

**УДК 616.22-006.04-08**

Жукова Т.О. – асистент кафедри онкології і радіології з радіаційною медициною ВДНЗУ «УМСА»

Почерняєва В.Ф. – д.мед.н., професор кафедри онкології і радіології з радіаційною медициною ВДНЗУ «УМСА»

Лимар Л.О. – завідувача відділенням променевої терапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру

## **Органзберігаюче лікування місцевопоширеного раку гортані та гортаноглотки**

Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія”

Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер

м. Полтава

**Ключові слова:** рак, гортань, гортаноглотка, комплексне і комбіноване лікування.

**Вступ.** Злоякісні новоутворення, це одна з найважливіших проблем охорони здоров'я України та світу, актуальність якої визначається постійним зростанням захворюваності населення. За прогнозами ВООЗ до 2020 року онкопатологія вийде на перше місце. За останніми статистичними даним, локалізація пухлин у щелепно-лицевій ділянці та шиї складає біля 25%. Приріст хворих на рак гортаноглотки (ГГ) за останні 10 років склав у чоловіків 30,7%, у жінок - 17,6%. Рак даної локалізації до теперішнього часу залишається найбільш важким для діагностики та лікування злоякісним новоутворенням верхніх дихальних і

травних шляхів, який становить 1,3% від усіх злоякісних новоутворень. Занедбаність в Україні по раку гортані та гортаноглотки складає 57%, а по Полтавській області 59% [Національний канцер-реєстр]. Особливостями раку гортані та гортаноглотки є висока агресивність, швидке інфільтративне зростання, із залученням до процесу навколишніх органів і тканин, високий рівень регіонарного метастазування - 45-80% [5,]. Складність лікування раку гортаноглотки обумовлена пізньою діагностикою, яка, в свою чергу, пов'язана як з тривалим прихованим перебігом захворювання, обширним і раннім метастазуванням, так і різноманіттям клінічних проявів даної злоякісної пухлини. Більш ніж в 70% випадків лікування починається у III-IV стадіях і приблизно у 60% хворих діагностують регіонарні метастази, причому у 10% - 20% - двосторонні. 80% хворих - зниженого харчування, що дозволило ряду авторів віднести пацієнтів з раком гортаноглотки до групи хірургічного ризику. На цих стадіях показано комбіноване лікування з виконанням операції ларингектомія з різними видами резекції гортаноглотки, що дозволяє радикально видалити пухлину, але неминуче призводить до стійкої втрати працездатності хворих через порушення функції ковтання, дихання, мовлення, втрата соціальної адаптації [2,17]. Все це є основною причиною відмови хворих від хірургічного лікування, навіть коли воно може бути ефективним. Тому методом вибору залишається органозберігаюча тактика із застосуванням хіміопроменевого лікування. Дискутабельним залишається питання послідовності проведення променевої та хіміотерапії, ефективності різних схем

хіміотерапії, пошуку шляхів подолання радіорезистентності пухлини та захисту здорових тканин.

**Метою даного дослідження** є покращення результатів лікування хворих на рак гортані та гортаноглотки за допомогою вибору індивідуально обґрунтованих лікувальних заходів.

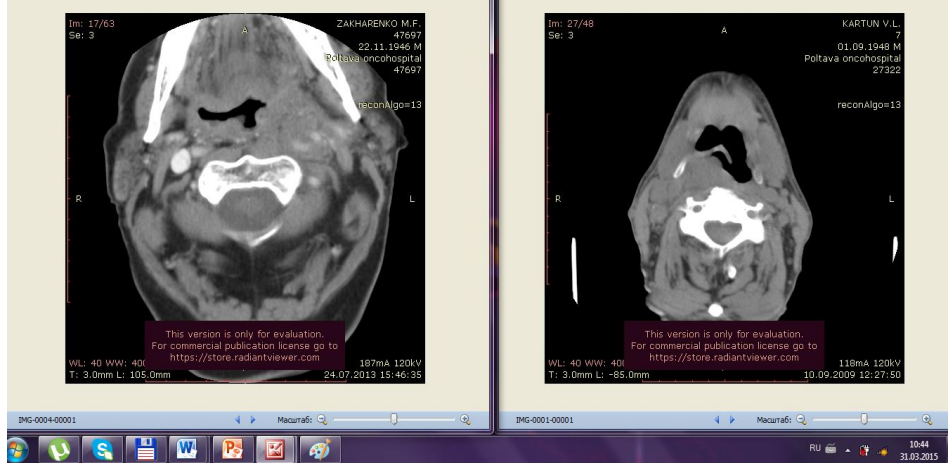
**Матеріали і методи.** Для досягнення мети був проведений ретроспективний аналіз 285 історій хвороб пацієнтів із злоякісними пухлинами гортані, які лікувались в Полтавському обласному клінічному диспансері з 2003 по 2007рр. Серед захворівших чоловіків було 271 (95%), жінок 14 (5%), що повністю корелює з літературними даними де наводиться співвідношення захворюваності жінок та чоловіків 1:20. Середній вік хворих складав 56,3 роки, тобто працездатний вік. Найвища захворюваність відмічена у віці 60 - 69 років - 94 (32,9%). За стадіями пацієнти розподілялись наступним чином: I стадія - 17 (5,9%), II стадія - 87 (30,6%), III стадія - 169 (59,3%), IV стадія - 12 (4,2%). Поширеність первинної пухлини позначали згідно Міжнародної класифікації за системою символів TNM сьомий перегляд і відповідала T2-3N0-1M0. Щодо локалізації процесу, то у 169 (58,9%) пацієнтів зареєстроване ураження надголосникового відділу гортані, у 103 (36,3%) - голосникового відділу та у 13 (4,8%) - підголосникового. Морфологічно - 99,3% пухлин мали будову плоскоклітинного раку. Спостереження проведено з 108 хворими, яким на підставі всебічного комплексного обстеження було констатовано наявність РГГ II – III стадій і вони були розподілені на групи. Хворі включалися в дослідження після одержання інформаційної згоди на проведення

діагностичних і лікувальних маніпуляцій, які передбачені протоколом дослідження. Критеріями включення були хворі на рак гортані та гортаноглотки T2-3N0-1M0.

І група (56 осіб) променева терапія		ІІ група (52 особи) хіміопроменева терапія	
І підгрупа – порівняння (31 особа)	ІІ підгрупа – дослід (25 осіб)	І підгрупа – порівняння (27 осіб)	ІІ підгрупа – дослід (25 осіб)
опромінення за класичною методикою в статичному режимі	променева терапія в режимі мультифракціювання денної дози в статичному режимі.	індукційна поліхіміотерапія (ПХТ): цисплатин та 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні) через три тижні перерви опромінення за класичної методикою в статичному режимі.	індукційна ПХТ: цисплатин, 5-ФУ двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні, надалі 3 тижні перерви і променева терапія в режимі мультифракціювання денної дози в статичному режимі з паралельним курсом ПХТ: цисплатин, 5-ФУ.

Проводили комплексне обстеження хворих з використанням діагностичних методів: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ЕКГ, непряма фаринголарингоскопія, пряма фіброфаринголарингоскопія, середина рентгенотомографія, рентгеноконтрастне дослідження глотки, рентгенодослідження ОГК, комп'ютерна томографія (КТ), ультразвукове дослідження ЖКТ, морфологічні методи дослідження, імуногістохімічні методи, апоптоз нейтрофілів.

## Комп'ютерна томографія



Для порівняльної оцінки ефективності лікування нами розроблених діагностичних і лікувально-тактичних підходів порівняно клінічний перебіг РГ та РГГ II-III ст. в двох групах пацієнтів. Оцінювалась тривалість захворювання до початку спеціалізованого лікування (після появи клінічних симптомів раку), що є важливим фактором, який впливає на результати лікування.

Дистанційна гама-терапія проводилась за допомогою апарату дистанційного гамма-опромінення TERAGAM K-01. Радіотерапевтична кобальтова установка TERAGAM K-01 призначена для променевої терапії онкологічних захворювань за допомогою пучка гамма-випромінювання. Система управління дозволяє проводити верифікацію встановлених параметрів і режимів опромінювання, симуляцію динамічного режиму (з джерелом в неробочому положенні), роздрук даних проведеного сеансу. Розрахунок параметрів сеансу проводиться за допомогою системи дозиметричного планування.

**I група (56 осіб)  
променева терапія**

<b>I підгрупа – порівняння (31 особа)</b>	<b>II підгрупа – дослід (25 осіб)</b>
опромінення за класичною методикою в статичному режимі	променева терапія в режимі мультифракціювання денної дози в статичному режимі.
СВД 65 – 70Гр на пухлину за 35 – 37 фракцій (по 2,2Гр). На першому етапі лікування СВД становить 40 Гр, далі роблять перерву на 3 тижні для вщухання променевих реакцій. Якщо після першого етапу регресія пухлини перевищує 40 – 50%, то ДГТ продовжують до СОД 65 – 70Гр.	СВД 70 – 74Гр в режимі розщепленого курсу в два етапи. Денна доза 2,2 Гр (1,1Гр 2 рази на день з перервою в 4 години). Після закінчення першого етапу вирішенням питання про ефективність лікування або подальше хірургічне лікування.

**II група (52 особи)  
хіміопроменева терапія**

<b>I підгрупа – порівняння (27 осіб)</b>	<b>II підгрупа – дослід (25 осіб)</b>
поліхіміотерапія (ПХТ): цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні). Через три тижні перерви опромінення за класичною методикою в статичному режимі двома етапами.	поліхіміотерапія (ПХТ): цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні) надалі опромінення в режимі мультифракції двома етапами. На першому етапі паралельно проводять третій курс ПХТ.
Перший курс ПХТ: 5-ФУ по 170 мг/м <sup>2</sup> до 4500-5000 мг. Цисплатин по 50мг в/в крап. 1,8,15 день.	Перший курс ПХТ: 5-ФУ по 170 мг/м <sup>2</sup> до 4500-5000 мг. Цисплатин по 50мг в/в крап. 1,8,15 день.
Другий курс ПХТ: 5-ФУ по 170 мг/м <sup>2</sup> до 4500-5000 мг. Цисплатин по 50мг в/в крап. 1,8,15 день.	Другий курс ПХТ: 5-ФУ по 170 мг/м <sup>2</sup> до 4500-5000 мг. Цисплатин по 50мг в/в крап. 1,8,15 день.
Після перерви в три тижня проводять опромінення за класичною методикою в статичному режимі, а 1-5 день та цисплатин в дозі 0,75 мг/м <sup>2</sup> 1, 5 35 – 37 фракцій РВД по 2,2Гр. На першому етапі лікування СВД становить 40Гр, далі роблять перерву на 3 тижні для вщухання променевих реакцій. Якщо після першого етапу регресія пухлини перевищує 40 – 50% опромінення продовжують.	Після перерви в три тижня проводять індукційну ПХТ (5-ФУ в дозі 750 мг/м <sup>2</sup> в 1, 5 день та цисплатин в дозі 0,75 мг/м <sup>2</sup> 1, 5 день та паралельно розпочинають перший етап опромінення з мультифракціюванням денної дози 2,4Гр (1,2Гр + 1,2Гр) з перервою між фракціями в 4 години до СВД 40Гр. 5 р/тижд. в режимі розщепленого курсу.

Вивчалася вираженість променевої реакції у хворих, які отримували променево лікування в режимі звичайного фракціонування та при мультифракціонуванні дози, а також ознаки інтоксикації хіміопрепаратами при ХПТ. Оцінені як ранні, так і пізні реакції при кожному із зазначених методів лікування з боку шкіри шиї, слизової глотки, гортані і порожнини рота, а також крові: гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити, креатинін, сечовина, ферменти крові. Лікувальний патоморфоз оцінювали за методом В.О. Ольшанського, Е.І. Трофімова (1993). Імуногістохімічне визначення рівня й характеру експресії білків може використовуватися як диференційно-діагностичний критерій між важкими диспластичними (передпухлинними) процесами та, власне, раками. Визначали проліферативну активність маркера Ki – 67. За його допомогою і визначення індексу проліферації (П) вивчали проліферативну активність тканин РГГ та РГ. Епітеліальна тканина, що безпосередньо підходила до пухлини мала ознаки гіперплазії і дисплазії. При цьому збільшувалися показники експресії Ki-67. Таким чином визначення ступеня експресії Ki-67 слугує важливим діагностичним, прогностичним маркером що свідчить про чутливість РГГ до хіміопроменевої терапії. Надалі проводили вивчення експресії онкопротеїну p53, з яким пов'язують трансформацію нормальних клітин у пухлинні. За допомогою моноклонального антитіла p53 виявляють онкобілок, що експресується мутантним геном. Значні відмінності в рівні експресії p53 при РГ та РГГ в порівнянні з нормою і дисплазією слизовою оболонки гортаноглотки, свідчать про його інформативність, як показника онкотрансформації. Група білків, що регулюють процеси апоптозу, зокрема

інгібують, є онкобілок bcl-2. Він подовжує час життя клітини, однак експресується і багатьма пухлинами. У хворих на РГ та РГГ досліджували експресії bcl-2 за допомогою моноклональних антитіл і враховувалося лише специфічне цитоплазматичне забарвлення. Реакції вважалися позитивною за bcl-2 статусом при наявності специфічного забарвлення в 10% і більше клітин пухлини, в інших випадках – негативною. При низькому ефекті від хіміопроменевої терапії кількість bcl-2-позитивних в 1,6 рази вища у порівнянні з раками з достатньою відповіддю на терапію, хоча ці значення і не вірогідні. Позитивний bcl-2 статус пухлини може свідчити про ймовірність розвитку рецидивів захворювання протягом першого року, низьку чутливістю до проведення хіміопроменевої терапії. Це дозволяє вважати його важливим прогностичним маркером щодо прогнозу перебігу і ефективності лікування РГГ.

Апоптоз нейтрофілів у тематичних хворих вивчали за допомогою електрофорезу ДНК нейтрофілів.

Для об'єктивізації отриманих результатів проведено морфометричні дослідження згідно рекомендаціям. Одержані результати були піддані статистичній обробці з використанням дисперсійного результату.

Дистанційну – ГТ хворі обох груп перенесли задовільно. Ранні променеві реакції були вірогідно менше виражені у пацієнтів 2-ї підгрупи. (17,25% проти 55,6%  $p=0,005$ ). Ступінь реакції слизової оболонки гортані і глотки пацієнтів був достовірно різний. Ступінь реакції 4 ст. I підгрупа – 40,7% (самостійна ДГТ). II підгрупа – не виявлено. Це свідчить про більш виражений



пошкоджуючий ефект при застосуванні традиційної ДПТ. Основним ефектом ДПТ у пацієнтів обох груп можна визнати стабілізацію ракового процесу, яка відзначалась у 44,6%. У той же час в 26,8% випадках наступила часткова регресія пухлини.

Для прогнозування ефективності променевої терапії нами введений штучний інтегрований показник – індекс ефективності променевої терапії (ІЕПТ), який є прогностичним критерієм, що формується з суми балів відповідних певному індексу досліджуваних параметрів. Показники, які ми брали до уваги надані на таблиці. Таким чином ми одержали інтегральний показник ефективності променевої терапії у хворих на ПРГГ та РГ. Для вивчення впливу того чи іншого виду ХПТ у хворих на рак гортаноглотки проведено дослідження апоптозу циркулюючих нейтрофільних гранулоцитів. Слід відзначити, що найбільш характерними морфологічними змінами при апоптозі є: агрегація хроматину, конденсація ядра і цитоплазми, а також фрагментація ядра і цитоплазми та наявність покритих плазматичною мембраною везикул, що містять ядерний матеріал, конденсовані мітохондрії та рибосоми. При аналізі гемограми у хворих, до ХПТ і у хворих 1 та 2 підгруп з РГГ після ХПТ встановлено наявність різного ступеня дегенеративні зміни у нейтрофільних гранулоцитах. Рівень спонтанного апоптозу нейтрофілів у мазках, приготованих відразу після взяття крові, серед пацієнтів 1 підгрупи, яким проводили ХТ в поєднанні з традиційною ДГТ, збільшився у 1,4 рази порівняно з таким у пацієнтів до ХПТ. Слід зазначити, що у пацієнтів 2 підгрупи, частота нейтрофілів у стадії апоптозу була на рівні групи пацієнтів до

лікування. Таким чином, у мазках крові пацієнтів основної групи 1 (порівняльній) підгрупи частіше зустрічалися нейтрофіли з морфологічними ознаками, характерними для клітин, що піддалися апоптотичним змінам.

Для підтвердження даних, отриманих при морфологічному дослідженні, проводили молекулярно-генетичне визначення наявності процесів спонтанного апоптозу нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові, а саме електрофорез ДНК. Вивчення зв'язку між ефектом хіміопроменевого лікування і послідовністю використання запропонованих методів роздільно дозволило встановити, що поєднання обох агентів перевищувало ефект кожного із них окремо. Одночасне застосування цих методів лікування має перевагу за рахунок синергізму. Ефективність хіміопроменевих методів лікування, прогноз шляхом визначення ступеню експресії Ki-67, p53, bcl-2, також визначення ІЕХПТ (індекс ефективності хіміопроменевого лікування), та встановивши найбільш оптимальний метод терапії, який базується на статаналізі, стало очевидним, що 78% хворих на РГ та РГГ (T2-3N0-1M0) можуть мати прогнозовано високі результати лікування.

**Результати.** Проведений аналіз показав, що обсяг лікувальних заходів визначався в залежності від стадії захворювання. Так, хворим з поширеністю процесу T2-3N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> було проведено хірургічне лікування в об'ємі хордектомії. При поширеності процесу T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> пацієнти отримували комбіноване лікування: радикальні операції з послідуочим опроміненням за класичною методикою та передопераційне опромінення, з наступним хірургічним втручанням (при залишкових пухлинах). При лікуванні місцево розповсюдженого раку гортані

$T_3N_{0-1}M_0$  використовувався комплексний метод лікування різною послідовністю виконання променевого, хіміотерапевтичного (ХТ) і хірургічного компонентів. При поширеності процесу  $T_4N_{0-1}M_0$  пацієнти отримали паліативну хіміопроменеву терапію. В результаті проведеного аналізу до уваги було взято 149 (52,3%) пацієнтів з  $T_3N_0M_0$ , які розподілились на дві групи. 78 пацієнтам першої групи проводили променеву терапію (по 2 Гр 5 раз на тиждень до 40 Гр) та хіміотерапевтичне лікування із застосуванням препаратів платини, 5-ФУ і блеоміцетину. Друга група (71 пацієнт) отримувала променеву терапію за класичною методикою лікування (по 2 Гр 5 раз на тиждень до 40 Гр). Після закінчення ПТ та ХТ в разі наявності залишкової пухлини вирішувалось питання про хірургічне лікування (ларингектомія). В першій групі один рік прожило 87% пацієнтів, три роки - 71,5% хворих, в другій групі - 76% та 51% відповідно.

**Висновки:** Поєднання мультифракційною променевої терапії та хіміотерапії може бути самостійним методом лікування РГ та РГГ при II та III стадіях захворювання; Поєднання мультифракційною променевої терапії та хіміотерапії приводить до значно меншого порушення основних показників гомеостазу ніж при застосуванні класичних методик лікування; При хіміотерапії та традиційній ДГТ виявлена більш глибока деструктивна дія на імунокомпетентні клітини, зокрема нейтрофільні гранулоцити, про що інформують дані визначення процесів апоптозу/некрозу останніх, стає очевидним доцільність застосування запропонованої нами схеми хіміотерапії та ДГТ в режимі мультифракціонування; Для прогнозування оптимального

вибору методу лікування пацієнтів хворих на рак гортані та гортаноглотки найбільш прогностичне значення мала ступінь експресії Ki-67, p53, bcl-2; Безрецидивний період виживання у пацієнтів, що отримали розроблений нами метод хіміопроменевої терапії був достовірно тривалішим ( $36 \pm 6$  міс.) в порівнянні з порівнянні з пацієнтами, що лікувались за традиційними методиками ( $24 \pm 4$  міс.)

## **Органзберігаюче лікування місцевопоширеного раку гортані та гортаноглотки**

Жукова Т.О., Почерняєва В.Ф., Лимар Л.О.

Рак гортані належить до групи пухлин, яка за останні роки демонструє стабільність та зростає. Захворюваність у світі сягає 500 000 випадків на 100 000 населення. В Україні за останні 5 років (2001 – 2005рр.) відбувається стабільне зростання числа захворівши, яке складає 8% від усієї онкопатології. Разом з цим зростає і соціальне значення цієї патології. Тому зараз особливо актуально стає проблема органзберігаючого лікування, що можливо тільки за умов комплексного підходу. Так на сьогоднішній день є перспективним поєднання хіміотерапії з опроміненням, як в неoad'ювантному режимі так і в режимі хіміопроменевої терапії, що дає змогу досягти збереження гортані у 60% хворих.

Ключові слова: рак, гортань, органзберігаюче лікування, хіміопроменева терапія.

## **Органзберігаюче лікування місцевопоширеного раку гортані**

## **та гортаноглотки**

Жукова Т.О., Почерняева В.Ф., Лимар Л.О.

Рак гортани принадлежит к группе опухолей, которая за последние годы демонстрирует стабильность и растет. Заболеваемость в мире достигает 500 000 случаев на 100 000 населения. В Украине за последние 5 лет (2001 – 2005pp.) происходит стабильный рост числа заболеваний, что составляет 8% от всей онкопатологии. Вместе с этим растет и социальное значение этой патологии. Потому сейчас особенно актуально становится проблема органосохраняющего лечения, что возможно только при условии комплексного подхода. Так на сегодняшний день является перспективным сочетание химиотерапии с облучением, как в неoadьювантном режиме, так и в режиме химиолучевой терапии, что дает возможность достичь сохранения гортани у 60% больных.

Ключевые слова: рак, гортань, органосохраняющее лечение, химиолучевая терапия.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Абдурахимов О.Н. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения рака гортани: автореф. дис. канд. мед. наук. — Ташкент, 2002. - 20 с.
2. Абизов Р.А. Сучасні методи діагностики та лікування ЛОР-онкозахворювань / Р.А. Абизов, Я.В. Шкоба // Медичний всесвіт. - 2003. - № 2. - С12-19.

3. Абраменко И.В., Фильченков А. А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии // Вопросы онкологии. 2003. - Т. 49. - №1. - С. 21-30.
4. Азизян Р.И. // Компьютерная томография гортани // Вест, рентгенологии и радиологии, №5-6,1990, Стр. 42.
5. Айдарбекова А.А. Современная стратегия лечения регионарных метастазов при раке гортани, гортаноглотки, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Автореф.дис. .д-ра мед.наук.-М., 2007.-39с.
6. Алиева С.Б. Химиолучевая терапия больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи / С. Б. Алиева // Практическая онкология. - 2008. - Т. 9, № 1. - С.27-30.
7. Алферов В.С. Злокачественные эпителиальные опухоли головы и шеи // Химиотерапия опухолевых заболеваний: Руководство / Под ред. Н.И. Переводчиковой. - М., 2000. - С. 96.-103.
8. Блинов Н.Н. Прогностические факторы в онкологии / Н.Н. Блинов // Вопросы онкологии. - 2001. - Т. 47, № 3. - С. 369-371.
9. Ваккер А.В. Неoad'ювантна поліхіміотерапія при лікуванні хворих на рак гортаноглотки // Журнал ГУ НИИ ОМР ім. Н.Н. Александрова, Мінськ, Беларусь, 2002р.
10. Васильев П.В. // МСКТ семиотика рака гортани \\ Вестн. Рентгенологии и радиологии, №5, 2007, Стр. 4-8.

11. Гладилина И.А., Алиева Б.М., Голдобенко Г.В. Отдаленные результаты мультифракционированного облучения больных раком гортаноглотки III- IV стадии заболевания // Вопросы онкологии. 2000. - №1. - Т 46. - С. 44-49.
12. Горбань Н.А. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика и прогностические критерии плоскоклеточного рака гортани: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Н.А. Горбань - М., 2008. - 25 с.
13. Горбань Н.А. Прогностическое значение маркеров пролиферативной активности и регуляции апоптоза в плоскоклеточном раке гортани / Н. А. Горбань, В. П. Тен, В. А. Панкратов // Российский онкологический журнал. - 2009.-№3.-С.13-17.
14. Гриценко П. А. Плоскоклеточный рак гортани: иммуногистохимический профиль цитокератинов и значение их в диагностике / П. А. Гриценко // Патологія. - 2006. - № 3. - С.37-40.
15. Евчев Ф. Д. Выживаемость больных раком гортани. Влияние компонентов лечения на выживаемость / Ф. Д. Евчев // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. - 2006. - №3. - С.28-31.
16. Канаев С. В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей / С. В. Канаев У/ Практическая онкология. - 2008. - Т.9,№1.-С.1-8.
17. Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.М., Новиков В.А. Тактика лечения рака гортани на современном этапе // Сиб. онкол. журнал. -2003.-№ 2.- С. 3- 12

18. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Юдин А.Л., Васильев П.В., Кушхов О. А-К.  
// Значение МСКТ с 3D моделированием в оценке распространенности опухоли при планировании лечения по поводу рака гортани // Журнал онкохирургия, №2, 2008, Стр. 88.
19. Константинова М. М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи / М. М. Константинова // Практическая онкология. - 2003. - Т. 4, № 1. - С.25 -30.
20. Максимов И.А., Демидов В.П., Лебедев В.А. // Значение фиброларингоскопии в ранней и комплексной диагностике рака гортани // ЖУНГБ, №1, 1979, Стр. 1-4.