results identical to plastic surgery of a similar defect with revascularized free flaps

го способа лечения. Наряду с локорегионарными рецидивами важным и драматичным моментом становится и возникновение вторых первичных опухолей. Данный феномен, хорошо известный в онкологии головы и шеи [18, 19], обуславливает необходимость длительного срока наблюдения (у 1 из пациентов данной серии 2-я опухоль диагностирована более чем через 6 лет после окончания первичного лечения). Большинство этих 2-х опухолей локализуется в области головы и шеи. С этой точки зрения применение изолированного хирургического метода позволяет оставлять лучевую терапию в запасе, так как повторное облучение является очень сложной задачей, связано с риском серьезных осложнений и дает лишь 10–30 % 2-летней выживаемости [20].

Несмотря на большое количество нерешенных проблем в хирургии раннего рака ротовой полости, несомненным является факт высокой онкологической эффективности данного метода, еще раз продемонстрированной в приведенном ретроспективном анализе. Интересно отметить, что оперативное лечение было применено практически в мономодальном режиме: только 3 (5,8 %) пациента из 52 получили адъювантную лучевую терапию, что существенно снижает как сроки, так и стоимость лечения.

Заключение

Хирургический метод продолжает оставаться основным в лечении раннего рака ротовой полости в первую очередь благодаря своей высокой онкологической эффективности. Определенные усилия должны быть направлены на улучшение функциональных результатов. Этот вопрос тесно связан с выработкой четких показаний к выполнению шейных диссекций и оптимальному методу реконструкции послеоперационного дефекта.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи: Справочник специалиста по лечению опухолей головы и шеи. М.: АБВ-пресс, 2011. [Clinical guidelines for treatment of neck and head tumors: Reference book for specialists in head and neck tumors. Moscow: ABV-Press, 2001. (In Russ.)].
2. Pimenta Amaral T.M., da Silva Freire A.R., Carvalho A.L. et al. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Oral Oncol* 2004;4(8):780–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2003.10.009. PMID: 15288831.
3. Garziano-Demo P., Dell, Acqua A., Dalmasso P. et al. Clinicopathologic parameters and outcome of 245 patients operated of oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2006;34(6):344–50. DOI: 10.1016/j.jcms.2006.04.004. PMID: 16859913.
4. Peng K., Chu A., Lai C. et al. Is there a role for neck dissection in T1 oral tongue squamous cell carcinoma? The UCLA experience. *Am J Otolaryngol* 2014;35(6):741–6. DOI: 10.1016/j.amjoto.2014.06.019. PMID: 25091179.
5. Pezier T., Nixon I., Gurney B. et al. Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma – a prospective case series. *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3528–33. DOI: 10.1245/s10434-011-2207-0. PMID: 22411202.
6. Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи. *Практическая онкология* 2003;4(1):15–24. [Kanaev S.V. Beam therapy of malignant tumors of the head and neck. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical oncology 2003;4(1):15–24. (In Russ.)].
7. Геворков. А.Р. Индивидуализация показаний к проведению лучевого, химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком языка. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Gevorkov A.R. Individualization of indications for beam therapy, chemoradiation treatment in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Ph. D. dissertation summary. Moscow, 2013. (In Russ.)].
8. Семин Д.Ю. Одновременная химиолучевая терапия рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. *Вопросы онкологии* 2010;56(5):544–7.
9. Siomin D.Yu. Concurrent radio-chemotherapy in the treatment of squamous cell oral and oropharyngeal cancer. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2010;56(5):544–7. (In Russ.)].
10. Henk K. Treatment of oral cancer by interstitial irradiation using iridium-192. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992;30(6):355–9. DOI: 10.1016/0266-4356(92)90200-3. PMID: 1450156.
11. Dik E., Willems S., Ipenburg N. et al. Resection of early oral squamous cell carcinoma with positive or close margins: relevance of adjuvant treatment in relation to local recurrence: margins of 3 mm as safe as 5 mm. *Oral Oncology* 2014;50(6):611–5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.02.014. PMID: 24630900.
12. Dwivedi R.C., St Rose S., Chisholm E.J. et al. Evaluation of factors affecting post-treatment quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients primarily treated with curative surgery: an exploratory study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(2):591–9. DOI: 10.1007/s00405-011-1621-z. PMID: 21553147.
13. Zhang T., Lubek J., Salama A. et al. Treatment of cT1N0M0 tongue cancer: outcome and prognostic parameters. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(2):406–14. DOI: 10.1016/j.joms.2013.05.028. PMID: 24045188.
14. Fukano H., Matsuura H., Hasegawa Y. et al. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 1997;19(3):205–10. PMID: 9142520.
15. Balasubramanian D., Ebrahimi A., Gupta R. et al. Tumour thickness as a predictor of nodal metastases in oral cancer: comparison between tongue and floor of mouth subsites. *Oral Oncology* 2014;50(12):1165–8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.09.012. PMID: 25307875.
16. Rigual N., Douglas W., Lamonica D. et al. Sentinel lymph node biopsy: a rational approach for staging T2N0 oral cancer. *Laryngoscope* 2006; 115(12):2217–20. DOI: 10.1097/01.mlg.0000187870.82699.ed. PMID: 16369170.
17. Deganello A., Manciocco V., Dolivet G. et al. Infrahyoid fascio-myocutaneous flap as an alternative to free radial forearm flap in head and neck reconstruction. *Head Neck* 2007;29(3):285–91. DOI: 10.1002/hed.20512. PMID: 17230563.
18. You Y., Chen W., Wang Y. et al. The feasibility of facial-submental artery island myocutaneous flaps for reconstructing defects of the oral floor following cancer ablation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(6):e12–e6. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.02.004. PMID: 20451829.
19. Leon X., Quer M., Diez S. et al. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21(3):204–10. PMID: 10208662.
20. Yamamoto E., Shibuya H., Yoshimura R. et al. Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002;94(7):2007–14. DOI: 10.1002/cncr.10444. PMID: 11932903.
21. Stojan P., Corry J., Eisbruch A. et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: when and how to reirradiate. *Head Neck* 2015;37(1):134–50. DOI: 10.1002/hed.23542. PMID: 24481720.