

В.Х. Самедов¹, Л.А. Налескина², В.Д. Захарычев¹

АССОЦИАТИВНАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ РОСТА И КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ РАКА ПОЛОСТИ РТА

¹НМАПО «Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика» Минздрава Украины, 04112, г. Киев, Украина; ²«Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Ковецкого» НАН Украины, 03022, г. Киев, Украина

На клиническом материале 122 больных со злокачественными новообразованиями языка и слизистой оболочки полости рта проведено клинко-морфологическое исследование, направленное на установление ассоциативной связи между морфологическими характеристиками злокачественности опухолей и клиническими проявлениями прогрессирования опухолевого процесса после проведенных методов лечения (химиолучевая терапия (ХЛТ) + хирургическое удаление опухоли (Оп.); ХЛТ + криодеструкция (КД); ХЛТ + КД + СВЧ-гипертермия). Показано, что из всех опухолей, имеющих эпителиальный генез, 107 представляли собой плоскоклеточный ороговевающий рак, а по степени дифференцировки преобладали умеренно дифференцированные новообразования (113 наблюдений). Ретроспективная оценка степени злокачественности опухолей языка и слизистой оболочки полости рта, согласно имеющимся в литературе рекомендациям, проведенная до лечения, показала некоторое преобладание во всех исследованных группах опухолей III степени злокачественности по сравнению со II и малое количество новообразований с I степенью злокачественности. При сопоставлении степени злокачественности плоскоклеточного рака в каждой исследованной группе больных с клиническими критериями опухолевой прогрессии: временем возникновения рецидивов и регионарных метастазов, после проведенного лечения установлена ассоциативная связь между этими показателями. Наиболее агрессивным ростом характеризуется плоскоклеточный рак III степени злокачественности, несмотря на выраженные признаки ороговеания в большинстве опухолей. Самым эффективным оказалось комплексное лечение больных с использованием сочетанного воздействия ХЛТ + КД и СВЧ-гипертермии. Отмеченные закономерности дают основание говорить о возможности использования морфологической степени злокачественности плоскоклеточного рака языка и слизистой оболочки полости рта как одного из предиктивных клинко-морфологических показателей течения опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак языка; рак слизистой оболочки полости рта; ассоциативная связь; плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак; степень злокачественности опухоли.

ASSOCIATION BETWEEN THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF GROWTH AND THE CLINICAL COURSE OF ORAL CANCER

V.H. Samedov¹, L.A. Naleskina², V.D. Zakharychev¹

¹P.L.Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 04112, Kiev, Ukraine; ²R.E.Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, 03022, Kiev, Ukraine

Clinical-morphological study based on the clinical data of 122 patients with malignant neoplasms of tongue and oral mucosa was conducted aimed at establishing an association between the morphological characteristics of malignant tumors and symptomatic progression of the tumor process conducted after treatment. It was demonstrated that all tumors with epithelial genesis, 107 represented a keratinizing squamous carcinoma, and the degree of differentiation prevailed moderately differentiated tumors (113 cases). Retrospective evaluation of the malignancy degree of tongue and oral mucosa tumors, according to recommendations in literature, conducted before treatment, showed a prevalence in all groups studied tumors grade III compared to II and a small number of tumors with I degree of malignancy. When comparing the degree of malignancy of squamous cell carcinoma in each studied group of patients with clinical diagnosis of tumor progression: the time of relapse and regional metastases after treatment established an association between these indicators. The most aggressive growth characterized by squamous cell carcinoma grade III, despite the pronounced signs of keratinization in most tumors. The most effective was the complex treatment of patients with combined effects of CRT + CD and microwave hyperthermia. Reported patterns give rise to speak about the possibility of using morphological grade squamous cell carcinoma of tongue and oral mucosa, as a predictive clinical and morphological parameters of the flow of the tumor process.

Key words: tongue cancer; cancer of the oral mucosa; an association; squamous keratinizing non-keratinizing cancer; tumor grade.

Рак полости рта, хотя и не относится к наиболее распространенным опухолям человека, однако, по клиническому течению опухолевого процесса, которое характеризуется частотой рецидивирования и метастатического поражения регионарных лимфати-

ческих узлов, а также высокими показателями смертности, является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований [1—6]. С точки зрения гистогенеза среди злокачественных опухолей полости рта преобладают новообразования эпителиального происхождения [7, 8]. Значительную часть таких опухолей (90—95%) составляют рак языка и слизистой оболочки полости рта [4, 7]. Неудовлетворительные результаты лечения больных с этой локализацией рака, о чем свидетельствуют многочислен-

Для корреспонденции: Самедов Вьюсал Хормет оглы — аспирант каф. онкологии, 04112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9, e-mail: vusal_sh@mail.ru.

ные данные клиницистов [3, 6, 9, 10], служат веским основанием для совершенствования существующих методик и активного поиска новых подходов к его оптимизации за счет создания эффективных комплексных методов на основе современных технологий. С другой стороны, успех лечения онкологических больных во многом зависит от морфологических особенностей роста новообразования и, в первую очередь, от степени его злокачественности [7, 11].

Цель исследования — установить ассоциативную связь между морфологическими характеристиками злокачественности опухолей полости рта и клиническими проявлениями прогрессирования опухолевого процесса после проведенных методов лечения (ХЛТ + Оп., ХЛТ + КД, ХЛТ + КД + СВЧ-гипертермия).

Материал и методы

Исследование проведено на материале больных со злокачественными новообразованиями слизистой оболочки полости рта (64 наблюдения) и языка (58 наблюдений). Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от примененных методов лечения. Первые две группы являлись условным контролем: больные, которые получали химиолучевую терапию в сочетании с хирургическим удалением опухоли (ХЛТ + Оп.) и пациенты, получавшие химиолучевую терапию с последующей криодеструкцией (ХЛТ + КД) новообразования. В исследуемой группе больных было применено комплексное лечение — химиолучевая терапия, криодеструкция и локальная СВЧ-гипертермия (ХЛТ + КД + СВЧ-гипертермия).

У всех больных было проведено ретроспективное светооптическое исследование гистоструктуры опухоли с оценкой морфологических особенностей их роста. В этих целях использованы гистологические препараты с целлоидин-парафиновой проводкой материала, окрашенные гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение

Обзорная световая микроскопия гистологических препаратов больных показала, что из 122 новообразований подавляющее большинство (107 опухолей), несмотря на выраженные признаки катаплазии, представляли собой наблюдения плоскоклеточного ороговевающего рака, и это совпадает с данными других исследователей [7, 8].

Однако степень выраженности кератинизации в разных опухолях проявлялась не одинаково. Лишь в 9 наблюдениях признаки ороговения не были обнаружены.

При изучении морфологической картины всех исследованных новообразований отмечены следующие особенности. В одних случаях, когда опухоль не имеет выраженного инвазивного роста, определяется удлинение эпителиальных тяжей, локальное нарушение структуры эпителиального пласта, увеличение клеточности шиповатого слоя, явления дискератоза, паракератоза. На ограниченном участке многослойного плоского эпителия на фоне выраженной дисплазии, дезорганизации клеток базального слоя, их полиморфизма и наличия фигур митозов, в том числе атипических, определяется нарушение целостности базальной мембраны (рис. 1). В непосредственно подлежащей соединительной ткани отмечается обширная полосовидная лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация.

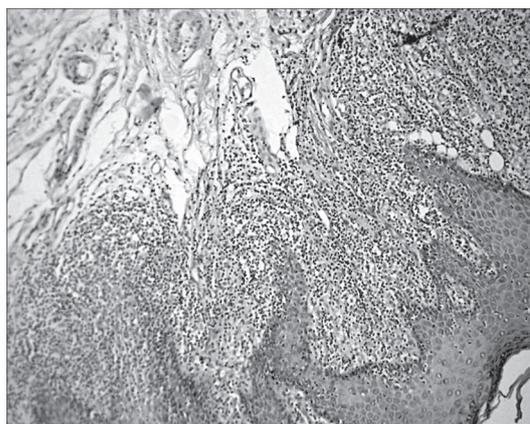


Рис. 1. Плоскоклеточный рак языка. Начало локальной инвазии опухоли в стромальный компонент. Обширная подлежащая лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

У других больных плоскоклеточный ороговевающий рак носит инвазивный характер роста, однако между такими новообразованиями имеются определенные различия.

В некоторых опухолях акантотически измененные тяжи многослойного плоского эпителия при наличии митозов имеют хорошо сохраненную стратификацию клеток и базальную ориентацию, четко прослеживаются межклеточные мостики, определяется ороговение с образованием раковых «жемчужин». В соединительной ткани выявляются различной величины тяжи из атипически измененных клеток многослойного плоского эпителия, одни из которых еще имеют связь с основным клеточным пластом многослойного плоского эпителия, другие лежат обособленно (рис. 2).

В ряде опухолей на фоне измененной структуры эпителиального пласта на значительном его протяжении определяется нарушение целостности базальной мембраны с инвазией в подлежащую соединительную ткань крупных полиморфных, атипических опухолевых клеток с большими ядрами с множеством диффузно лежащих в нуклеоплазме крупных глыбок гетерохроматина и хорошо различимыми

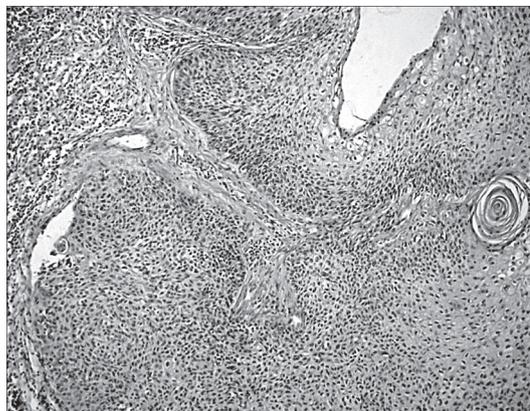


Рис. 2. Плоскоклеточный инвазивно растущий рак языка с образованием раковых «жемчужин». Наличие обособленных очагов опухолевых клеток в стромальном компоненте. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.



Рис. 3. Ороговевающий рак языка. Инвазивный рост пластов опухолевых клеток в виде «язычков» в подлежащую соединительную ткань. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

увеличенными ядрышками. Среди таких клеток много митозов. Часто злокачественно трансформированные опухолевые клетки врастают в подлежащую ткань в виде «язычков» (рис. 3).

При распространенном инвазивном росте опухолей из крупных клеток округлой формы с большими пузырьковидными ядрами, хорошо контурируемыми увеличенными ядрышками, среди которых определяются многочисленные митозы, в том числе патологические, нередко выявляются очаги некроза. При локализации опухоли в языке нередко отмечается прорастание ее в мышечный слой (рис. 4).

В лимфатических узлах у таких больных имеются метастатические разрастания опухоли, нередко с наличием роговых кист (рис. 5).

В ряде опухолей больных с морфологически верифицированным диагнозом рака слизистой полости рта наряду с изменениями в многослойном плоском эпителии в виде нарушения упорядоченности расположения клеток и увеличения их количества в базальном слое с разрушением базальной мембраны, а также реактивной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации в собственной пластинке слизистой оболочки определяются очаги из опухолевых клеток

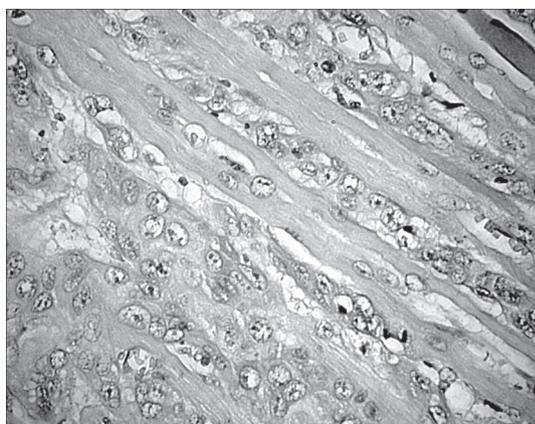


Рис. 4. Плоскоклеточный рак языка. Разрастание опухолевых клеток в мышечной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

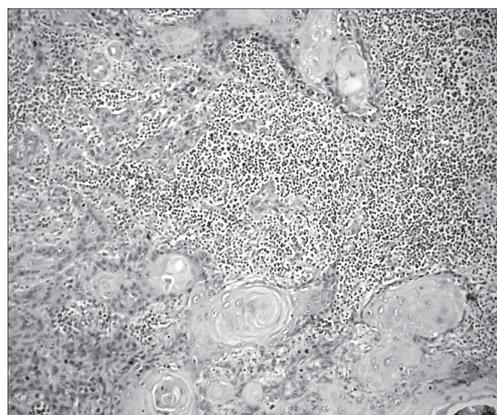


Рис. 5. Метастатические очаги рака языка с наличием раковых «жемчужин» в регионарном лимфатическом узле. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

с солидным компактным ростом в виде сплошного пласта (рис. 6).

Лишь кое-где просматриваются очень тонкие, не совсем выразительные прослойки соединительной ткани. Опухолевые клетки в центральной части роста крупные, округлой, овальной формы. Окраска цитоплазмы слегка базофильная. Хорошо просматриваются ядра, ядрышки видны не во всех клетках.

Среди этих клеток много фигур митозов, в том числе атипических форм деления (рис. 7).

Микроциркуляторное русло этой части опухоли изобилует многочисленными различного калибра капиллярами.

Оценивая степень дифференцировки исследованных новообразований, мы отметили, что основная их часть, 113 наблюдений, являются умеренно дифференцированными опухолями, 3 расценены как высокодифференцированные и 6 — как низкодифференцированные. Поскольку умеренно дифференцированные опухоли понятие очень обобщенное, не вполне конкретное и среди злокачественных новообразований с умеренно выраженной дифференцировкой встречались такие, в которых по-разному выражены архитектура роста, признаки кератинизации, пролиферативная активность, особенности инвазии, ангиогенез и другие морфологические характеристики, а также учитывая то, что в последнее время утвердилось мнение о том, что прогноз и клиническое течение заболевания во многом определяют морфоструктурные особенности роста опухолей, в том числе и рака полости рта, мы решили оценить их степень злокачественности, прибегнув к более детальному анализу морфологической картины преобладающих в исследовании умеренно дифференцированных опухолей в соответствии с рекомендациями К.М. Мардалейшвили [11], разработанными для плоскоклеточного рака полости рта.

Согласно данным этого исследователя, информативными морфологическими признаками являются 8 характеристик плоскоклеточного рака, каждая из которых в свою очередь подразделяется на 4 подгруппы.

Исходя из этого, алгоритм определения степени злокачественности опухолей мы осуществляли по следующей схеме.

Критерии злокачественности	Спектр оцениваемых признаков
Структура опухоли	1) расположение клеток группами и разрозненно; 2) расположение клеток группами и комплексами; 3) раздельное расположение клеток; 4) выраженная клеточная диссоциация.
Дифференциация	1) высокая кератинизация; 2) умеренная кератинизация; 3) слабая кератинизация; 4) нет кератинизации.
Ядерный полиморфизм	1) мало увеличенных ядер; 2) умеренное количество увеличенных ядер; 3) большое количество увеличенных ядер; 4) анаплазированные увеличенные ядра.
Митозы	1) нет или единичные митозы; 2) мало митозов; 3) митозы в умеренном количестве; 4) митозы в большом количестве.
Тип инвазии	1) хорошо очерченная пограничная линия; 2) менее очерченная пограничная линия; 3) отсутствие пограничной линии; 4) диффузный рост.
Стадии инвазии	1) инвазии в окружающие ткани нет; 2) микрокарцинома; 3) очажки в соединительной ткани; 4) массивный рост.
Сосудистая инвазия	1) инвазии в сосуды нет; 2) инвазия в сосуды возможна; 3) инвазия в сосуды встречается; 4) значительная инвазия в сосуды.
Клеточная лимфоидно-гистiocитарная реакция	1) выраженная; 2) умеренная; 3) незначительная; 4) отсутствует.

О степени морфологической злокачественности плоскоклеточного рака судили по сумме номеров одного из признаков в каждой из восьми рубрик, которые и отражают морфологическую картину конкретного новообразования. Так, I степень злокачественности (наименьшая) соответствует сумме баллов от 8 до 16, II степень — количеству баллов 17—23, III — от 24 до 32 (наибольшая).

Следует отметить, что в собственных исследованиях в группу опухолей с I степенью злокачествен-

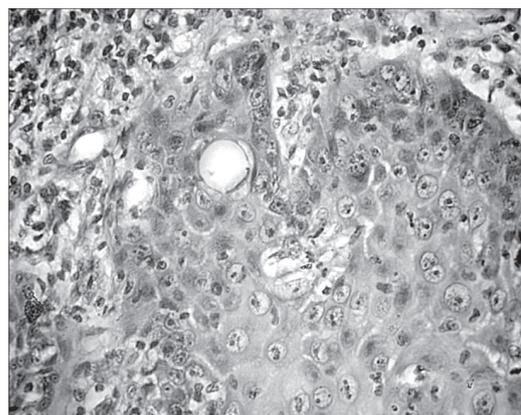


Рис. 6. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Пласт крупных полиморфных опухолевых клеток в собственной пластинке слизистой оболочки щеки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

ности кроме новообразований из числа наблюдений с умеренной дифференцировкой мы включили все 3 наблюдения с высокой степенью дифференцировки, а в группу с III степенью злокачественности — 6 низкодифференцированных опухолей.

Прежде всего нами была проведена оценка степени злокачественности опухолей языка и слизистой оболочки полости рта больных каждой из трех клинических групп до проведенного комплексного лечения (ХЛТ + Оп., ХЛТ + КД, ХЛТ + КД + СВЧ-гипертермия).

Как оказалось, во всех трех группах больных со злокачественными опухолями полости рта наименьшим было количество лиц с I степенью злокачественности новообразований. Число опухолей с III степенью злокачественности в каждой из групп поразительно превышало количество новообразований со II степенью злокачественности (табл. 1, 2, 3).

Следующим этапом был анализ сопряженности степени злокачественности опухолей больных каждой группы со временем возникновения рецидивов и развитием регионарных метастазов после лечения. Проведенные сопоставления дали возможность отметить следующие особенности и закономерности.

В группе больных с локализацией опухолей

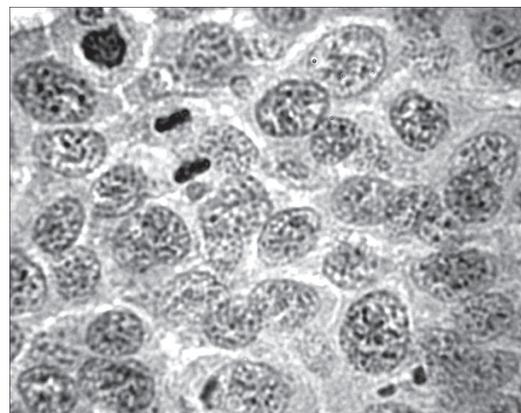


Рис. 7. Рак слизистой оболочки полости рта. Атипичные фигуры деления (кольцевидная метафаза и образование хроматидных мостов) при разделении дочерних опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 900$.

Таблица 1

Распределение больных с морфологически верифицированным до лечения (ХЛТ + Оп.) раком полости рта с учетом степени злокачественности опухолей

Группа больных	Общее количество больных	Количество больных в зависимости от степени злокачественности опухоли					
		I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плоскоклеточный рак языка	36	4	11,1	15	41,7	17	47,2
Плоскоклеточный рак слизистой полости рта	24	3	12,5	9	37,5	12	50,0
Всего ...	60	7	11,7	24	40,0	29	48,3

в ткани языка и слизистой оболочке полости рта, которые получали ХЛТ с последующим хирургическим иссечением опухоли, большее количество рецидивов до 1 года, а также до 3 лет возникло у лиц с III степенью злокачественности новообразований, несколько меньшее число — у пациентов со II степенью злокачественности. Такая же особенность отмечена и в отношении метастазов в регионарные лимфатические узлы. Прогрессирования опухолевого процесса не зарегистрировано ни у одного больного с I степенью злокачественности (табл. 4).

Аналогичная ассоциативная связь между степенью злокачественности опухолей языка, а также слизистой оболочки полости рта и временем возникновения рецидивов и метастазов в регионарные лимфатические узлы отмечена и в группе больных,

Таблица 2

Характеристика морфологической степени злокачественности опухолей полости рта до комплексного лечения больных методом ХЛТ + КД

Группа больных	Общее количество больных	Количество больных в зависимости от степени злокачественности опухоли					
		I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плоскоклеточный рак языка	20	2	10,0	7	35,0	11	55,0
Плоскоклеточный рак слизистой полости рта	18	1	5,6	4	22,2	13	72,2
Всего ...	38	3	7,9	11	28,9	24	63,2

Таблица 3

Распределение больных с морфологически верифицированным до лечения (ХЛТ + КД + СВЧ-гипертермия) раком полости рта с учетом степени злокачественности опухолей

Группа больных	Общее количество больных	Количество больных в зависимости от степени злокачественности опухоли					
		I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плоскоклеточный рак языка	8	1	12,5	3	37,5	4	50,0
Плоскоклеточный рак слизистой полости рта	16	2	12,5	6	37,5	8	50,0
Всего ...	24	3	12,5	9	37,5	12	50,0

Таблица 4

Ассоциативная связь между степенью злокачественности опухолей полости рта и особенностями развития рецидивов и регионарных метастазов у больных, получавших комбинированное лечение — ХЛТ + Оп.

Группа больных	Общее количество больных	Количество больных с рецидивами	Рецидивы						Регионарные метастазы		
			до 1 года			до 3 лет			I	II	III
			I	II	III	I	II	III			
Плоскоклеточный рак языка	36	28 (77,8)	—	10 (45,5)	12 (54,5)	—	12 (42,9)	16 (57,1)	—	1 (16,6)	5 (83,4)
Плоскоклеточный рак слизистой полости рта	24	18 (75,0)	—	4 (40,0)	6 (60,0)	—	7 (38,9)	11 (61,1)	—	2 (25,0)	6 (75,0)

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: в скобках — проценты.

Таблица 5

Ассоциативная связь между степенью злокачественности опухолей полости рта и особенностями развития рецидивов и регионарных метастазов у больных, получавших комбинированное лечение — ХЛТ + КД

Группа больных	Общее количество больных	Количество больных с рецидивами	Рецидивы						Регионарные метастазы		
			до 1 года			до 3 лет			I	II	III
			I	II	III	I	II	III			
Плоскоклеточный рак языка	20	12 (60,0)	—	3 (42,9)	4 (57,1)	—	5 (41,7)	7 (58,3)	—	3 (33,3)	6 (66,7)
Плоскоклеточный рак слизистой полости рта	18	8 (44,4)	—	1 (33,3)	2 (66,7)	—	3 (37,5)	5 (62,5)	—	1 (25,0)	3 (75,0)

Таблица 6

Ассоциативная связь между степенью злокачественности опухолей полости рта и особенностями развития рецидивов и регионарных метастазов у больных, получавших комбинированное лечение — ХЛТ + КД + СВЧ-гипертермия

Группа больных	Общее количество больных	Количество больных с рецидивами	Рецидивы						Регионарные метастазы		
			до 1 года			до 3 лет			I	II	III
			I	II	III	I	II	III			
Плоскоклеточный рак языка	8	3 (37,50)	2 наблюдения			3 наблюдения			2 наблюдения		
			—	1 (50,0)	1 (50,0)	—	1 (33,3)	2 (66,7)	—	—	2 (100)
Плоскоклеточный рак слизистой полости рта	16	5 (31,25)	3 наблюдения			5 наблюдений			2 наблюдения		
			—	1 (33,3)	2 (66,7)	—	1 (20,0)	4 (80,0)	—	1 (50)	1 (50)

получавших комплексное лечение с проведением ХЛТ + КД (табл. 5).

Комплексное лечение больных 3-й группы с использованием трех методических приемов: ХЛТ в сочетании с КД и СВЧ-гипертермии, оказалось наиболее эффективным. Об этом свидетельствует тот факт, что рецидив опухоли в сроки до 1 года наблюдения возник только у 1 больного с локализацией опухоли в ткани языка, а также у 3 больных в сроки до 1 года и у 1 — до 3 лет при локализации в слизистой оболочке полости рта. У всех этих немногочисленных больных определялась III степень злокачественности новообразований (табл. 6). Других признаков прогрессирования опухолевого процесса не отмечено.

Индивидуализированное сопоставление степени злокачественности опухолей полости рта с продолжительностью жизни больных после проведенного лечения показало, что в каждой из трех клинических групп среди умерших пациентов от 50 до 80% лиц составляли те, у которых определялась III степень злокачественности опухолей.

Таким образом, отмеченная ассоциативная связь между морфологической степенью злокачественности опухолей и клиническими проявлениями течения опухолевого процесса после проведенного лечения, с одной стороны, свидетельствует о целесообразности более детальной характеристики морфологических особенностей роста опухолей полости рта, с другой — о возможности использования морфологической степени злокачественности как одного из предиктивных клинико-морфологических показателей клинического течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Делидова Е.В. *Лечебная тактика при реализованных метастазах рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки*. Дис. канд. мед. наук. М.; 2002.
2. Лукманов В.И., Бакиров Р.Т. Пути метастазирования рака полости рта. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 1999; 3: 42.
3. Любаев В.Л., Шенталь В.В. и др. Лечение регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. В кн.: *2-й Съезд онкологов стран СНГ*. Киев; 2000: 436.
4. Пачес А.И. *Опухоли головы и шеи*. М.: Медицина; 2000.
5. Kademani D. Oral cancer. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82 (7): 878—87.
6. Liberatore G., Ventucci E., Nicolai G. et al. Evolution of surgical reconstructive methods for treatment of oral cavity malignant neoplasms. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2000; 28: 8.
7. Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.Л. и др. *Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани*. М.: Медицина; 1988.
8. Kirita T., Yamanaka Y., Imai Y. et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II—IV oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis and the future possibility of this treatment strategy. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41 (4): 421—8.
9. Битюцкий П.Г., Трофимов Е.И. Диагностика и лечение рака слизистой оболочки полости рта. *Медицинская консультация*. 1996; 1: 23—7.
10. Панин М.Г., Шенталь В.В. и др. Результаты комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта. В кн.: *Материалы V международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов*. СПб.; 2000: 98.
11. Мардалейшвили К.М. *Клинико-морфологические основы прогнозирования и моделирования индивидуального лечения рака слизистой оболочки полости рта*: Дис. д-ра мед. наук. М.; 1985.

REFERENCES

1. Delidova E.V. *Medical tactics at the realized metastases of a cancer of a mucous membrane of an oral cavity and a stomatopharynx*: Diss. Moscow; 2002. (in Russian)
2. Lukmanov V.I., Bakirov R.T. Ways of metastases of cancer of oral cavity. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 1999; 3: 42. (in Russian)
3. Lyubayev V.L., Shental' V.V. et al. Treatment of regional metastases of cancer of the mucous membrane of oral cavity and stomatopharynx. In: *2nd Congress of oncologists of CIS countries. [2-y S'ezd onkologov stran SNG.]* Kiev; 2000: 436. (in Russian)
4. Paches A.I. *Head and neck tumors. [Opukholi golovy i shei.]* Moscow: Meditsina; 2000. (in Russian)
5. Kademani D. Oral cancer. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82 (7): 878—87.
6. Liberatore G., Ventucci E., Nicolai G. et al. Evolution of surgical reconstructive methods for treatment of oral cavity malignant neoplasms. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2000; 28: 8.
7. Paches A.I., Ol'shansky V.O., Lyubayev V.L. et al. *Malignant tumors of an oral cavity, drinks and throats. [Zlokachestvennyye opukholi polosti rta, glotki i gortani.]* Moscow: Meditsina; 1988. (in Russian)
8. Kirita T., Yamanaka Y., Imai Y. et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II—IV oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis and the future possibility of this treatment strategy. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41 (4): 421—8.
9. Bityutskiy P.G., Trofimov E.I. Diagnostics and cancer therapy of the mucous membrane of oral cavity. *Meditsinskaya konsultatsiya*. 1996; 1: 23—7 (in Russian).
10. Panin M.G., Shental V.V. et al. Results of a complex cancer therapy of the mucous membrane of oral cavity. In: *Materials V of the international conference of maxillofacial surgeons and stomatologists. [Materialy V mezhdunarodnoy konferentsii cheyustno-litsevykh khirurgov i stomatologov.]* St. Petersburg; 2000: 98. (in Russian)
11. Mardaleyshvili K.M. *The clinic-morphological bases of forecasting and modeling of an individual cancer therapy of the mucous membrane of oral cavity*: Diss. Moscow; 1985. (in Russian)

Поступила 14.02.14
Received 14.02.14