

УДК 616.22-006.6-08-039.73:615.277.3

A.V. Vacker

LONG-TERM RESULTS OF USING PROSPIDIN IN CONSERVATIVE THERAPY OF LARYNX CANCER

State Institution «N.N. Alexandrov Research Institute of Oncology and Medical Radiology», Minsk, Belarus

ABSTRACT

Aiming to improve the outcomes of radiotherapy for larynx cancer, we used home-produced drug prospidin. Concurrent chemo- and radiotherapy was administered to 800 T₁₋₄N₁₋₃ larynx cancer patients. Prospidin was i.m. or i.v. injected 1 to 3 hours before irradiation, beginning with a dose of 50 mg which was increased by 50 mg every 2–3 days, reaching 200 mg. The standard techniques of radiotherapy were used. In 90.8% of the patients a single dose of prospidin was 100mg and a total dose was 3100–5000 mg. The data obtained demonstrate that prospidin has brought about a 10 % improvement in the results of radiotherapy and has reduced the number of regional metastases developing after the treatment. The drug is well tolerated, it does not exacerbate concomitant diseases, nor does it cause life-threatening complications; it is simple in use and can be administered in outpatient setting. No late toxic effects have occurred. The low toxicity of the drug and the absence of severe morbidity make it very attractive.

Key words: larynx cancer, chemoradiotherapy, prospidin, results.

A.B. Ваккер

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОСПИДИНА ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ГОРТАНИ

ГУ НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

РЕЗЮМЕ

С целью улучшения результатов лучевого лечения рака гортани нами использовался отечественный препарат проспидин. Одномоментное химиолучевое лечение проведено 800 больным раком гортани T₁₋₄N₁₋₃. Проспидин вводили в/м или в/в за 1–3 ч до облучения, начиная с 50 мг, через каждые 2–3 дня разовую дозу проспицина увеличивали на 50 мг до 200 мг. Лучевая терапия осуществлялась по классической методике: 2 Гр 5 раз в нед СОД 70 Гр. У 90,8 % больных разовая доза проспицина составляла 100 мг, а суммарная – 3100–5000 мг. Полученные данные свидетельствуют, что проспидин на 10 % улучшил результаты лучевого лечения и уменьшил число регионарных метастазов, возникших после лечения. Препарат хорошо переносится больными, не обостряет сопутствующих заболеваний, не вызывает угрожающих жизни осложнений, прост в употреблении, может применяться амбулаторно. Поздних осложнений не отмечено.

Ключевые слова: гортань, химиолучевое лечение, проспидин, результаты.

ВВЕДЕНИЕ

Существуют 2 основных метода лечения рака гортани: консервативный и хирургический. Более старый хирургический метод при новообразованиях гортани носит калечащий характер [9; 10; 11]. Поэтому в настоящее время основным направлением исследований при лечении рака гортани, даже при распространенных процессах, является разработка органосохраняющих методик [3; 4; 10].

Основой различных консервативных методик лечения рака гортани является лучевая терапия, результаты которой, особенно при распространенных процессах, уже не удовлетворяют ни больных, ни врачей

[2; 3]. Поиски путей повышения эффективности лучевой терапии привели к применению химиотерапии и так называемых модификаторов лекарственных или физических воздействий, усиливающих основной вид лечения [1; 5; 13].

Дальнейший прогресс в лечении рака гортани связывают с химиолучевым воздействием [7; 13; 14]. В настоящее время в большинстве отечественных и зарубежных клиник при химиолучевом лечении рака гортани используется сочетание цисплатина и 5-ФУ в виде неoadъювантного воздействия. Несколько курсов системной химиотерапии позволяют добиться полной или значительной регрессии опухоли и улучшить ре-

зультаты последующего лучевого и хирургического лечения.

С целью улучшения результатов лучевого лечения рака гортани с 1974 по 1993 гг. мы использовали новый отечественный препарат проспидин [6], прошедший первые клинические испытания [6, 8; 11, 12]. Всего данный препарат в различных сочетаниях применен нами более, чем у 1200 больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем сообщении приведены данные о результатах «одномоментного» химиолучевого лечения с проспидином 800 больных раком гортани, находившихся в ЛОР отделении НИИ онкологии им. Н.Н. Александрова с 1975 по 1993 гг. Женщин – 24; мужчин – 776. Основная часть пациентов находилась в возрасте 40–69 лет. Лица моложе 40 и старше 70 лет составили 12,5 %.

Распространенность опухолевого поражения гортани и регионарных метастазов у больных определялась в соответствии с Международной классификацией злокачественных новообразований по системе TNM. Распространенность процесса соответствовала: T₁ – у 175 больных (21,9 %); T₂ – у 116 (14,5 %); T₃ – у 424 (53 %) и T₄ – у 85 (10,6 %). Таким образом, у 63,6 % больных имелись распространенные процессы, соответствовавшие T₃₋₄, а у 29,9 % пациентов выявлены также регионарные метастазы, расцененные как N₁ у 22,5 % и N₂ – у 6,6 % (T₁N₁₋₂ – 6,8 %; T₂N₁₋₂ – 17,2 %; T₃N₁₋₃ – 36,5 %; T₄N₁₋₃ – 67,1 %).

При морфологическом исследовании опухолей у большинства больных был верифицирован плоскоклеточный ороговевающий (76,3 %) или неороговевающий (16,8 %) рак. Другие формы рака встречались редко (6,9 %).

Локализация опухоли в гортани представлена в табл. 1. Только средний отдел был поражен у 20,7 % больных, вестибулярный – у 14,1 %, а у 65,2 % пациентов наблюдалось поражение нескольких отделов гортани.

Контрольную группу составили 500 больных раком гортани, лечившихся в нашей клинике в тот же период, но получавших только лучевую терапию в связи с частым длительным отсутствием проспидина. Подавляющее большинство пациентов (95 %) – лица мужского пола в возрасте 40–60 лет. Распространенность процесса соответствовала: T₁ – 79 человек (15,8 %), T₂ – 96 (19,2 %), T₃ – 225 (45 %) и T₄ – 100 (20%). Опухоли локализовались: в среднем отделе у 88 больных (17,6 %), в вестибулярном отделе – у 108 (21,6 %), в вестибулярном и среднем отделах – у 128 пациентов (25,5 %); все отделы гортани были поражены у 66 человек (13,2 %), у 110 больных (22 %) опухоли гортани прорастали в различные части глотки. Регионарные метастазы были выявлены у 41,6 % больных: N₁ – у 136 (27,2 %), N₂ – у 72 (14,4 %). Таким образом, как и в основной группе, у 65 % пациентов контрольной группы имелись распространенные процессы, соответствовавшие T₃₋₄. У всех больных

опухоли верифицированы: у 73,2 % больных – плоскоклеточный ороговевающий рак, у 18,6 % – плоскоклеточный неороговевающий, у 9,2 % – другие виды рака. Приведенные выше данные свидетельствуют, что по основным клиническим параметрам эти группы больных сопоставимы.

Лучевая терапия осуществлялась по классической мелко-протяженной методике на отечественных гамма-терапевтических аппаратах «Луч», «Рокус», «Агат». РОД – 2 Гр 5 раз в нед. Суммарная доза облучения 70 Гр.

Проспидин вводился в/м или в/в за 1–3 ч до облучения ежедневно по 50 мг. Через каждые 2–3 дня дозу проспидина увеличивали на 50 мг, стараясь достичь рекомендуемой разовой дозы 200 мг. В случае возникновения реакции на проспидин введение его прерывалось. После стихания реакции инъекции возобновлялись с 50 мг, но разовая доза препарата не доводилась до дозы, вызвавшей реакцию. В случае прерыва лучевой терапии введение проспидина не прерывалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлены результаты лучевого и химиолучевого лечения с проспидином больных раком гортани в зависимости от распространенности процесса. Из данных таблицы видно, что среди лиц, получавших химиолучевое лечение, всего 5 и более лет были здоровы 60±1,7 % больных, а после лучевого лечения – 46,6±2,2 % (разница существенна – p<0,3). Рецидивы первичного очага после химиолучевого лечения возникли всего у 32 % больных, а после лучевого – у 40,4 % (различия существенны – p<0,3). После химиолучевого лечения меньше наблюдалось и рецидивов регионарных метастазов – 2,6±0,6 %, а в контрольной группе – 4,8±0,9 % (p<5).

Наибольший эффект от применения проспидина наблюдался у лиц с новообразованиями, соответствовавшими T₂ и T₃, 5 лет здоровы: T₂ – 77±3,8 % и T₃ – 50,7±2,4 % по сравнению с 56,3±5 % и 42,2±3,2 % соответственно после лучевого воздействия (различия существенны – p<0,3 и p<5). Однако более показательны для рака гортани результаты лечения в зависимости от локализации опухоли в гортани (см. табл. 1). Наиболее высокий процент излечения получен у больных с новообразованиями среднего отдела гортани, 5 лет были здоровы 84,3±2,8 % человек после химиолучевого лечения и 73,9±4,7 % – после лучевой терапии. Однако наиболее эффективным проспидин оказался у больных с поражением вестибулярного и вестибулярного и среднего отделов гортани; 5 и более лет были здоровы 72,6±3,8 % и 65,8±2,6 % по сравнению с 55,6±4,8 % и 48,5±4,4 % после лучевого лечения (p<1,2 и p<0,3). Рецидивы опухолей у больных новообразованиями указанных локализаций после химиолучевого лечения диагностированы тоже реже (15±3,1 % и 26,1±2,4 % соответственно) по сравнению с 28,8±4,3 % и 39,8±4,3 % после лучевого лечения (различия существенны – p<5 и p<1,2).

Таблица 1

5-летние результаты лучевого и химиолучевого лечения с проспиндином больных раком гортани в зависимости от локализации процесса *

Локализация опухоли в гортани	Химиолучевое лечение с проспиндином						Лучевое лечение					
	Число больных	Здоровые	Рецидивы опухоли	Появились рецидивные метастазы	Появились отдаленные метастазы	Умерли от других заболеваний	Число больных	Здоровые	Рецидивы опухоли	Появились рецидивные метастазы	Появились отдаленные метастазы	Умерли от других заболеваний
Средний отдел	88	65 (73,9±4,7)	16 (18,1±4,1)	-	1 (1,1)	6 (6,9)	166	140 (84,3±2,8)	22 (13,3±2,6)	-	1 (0,6)	3 (1,8)
Вестибулярный отдел	108	60 (55,6±4,8)	31 (28,8±4,3)	9 (8,3±2,7)	1 (0,9)	7 (6,4)	113	82 (72,6±3,8)	17 (15±3,1)	3 (2,7)	5 (4,4)	6 (5,3)
Вестибулярный и средний отделы	128	62 (48,5±4,4)	51 (39,8±4,3)	4 (3,1±1,5)	2 (1,6)	9 (7)	310	204 (65,8±2,6)	81 (26,1±2,4)	12 (3,9)	6 (1,9)	7 (2,3)
Все отделы гортани	66	15 (22,8±5,2)	41 (62,1±6,0)	3 (4,5±2,5)	3 (4,5)	4 (6,1)	101	14 (13,9±3,4)	74 (73,3±4,4)	2 (2)	4 (3,9)	7 (6,9)
Гортань с распространением на глотку	110	31 (28,2±4,3)	63 (57,3±4,7)	8 (7,3±2,5)	2 (1,2)	6 (5,4)	110	40 (36,4±4,6)	62 (56,4±4,7)	4 (3,6)	2 (1,8)	2 (1,8)
ИТОГО	500	233 (46,6±2,2)	202 (40,4±2,2)	24 (4,8±0,9)	9 (1,8±0,6)	32 (6,4)	800	480 (60±1,7)	256 (32±1,6)	21 (2,6±0,6)	18 (2,3±0,5)	25 (3,1)
*В скобках – %.												

Таблица 2
5-летние результаты лучевого и химиолучевого лечения с проспиндином больных раком гортани в зависимости от распространенности процесса*

Распространенность процесса	Лучевое лечение							Химиолучевое лечение с проспидином					
	Число больных	Здоровые	Рецидивы опухоли	Рецидивы регионарных метастазов	Появились отдаленные метастазы	Умерли от других заболеваний	Число больных	Здоровые	Рецидивы опухоли	Рецидивы регионарных метастазов	Появились отдаленные метастазы	Умерли от других заболеваний	
T ₁	79	57 (72,5±5,1)	14 (17,7±4,3)	1 (1,3±1,3)	1 (1,3)	6	175	145 (82,8±2,8)	24 (13,7±2,6)	2 (1,1±0,8)	1 (0,6)	3	
T ₂	96	54 (56,3±5)	32 (33,3±4,8)	3 (3,1±1,8)	2 (2,1)	5	116	90 (77,5±3,8)	15 (12,9±3,1)	2 (1,7±1,2)	2 (1,7)	7	
T ₃	22 5	84 (42,2±3,2)	99 (44±3,3)	12 (5,3±1,5)	4 (1,8)	15	424	215 (50,7±2,4)	170 (40,1±2,3)	13 (3,1±0,8)	13 (3,1)	13	
T ₄	10 0	27 (27±4,5)	57 (57±3,3)	8 (8±2,7)	2 (2)	6	85	30 (35,3±5,2)	47 (55,3±5,4)	4 (4,7±2,3)	2 (2,4)	2	
ИТОГО	50 0	233 (46,6±2,2)	202 (40,4±2,1)	24 (4,8±0,9)	9 (1,8)	32 (6,4)	800	480 (60±1,7)	256 (32±1,6)	21 (2,6±0,5)	18 (2,3)	25 (3,1)	
*В скобках – %.													

При распространении опухолей на подвязочный отдел и глотку существенных различий результатов при лучевом и химиолучевом лечении не наблюдалось.

Отдаленные метастазы в основной и контрольной группах больных наблюдались практически одинаково часто ($1,8 \pm 0,6$ % и $2,3 \pm 0,5$ %).

При химиолучевой терапии влияние на исход лечения могут оказывать разовая и суммарная дозы цитостатиков, полученных пациентами. Среди взятых в исследование больных 90,8 % получали по 100 мг проспирина, 57 (7,1 %) – по 150 мг и только у 17 больных (1,5 %) разовая доза препарата составила 200 мг (табл. 3). При оценке результатов лечения различий по выживаемости больных в зависимости от разовой дозы проспирина нами не отмечено (см. табл. 3).

При анализе зависимости результатов лечения от суммарной дозы проспирина, полученного пациентом (табл. 4), установлено, что 31,8 % больных получили не более 3000 мг проспирина, 35 % – от 3100 до 4000 мг, 30,7 % – от 4100 до 5000 мг и 6,4 % пациентам введено более 5000 мг проспирина. Улучшения результатов лечения от суммарной дозы препарата не установлено, так как различия оказались не достоверны ($p > 0,05$). Таким образом, заметных различий по выживаемости больных от величины разовой и суммарной доз проспирина нами не установлено.

Оценка эффективности препарата будет не полной, если не рассмотреть побочных явлений, возникших в процессе химиолучевого лечения. Общее состояние больных анализируемой группы перед лечением было удовлетворительным, но у 33,5 % пациентов имелись сопутствующие заболевания различной тяжести. Несмотря на отмеченное, абсолютное большинство больных хорошо перенесли лечение проспидином. Реакции у данной группы пациентов наблюдались 2 видов: от воздействия ионизирующей радиации и в результате химиотерапии. Лучевые реакции у больных, получавших химиолучевую терапию, наблюдались практически при тех же дозах, что и при лучевом лечении, но у большего числа больных. Так островчатый эпителиит диагностирован при лучевом лечении у 18,2 % больных, сливной – у 19,6 %. При химиолучевом лечении с проспидином островчатый эпителиит наблюдался у 33,6 % человек, сливной – у 20,7 %. Эпителииты у большинства пациентов возникали при дозах проспирина около 3000 мг (20–40 Гр). По мере увеличения дозы проспирина до 5000 мг процент больных с эпителиитами практически не менялся. Все лучевые реакции у больных при химиолучевой терапии с проспидином прекращались в те же сроки, что и при лучевом лечении и не требовали дополнительного лечения.

Все отмеченное свидетельствует, что проспидин при одномоментном химиолучевом лечении в примененных нами дозировках несколько увеличивает число ранних лучевых реакций на слизистую оболочку гортани и глотки и коже шеи.

Побочные реакции на проспидин были своеобразны и незначительны по интенсивности. В первые 3–7

дней, сразу после введения препарата, у 20,9 % больных возникала тошнота, а у 17,5 % пациентов и легкая рвота 1–2 степени. Указанные явления прекращались через 1–3 ч после инъекций проспирина. У большинства больных указанные явления уменьшались с каждым днем и после 5–7 инъекций тошнота и рвота уже не возникали. При дозе 2000–4000 мг проспирина у 16,2 % больных появлялись парестезии в области губ, языка и особенно кончиков пальцев рук. По мере увеличения суммарной дозы проспирина парестезии усиливались, что вынуждало прерывать введение препарата. Через 5–7 дней после отмены препарата парестезии прекращались и инъекции проспирина возобновлялись. У 11,5 % больных наблюдались высыпания на коже и кожный зуд, у 12,4 % пациентов возникала общая слабость, у 9,8 % обнаружен белок в моче, но лейкопении 1 степени установлены только у 3,5 % больных. Различные другие реакции наблюдались у 46 (5,8 %) человек. У большинства лиц побочные реакции возникали после 2–3 г проспирина и исчезали после прекращения введения препарата. Вследствие возникновения реакции уменьшить разовую дозу проспирина пришлось 9,5 % больных и прекратить его введение раньше желаемой суммарной дозы у 23,4 % больных. Прерывать или прекращать облучение из-за реакций на проспидин не приходилось. У больных с сопутствующими заболеваниями частота реакций на проспидин практически не отличалась от таковых у остальных пациентов, только у 3 человек в конце лечения диагностировано обострение сопутствующих заболеваний. Число ранних и поздних осложнений со стороны гортани (перихондриты) после проведенного лечения по сравнению с чисто лучевым воздействием не увеличилось (8,6 %). Ни в одном случае проспидин не вызывал тяжелых осложнений, угрожающих жизни.

Сравнение результатов лучевого и химиолучевого лечения с проспидином (см. табл. 2) при раке гортани свидетельствует, что 5-летняя выживаемость больных, получавших проспидин, в группе в целом и в зависимости от распространенности оказалась на 8–12 % выше, чем при только лучевом лечении. Так, после лучевого лечения всего здоровы $46,6 \pm 2,2$ % больных, а после химиолучевого с проспидином – $60 \pm 1,7$ %. У больных, получавших проспидин, наблюдалось меньшее число рецидивов и регионарных метастазов: $2,6 \pm 0,56$ % по сравнению с $4,8 \pm 0,91$ % при лучевом лечении. Количество больных с выявленными отдаленными метастазами после химиолучевого и лучевого лечения практически одинаково (2,3 % и 1,8 %). Реакции, вызываемые проспидином, не опасны, самостоятельны и быстро прекращались после отмены препарата.

ВЫВОДЫ

Итак, проведенное исследование показало, что проспидин на 10 % улучшает отдаленные результаты лечения больных раком гортани и уменьшает число регионарных метастазов, возникающих после лечения.

Таблица 3
Результаты лечения в зависимости от распространенности процесса и разовой дозы проспидина*

Распространенность		Число больных		Разовые дозы проспидина														
				100 мг					150 мг					200 мг				
				Здоровы	Репидивы опухоли	Регинарные MTS	Отдаленные MTS	Умерли от других заболеваний	Здоровы	Репидивы опухоли	Регинарные MTS	Отдаленные MTS	Умерли от других заболеваний	Здоровы	Репидивы опухоли	Регинарные MTS	Отдаленные MTS	Умерли от других заболеваний
T ₁	175	128	23	2	1	3	15	-	-	-	-	2	1	-	-	-	1	
T ₂	116	80	11	1	2	5	7	3	1	-	1	3	1	-	-	-	1	
T ₃	424	208	153	9	13	12	5	14	4	-	1	2	3	-	-	-	-	
T ₄	85	25	45	4	-	1	4	-	-	1	1	1	2	-	1	-	-	
ВСЕГО	800	441 (60,7±1,8)	232 (31,9±1,7)	16	16	21	31 (54,3±6,6)	17 (29,8±6,1)	5	1	3	8 (47,1±12,5)	7 (41,2±12,3)	-	1	1	1	
		726(90,8)					57(7,1)					17(2,1)						
		*В скобках – %.																

Таблица 4
Результаты химиолучевого лечения больных раком гортани в зависимости от суммарной дозы проспидина*

Суммарные дозы																			
до 3000 мг						3100–4000 мг					4000–5000 мг				5100–6000 мг				
Распространенность	Число больных	Здоровы	Рецидивы	Регионарные MTS	Отдаленные MTS	Умерли от других заболеваний	Здоровы	Рецидивы	Регионарные MTS	Отдаленные MTS	Умерли от других заболеваний	Здоровы	Рецидивы	Регионарные MTS	Отдаленные MTS	Умерли от других заболеваний			
T1	175	43	9	1	-	1	43	4	-	1	1	42	7	-	1	1			
T2	116	26	4	2	-	1	26	4	-	-	1	30	4	1	-	2			
T3	424	73	61	5	4	3	58	40	3	2	3	61	52	4	2	4			
T4	85	6	11	1	-	1	11	14	1	1	-	10	16	2	1	-			
Всего	800	148 (58 ±3,1)	85 (33,3 ±2,9)	7 2,7	6 2,4	9	138 (64,8 ±3,2)	62 (29,1 ±3,3)	4 1,8	4 1,8	5	143 (59,8 ±3,2)	79 (33,1 ±3)	7 2,9	3 1,3	7			
255(31,8)						213(26,6)					239(29,9)				93(11,6)				
*В скобках – %.																			

Препарат хорошо переносится больными, не ухудшает общего состояния, не обостряет сопутствующих заболеваний, не вызывает тяжелых осложнений, угрожающих жизни больных, прост в применении, так как не требует госпитализации и может применяться амбулаторно.

Таким образом, считаем, что малая токсичность, хорошая переносимость, простота применения проспирина и улучшение результатов лечения позволяют рекомендовать этот препарат для широкого применения при химиолучевом лечении рака гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адильбаев Г.Б., Савхатов Д.Х., Ажигалиев Е.Н. и др. Роль радиомодификаторов в проведении органосохраняющего лечения больных раком головы и шеи // Тез. II съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23–26 мая 2000 г. – С. 397.
2. Алферов В.С., Огольцова Е.С., Кондратьева А.Н. Лучевая терапия рака гортани III стадии // Мед. радиол. – 1989. – №12. – С. 36–9.
3. Андреев В.Г., Гулидов И.А. Пути оптимизации лучевой терапии больных раком гортани // Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге III тысячелетия: Тез. докл. – М., 2000. – С.38–9.
4. Барышев В.В., Андреев В.Г., Панкратов В.А. и др. Самостоятельное лучевое и комбинированное лечение больных раком гортани с распространенностью Т3N1-3M0 // Матер. Всероссийской научно-практ. конфер. с междунар. участием «Опухоли головы и шеи». Анапа. 28.05.06–01.06.06. – С.13–4.
5. Голдобенко Г.В., Ткачев С.И., Барканов А.И. Радиомодификаторы при лучевом лечении онкологических больных: Тез. II съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23–26 мая 2000. – С. 343.
6. Евсеев Л.С., Барсель В.А., Дисветова В.В., Орлова Р.С. Проспирин новое противоопухолевое средство // Сб. тр. ВНИХФИ. – М., 1973. – вып. III. – С. 199–202.
7. Кропотов М.А. Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, №1. – С. 1–8.
8. Лесная Н.А. Противоопухолевое и токсическое действие комбинации проспирина и циклофосфана // Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухоли. Матер. Всесоюзного совещания, Черногоровка. – 1980. – вып. II. – С. 76–8.
9. Логинова И.Н., Сельчук В.Ю., Алиева С.Б., Танеева А.Ш. Химиолучевое лечение рака гортани III ст. (Т3N0M0) – альтернатива ларингэктомии // Матер. Всероссийской научно-практ. конфер. с междунар. участием «Опухоли головы и шеи». Анапа. 28.05.06–01.06.06. – С. 62–3.
10. Матякин Е.Г., Азизян Р.И., Подвязников С.О. Современные подходы к лечению больных раком гортани: Доклад на заседании общества по проблемам онкологии XXI века 02.2001. – М.: РОНЦ. – С. 2.
11. Пачес А.И., Огольцова Е.С., Титиевская В.В. Проспирин новое противоопухолевое средство // Сб. тр. ВНИХФИ. – М., 1973. – вып. III. – С. 101–4.
12. Погосов В.С., Чернов В.А., Антонив В.Ф. Проспирин новое противоопухолевое средство // Сб. тр. ВНИХФИ. М., 1973. – вып. III. – С. 92–6.
13. Carew John F., Shah Jatin P. Advances in multimodality therapy for laryngeal cancer. // CA Cancer J. Clin. – 1998. – 48(4). – P. 211–28.
14. Laramore G.E., Coltrera M.D., Karen J.H. Tumors of Head and Neck // Clinical Oncology. 8 ed. – Ed. Rubin Ph. Philadelphia: W.B. 2001. – P.405–61.

Поступила 03.08.2006.