
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.22+616.321]-006.6-059+612.591

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

Е.Л. Чойнзон^{1,2}, Ж.А. Старцева¹, М.Р. Мухамедов^{1,2}, И.О. Спивакова¹,
О.В. Черемисина¹, О.В. Грибова¹, Д.Е. Кульбакин¹, П.В. Суркова¹

*Томский НИИ онкологии¹
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: irensp2005@mail.ru*

Представлены предварительные результаты комбинированного лечения 35 больных раком гортани и гортаноглотки T₁₋₃N₀₋₂M₀, из них у 30 пациентов диагностирован рак гортани, у 5 – рак гортаноглотки. Комбинированное лечение с предоперационным курсом лучевой терапии получили 16, ДЛТ по радикальной программе – 19 больных. Оценка эффекта облучения проводилась на СОД 40 и 60 Гр. При проведении локальной гипертермии не возникало выраженных общих и локальных реакций, изменивших сроки лечения. Больным раком гортани и гортаноглотки с регрессией менее 50 % или стабилизацией опухоли выполнено оперативное лечение, во всех случаях при гистологическом исследовании операционного материала выявлен лечебный патоморфоз III–IV степени. Больным раком гортани и гортаноглотки с регрессией более 50 % проведена лучевая терапия по радикальной программе в сочетании с локальной гипертермией. Анализ результатов лечения свидетельствует о том, что локальная гипертермия позволяет повысить чувствительность злокачественных новообразований к лучевой терапии.

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, локальная гипертермия, лучевая терапия, комбинированное лечение.

LOCAL HYPERTHERMIA IN COMBINED MODALITY TREATMENT OF LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CANCER

E.L. Choyzonov^{1,2}, Zh.A. Startseva¹, M.R. Mukhamedov^{1,2}, I.O. Spivakova¹, O.V. Cheremisina¹, O.V. Gribova¹,
D.E. Kulbakin¹, P.V. Surkova¹
*Tomsk Cancer Research Institute¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: irensp2005@mail.ru*

Preliminary treatment outcomes for 35 patients with stage T₁₋₃N₀₋₂M₀ laryngeal and laryngopharyngeal cancer have been presented. Out of 35 patients, there were 30 with laryngeal cancer and 5 with laryngopharyngeal cancer. Combined modality treatment including preoperative radiation therapy was administered to 16 patients and radical radiotherapy (without surgery) was given to 19 patients. Radiotherapy response was assessed in patients treated with total doses of 40 Gy and 60 Gy. Local hyperthermia resulted no in expressed general and local reactions. Patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer and tumor regression of less than 50 % or stable disease underwent surgery. Histological examination revealed complete response in all cases. Patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer and tumor regression of more than 50 % received radical radiation therapy in combination with local hyperthermia. The analysis of treatment outcomes indicates that local hyperthermia allows the rate of complete response to be increased.

Key words: laryngeal and laryngopharyngeal cancer, local hyperthermia, radiation therapy, combined modality treatment.

Лечение больных раком гортани и гортаноглотки (РГГ) остается наиболее актуальной проблемой в современной онкологии. Заболеваемость указанными локализациями в России за последние 10 лет характеризуется приростом от 4,5 до 9,67 %

[5]. Удельный вес больных раком гортани (РГ) I–II стадий от числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом в 2012 г. составил 34,2 %, РГ III–IV стадий – 63,8 %. Аналогичная динамика наблюдается и при раке гортаноглотки: I–II стадии –

29,2 %, III–IV стадии – 69,0 % [6]. Летальность больных раком гортани в 2012 г. составила 8,6 %, раком гортаноглотки – 17,6 % [6].

Необходимо заметить, что существующие методы лечения имеют низкую эффективность, а расширенные операции зачастую носят калечащий характер [3, 8, 25]. Это определяет актуальность исследований по поиску новых методов лечения данного заболевания с учетом современных онкологических принципов органосохранения и функционально-щадящего лечения [2, 9, 13, 18, 19, 29, 31].

В настоящее время при комбинированном лечении широко используются различные схемы нестандартного фракционирования лучевой терапии, а также цитостатики и другие радиомодифицирующие агенты [11, 12, 16, 24, 25, 29]. Особый интерес вызывают исследования по применению дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в сочетании с гипертермией, результаты которых свидетельствуют об увеличении радиационного ответа и выраженной регрессии опухоли, а также длительном безрецидивном периоде. Эти результаты наблюдаются при использовании различных схем локальной гипертермии, режимов дистанционной лучевой терапии, уровней температуры, кратности и продолжительности нагревания. В условиях гипертермии, по данным различных авторов, противоопухолевая эффективность ионизирующего излучения усиливается от 1,5–2 до 10–15 раз [4, 7, 21, 26]. Данное обстоятельство может способствовать снижению дозы облучения в случаях, когда пациент уже получал радикальный курс лучевой терапии, в связи с чем локальную гипертермию нужно рассматривать как один из способов преодоления радиорезистентности опухоли [14, 26, 27, 29].

Основные цели локальной гипертермии в сочетании с дистанционной лучевой терапией при раке гортани и гортаноглотки – это оптимизация комбинированного или самостоятельного лечения; достижение в предоперационном периоде глубоких морфологических изменений непосредственно в опухоли для повышения абластичности хирургического этапа лечения; перевод больных в операбельное состояние по первичному очагу [4, 7, 9, 15, 20, 22, 30].

Комбинированный метод лечения местнораспространенного рака гортаноглотки $T_{3-4}N_xM_0$ с предоперационной дистанционной лучевой тера-

пией на фоне локальной гипертермии, по сравнению с контрольной группой без гипертермии, увеличивает продолжительность жизни больных на 18,5 % [10]. Итоги III группы рандомизированного исследования по оценке эффективности ДЛТ с локальной гипертермией у 141 больного раком гортани и гортаноглотки III–IV стадий демонстрируют эффективность методики. Показано, что сочетание лучевой терапии с локальной гипертермией позволило повысить уровень полных регрессий с 41 до 83 %, локальный 5-летний контроль – с 24 до 68 %, общую 5-летнюю выживаемость – до 53 %, по сравнению с самостоятельной лучевой терапией.

С появлением новых гипертермических аппаратов изменилась и методика проведения локальной и общей гипертермии. Одним из таких устройств является гипертермическая система Celsius TCS для глубокой гипертермии, глубина воздействия которой составляет 19 см. При этом наблюдается равномерное прогревание новообразований с минимальным тепловым повреждением окружающих тканей [26].

Целью исследования явился анализ результатов комбинированного и лучевого лечения в сочетании с локальной гипертермией у больных раком гортани и гортаноглотки.

Материал и методы

В отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН с 2013 г. начато исследование по использованию локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией у больных РГГ $T_{1-3}N_{0-2}M_0$. У 5 больных верифицирован рак гортаноглотки, у 30 – рак гортани. Распределение по полу: 32 (91,4 %) мужчины и 3 (8,6 %) женщины, средний возраст составил $57 \pm 8,4$ года. Плоскоклеточный рак низкой степени дифференцировки выявлен у 9 (25,7 %), умеренной степени – у 21 (60 %), высокой степени – у 5 (14,3 %) больных. До начала лечения, на дозе 40 Гр и после радикального курса лечения всем пациентам выполнялось эндоскопическое исследование гортани с записью видеозаписями фирмы Olympus с возможностью функции узкого спектра BF-Q180 и аутофлуоресценции BF-F260. Дополнительные функции позволяли точно визуализировать границы злокачественной опухоли, сосудистый рисунок и дополнительные скрытые участки злокачественной трансформации. Оценивались площадь, объем экзофита, тип роста опухоли, распространенность опухоли на

структуры гортани и сопутствующие хронические изменения слизистых оболочек. Распространенность опухолевого процесса определялась согласно международной классификации по системе TNM (6-е издание, 2002). В 18 случаях процесс имел экзофитную форму роста, в 9 – смешанную и в 3 – инфильтративную форму. При опухолях гортано-глотки в 3 случаях выявлена экзофитная форма, в 2 – инфильтративная.

Пациенты получали курс ДЛТ, СОД 40 Гр в сочетании с локальной гипертермией, в количестве 8 сеансов. Сеансы локальной гипертермии проводились на аппарате Celsius TCS (производства Германии), 2 раза в нед. Лучевая терапия проводилась непосредственно после локальной гипертермии на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ, линейном ускорителе 6 МэВ в стандартном режиме фракционирования дозы (РОД – 2,0 Гр, 5 раз в нед). Эффект от лечения лучевой терапией в сочетании с локальной гипертермией оценивался согласно критериям RECIST. При стабилизации или регрессии опухолевого процесса менее 50 % пациентам проводился второй этап комбинированного лечения – хирургический. При регрессии опухолевого процесса более 50 % лучевая терапия продолжалась по радикальной программе в сочетании с локальной гипертермией.

Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с помощью пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ результатов сочетанного с гипертермией лучевого лечения продемонстрировал отсутствие негативных реакций у пациентов по сравнению с реакцией на традиционную лучевую терапию. Ни в одном случае не было отмечено непереносимости или дискомфорта при проведении локальной гипертермии.

Первое контрольное обследование осуществлялось по получении больным СОД 40 Гр и 8 сеансов локальной гипертермии. При оценке эффекта во время выполнения видеозендоскопического исследования учитывались динамика размера экзофитного компонента, площадь распространения опухоли, границы инфильтрации, количество вовлеченных в процесс структур гортани и гортано-глотки, а также постлучевые реакции. При опухолях гортано-глотки выявлены следующие результаты. При экзофитной форме опухоли у 3 пациентов наблюдался эффект

более 50 %, в 1 случае – стабилизация, в 1 случае, у пациента с инфильтративным вариантом новообразования, эффект составил менее 30 %. При опухолях гортани у 16 пациентов достигнута регрессия опухоли более 50 %, из них у 6 наблюдался полный лизис опухоли, у 4 – стабилизация и у 10 – менее 30 %.

Больным РГГ с эффектом менее 30 % или стабилизацией опухолевого процесса выполнен хирургический этап лечения в следующем объеме: фронтолатеральные резекции гортани – 6, комбинированные ларингэктомии с лимфодиссекцией – 3, ларингэктомии – 6 пациентов; 1 больной раком гортано-глотки $T_2N_1M_0$ выполнено органосохраняющее вмешательство в объеме лимфодиссекции, резекции глотки с пластикой дефекта лучевым лоскутом. По результатам гистологического исследования операционного материала у 10 больных отмечался лечебный патоморфоз IV степени, у 4 – III степени.

Больным раком гортани и гортано-глотки $T_{1-3}N_0M_0$ с регрессией опухоли более 50 % проведена лучевая терапия в сочетании с локальной гипертермией по радикальной программе. Дискомфорта или увеличения продолжительности лечения у них не наблюдалось. При возникновении лучевого эпителиита назначалась терапия, направленная на купирование и ослабление субъективных симптомов, уменьшение воспаления, репарацию повреждений, профилактику инфекционных осложнений. Наличие превентивной трахеостомы у 2 больных раком гортани $T_3N_{0-1}M_0$ не препятствовало проведению сеансов локальной гипертермии.

После проведенного лечения все больные живы и находятся под динамическим наблюдением от 1 до 18 мес.

Больным, которым проводился радикальный курс лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией, второй контрольной точкой по оценке динамики опухоли являлся 1 мес после завершения лечения. У 17 из 19 больных зафиксирована полная морфологически верифицированная регрессия. У 2 больных РГ $T_2N_0M_0$ с инфильтративной формой роста наблюдался продолженный рост, что потребовало хирургического лечения. При этом в одном случае была выполнена ларингэктомия с установкой голосового протеза Provox, во втором – резекция гортани.

Следующее контрольное обследование в данной группе больных проводилось через 3 мес после завершения лечения. По результатам обследования данных за рецидив или региональное метастазирование не получено. Через 6 мес после лечения у одного больного раком гортани $T_3N_0M_0$, получившего предоперационный курс ДЛТ в сочетании с локальной гипертермией и хирургическое лечение в объеме ларингэктомии, выявлены региональные метастазы. Ему была выполнена лимфодиссекция шеи.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует не только об удовлетворительной переносимости данной методики, но и об удовлетворительных онкологических результатах. Клинические исследования по использованию локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией в лечении больных раком гортани и гортаноглотки продолжаются.

Заключение

Анализ использования локальной гипертермии демонстрирует удовлетворительные результаты и позволяет говорить о перспективности данного метода лечения. Возможности современных гипертермических установок, способных глубоко прогреть локальные участки ткани, дают основания утверждать, что локальная гипертермия позволит повысить чувствительность злокачественных новообразований к лучевой терапии и тем самым снизить количество рецидивов, а также улучшить онкологические и социальные результаты лечения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л., Матякин Е.Г. Оценка отдаленных результатов химиолучевого, комбинированного и лучевого методов лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи III–IV стадий заболевания // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1. С. 10.
2. Алферов В.С. Органосохраняющее лечение рака гортани // Материалы конгрессов и конференций: IV Российская онкологическая конференция. М., 2009. С. 80–81.
3. Довгаль А.Ю., Стрижкова Л.А., Артеменков С.М., Лобов В.В. Лучевое лечение рака гортани и меры профилактики лучевых реакций // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 41–42.
4. Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 1. С. 15–24.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. 250 с.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. С. 231.
7. Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Новиков В.А. Тактика лечения рака гортани на современном этапе // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 2. С. 3–11.
8. Кулешова Д.В., Лощенов В.Б., Шевчик С.А., Барун В.В., Иванов А.П. Экспериментальное и теоретическое исследование лазерной гипертермии биологической ткани // Альманах клинической медицины. 2006. № 12. С. 25.
9. Курпешев О.К., Зубарев А.Л. Результаты химио- и термолучевой терапии больных с саркомой мягких тканей, подвергшихся и не подвергшихся оперативному вмешательству // Онкология. 2006. Т. 8, № 3. С. 255–259.
10. Маджитов М.Г. Современные подходы к комбинированному и комплексному лечению местнораспространенного рака гортаноглотки // Российская оториноларингология. 2004. № 1 (8). С. 76–77.
11. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Консервативное лечение прогностически неблагоприятного рака глотки и гортани // Сибирский онкологический журнал. 2006. Прил. № 1. С. 67.
12. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Химиолучевая и термолучевая терапия прогностически неблагоприятного рака глотки и гортани // Российский онкологический журнал. 2006. № 6. С. 28–31.
13. Мардынский Ю.С., Курпешев О.К., Ткачев С.И. Гипертермия как универсальный радиосенсибилизатор // Материалы V Российской онкологической конференции. М., 2001. С. 123–125.
14. Мухамедов М.Р., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л. Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани // Российская оториноларингология. 2012. № 3. С. 78–84.
15. Панкратов В.А., Андреев В.Г. Локальная гипертермия при самостоятельном и предоперационном химиолучевом лечении местнораспространенного рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2006. Прил. № 1. С. 77.
16. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А., Гулидов И.А., Барышев В.В., Буякова М.Е., Вдовина С.Н., Курпешев О.К., Подлесных Н.И. Одновременное применение химио- и лучевой терапии при самостоятельном консервативном и комбинированном лечении больных местнораспространенным раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 1. С. 18–22.
17. Раджапова М.У., Андреев В.Г., Гулидов И.А., Панкратов В.А. Нетрадиционное фракционирование дозы предоперационного облучения с локальной магнитотерапией при комбинированном лечении рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4. С. 23–26.
18. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. М., 2005. 300 с.
19. Суворовцев И.Ю., Королев В.Н., Кулаев К.И., Зуйков К.С., Аладин А.С. Мониторинг рака гортани в процессе специального лечения // Опухоли головы и шеи. 2012. № 1. С. 42–46.
20. Тамразов Р.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В., Гордеев С.С. Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении больных раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. 2011. № 3. С. 12–21.
21. Ткачев С.И., Трофимова О.П., Иванов В.М. Локальная гипертермия как сенсибилизатор лучевой и химиотерапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2006. № 3. С. 44–46.
22. Трофимов Е.И., Виноградов В.В., Марченко М.Г. Особенности заживления ран при хирургическом лечении больных раком гортани и гортаноглотки // Онкохирургия. 2011. Т. 3, № 4. С. 13–16.
23. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 4. С. 127–132.
24. Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И., Фролова И.Г., Авдеев С.В., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Суркова П.В., Кушнер А.В. Результаты комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1. С. 5–9.
25. Шевченко Л.Н. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной

гипертермии. Литературный обзор // Вестник Российского научного центра рентгенологии Минздрава России. 2010. Т. 1, № 10. С. 14.

26. *Draper T., Draper D., Gutkind S., Molinolo A., Wikenheiser-Brokamp K., Wells S.I.* Future Directions and Treatment Strategies for Head and Neck Squamous Cell Carcinomas // *Transl. Res.* 2012. 160 (3). P. 167–177. doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.002.

27. *Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R., Samulski T.V., Vujaskovic Z., Yu D., Sanders L.L., Dewhurst M.W.* Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (13). P. 3079–3085.

28. *Kaur P., Hurwitz M., Krishnan S., Asea A.* Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer // *Cancers (Basel)*. 2011. Vol. 3 (4). P. 3799–3823. doi: 10.3390/cancers3043799.

29. *Triantopoulou S., Uzunoglou N., Efsthathopoulos E., Kelekis N., Platoni K., Kouloulis V.* Radiotherapy in conjunction with superficial and intracavitary hyperthermia for the treatment of solid tumors: survival and thermal parameters // *Clin. and Transl. Oncol.* 2013. Vol. 15 (2). P. 95–105. doi: 10.1007/s12094-012-0947-3.

30. *Zee J.* Heating the patient: a promising approach? // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13 (8). P. 1173–1184.

31. *Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T.* The Kadota Fund International Forum 2004-Clinical group consensus // *Int J Hyperthermia*. 2008. Vol. 24 (2). P. 111–122. doi: 10.1080/02656730801895058.

Поступила 1.06.14

REFERENCES

1. *Alieva S.B., Tkachev S.I., Lyubaev V.L., Matyakin E.G.* Assessment of the remote results chemoradiation, radiation and combined treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck stage III–IV disease // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2006. № 1. P. 10. [in Russian]

2. *Alferov V.S.* Conserving therapy of laryngeal cancer // *Materials congresses and conferences: IV Russian Oncology Conference*. M., 2009. P. 80–81. [in Russian]

3. *Dovgal' A.Yu., Strizhkova L.A., Artemenkov S.M., Lobov V.V.* Radiation therapy of laryngeal cancer and prevention of radiation reactions // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. № 2. P. 41–42. [in Russian]

4. *Kanaev S.V.* Radiation therapy of malignant tumors of the head and neck // *Prakticheskaya onkologiya*. 2003. Vol. 4. № 1. P. 15–24. [in Russian]

5. *Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V.* Cancer incidence in Russia in 2012 (morbidity and mortality). M., 2014. P. 250. [in Russian]

6. *Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V.* Condition of the oncological help to the population of Russia in 2012. M., 2013. P. 231. [in Russian]

7. *Kitsmanyuk Z.D., Choinzonov E.L., Musabaeva L.I., Novikov V.A.* Tactics of treatment of laryngeal cancer at the present stage // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2003. № 2. P. 3–11. [in Russian]

8. *Kuleshova D.V., Loshchenov V.B., Shevchik S.A., Barun V.V., Ivanov A.P.* Experimental and theoretical investigation of biological tissue laser hyperthermia // *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2006. № 12. P. 25. [in Russian]

9. *Kurpeshev O.K., Zubarev A.L.* Results of chemo- and thermoradiation therapy of patients with soft tissue sarcoma who have been exposed and not surgery // *Onkologiya*. 2006. Vol. 8, № 3. P. 255–259. [in Russian]

10. *Madzhitov M.G.* Modern approaches to the combined and complex treatment of locally advanced cancer of hypopharynx // *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2004. № 1 (8). P. 76–77. [in Russian]

11. *Maslennikova A.V., Il'in N.V., Terent'ev I.G.* Conservative treatment predictively adverse cancer of the pharynx and larynx // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2006. № S1. P. 67. [in Russian]

12. *Maslennikova A.V., Il'in N.V., Terent'ev I.G.* Chemoradiation therapy and thermoradiation therapy predictively adverse cancer of the pharynx and larynx // *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal*. № 6. 2006. P. 28–31. [in Russian]

13. *Mardynskiy Yu.S., Kurpeshev O.K., Tkachev S.I.* Hyperthermia as universal radiosensitizer // *Materials congresses and conferences: V Russian Cancer Conference*. M., 2001. P. 123–125. [in Russian]

14. *Mukhamedov M.R., Cheremisina O.V., Choinzonov E.L.* Modern view of an integrated approach to diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with laryngeal cancer // *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. № 3. 2012. P. 78–84. [in Russian]

15. *Pankratov V.A., Andreev V.G.* Local hyperthermia at independent and preoperative chemoradiation therapy for locally advanced laryngeal cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2006. № S1. P. 77. [in Russian]

16. *Pankratov V.A., Andreev V.G., Rozhnov V.A., Gulidov I.A., Baryshev V.V., Buyakova M.E., Vdovina S.N., Kurpeshev O.K., Podlesnykh N.I.* Concurrent chemo- and radiation therapy in conservative alone and combined treatment of patients with locally advanced laryngeal and laryngopharyngeal cancers // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. № 1. P. 18–22. [in Russian]

17. *Radzhapova M.U., Andreev V.G., Gulidov I.A., Pankratov V.A.* Unconventional dose fractionation of preoperative radiation therapy with local magnetotherapy in combined modality treatment for laryngeal cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009. № 4. P. 23–36. [in Russian]

18. *Reshetov I.V., Chissov V.I., Trofimov E.I.* Cancer of hypopharynx. M., 2005. 300 p. [in Russian]

19. *Sivorovtsev I.Yu., Korolev V.N., Kulaev K.I., Zuykov K.S., Aladin A.S.* Monitoring of cancer of the larynx in the special treatment // *Opukholi golovy i shei*. 2012. № 1. P. 42–46. [in Russian]

20. *Tamrazov R.I., Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Nikolayev A.V., Gordeyev S.S.* Opportunities and prospects of local hyperthermia in the treatment of patients with rectal cancer // *Onkologicheskaya koloproktologiya*. 2011. № 3. P. 12–21. [in Russian]

21. *Tkachev S.I., Trofimova O.P., Ivanov V.M.* Local hyperthermia as a sensitizer of radiation and chemotherapy in the treatment of patients with locally advanced breast cancer // *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy*. 2006. № 3. P. 44–46. [in Russian]

22. *Trofimov E.I., Vinogradov V.V., Marchenko M.G.* Features of wound healing in surgical treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx // *Onkokhirurgiya*. 2011. Vol. 3, № 4. P. 13–16. [in Russian]

23. *Chizhevskaya S.Yu., Choinzonov E.L.* Modern opportunities and prospects of the combined cancer therapy of a larynx and hypopharynx // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. № 4. P. 127–132. [in Russian]

24. *Choinzonov E.L., Chizhevskaya S.Yu., Musabaeva L.I., Frolova I.G., Avdeev S.V., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Surkova P.V., Kushner A.V.* Results of the combined treatment of patients with cancer of a larynx and hypopharynx // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 2010, № 1. P. 5–9. [in Russian]

25. *Shevchenko L.N.* Radiation therapy for the locally advanced cervical carcinoma in the condition of the local laser-induced hyperthermia. Literature review // *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenologii Minzdrava Rossii*. 2010. Vol. 1 (10). P. 14. [in Russian]

26. *Draper T., Draper D., Gutkind S., Molinolo A., Wikenheiser-Brokamp K., Wells S.I.* Future Directions and Treatment Strategies for Head and Neck Squamous Cell Carcinomas // *Transl. Res.* 2012. 160 (3). P. 167–177. doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.002.

27. *Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R., Samulski T.V., Vujaskovic Z., Yu D., Sanders L.L., Dewhurst M.W.* Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (13). P. 3079–3085.

28. *Kaur P., Hurwitz M., Krishnan S., Asea A.* Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer // *Cancers (Basel)*. 2011. Vol. 3 (4). P. 3799–3823. doi: 10.3390/cancers3043799.

29. *Triantopoulou S., Uzunoglou N., Efsthathopoulos E., Kelekis N., Platoni K., Kouloulis V.* Radiotherapy in conjunction with superficial and intracavitary hyperthermia for the treatment of solid tumors: survival and thermal parameters // *Clin. and Transl. Oncol.* 2013. Vol. 15 (2). P. 95–105. doi: 10.1007/s12094-012-0947-3.

30. *Zee J.* Heating the patient: a promising approach? // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13 (8). P. 1173–1184.

31. *Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T.* The Kadota Fund International Forum 2004-Clinical group consensus // *Int J Hyperthermia*. 2008. Vol. 24 (2). P. 111–122. doi: 10.1080/02656730801895058.