

На правах рукописи

АРТЕМЬЕВ

Семен Сергеевич

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

3.1.6. - Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна – кандидат медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Чжао Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, президент профессионального сообщества криохирургов, заместитель директора по хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ханевич Михаил Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, главный хирург Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Мариинская больница».

Ведущее научное учреждение: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск).

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте www.niioncologii.ru и на официальном сайте ВАК.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Злокачественные опухоли головы и шеи составляют 20-25% случаев всей онкологической патологии в Российской Федерации. При этом заболеваемость раком полости рта составила в 2018 году 28,5 на 100 000 населения (Каприн А.Д., 2018). Пик заболеваемости у мужчин и женщин – 59,7-63,9 лет (Пачес А.И., 2013), что охватывает трудоспособную группу населения. За последние несколько лет отмечается неуклонный рост числа пациентов, страдающих злокачественным новообразованием полости рта. Эта неблагоприятная тенденция наблюдается не только в нашей стране, но и в странах Европы, и США.

Лечение данной когорты пациентов зачастую имеет инвалидизирующий характер и как следствие снижается качество жизни пациентов. Данный факт определяет социальную значимость проблемы (Пачес А.И., 2013).

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 (Baba A.B., 2016).

Наиболее распространенным гистологическим типом опухоли этой локализации является плоскоклеточный рак, а основными этиологическими факторами заболевания остаются курение табака и употребление алкоголя, указанные выше факторы являются причиной возникновения данного заболевания примерно в 75% случаев (Решетов И.В., 2016).

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. 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 (Golusiński W., 2019).

На современном этапе развития медицины основным способом лечения рассматриваемой патологии является хирургический метод с (или без) адъювантной лучевой/химиолучевой терапией. Развитие хирургических технологий идет по пути постоянного усложнения. При анализе этапов оперативного вмешательства по поводу плоскоклеточного рака полости рта становится очевидным, что максимальные усовершенствования и изменения коснулись именно реконструктивного этапа операции: от простого замещения дефекта местными тканями до использования свободных реваскуляризированных лоскутов, причем именно усложнение реконструктивных методик привело к прогрессу при устранении больших комбинированных дефектов после удаления местно-распространенных форм

опухолей. В свою очередь, применение лоскутов, значительно усложняет оперативное вмешательство и повышает риски возникновения осложнений, что может отсрочить получение адъювантной терапии или даже сделать последнюю невозможной и, тем самым, ухудшить онкологический прогноз (Сикорский Д.В., 2015).

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 (Прохоров Г.Г., 2017).

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 (Беляев А.М., 2016).

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 (Прохоров Г.Г., 2017).

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 (Азизян Р.И., 1997).

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 (Baba A.V. 2016).

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 (Прохоров Г.Г., 2017).

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, «Способ лечения местно-распространенных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки». Бюллетень № 35 от 18.12.2019 г.).

Теоретическая и 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 апробация 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.

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 проведении 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.

Внедрение результатов работы

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.

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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 неoadъювантную химиотерапию в объеме двух циклов полихимиотерапии по схеме PF (5-фторурацил 1000 мг/м², в/в, 96-часовая инфузия; препараты платины). После двух неoadъювантных 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.

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 сT1-4No-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.

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.

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

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.

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.

У 12 больных (48%) из 25 с поражением боковой поверхности языка первичная опухоль распространялась на контралатеральную 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-позитивный 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/м² в/в капельно либо карбоплатина и фторурацила 750-1000 мг/м²/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.

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.



Рисунок 1 – Структура исследования

Методы клинического обследования больных

Все пациенты, поступавшие на лечение, имели морфологическое подтверждение диагноза, выполненное на амбулаторном этапе.

Общее состояние пациентов, особенности жалоб, анамнеза и клинических проявлений оценивали лечащие врачи с оформлением стандартной медицинской документации. Клиническое обследование включало исследование всех органов и систем. Общие клинические, противоэпидемические и биохимические анализы крови, также как и рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости выполняли в рамках общепринятого обязательного обследования пациентов с применением традиционных технологий. Обязательному ультразвуковому обследованию подвергали зоны регионарных лимфатических узлов. В случае подозрения на поражение лимфоузлов, производили пункцию с дальнейшим цитологическим исследованием.

Локальный статус помимо описания местных изменений в зоне опухоли, определения размера поражения и состояния регионарных лимфатических узлов, включал ультразвуковое сканирование, магниторезонансную томографию зоны поражения. Ультразвуковое и магниторезонансное исследования применялись для планирования процедуры пункционной криодеструкции с целью обеспечения радикальности при местнораспространенных опухолях.

Методика криодеструкции

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.

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 криозондов, затем – и в тех, что расположены ближе к поверхности. Как правило, выполняется три экспозиции криозондов 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.

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). Клинические примеры будут рассмотрены ниже.

Методики контроля криовоздействия

Мониторинг процесса пункционной криодеструкции включал помимо физикальных методов контроля регистрацию температурных параметров в зоне криодеструкции. Локальную температуру регистрировала встроенная система термоконтроля аппарата «МКС» с применением игольчатых термопар. Кроме того, навигацию криозондов, наведение в нужную точку биопсийных трепанов и зону оледенения контролировали ультразвуковым способом.

Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения

Для анализа результатов лечения больных со злокачественными новообразованиями полости рта были изучены такие показатели как ранние и поздние осложнения, утрата функциональности, болевой синдром, длительность заживления операционной раны, косметический результат и его влияние на образ жизни, психоэмоциональный статус и социальную адаптацию, общая и безрецидивная однолетняя выживаемость, факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость.

Для более точного изучения косметического дефекта и его влияния на реабилитацию больного после лечения злокачественного новообразования полости рта использовались опросники качества жизни. 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.

Опросник включает в себя возможность оценить не только болевой синдром, но и образ жизни, социальную адаптацию больного, его психоэмоциональный статус и косметический результат.

Показатели опросников качества жизни EORTC QLQ-H&N35 после пункционной криодеструкции и после хирургического лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – 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)	p=0,0001

2. Нарушение функции глотания (жидкая пища)	38 (33-36)	70 (59-73)	p=0,0001
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)	p=0,004
5. Изменение чувства обоняния	66 (51-74)	34 (31-36)	p=0,0001
6. Нарушение сексуальной функции	95 (89-96)	98 (91-99)	p=0,003
7. Затруднение при открывании рта	55 (40-69)	87 (80-91)	p=0,0001
8. Ксеростомия	57 (45-60)	47 (33-60)	p=0,0001
9. Вязкая слюна	61 (53-66)	59 (55-71)	p=0,258
10. Кашель	42 (20-45)	46 (42-51)	p=0,0001
11. Ощущение себя больным	54 (45-60)	81 (76-81)	p=0,0001
12. Затруднение при публичном приеме пищи	81 (47-90)	97 (92-98)	p=0,0001
13. Речевые затруднения	87 (47-90)	89 (81-92)	p=0,013
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.			

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.

Статистическая обработка данных

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).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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 2 представлена оценка непосредственных результатов лечения контрольной и основной групп.

Таблица 2 – 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 – p=0,03 ; статистическая значимость различий, p рассчитана методом с помощью двустороннего точного критерия Фишера (Fisher exact p, two-tailed).		

В таблице 3 приведены результаты анализа осложнений позднего послеоперационного периода у больных контрольной и основной групп.

Таблица 3 – 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).		

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

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.

Таблица 4 – Функции органов полости рта у пациентов основной группы

Степень сохранности функции		Количество 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 5.

Таблица 5 – Функции органов полости рта у пациентов контрольной группы

Степень сохранности функции		Количество 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%

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 (3,3%) в области ретромолярной зоны нижней челюсти (T2N2M0), в контрольной группе – 4 местных рецидива (13,3%). 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.

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%).

Таблица 6 – 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%

Общая годовичная выживаемость в основной группе составила 63% в контрольной группе 73% ($p=0,304$).

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 $p=0,304$).

Таблица 7 – 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%

Безрецидивная годовичная выживаемость у больных основной группы составила 80%, в контрольной группе 83,3% ($p=0,618$).

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 $p=0,618$).

**Факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость
в основной и контрольной
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 ($p=0,0001$).

В таблице 8 представлены результаты анализа потенциальных предикторов риска смерти пациентов со злокачественной опухолью слизистой оболочки полости рта.

Таблица 8 – Факторы, влияющие на общую выживаемость в основной группе

Фактор	HR, 95% ДИ	p
Стадия (TNM)		
cT4N0M0	8,25 [0,713-95,48]	0,091
Локализация		
Боковая поверхность языка	0,117 [0,025-0,553]	0,007

Фактор	HR, 95% ДИ	p
Ретромоллярная область	1,484 [0,318-6,92]	0,039
Степень дифференцировки		
Умереннодифференцированный	0,340 [0,110-1,057]	0,062
Высокодифференцированный	0,230 [0,029-0,875]	0,072

Локализация первичной опухоли в ретромоллярной 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 ($p=0,0001$).

В таблице 9 представлены результаты анализа потенциальных предикторов риска прогрессирования у пациентов со злокачественной опухолью слизистой оболочки полости рта.

Таблица 9 – Факторы, влияющие на безрецидивную выживаемость в основной группе

Фактор	HR, 95% ДИ	p
Стадия (TNM)		
cT4N0M0	6,6 [0,583-26,9]	0,127
Степень дифференцировки		
Умереннодифференцированный	0,180 [0,033-0,985]	0,048
Высокодифференцированный	0,438 [0,230-0,981]	0,122

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).

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 ретромоллярной 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 cT1-4N0-2M0, 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. 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 cT1-4N0-2M0. 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Артемьев, С.С. История развития криохирургии / С.С. Артемьев, З.А-Г. Раджабова, Р.А. Нажмудинов, М.А. Котов, Е.В. Мухина, Е.О. Степанова, М.А. Раджабова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – Выпуск № 5. – сетевое издание.
2. Артемьев, С.С. Криохирургическое лечение опухолей орофарингеальной области / С.С. Артемьев, З.А-Г. Раджабова, Р.А. Нажмудинов, М.А. Котов, Е.В. Артемьева, М.А. Раджабова // Практическая онкология. – 2019. – Т 20, № 4. – С. 343-350.
3. Артемьев, С.С. Результаты лечения пациентов с местно-распространенным раком орофарингеальной области / С.С. Артемьев, З.А-Г. Раджабова, Р.А. Нажмудинов, М.А. Котов, Е.В. Артемьева, М.А. Раджабова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 20. – С. 46-48.
4. Артемьев, С.С. Криохирургическое лечение злокачественных опухолей орофарингеальной области (тезисы) / С.С. Артемьев, З.А-Г. Раджабова, Р.А. Нажмудинов, М.А. Котов, Е.В. Артемьева, М.А. Раджабова // Белые ночи – 2020 : материалы VI Петербургского международного онкологического форума. Тезисы. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 170.
5. Артемьев С.С. Криохирургическое лечение злокачественных опухолей полости рта (тезисы) / С.С. Артемьев, З.А-Г. Раджабова, Р.А. Нажмудинов, М.А. Котов, Е.В. Артемьева, М.А. Раджабова // Евразийский онкологический журнал. Тезисы. – 2021. – С. 587.
6. Артемьев С.С. Криохирургическое лечение злокачественных новообразований орофарингеальной области (тезисы) / С.С. Артемьев, З.А-Г. Раджабова, Р.А. Нажмудинов, М.А. Котов, Е.В. Артемьева, М.А. Раджабова // Российский журнал «Голова и шея». – 2021. – С. 75.
7. Патент № 2709549 Российская Федерация. Способ лечения местно-распространенных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки : заявка № 2018146711 : заявл. 25.12.2018 : опубл. 18.12.2019 / Раджабоев З.А.-Г., Котов М.А., Артемьев С.С., Гиршович М.М., Ткаченко Е.В., Нажмудинов Р.А. – Бюл. № 35.

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
ЕОРТС	– European organization for research and treatment of cancer
HR	– Hazard Ratio