



Шляга И.Д.¹ ✉, Колядич Ж.В.², Мириленко Л.В.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Ранняя диагностика злокачественных новообразований и предопухолевых заболеваний гортани

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Шляга И.Д., Колядич Ж.В. – концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала; Шляга И.Д., Мириленко Л.В. – обсуждение данных, проверка критически важного содержания, редактирование; Шляга И.Д. – утверждение рукописи для публикации.

Подана: 20.08.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: irina.shlyga@gmail.com

Резюме

Цель. Определить проблемы ранней диагностики злокачественных новообразований и предопухолевых заболеваний гортани в Республике Беларусь и предложить мероприятия по их решению.

Материалы и методы. Материалом исследования по определению задач ранней диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) гортани послужили 47 пациентов Добрушского района Гомельской области, которым в 2010–2021 гг. был выставлен морфологически подтвержденный диагноз «рак гортани». Материалом исследования по определению задач ранней диагностики и лечения предопухолевых заболеваний гортани послужил 61 пациент, состоящий на 01.10.2021 г. на диспансерном учете по поводу хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ). Материалом для исследования эффективности принятых мер послужили 179 874 жителя Гомельской области, входящих в целевую аудиторию скрининга злокачественных и предраковых заболеваний гортани.

Результаты. На основе анализа данных пациентов с впервые выявленным раком гортани в пилотном регионе установлены причины поздней диагностики заболевания – это несвоевременное обращение пациентов к врачу вследствие недостаточной информированности относительно симптомов заболевания и важности его выявления на ранних стадиях (все пациенты имели симптомы заболевания от 1 до 98 мес., медиана 20 мес.: стойкое изменение голоса, ощущение кома, инородного тела в горле и другие), отсутствие или формальное проведение диспансерных осмотров (все пациенты обратились к врачу-оториноларингологу самостоятельно, 39% – с поздними, местно-распространенными стадиями РГ, 64% имели симптомы заболевания более года и могли быть выявлены при неформальном проведении профосмотров), отсутствие или недостаточная настороженность врачей других специализаций относительно симптоматики рака гортани (30% пациентов наблюдались у других специалистов).

Выводы. На основании исследований в пилотном регионе Республики Беларусь выявлены причины поздней диагностики рака гортани, проблемы диагностики и лечения предраковых заболеваний гортани. Определены пути их решения: разработаны мероприятия по информированию населения и медицинских работников о существующей проблеме, выработан алгоритм дифференциальной диагностики ХГЛ, позволяющий своевременно выполнить биопсию (или направить на биопсию) для морфологического подтверждения диагноза, разработаны и внедрены программы ранней диагностики предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований гортани. Принятые меры показали свою эффективность уже на начальном этапе.

Ключевые слова: рак гортани, хронический гиперпластический ларингит, информирование населения, целевая популяция, скрининг, ранняя диагностика

Shlyaha I.¹✉, Kaliadzich Zh.², Mirylenka L.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Early Diagnosis of Malignant Neoplasms and Precancerous Diseases of the Larynx

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Shlyaha I., Kaliadzich Zh. – concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, collection of material; Shlyaha I., Mirylenka L. – discussion of data, verification of critical content, editing; Shlyaha I. – approval of the manuscript for publication.

Submitted: 20.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: irina.shlyga@gmail.com

Abstract

Purpose. To identify the problems of early diagnosis of malignant neoplasms and precancerous diseases of the larynx in the Republic of Belarus and propose measures to solve them.

Materials and methods. The material of the study to determine the tasks of early diagnosis of malignant neoplasms (MN) of the larynx was 47 patients of the Dobrush district of the Gomel region, who in 2010–2021 were diagnosed with a morphologically confirmed diagnosis of cancer of the larynx. The material of the study to determine the tasks of early diagnosis and treatment of precancerous diseases of the larynx 61 patients served, who, as of October 1, 2021, were under dispensary registration for chronic hyperplastic laryngitis (CHL). The material for studying the effectiveness of the measures taken was 179,874 residents of the Gomel region, who are included in the target audience for screening for malignant and precancerous diseases of the larynx.

Results. Based on the analysis of data from patients with newly diagnosed larynx cancer in the pilot region, the reasons for the late diagnosis of the disease were established, this is the untimely visit of patients to the doctor due to insufficient awareness of the symptoms of the disease and the importance of its early detection (all patients had symptoms of the

disease from 1 to 98 months , median 20 months: persistent change in voice, sensation of a coma, a foreign body in the throat, and others), the absence or formal dispensary examinations (all patients consulted an otorhinolaryngologist on their own, 39% with late, locally advanced stages of MN, 64% had symptoms of the disease for more than a year and could be detected during informal medical examinations), the absence or insufficient alertness of doctors of other specializations regarding the symptoms of laryngeal cancer (30% of patients were observed by other specialists).

Conclusions. Based on studies in the pilot region of the Republic of Belarus, the causes of late diagnosis of laryngeal cancer, the problems of diagnosis and treatment of precancerous diseases of the larynx were identified. Ways to solve them have been identified: measures have been developed to inform the population and medical workers about the existing problem, an algorithm for the differential diagnosis of CHL has been developed that allows timely biopsy (or referral for biopsy) for morphological confirmation of the diagnosis, programs for the early diagnosis of precancerous diseases and malignant neoplasms of the larynx have been developed and implemented. The measures taken have shown their effectiveness already at the initial stage.

Keywords: laryngeal cancer, chronic hyperplastic laryngitis, public awareness, target population, screening, early diagnosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак гортани (РГ) является самой частой злокачественной опухолью верхних дыхательных путей [1–4]. Уровень заболеваемости раком гортани, по данным GLOBOCAN 2020, различается в разных странах мира в 10 раз – от 0,7 на 100 тыс. населения в Швеции до 7,0 в Черногории (стандартизованные World показатели) [1]. Республика Беларусь относится к странам с высоким уровнем заболеваемости, которая составляет 4,0 на 100 тыс. населения [2, 3, 5, 6]. Ежегодное абсолютное число заболевших в Республике Беларусь составляет более 600 человек. Заболеваемость мужчин в 5 и более раз выше, чем женщин. Увеличение числа пациентов с ЗНО гортани обусловлено главным образом ростом заболеваемости мужского населения [3, 5, 7–9]. Проблема своевременной диагностики ЗНО гортани отражена в высоких значениях показателя отношения смертности к заболеваемости во многих странах. По данным GLOBOCAN 2020, этот показатель составляет в Англии – 29,0%, Швеции – 32,3%, Латвии – 47,1%, Германии – 41,1%, Польше – 54,5%, России – 55,2%, Украине – 58,8%, Литве – 74,2%, в Республике Беларусь данный показатель равен 57,5% [5]. Такое высокое значение отношения смертности к заболеваемости обусловлено низкой долей выявления заболевания на ранних (I–II) стадиях – 45,8%. Среди лиц трудоспособного возраста эта доля еще ниже – 40,3% [10–13].

Ранняя диагностика злокачественного процесса – одна из самых сложных и пока до конца не решенных проблем во всем мире и представляет определенные трудности: в связи с длительно сохраняющимся удовлетворительным общим состоянием пациентов; наличием сопутствующих воспалительных и диспластических процессов, маскирующих основное заболевание; многообразием клинических проявлений как предопухолевых, так и опухолевых заболеваний гортани; отсутствием онкологической настороженности у многих врачей-клиницистов.

Гортань не относится к органам, доступным для прямой визуализации. Диагноз «рак гортани» устанавливается после морфологического исследования биопсийного материала, который берется из «подозрительных», относительно злокачественности процесса, участков слизистой оболочки гортани [14, 15].

Хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ) является одним из распространенных заболеваний лор-органов и является облигатным предраком. Частота встречаемости ХГЛ в популяции варьирует в пределах 30–65%, а вероятность малигнизации данного заболевания – от 3 до 35%, достигая в отдельных случаях 60% в сроки от 6 мес. до 7 лет (Чумаков Ф.И. и др., 2002; Осипов В.Д., 2006 и др.).

Предраковые заболевания, в том числе и ХГЛ, характеризуются: различной степенью выраженности охриплостью, осиплостью, вплоть до афонии, что приводит к затруднению речевого общения; быстрой утомляемостью голоса; частыми рецидивами; длительностью течения; незначительным эффектом от проводимого консервативного лечения. Пик заболеваемости отмечается у наиболее трудоспособных лиц, средний возраст которых составляет 45 лет. Соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием, находится в пропорции 2:1 (Bertini S., 2002).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить проблемы ранней диагностики злокачественных новообразований и предопухолевых заболеваний гортани в Республике Беларусь и предложить мероприятия по их решению.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования по определению задач ранней диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) гортани послужили 47 пациентов (46 (98%) мужчин и 1 (2%) женщина) Добрушского района Гомельской области, которым в 2010–2021 гг. был выставлен морфологически подтвержденный диагноз «рак гортани». Средний возраст (SD) пациентов на момент установления диагноза составил 60,5 (8,0) года – от 39 до 81 года. Большинство пациентов (55%, 26 из 47) находились в возрасте 56–65 лет, половина пациентов (51%, 24 из 47) – трудоспособного возраста.

Материалом исследования по определению задач ранней диагностики и лечения предопухолевых заболеваний гортани послужил 61 пациент (39 (64%) мужчин, 22 (36%) женщины), состоящий на 01.10.2021 г. на диспансерном учете по поводу хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ). Средний возраст (SD) пациентов на момент установления диагноза составил 45,6 (12,9) года – от 18 до 76 лет, 87% пациентов были трудоспособного возраста.

Материалом для исследования эффективности принятых мер послужила целевая аудитория скрининга злокачественных и предраковых заболеваний гортани Гомельской области – 179 874 жителя.

Методами исследования были отбор данных пациентов из медицинской документации, вызов и обследование пациентов с ХГЛ, инструментальный осмотр лор-органов, анкетирование, выполнение биопсии, статистический и научный анализ полученной информации.

Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана – Мейера, различия в выживаемости в 2 группах оценивались по критерию Logrank, в 3 и более – по критерию

хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рак гортани

Распределение пациентов с выявленным раком гортани по стадиям было следующим: I стадия – 12 (25%) пациентов, II – 17 (35%), III – 13 (28%), IV – 5 (11%). Поражение левой половины гортани – 14 (30%) пациентов, правой – 17 (36%), поражение обеих половин гортани – 16 (34%) пациентов. В 83% случаев опухоль поражала складочный отдел гортани – в 34% случаев изолированно, в остальных – с вовлечением надскладочного отдела. В результате морфологического исследования только в 1 случае установлена аденокарцинома, в 46 (98%) случаях – плоскоклеточная карцинома, из них в 7 случаях (15%) – высокодифференцированная опухоль, в 37 (81%) – умеренно дифференцированная и в 2 (4%) – низкодифференцированная.

Медиана времени наблюдения за пациентами исследуемой группы составила 50,2 мес. (от 3,3 до 119,4 мес.). За время наблюдения от основного заболевания умерли 24 (50%) пациента, от других причин – 1 пациент. Онкоспецифическая 5-летняя выживаемость пациентов с РГ I стадии составила 91% (SE 9%), медиана не достигнута, II стадии – 62% (SE 12%), медиана – 93,9 мес., III стадии – 31% (SE 14%), медиана – 17,0 мес., IV – 0% (SE 12%), медиана – 3,2 мес. ($p < 0,001$). Это еще раз подчеркивает важность выявления рака гортани на ранних стадиях.

Несмотря на то, что длительность симптомов заболевания, со слов пациентов, составляла от 1 до 30 мес. (медиана 17,5 мес., у 30 (64%) пациентов этот период составил 1 год и более, из которых у 21 пациента – 2 года и более), все они обратились к врачу-оториноларингологу самостоятельно. Это свидетельствует, во-первых, о недостаточной информированности населения относительно симптомов заболевания и преимуществ его выявления на ранних стадиях и, во-вторых, об отсутствии или формальном проведении профосмотров, в результате которых заболевание должно быть выявлено ранее. Кроме того, 14 (30%) из 47 пациентов наблюдались у других специалистов: терапевта ($n=12$), эндокринолога ($n=6$), хирурга ($n=2$), невролога, травматолога ($n=1$), офтальмолога ($n=1$), в том числе 5 пациентов наблюдались у 2 специалистов, 1 – у 3. Это свидетельствует об отсутствии или недостаточной настороженности врачей других специальностей относительно рака гортани.

Хронический гиперпластический ларингит

В Добрушском районе Гомельской области на диспансерном учете (ДУ) на 1.10.2021 г. по поводу ХГЛ состоял 61 пациент. У 88% пациентов было двустороннее поражение гортани, у 12% – одностороннее, у 88% пациентов был поражен складочный отдел гортани.

По результатам профосмотра к врачу-оториноларингологу был направлен 1 пациент, остальные 60 (98%) обратились самостоятельно. Длительность симптомов заболевания, со слов пациентов, составляла от 10 дней до нескольких лет, медиана – 2 года. 75% пациентов обратились к врачу через год и более после возникновения симптомов. Это также свидетельствует о неинформированности населения, отсутствии или формальном проведении профосмотров, отсутствии настороженности врачей других специальностей относительно симптомов рака и предрака гортани.

Время нахождения на ДУ было в пределах от 0,3 года до 30 лет (медиана 5 лет). 27 (44%) пациентам проводилось только амбулаторное лечение, включавшее преимущественно в антибактериальной терапии, 5 (8%) – только стационарное, 29 (48%) – амбулаторное и стационарное. В среднем 56 пациентов получили по 12 курсов амбулаторного лечения, сопровождавшегося, как правило, выдачей листка временной нетрудоспособности. 34 пациента всего получили 71 курс стационарного лечения, и только 16 пациентам проведено хирургическое лечение, которое заключалось в удалении гиперплазированных участков слизистой. Биопсия выполнена 15 пациентам.

Все пациенты, состоящие на ДУ, проспективно были осмотрены врачом-оториноларингологом и направлены на срочную (3 пациента) либо плановую (58 пациентов) биопсию. В результате выполнения срочной биопсии у всех 3 пациентов был выявлен рак. Из 44 пациентов, которым была выполнена плановая биопсия (от биопсии отказались 14 пациентов), у 1 пациента был выявлен рак гортани II стадии. У 20 (44%) выявлены предраковые заболевания гортани (ХГЛ с выраженной интраэпителиальной дисплазией (дисплазия тяжелой степени, D 02.0)). Всего из 47 пациентов, состоящих на ДУ, по результатам морфологического исследования у 24 (51%) были выявлены злокачественные новообразования или предраковые заболевания гортани.

Исходя из проведенных исследований по определению проблем и задач ранней диагностики и лечения предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований гортани, были организованы мероприятия по их решению:

1. Создана система мер по информированию населения и медицинских работников о симптомах рака и предрака гортани и результатах лечения на разных стадиях заболевания.
2. Разработана Программа скрининга рака и предраковых заболеваний гортани – выявления лиц с симптомами заболевания из целевой популяции.
3. Разработана Программы раннего выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований гортани.
4. Выстроена последовательности действий врача-оториноларинголога по дифференциальной диагностике ХГЛ.
5. Установлены правил взятия биопсии для выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований гортани и трактовки результатов морфологического исследования.
6. Выработан метод хирургического лечения пациентов с ХГЛ, позволяющий элиминировать воспалительный процесс в гортани.

Далее представлены выработанные и принятые решения по ряду указанных пунктов.

В рамках информирования населения и медицинских работников о симптомах рака и предрака гортани и важности их выявления на ранних стадиях:

- 1) проведены интервью по вопросам актуальности, статистики, методах профилактики, диагностики и лечения предраковых заболеваний и ЗНО гортани на телевидении областного и республиканского уровня, в прессе, интернете (рис. 1);
- 2) прочитаны лекции на фарфоровом заводе и бумажной фабрике г. Добруш и запланировано распространение подобного опыта на всю Республику Беларусь;
- 3) разработаны 3 памятки, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Одна их памяток (флаер) для населения показана на рис. 2;



Рис. 1. Примеры проведенных мероприятий по информированию населения о симптомах рака и предрака гортани и результатах лечения
Fig. 1. Examples of measures taken to inform the public about the symptoms of cancer and precancer of the larynx and the results of treatment



Рис. 2. Флаер для информирования населения
Fig. 2. Flyer for informing the population

4) проведено 18 конференций, семинаров, мастер-классов областного, республиканского и районного уровня, в том числе с международным участием.

Разработан подробный алгоритм действий врача-оториноларинголога, начиная от первичного обращения пациента с симптомами хронического ларингита (ХЛ) до определения формы ХЛ, и в случае клинического диагноза ХГЛ – выполнение биопсии (или направление пациента на биопсию). В краткой форме алгоритм изложен в Памятке врача-оториноларинголога и текстовом приложении к ней (рис. 3).

Памятка утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Разработанный алгоритм позволяет врачу-оториноларингологу любой квалификационной категории и опыта работы выделить среди всех пациентов с заболеваниями гортани пациентов с ХГЛ (клинический диагноз) и своевременно выполнить биопсию (или направить на биопсию) для морфологического подтверждения диагноза. Нами были проведены оценочные расчеты результативности разработанного алгоритма на данных пилотного региона. Все пациентам, состоящим на ДУ в пилотном регионе ($n=61$), было аргументированно предложено выполнение биопсии. В результате у 24 (39,3% (95% ДИ 27,1–52,7%)) пациентов были выявлены ЗНО гортани ($n=4$) или предраковые заболевания гортани с дисплазией тяжелой степени ($n=20$). Экстраполяция этих результатов на Гомельскую область позволяет оценить количество пациентов, у которых при своевременной постановке морфологически верифицированного диагноза ХГЛ и адекватном лечении будут снижены высокие риски малигнизации.



Рис. 3. Памятка для врача-оториноларинголога
Fig. 3. Memo for an otorhinolaryngologist

В 2019 г. в Гомельской области на ДУ с диагнозом ХГЛ (J37.0) состояли 1530 пациентов, 39,3% из них составили 601, 27,1% – 414. Следовательно, с вероятностью 95% можно утверждать, что не менее 414 пациентов, состоящих на ДУ в Гомельской области в 2019 г., имели высокие риски малигнизации. При этом необходимо подчеркнуть, что биопсия при клиническом диагнозе ХГЛ должна быть выполнена, а ее результаты должны быть интерпретированы в соответствии с разработанной в рамках настоящего исследования инструкцией, в которой изложены вышеуказанные правила.

Разработана Программа ранней диагностики предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований гортани, включающая скрининговые мероприятия по выявлению из целевой аудитории для скрининга лиц с симптомами заболевания, маршрутизацию пациентов с симптомами заболевания от посещения врача общей практики до постановки диагноза. 28.04.2022 г. был утвержден приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 572 «О порядке проведения раннего выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований головы и шеи». В приказ вошли разработанные в настоящем исследовании меры относительно предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований гортани.



Рис. 4. Схема работы Программы ранней диагностики ЗНО и предрака гортани за 4 мес. (с мая по сентябрь 2022 г.)

Fig. 4. Scheme of work of the Early Diagnostics Program MN and precancer of the larynx for 4 months. (from May to September 2022)

Первые результаты работы Программы ранней диагностики предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований гортани были оценены через 4 месяца (с мая по август 2022 г. включительно) после ее начала и отражены в письме Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 01-05_1667 от 15.09.2022 г. Данные по Гомельской области представлены на рис. 4.

В результате выполнения программы у 583 (69,2%) пациентов были диагностированы предопухолевые заболевания гортани, у 72 (12,3%) – ЗНО гортани (по данным УЗО). Таким образом, у 81,5% пациентов, направленных на биопсию, были выявлены предраковые либо злокачественные заболевания гортани, что также составляет 6,0% от числа пациентов, направленных к врачу-оториноларингологу. ЗНО гортани выявлено в 2,2 раза больше, чем за аналогичный период 2019 г. Максимальные результаты планируется получить после как минимум однократного анкетирования всей целевой аудитории и распространения мероприятий по информированию населения на всю Республику Беларусь.

■ ВЫВОДЫ

1. На основании исследования случаев ЗНО гортани в Добрушском районе Гомельской области (пилотный регион) выявлены причины поздней диагностики рака гортани, в число которых входит недостаточная информированность населения относительно симптомов заболевания и преимуществ его выявления на ранних стадиях и, как следствие, несвоевременное обращение к врачу; формальное проведение профосмотров, недостаточная настороженность врачей других специальностей относительно симптоматики рака гортани, отсутствие программы раннего выявления злокачественных и предраковых заболеваний гортани.
2. На основании исследования пациентов, состоящих на диспансерном учете по поводу хронического гиперпластического ларингита в Добрушском районе Гомельской области (пилотный регион), выявлены проблемы в диагностике и лечении ХГЛ, основными из которых являются: невыполнение биопсии при постановке пациентов на ДУ с диагнозом ХГЛ, непроведение хирургического лечения при госпитализации пациентов или проведение хирургического лечения в неадекватных формах ХГЛ объемах. В результате у 51% пациентов, несмотря на регулярное и длительное (в той или иной степени) наблюдение в рамках ДУ, а также проводимое лечение, в проспективном исследовании выявлены злокачественные новообразования или предраковые заболевания гортани.
3. Разработанный алгоритм дифференциальной диагностики ХГЛ и его краткая форма – Памятка врача-оториноларинголога позволяет врачу-оториноларингологу любой квалификационной категории и опыта работы выделить среди всех пациентов с заболеваниями гортани пациентов с ХГЛ (клинический диагноз) и своевременно выполнить биопсию (или направить на биопсию) для морфологического подтверждения диагноза. Оценочные расчеты результативности разработанного алгоритма на данных пилотного региона показали выявление ЗНО гортани ($n=4$) или предраковые заболевания гортани с дисплазией тяжелой степени ($n=20$) у 39,3% (95% ДИ 27,1–52,7%) пациентов. Экстраполяция этих результатов позволяет утверждать, что с вероятностью 95% из всех пациентов, состоящих на ДУ в Гомельской области, не менее 414 пациентов имели высокие риски малигнизации.

4. Разработана Программа ранней диагностики предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований гортани. Применение разработанной программы в Гомельской области позволило увеличить число выявленных случаев ЗНО гортани в сравнении с аналогичным периодом времени до принятия программы в 2,2 раза.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Key statistics about laryngeal and hypopharyngeal cancers. American Cancer Society 2018. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/about/key-statistics.html>.
2. Kolyadich Zh.V. Dynamics of the incidence of laryngeal cancer in the Republic of Belarus in 2000–2019. *Otorhinolaryngology Eastern Europe*. 2019;10(3):245–257. (in Russian) doi: 10.34883/PI.2020.10.3.048
3. Okeanov A.E. *Cancer in Belarus: numbers and facts*. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry for 2009–2018. Minsk: National Library of Belarus; 2019. 442 p. (in Russian)
4. Tatchikhin V.V., Shlyaga I.D., Medvedeva E.P. *Cancer of the larynx, laryngopharynx and root of the tongue*. Gomel: Gomel State Medical University; 2008. 224 p. (in Russian)
5. Cancer today. Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
6. Key statistics about laryngeal and hypopharyngeal cancers. American Cancer Society 2018. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/about/key-statistics.html>.
7. Breast cancer screening: IARC Handbook of cancer prevention, volume 15. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2016>.
8. Ivanov S.A., Shlyaga I.D., Grabareva G.L. Malignant tumors of the ENT organs in the Gomel region: characteristics of the contingent of patients in 1998–2012. *Problems of health and ecology*. 2016;3(3):85–91. doi: 10.51523/2708-6011.2016-13-3-18. (in Russian)
9. Kolyadich Zh.V. Dynamics of the incidence of laryngeal cancer in the Republic of Belarus in 2000–2019. *Otorhinolaryngology Eastern Europe*. 2019;10(3):245–257. doi: 10.34883/PI.2020.10.3.048
10. Shlyaga I.D., Kolyadich Zh.V., Ivanov S.A., Evmenenko A.A. Analysis of the mortality of the population of the Republic of Belarus from malignant tumors of the larynx in the period 2000–2019. *Medical news*. 2021;12(327):62–66. (in Russian)
11. Shlyaga I.D., Kolyadich Zh.V., Ivanov S.A., Evmenenko A.A. Epidemiological analysis of malignant neoplasms of the larynx in Belarus for 2000–2019. *Problems of health and ecology*. 2021;18(4):83–92. doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-4-11. (in Russian)
12. Shlyaga I.D., Kolyadich Zh.V., Ivanov S.A., Evmenenko A.A. Analysis of age-related morbidity rates of the population of the Republic of Belarus with malignant neoplasms of the larynx. *Bulletin of VSMU*. 2022;21(1):65–74. doi: 10.22263/2312-4156.2022.1.65. (in Russian)
13. Shlyaga I.D., Kolyadich Zh.V., Sanukevich T.A., Mirilenko L.V. Rationale for the target audience and screening tests for malignant neoplasms and precancerous diseases of the larynx. *Otorhinolaryngology Eastern Europe*. 2022;12(2):201–211. doi: 10.34883/PI.2022.12.4.027. (in Russian)
14. Adel K. El-Naggar, John K.C. Chan, Takata T., Grandis J.R., Slootweg P.J. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Human Pathology*. 2017; 66:10–12. doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.014
15. Fletcher, Christopher D. M. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. Philadelphia: 4th Edition Elsevier Saunders; 2013. 2296 p. doi: 10.1111/nan.12210