

Клинические рекомендации и практическая целесообразность применения 5-аминолевулиновой кислоты с целью интраоперационной визуализации границ злокачественных опухолей полости рта

Ю.В. Алымов¹, А.В. Игнатова^{1,2}, И.С. Романов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Юрий Владимирович Алымов allmedperevod@gmail.com

Введение. Лечение рака полости рта представляет собой важную проблему современной онкологии в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности, достигающей 43 % за 5-летний период с момента постановки диагноза. Частота положительных краев резекции наблюдается в 30 % случаев, что отчасти обуславливает неудовлетворительные результаты терапии данной патологии и способствует поиску методов повышения радикальности хирургического вмешательства на первичном очаге.

Цель исследования – оценить эффективность метода флуоресцентной визуализации с применением 5-аминолевулиновой кислоты для определения радикальности хирургического вмешательства при раке слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. В рамках нашего исследования была проведена оценка эффективности применения 5-аминолевулиновой кислоты для интраоперационного выявления границ плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта ($n = 36$).

Результаты. Разница средних расстояний от края опухоли до линии резекции при сравнении интраоперационных результатов на фоне применения 5-аминолевулиновой кислоты и результатов гистологического исследования составила 0,07 мм (95 % доверительный интервал 2,2905–2,4334) и была статистически незначимой ($p = 0,9519$). Чувствительность метода интраоперационной флуоресцентной визуализации с использованием 5-аминолевулиновой кислоты при диагностике краев резекции составила 100 %, специфичность – 92,3 %, точность – 92,9 %, эффективность – 96,1 %. Оптимальный эффект использования флуоресцентной методики в визуализации границ опухоли был достигнут у пациентов с экзофитной и смешанной формами роста опухоли, ранее не получавших лечения.

Заключение. Метод интраоперационной флуоресцентной визуализации с использованием 5-аминолевулиновой кислоты показал высокую эффективность (96,1 %) и может быть рекомендован для интраоперационной оценки границ опухоли и повышения радикальности хирургического лечения рака слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: 5-аминолевулиновая кислота, плоскоклеточный рак, полость рта, границы опухоли, границы резекции

Для цитирования: Алымов Ю.В., Игнатова А.В., Романов И.С. Клинические рекомендации и практическая целесообразность применения 5-аминолевулиновой кислоты с целью интраоперационной визуализации границ злокачественных опухолей полости рта. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):33–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-33-40

Clinical guidelines and expediency of using 5-aminolevulinic acid for intraoperative visualization of margins of malignant tumors of the oral cavity

Yu. V. Alymov¹, A. V. Ignatova^{1,2}, I. S. Romanov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Yuri Vladimirovich Alymov allmedperevod@gmail.com

Introduction. Treatment of the oral cavity is an important problem of current oncology due to high morbidity and mortality reaching 43 % in 5-year period after diagnosis. Frequency of positive resection margins is 30 % of cases which partially explains unsatisfactory results of therapy of this pathology and promotes investigation of methods increasing radicalness of surgical treatment of the primary lesion.

The study objective is to evaluate the effectiveness of fluorescent visualization with 5-aminolevulinic acid for assessment of radicalness of surgical intervention in cancer of the oral mucosa.

Materials and methods. In the study, evaluation of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid for intraoperative determination of margins of squamous cell carcinoma of the oral mucosa ($n = 36$) was performed.

Results. Comparison of intraoperative results using 5-aminolevulinic acid and results of histological examination showed that the difference in mean distances from the tumor edge to resection margin was 0.07 mm (95 % confidence interval 2.2905–2.4334) and wasn't statistically significant ($p = 0.9519$). Sensitivity of intraoperative fluorescent visualization with 5-aminolevulinic acid in diagnosis of resection margins was 100 %, specificity was 92.3 %, accuracy was 92.9 %, effectiveness was 96.1 %. Optimal effect of the fluorescent technique was achieved in patients with exophytic and mixed types of tumor growth without previous treatment.

Conclusion. Method of intraoperative fluorescent visualization with 5-aminolevulinic acid showed high effectiveness (96.1 %) and can be recommended for intraoperative assessment of tumor margins and increase of radicalness of surgical treatment of cancer of the oral mucosa.

Key words: 5-aminolevulinic acid, squamous cell carcinoma, oral cavity, tumor margins, resection margins

For citation: Alymov Yu.V., Ignatova A.V., Romanov I.S. Clinical guidelines and expediency of using 5-aminolevulinic acid for intraoperative visualization of margins of malignant tumors of the oral cavity. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):33–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-33-40

Введение

Лечение рака полости рта остается актуальной проблемой современной онкологии, что связано с высокими показателями заболеваемости и смертности от данной патологии. В Российской Федерации в 2017 г. было зафиксировано 9287 новых случаев рака полости рта. При этом, согласно данным статистики, несмотря на обширный арсенал методов лечения, около 43 % пациентов умирают в течение 5 лет после постановки диагноза [1–3].

Основным методом лечения пациентов с раком полости рта на 1-м этапе является хирургическое вмешательство, от радикальности которого во многом зависят эффективность адъювантной терапии и прогноз [4]. Тем не менее для определения границ резекции опухоли в полости рта чаще всего используются пальпация и визуальный контроль. Это обуславливает высокую частоту обнаружения положительных краев (в 15–30 % случаев) при плановом гистологическом исследовании [5–7].

Перспективным методом оценки краев резекции при раке полости рта является использование флуоресцентных веществ. В настоящее время фотодинамическая терапия и диагностика применяются при раке кожи, толстой кишки, легкого, мочевого пузыря и головного мозга [8, 9]. Значимое улучшение диагностики злокачественных опухолей полости рта и оценки их границ также наблюдалось при использовании аминоле-

вулиновой кислоты. Так, А. Leunig и соавт. установили, что чувствительность метода флуоресцентной визуализации с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) составляет 99 %, а специфичность – 60 % [10]. По результатам другого исследования, эти показатели были равны 100 и 96,8 % соответственно [11].

В исследовании индийских авторов, посвященном данной проблеме и опубликованном в 2015 г., приняли участие 30 больных раком и 20 пациентов с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта [12]. Были выполнены биопсии из края опухоли, видимого в обычном свете и при флуоресценции 5-АЛК. Согласно результатам планового патоморфологического исследования биоптатов зона флуоресценции оказалась больше, чем зона опухоли, видимая невооруженным глазом, в 94 % случаев. Чувствительность метода флуоресцентной визуализации с применением 5-АЛК при диагностике края опухоли составила 95,7 %, специфичность – 100 %, точность – 96 %.

Цель исследования – оценить эффективность метода флуоресцентной визуализации с применением 5-АЛК для определения радикальности хирургического вмешательства при раке слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы

Общая характеристика пациентов и варианты хирургического лечения. В исследовании приняли участие

36 больных раком полости рта cT1–4a стадии, подлежащих хирургическому лечению (20 женщин и 16 мужчин). Возраст пациентов варьировал от 41 до 87 лет. В возрастном интервале от 60 до 87 лет находились 55,5 % больных.

При анализе материала использовалась международная классификация стадий развития раковых опухолей Tumor, Nodus, Metastasis (TNM) 8-го издания в редакции Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Основные характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены в табл. 1.

Большинству пациентов, ранее получавших лечение (66,7 %, $n = 6$), проведена неоадьювантная химиотерапия, которая в 83,3 % ($n = 5$) случаев выполнялась под радиохирургическим контролем путем введения препаратов в артериальные сосуды, питающие опухоль.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, принявших участие в исследовании

Table 1. Baseline characteristics of the patients participating in the study

Характеристика Characteristic	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Sex:	
мужчины men	16 (44,5)
женщины women	20 (55,5)
Возраст, лет: Age, years:	58
медиана median	
среднее \pm среднеквадратическое отклонение mean \pm standard deviation	58,2 \pm 11,2
Масса тела, кг: Body weight, kg:	
медиана median	70,5
среднее \pm среднеквадратическое отклонение mean \pm standard deviation	72,6 \pm 13,2
Ранее проведенное лечение: Previous treatment:	
да yes	9 (25)
нет no	27 (75)
Распространенность первичной опухоли по данным клинического обследования (Т-стадия): Extent of the primary tumor per clinical examination (T-stage):	
T1	7 (19,4)
T2	14 (39,0)
T3	8 (22,2)
T4a	7 (19,4)

Локализация: Location:	
язык tongue	18 (50)
дно полости рта oral floor	9 (25)
альвеолярный отросток нижней челюсти lower alveolar ridge	5 (13,9)
слизистая оболочка щеки buccal mucosa	3 (8,3)
твердое небо hard palate	1 (2,8)
Характер роста опухоли: Type of tumor growth:	
экзофитный exophytic	10 (27,8)
эндофитный endophytic	11 (30,6)
смешанный mixed	15 (41,6)
Клиническая стадия: Clinical stage:	
I	7 (19,4)
II	10 (27,9)
III	7 (19,4)
IV	12 (33,3)

В 2 (22,2 %) случаях до хирургического вмешательства была проведена лучевая терапия в самостоятельном варианте, а в 1 (11,1 %) — химиолучевая терапия. Повторным пациентам выполнялось рестадирирование заболевания с учетом клинко-инструментальных данных.

В ходе хирургического лечения всем пациентам выполняли операции в области первичной опухоли различных объемов, которые в подавляющем большинстве случаев были дополнены удалением регионарных лимфатических коллекторов ($n = 34$; 94,4 %) и реконструктивно-пластическим компонентом ($n = 20$; 55,5 %).

В качестве реконструктивно-пластического материала в 11 (55 %) случаях были использованы ротационные кожно-жировые и кожно-мышечные лоскуты, в 9 (45 %) случаях — свободные аутогенные трансплантаты на микрососудистых анастомозах.

Особенности применения 5-аминолевулиновой кислоты для оценки границ опухоли. Гидрохлорид 5-АЛК (Аласенс) является предшественником протопорфирина IX в организме человека. Протопорфирин IX специфически флюоресцирует в красном спектре при воздействии на него источников ультрафиолетового излучения в диапазоне 375–480 нм. Он также является предшественником гема, который образуется при воздействии на протопорфирин IX феррохелатазы. В отличие от здоровых клеток, в опухолевых клетках концентрация феррохелатазы снижена, в результате чего накопление 5-АЛК-индуцированного протопорфирина

IX в них происходит в 10–15 раз активнее, чем в здоровой ткани. Это способствует уточнению границ опухоли относительно интактных структур.

Согласно данным о скорости накопления протопорфирина в опухоли, представленным в инструкции по применению 5-АЛК и научной литературе, все пациенты за 3–6 ч до начала удаления первичного опухолевого очага принимали препарат перорально. При этом доза 5-АЛК зависела от массы тела больного. Пациентам с массой тела до 70 кг препарат назначали в дозе 1500 мг, свыше 70 кг — в дозе 3000 мг. В 4 случаях из-за интраоперационных технических особенностей временной интервал от момента введения 5-АЛК до удаления опухоли составил более 6 ч, в 1 случае — менее 3 ч. Распределение пациентов в зависимости от принятых ими доз 5-АЛК и сроков введения препарата до начала оценки краев резекции представлено на рис. 1 и 2.

Таким образом, 5-АЛК в дозах 1500 и 3000 мг получили по 50 % пациентов. Минимальное время от момента введения препарата до начала интраоперационной оценки границ резекции составило 150 мин, максимальное — 540 мин (среднее время — $262,2 \pm 97$ мин; медиана — 215 мин).

Интраоперационно проводилась визуальная и пальпаторная оценка границ опухоли в полости рта в белом свете, после чего выполнялась визуализация границ опухоли в условиях флюоресценции. Для этого в качестве источника света, возбуждающего протопорфирин IX, применяли светодиодный аппарат АФС ООО «Полироник» с длиной световой волны 395 нм, а в качестве светофильтра — защитные очки желтого цвета, пропускающие свет красного спектра (635–704 нм), в котором отмечается флюоресценция протопорфина. В случае если зона флюоресценции выходила за границы намеченных краев резекции в белом свете, дополнительно выполняли удаление данного участка флюоресценции.

После удаления макропрепарата, включавшего в себя анатомические образования полости рта с опухолью,

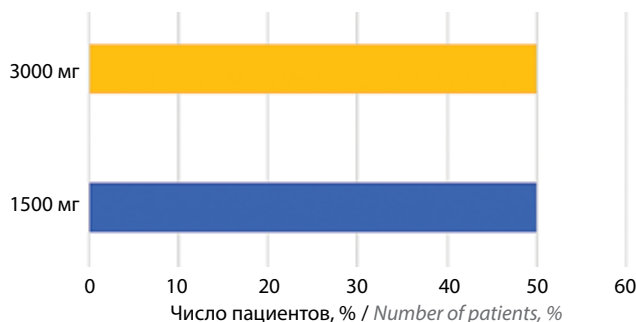


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от принятых ими доз 5-аминолевулиновой кислоты

Fig. 1. Distribution of patients depending on the doses of 5-aminolevulinic acid taken by them

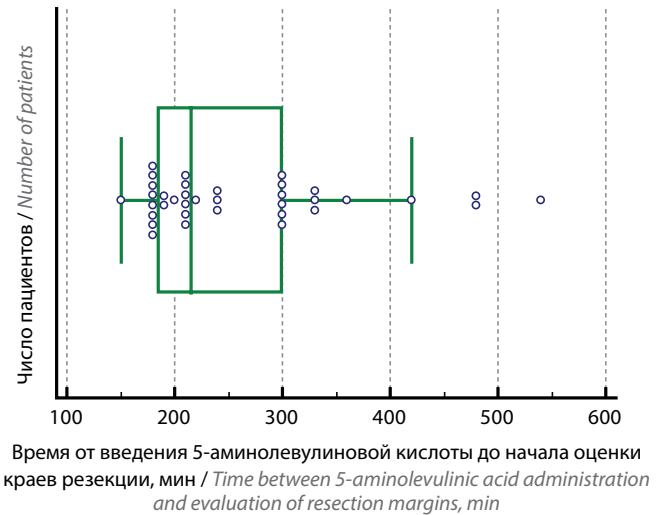


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от сроков введения 5-аминолевулиновой кислоты до начала оценки краев резекции

Fig. 2. Distribution of patients depending on the timing of administration of 5-aminolevulinic acid before the assessment of the edges of resection

проводили его дополнительное исследование в условиях флюоресценции с измерением расстояния от ближайшего края резекции до зоны флюоресценции. Результаты интраоперационной оценки сопоставляли с результатами планового патологоанатомического исследования макропрепарата в качестве референсного контроля.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка материала и расчеты показателей были проведены с помощью программ Microsoft Excel и MedCalc v. 15.8. Статистическую значимость различий средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применяли точный критерий Фишера. Различия считали достоверно значимыми при $p < 0,05$. Для оценки корреляции использовали коэффициент корреляции Пирсона (R).

Информативность флюоресцентной диагностики в оценке границ резекции оценивали по формулам. Для определения чувствительности метода — вероятности положительного результата у больного, характеризующей способность метода выявлять заболевание в тех случаях, когда она действительно имеется, — использовали формулу:

$$\text{чувствительность} = \text{ИП} : (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где ИП — истинно положительный результат; ЛО — ложноотрицательный результат.

Для оценки специфичности — вероятности отрицательного результата у здорового человека, характеризующей способность метода выявлять отсутствие болезни в тех случаях, когда ее действительно нет, — применяли формулу:

$$\text{специфичность} = \text{ИО} : (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100 \%,$$

где ИО — истинно отрицательный результат; ЛП — ложноположительный результат.

Точность — долю правильных результатов теста — рассчитывали по формуле:

$$\text{точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) : (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100 \%.$$

Для оценки эффективности — параметра, характеризующего возможность методики одновременно правильно определять позитивные пробы как позитивные, а негативные пробы — как негативные, применяли формулу:

$$\text{эффективность} = (\text{чувствительность} + \text{специфичность}) : 2.$$

Результаты

Анализ полученных результатов показал, что флюоресценция в зоне опухоли отсутствовала в 8 случаях. Для выявления факторов, влияющих на наличие/отсутствие флюоресценции в опухоли, проведен однофакторный регрессионный анализ по Коксу (табл. 2).

Согласно полученным результатам отмечена связь наличия/отсутствия флюоресценции с характером

роста опухоли ($p = 0,0177$) и предшествующим лечением ($p = 0,0084$).

Так, флюоресценция 5-АЛК при эндофитной форме роста опухоли отмечалась в 5 (45,5 %) из 11 случаев, при экзофитной — в 10 (100 %) из 10 случаев, при смешанной — в 13 (86,7 %) из 15 случаев (рис. 3). Таким образом, вероятность отсутствия флюоресценции при эндофитной форме роста была в 2,2 раза ниже, чем при экзофитной форме роста ($p = 0,012$), и в 1,9 раза ниже, чем при смешанной форме роста ($p = 0,038$). Статистически значимых различий в частоте флюоресценции 5-АЛК при экзофитной и смешанной формах роста не получено ($p = 0,50$).

Снижение частоты выявления флюоресценции при эндофитной форме роста, когда опухоль распространяется исключительно вглубь тканей, может объясняться низкой проникающей способностью возбуждающего света ультрафиолетового спектра в ткани (не более 1 мм).

Рекомендация 1. Не рекомендуется использовать 5-АЛК для оценки границ резекции опухоли у больных с эндофитной формой опухолевого роста из-за низкой частоты накопления препарата в ткани опухоли.

У больных, получивших неoadъювантное консервативное лечение перед хирургическим вмешательством, флюоресценция ткани опухоли после введения 5-АЛК

Таблица 2. Результаты однофакторного регрессионного анализа по Коксу для флюоресценции препарата в опухоли

Table 2. Results of one-factor Cox regression for drug fluorescence in the tumor

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Доза 5-аминолевулиновой кислоты 5-aminolevulinic acid dose	0,4207	1,04	0,9994–1,0015
Масса тела Body weight	0,6848	1,01	0,9526–1,0766
cT-критерий cT-criterion	0,5693	0,67	0,1705–2,6645
Возраст Age	1,0000	1,00	0,9314–1,0737
Характер роста опухоли (экзофитный, смешанный, эндофитный) Tumor growth type (exophytic, mixed, endophytic)	0,0177	3,4009	1,1105–10,4150
Время от введения препарата до удаления опухоли Time between drug administration and tumor resection	0,3331	1,0046	0,9945–1,0149
Размер опухоли Tumor size	0,0595	0,9470	0,8933–1,0039
Степень дифференцировки (низкая, умеренная, высокая) Differentiation grade (low, moderate, high)	0,7948	1,2675	0,2118–7,5855
Предшествующее лечение (да/нет) Previous treatment (yes/no)	0,0084	0,1000	0,0169–0,5931

Примечание. Жирным начертанием выделены статистически значимые различия.

Note. Statistically significant differences are shown in bold.

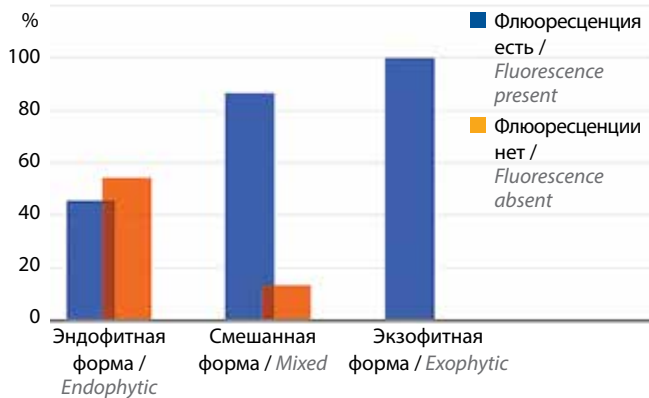


Рис. 3. Вероятность накопления 5-аминолевулиновой кислоты и ее флюоресценции в опухоли в зависимости от формы роста опухоли

Fig. 3. Probability of 5-aminolevulinic acid accumulation and its fluorescence depending on tumor growth type

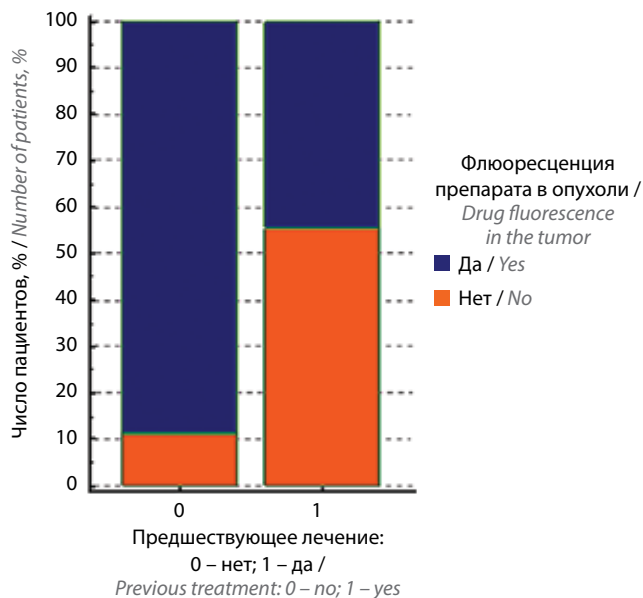


Рис. 4. Вероятность выявления флюоресценции опухоли у первичных пациентов и больных, которым ранее было проведено лечение

Fig. 4. Probability of tumor fluorescence detection in primary patients and patients after previous treatment

отмечалась в 44,4 % случаев (у 4 из 9 пациентов), в то время как у первичных больных — в 88,9 % случаев (у 24 из 27 больных) (рис. 4). Двукратное снижение частоты флюоресценции в группе пациентов с предшествующим лечением, вероятно, объясняется снижением биодоступности 5-АЛК в опухоли вследствие повреждения, гибели, сосудистых реакций и фиброзной консолидации тканей в зоне первичной опухоли на фоне воздействия химиотерапии или лучевой терапии.

Рекомендация 2. Не рекомендуется использовать 5-АЛК для оценки границ опухоли слизистой оболочки полости рта и границ резекции у пациентов, имеющих в анамнезе специализированное лечение, из-за высокого риска неинформативности методики.

Рекомендация 3. В рамках нашего исследования назначалась усредненная доза 5-АЛК (согласно инструкции по ее применению). С учетом полученных результатов, а именно в связи с отсутствием достоверных различий между дозой препарата ($p = 0,4207$), массой тела пациента ($p = 0,6848$) и вероятностью флюоресценции ткани опухоли во время выполнения исследования, оптимальной для оценки краев резекции опухоли слизистой оболочки полости рта можно считать дозировку 5-АЛК 10–30 мг/кг массы тела.

В нашем исследовании также не было выявлено статистически значимых различий вероятности флюоресценции опухоли в зависимости от продолжительности времени от момента введения препарата до начала флюоресцентной диагностики. Наблюдалась лишь тенденция к снижению частоты флюоресценции при увеличении данного временного интервала ($p = 0,3331$).

Рекомендация 4. Согласно данным о фармакокинетике 5-АЛК, приведенным в инструкции, оптимальным для оценки границ опухоли и резекции после приема препарата внутрь следует рассматривать интервал в 3–9 ч. Для определения эффективности методики интраоперационной флюоресцентной диагностики границ резекции были проанализированы ее чувствительность, специфичность и точность. При сравнении результатов этой методики с результатами гистологического исследования положительные результаты наблюдались в 2 случаях, отрицательные — в 24; гипердиагностика зафиксирована в 2 случаях (табл. 5).

Чувствительность метода интраоперационной флюоресцентной визуализации с использованием 5-АЛК при диагностике краев резекции составила 100 %, специфичность — 92,3 %, точность — 92,9 %, эффективность — 96,1 %.

Кроме того, была выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь минимального расстояния до края резекции, определенного по данным флюоресцентного анализа, и этого показателя, полученного по результатам планового гистологического исследования ($R = 0,77$) (рис. 5). Если при использовании метода флюоресцентной визуализации выявлялось увеличение данного расстояния, оно обнаруживалось и в ходе гистологического исследования.

На рис. 6 представлено сопоставление результатов оценки минимального расстояния до ближайшего края резекции, полученных в ходе использования метода интраоперационной флюоресцентной визуализации и патоморфологического анализа. Полное совпадение расстояний наблюдалось в 10 (35,5 %) из 28 случаев. При выполнении флюоресцентной оценки среднее минимальное расстояние до ближайшего края резекции было больше, чем при гистологическом исследовании (7,42 мм против 7,35 мм). Различие в средних расстояниях, определенных двумя методами, составило 0,07 мм (95 % ДИ 2,2905–2,4334) и было статистически незначимым ($p = 0,9519$).

Таблица 5. Результаты сравнения данных флюоресцентной диагностики краев резекции и планового гистологического исследования удаленных тканей

Table 5. Results of comparison of resection margins fluorescent diagnosis and histological examination of resected tissues

Край резекции Resection margin	Истинно положительный результат True positive result	Истинно отрицательный результат True negative result	Ложноположительный результат False positive result	Ложноотрицательный результат False negative result
Положительный (n = 4) Positive (n = 4)	2	—	2	—
Отрицательный (n = 24) Negative (n = 24)	—	24	—	—
Всего Total	2	24	2	0

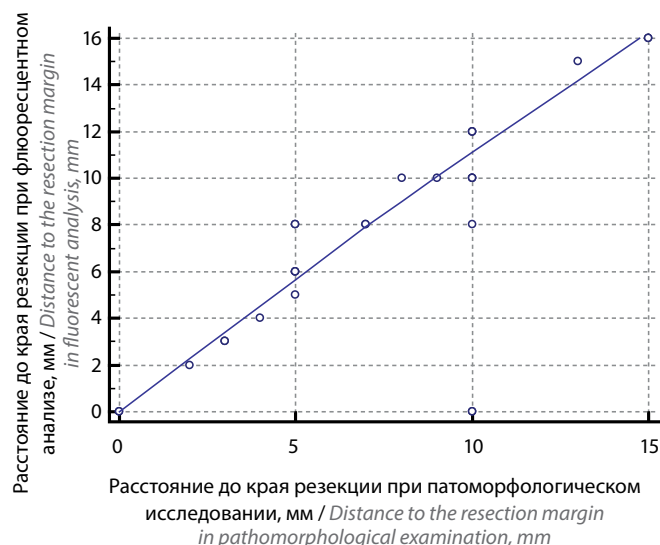


Рис. 5. Корреляционная связь расстояния от опухоли до края резекции, определенного с помощью метода флюоресцентной визуализации и в ходе гистологического исследования

Fig. 5. Correlation between distance from the tumor to the resection margin estimated using fluorescent visualization and histological examination

Результаты корреляционного анализа и сопоставления данных гистологического исследования и флюоресцентной диагностики свидетельствуют о высокой эффективности исследуемой методики в интраоперационной оценке границ резекции опухоли.

Заключение

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта является агрессивным заболеванием, требующим радикального хирургического лечения, в связи с чем большое значение имеет поиск методов объективной интраоперационной диагностики границ опухоли. Одним из таких методов является флюоресцентная визуализация с применением 5-АЛК, основанная на значительно более активном по сравнению со здоровой

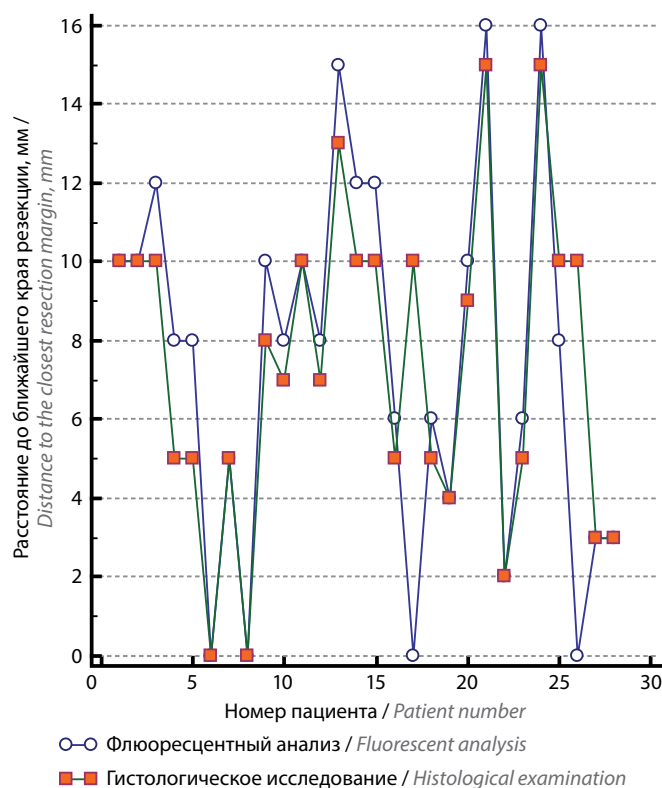


Рис. 6. Сопоставление результатов определения минимального расстояния от края опухоли до края резекции, полученных в ходе флюоресцентного анализа и гистологического исследования

Fig. 6. Comparison of the results of evaluation of the minimal distance from the tumor margin to the resection margin obtained using fluorescent analysis and histological examination

тканью накоплению 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX в опухолевых клетках.

Согласно результатам нашего исследования, методика показала высокую эффективность (96,1 %) и может быть рекомендована для интраоперационной оценки границ опухоли и повышения радикальности хирургического лечения рака слизистой оболочки полости рта.

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

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrov. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.)].
2. Kim M.Y., Kim C.S., Lee S.H. et al. A clinicostatistical analysis of oral cancer patients for recent 8 years. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2007;33:660–8.
3. Lee J.W., Kim J.W., Kim C.S. A clinic-statistical study on cervical lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2008;34:594–601.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers. 2022. Version 1. Доступно по: <https://www.nccn.org>.
5. Woolgar J.A., Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol* 2005;41(10): 1034–43. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.06.008.
6. McMahon J., O'Brien C.J., Pathak I. et al. Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41(4):224–31. DOI: 10.1016/s0266-4356(03)00119-0.
7. Ravasz L.A., Slootweg P.J., Hordijk G.J. et al. The status of the resection margin as a prognostic factor in the treatment of head and neck carcinoma. *J Cranio-maxillofac Surg* 1991;19(7):314–8. DOI: 10.1016/s1010-5182(05)80339-7.
8. Филоненко Е.В. История развития флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии и их возможности в онкологии. *Российский химический журнал* 2013;LVII(2). [Filonenko E.V. History of the development of fluorescent diagnostics and photodynamic therapy and their possibilities in oncology. *Rossiiskij himicheskij zhurnal* = Russian Chemical Journal 2013;LVII(2). (In Russ.)].
9. Потапов А.А., Горайнов С.А., Охлопков В.А. и др. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2015;79(5):91–101. [Potapov A.A., Goriainov S.A., Okhlopov V.A. et al. Clinical guidelines for the use of intraoperative fluorescence diagnosis in brain tumor surgery. *Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko* = Questions of N.N. Burdenko Neurosurgery 2015;79(5):91–101. (In Russ., In Engl.)]. DOI: 10.17116/neiro201579591-101.
10. Leunig A., Betz C.S., Mehlmann M. et al. Detection of squamous cell carcinoma of the oral cavity by imaging 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin ix fluorescence. *Laryngoscope* 2000;110(1):78–83. DOI: 10.1097/00005537-200001000-00015.
11. Вакуловская Е.Г., Стратонников А.А. Флуоресцентная диагностика с фотосенсибилизатором Аласенс у больных раком слизистой оболочки полости рта. *Российский биотерапевтический журнал* 2005;4(4):109–13. [Vakulovskaya E.G., Stratonnikov A.A. Fluorescent diagnostics with photosensitizer Alasens in patients with cancer of the oral mucosa. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal* = Russian Biotherapeutic Journal 2005;4(4):109–13. (In Russ.)].
12. Ramachandra M., Mohiyuddin S.M.A., Suresh T.N. et al. Evaluating usefulness of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence to guide biopsy of oral cancers and premalignant lesions. *Int J Head Neck Surg* 2015;6(2):64–8.

Вклад авторов

Ю.В. Алымов: написание текста статьи, статистическая обработка данных;
И.С. Романов: сбор материала для исследования, научное редактирование;
А.В. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

Yu.V. Alymov: article writing, statistical data processing;
I.S. Romanov: collecting material for research, scientific editing;
A.V. Ignatova: review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>
И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке компании ООО «ИнМед Маркет».

Financing. The work was carried out with the support of InMed Market LLC.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Society of Head and Neck Tumor Specialists.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.01.2022. Принята к публикации: 14.02.2022.

Article submitted: 19.01.2022. Accepted for publication: 14.02.2022.