

Реферат роботи

«Клініко-морфологічне обґрунтування антирефлюксної терапії у хворих на плоскоклітинний рак гортані на фоні ларингофарингеального рефлюксу»

Автор: Кізім Я.В.

Актуальність. Ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) – патологічний стан організму, під час якого відбувається регургітація та вплив шлункового рефлюкстата на позастровохідні структури. ЛФР є синдромом, який пов'язаний з сукупністю симптомів, що включають в себе: захриплість, хронічний кашель, дисфагію та інші скарги. Термін «ларингофарингеальний рефлюкс» описує як анатомічне розташування захворювання, так і його причину. Цей термін був прийнятий Американською Академією Отоларингології – хірургії голови та шиї в 2002 році і в даний час є загальноприйнятим.

Пошкоджуючі властивості рефлюкстата проявляються, перш за все, в дії соляної кислоти і пепсину на слизову оболонку стравоходу, глотки і гортані. Це є ключовою відмінністю від гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), при якій патологічні зміни обмежуються стравоходом по всій його довжині.

Ларингофарингеальний рефлюкс є однією з причин виникнення поліпів і гранульом гортані. Також висувається гіпотеза, що ларингофарингеальний рефлюкс є одним з причинних факторів ризику розвитку раку гортані.

Куріння, вживання алкоголю, вплив вірусних і токсичних агентів є загальновизнаними факторами ризику розвитку плоскоклітинного раку гортані. Жоден з вищезгаданих факторів ризику не присутній в анамнезі у 5% пацієнтів з плоскоклітинним раком гортані. У ряді досліджень гастроезофагеальний рефлюкс був визначений як один з факторів розвитку раку верхніх відділів дихального і травного тракту. В середині 80-х років була відзначена висока частота кислотного рефлюксу у хворих на рак

гортані, які не вживають алкоголь і не курять, це призвело до збільшення інтересу в зв'язку між розвитком раку гортані і наявністю рефлюксу.

Плоскоклітинні карциноми голови та шиї, включаючи рак гортані, посідають шосте місце за розповсюдженістю за даними світової статистики розвинутих країн. Незважаючи на покращення локального контролю та виживання з використанням комбінованої хіміотерапії, локальні рецидиви реєструються у ≈30-40% пацієнтів, а в 20-30% випадків виникає метастазування.

На сьогодні прогнозування перебігу раку гортані ґрунтуються на аналізі клінічних даних та результатів патогістологічного дослідження, наявності таких факторів ризику, як паління, інфікування вірусом папіломи людини тощо. При цьому до важливих з прогностичної точки зору патогістологічних параметрів відносяться: розмір пухлини, атипова клітинна морфологія, гістологічних тип карциноми, гістологічний грейд, наявність ознак лімфоваскулярної інвазії, стадія пухлинного процесу.

У сучасній медичній літературі знайдено обмежену кількість відомостей про оцінювання взаємозв'язку ларингофарингеального рефлюксу і раку гортані. Крім того, існують досить обмежені відомості про особливості ларингофарингеального рефлюксу у хворих даної категорії.

Робота присвячена проблемі підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії на фоні ларингофарингеального рефлюксу та визначеню, на підставі проведення морфологічних досліджень, гістологічних змін, що виникають в слизовій оболонці на фоні ларингофарингеального рефлюксу у цих хворих.

Метою даної роботи було підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії $T_{1-2}N_0M_0$ на фоні ларингофарингеального рефлюксу.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні наукові задачі:

- Вивчити частоту прояву ларингофарингеального рефлюксу у хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії з використанням скринінг-діагностики і добового pH-моніторування;
- Удосконалити візуально-аналогові шкали The Reflux Symptom Index і The Reflux Finding Score з метою скринінг-діагностики ларингофарингеального рефлюксу у хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії;
- Вивчити особливості патоморфологічної картини плоскоклітинних карцином гортані I-II стадії на фоні ларингофарингеального рефлюксу з використанням маркерів Т-клітин (CD3), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8), Т-регуляторних клітин (FOXP3), M1-макрофагів (CD68), M2-макрофагів (CD163);
- Вивчити вплив ларингофарингеального рефлюксу на перебіг захворювання у хворих на рак гортані I-II стадії;
- Провести порівняльну оцінку впливу антирефлюксної терапії на частоту виникнення рецидивів пухлини у хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії на фоні ларингофарингеального рефлюксу;
- Оцінити ефективність запропонованої антирефлюксної терапії хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії на фоні ларингофарингеального рефлюксу.

Основні результати. Для вирішення поставлених завдань, відповідно до мети дослідження, за період з 2015 по 2020 рр. на базі відділу онкопатології ЛОР-органів Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» було проведено комплексне обстеження 200 хворих на рак гортані I-II стадії T₁₋₂N₀M₀. Вік пацієнтів варіював від 35 до 80 років, середній вік становив 64,7 років. З них чоловіків було 169 (84,5%), жінок – 31 (15,5%).

Критерієм відбору пацієнтів для дослідження була наявність у них морфологічно верифікованого раку гортані I-II стадії.

Після проведення скринінг-діагностики за шкалою RSI, до дослідження увійшло 103 хворих на рак гортані.

Всі обстежені були розподілені таким чином: до основної групи увійшло 34 хворих на рак гортані зі встановленим ларингофарингеальним рефлюксом, яким в подальшому проводилася антирефлюксна терапія після хірургічного лікування основного захворювання. У групі порівняння спостерігався 31 хворий на рак гортані зі встановленим ларингофарингеальним рефлюксом, яким після хірургічного лікування антирефлюксна терапія не призначалася. Контрольну групу склали 38 хворих на рак гортані без наявності ларингофарингеального рефлюксу.

Комплекс обстежень включав в себе збір скарг з використанням оцінювальних шкал The Reflux Symptom Index, The Reflux Finding Score, фізикальний огляд; інструментальні методи дослідження: (непряма і пряма ларингоскопія, відеоларингоскопія, фіброларингоскопія); внутрішньостравохідний pH-моніторинг; променеві методи діагностики (КТ і МРТ, ультразвукове дослідження шиї); морфологічні (патоморфологічні дослідження біоптату і операційного матеріалу; імуногістохімічні дослідження з використанням маркерів Т-клітин (CD3), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8), Т-регуляторних клітин (FOXP3), M1 макрофагів (CD68), M2 макрофагів (CD163).

На підставі даних добового pH-моніторингу в ділянці верхнього стравохідного сфинктера, встановлено що, ларингофарингеальний рефлюкс виявлено у 32,5% хворого на рак гортані I-II ступенів. За результатами добового pH-моніторингу ЛФР діагностовано у 41,5 % хворого на рак гортані I стадії та у 58,5% хворих на рак гортані II стадії. Серед хворих на рак гортані I-II стадії ларингофарингеальний рефлюкс легкого перебігу визначено у 24,6% пацієнтів, ЛФР середнього ступеня тяжкості – у 29,2%, виражений ЛФР – у 46,2%.

Комплексне використання модифікованої шкали The Reflux Symptom Index та The Reflux Finding Score рН-моніторингу є високо достовірним методом діагностики ларингофарингеального рефлюксу у хворих на рак гортані I-II стадії, а співставлення даних добового рН-моніторингу та візуально-аналогової шкали RSI сягає 63,1%.

На підставі патоморфологічних досліджень встановлено, що ларингофарингеальний рефлюкс є одним з факторів, що викликає розвиток хронічного запального процесу в слизовій оболонці гортані та стимулює гіперплазію багатошарового плоского епітелію. У хворих на рак гортані I-II стадій на фоні ЛФР зареєстровано інфільтрацію слизової оболонки М2-макрофагами за наявності значної кількості Т-регуляторних, клітин, що свідчить про вплив ларингофарингеального рефлюкса на поляризацію імунної відповіді переважно у бік пропухлинного типу і може створювати передумови для розвитку плоскоклітинних карцином гортані. В межах плоскоклітинних карцином гортані визначено значну лімфогістіоцитарну інфільтрацію, більш виражену при наявності ЛФР.

З метою виявлення частоти виникнення рецидивів та метастазування раку гортані, а також оцінки виживаності після проведеного хіургічного лікування здійснювалось динамічне спостереження за хворими, яке проводилось протягом 3 років. Частота огляду ЛОР-онкологом протягом першого року після проведеного лікування складала 1 раз на 2 місяці, в подальшому – 1 раз на 3 місяці.

Серед усіх хворих, включених до дослідження, протягом періоду спостереження рецидив раку гортані розвинувся у 15,5% обстежених. З них у перший рік спостереження наявність рецидиву виявлено у 10,7% пацієнтів від загальної кількості хворих. Протягом трьох років спостереження було зафіксовано 5,8% випадків метастазування раку гортані I-II стадії в групах обстеження. Протягом періоду спостереження від причин, пов'язаних з онкологічним захворюванням, померло 11,7% хворих, з них більшість

летальних випадків (62,5%) зареєстровано у пацієнтів з рецидивом захворювання.

Більша кількість рецидивів виникла у групі хворих на рак гортані на фоні ларингофарингеального рефлюксу. Встановлено, що відсутність антирефлюксної терапії у хворих на рак гортані на фоні ЛФР підвищувала ризик розвитку рецидиву у 1,2 рази, в порівнянні з даною категорією хворих, які отримали антирефлюксну терапію.

Новизна. Вперше була вивчена частота прояву ларингофарингеального рефлюксу у хворих на рак гортані I-II стадії T1-2N0M0 за допомогою добової pH-моніторування та анкетування на підставі модифікованих візуально-аналогових шкал The Reflux Symptom Index і The Reflux Finding Score. Відповідність даних pH-моніторування та візуально-аналогових шкал при їх зіставленні досягає 63,1% у хворих на фоні ларингофарингеального рефлюксу. Встановлено що, використання модифікованих оціночних шкал The Reflux Symptom Index і The Reflux Finding Score є високо достовірним методом скринінг-діагностики ларингофарингеального рефлюксу у хворих на рак гортані.

Було визначено особливості патоморфологічної картини плоскоклітинного раку гортані I-II стадії T1-2N0M0 на фоні ларингофарингеального рефлюксу. На підставі патоморфологічних досліджень було встановлено, що ларингофарингеальний рефлюкс асоційований з розвитком хронічного запального процесу в слизовій оболонці гортані та стимуляцією гіперплазії покривного (багатошарового плоского епітелію). Зареєстрована за умов ларингофарингеального рефлюксу інфільтрація слизової оболонки M2-макрофагами за наявності значної кількості Т-регуляторних клітин свідчить про вплив ларингофарингеального рефлюксу на поляризацію імунної відповіді, що може створювати передумови для розвитку плоскоклітинних карцином гортані.

На підставі отриманих даних розроблена програма диференційованого лікування хворих на рак гортані I-II стадії T₁₋₂N₀M₀ на фоні ларингофарингеального рефлюксу.

Практичне значення. Застосування розробленого лікувально-діагностичного алгоритму для хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії T₁₋₂N₀M₀ на фоні ларингофарингеального рефлюксу дозволяє підвищити ефективність діагностики та лікування за рахунок зниження кількості рецидивів.

Клінічна апробація отриманих результатів показала практичну значимість у поліпшенні ефективності діагностики і лікування хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії T₁₋₂N₀M₀ на фоні ларингофарингеального рефлюксу.

Отримані результати можуть бути впроваджені в роботу ЛОР-онко клінік, ЛОР-відділень обласних та міських лікарень, гастроентерологічних відділень, педагогічний процес медичних ВУЗів.

Кількість публікацій за роботою: 25, в т.ч. 5 наукових статей (1 – у англомовних журналах з імпакт-фактором), 18 тез доповідей на вітчизняних і міжнародних конференціях. Загальна кількість посилань на публікації авторів/h-індекс роботи, згідно баз даних складає відповідно: Web of Science – 0/0, Scopus – 0/0, Google Scholar – 3/2. Одержано 2 патенти України на корисну модель.

Наукова робота на здобуття Премії Президента України подається вперше.

д.філософ., м.н.с. ДУ «Інститут отоларингології
ім. проф. О.С. Коломійченка

НАМН України»



Ярослав КІЗІМ

Перелік наукових публікацій, які ввійшли до представленої роботи:

«Клініко-морфологічне обґрунтування антирефлюксної терапії у хворих на плоскоклітинний рак гортані на фоні ларингофарингеального рефлюксу»

1. Заболотный ДИ, Кизим ВВ, Толчинский ВВ, Кизим ЯВ. Особенности диагностики ларингофарингеального рефлюкса у пациентов с раком гортани. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2019;9(2):149-157.
2. Заболотний ДІ, Кізім ВВ, Заболотна ДД, Кізім ЯВ, Сулаєва ОМ. Вплив ларингофарингеального рефлюкса на імунне мікрооточення карцином гортані. *Фізіол. журн.* 2020;66(4):12-9. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz66.04.012>
3. Кизим ЯВ. Скрининг-диагностика ларингофарингеального рефлюкса у больных раком гортани I-II стадии (T1-2N0M0). *Оториноларингология.* 2020;3(3):18-29. doi 10.37219/2528-8253-2020-3-18.
4. Заболотный ДИ, Сулаева ОН, Кизим ЯВ. Клинико-морфологические аспекты ЛФР-ассоциированного рака гортани. *Оториноларингология.* 2021;4(1):12-9. doi 10.37219/2528-8253-2021-1-12.
5. Zabolotnyi D, Kizim Ya, Zabolotna D, Sulaieva O, Kizim V. Laryngopharyngeal Reflux Alters Macrophage Polarization in Human Papilloma Virus-Negative Squamous Cell Carcinoma of the Larynx in Males. Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. 2021;14(2):240-243. <https://doi.org/10.21053/ceo.2020.00885>.
6. Kizim V, Kizim Y, Yurenko E. Biomarkers in diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2014;12(2):43.
7. Boehnko CK, Kizim BB, Yorenko EA, Kizim YA. Полипы гортани при ларингофарингеальном рефлюксе. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* 2014;(3-с):17-8.
8. Кизим ВВ, Юренко ЕА, Кизим ЯВ. Клинические особенности хронических ларингитов на фоне ларингофарингеального рефлюкса в зависимости от его проявления во времени суток. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* 2014;(5-с):58-9.
9. Юренко ЕА, Минаев АА, Кизим ЯВ. Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації. Донецьк: Каштан; 2014; Диагностика ларингофарингеального рефлюкса на основании тестов Reflux Symptom Index и Reflux Finding Score; с. 195 – 196.
10. Кизим ВВ, Юренко ЕА, Кошик ЕА, Кизим ЯВ, Рыбалко АП. Биомаркеры в диагностике ларингофарингеального рефлюкса. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* 2015;(5-с):60-1.
11. Кизим ВВ, Юренко ЕА, Кизим ЯВ. Комплексная терапия полипов и гранулем гортани. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* 2015;(5-с):59-60.
12. Кизим ВВ, Юренко ЕА, Кизим ЯВ. Комплексная терапия больных с гранулемами гортани. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* 2015;(5-с):68-9.
13. Кизим ВВ, Толчинский ВВ, Дихтярук ВЯ, Кизим ЯВ. Комплексная терапия доброкачественных неоплазий гортани. *Журн. вушних, носових и горловых хвороб.* 2017;(3-с):47-8.
14. Кизим ЯВ. Использование оценочных шкал «RSI» и «RFS» в диагностике ларингофарингеального рефлюкса у больных раком гортани срединной локализации. *Журн. вушних, носових и горловых хвороб.* 2017;(3-с):125-6.
15. Kizim V, Tolchinskiy V, Yurenko K, Kizim Ya. Biomarkers in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux-associated laryngeal polyps. [Internet]; 2017 Jun 24-28; Paris (FR): IFOS ENT World Congress; 2017; p. 67.

Available from: <http://sborl.es/evento/ent-world-congress-ifos-paris-2017>

16. Кизим ВВ, Толчинский ВВ, Белоусова АА, Кизим ЯВ. Ph-мониторирование в диагностике ларингофарингеального рефлюкса у больных раком гортани. Журн. вушних, носових и горлових хвороб. 2017;(5-с):46-7.
17. Кізім ВВ, Толчинський ВВ, Кізім ЯВ. Особливості діагностики ларингофангеального рефлюкса при неопластичних захворюваннях гортані. Журн. вушних, носових и горловых хвороб. 2018;(3-с):39-40.
18. Кизим ЯВ. ЛФР-ассоциированные неоплазии гортани. Журн. вушних, носових и горловых хвороб. 2018;(3-с):159-60.
19. Кізім ВВ, Толчинський ВВ, Кізім ЯВ. Можливості використання біомаркерів в діагностиці ларингофарингеального рефлюкса при неопластичних захворюваннях гортані. Журн. вушних, носових и горловых хвороб. 2018;(5-с):43.
20. Кизим ВВ, Толчинский ВВ, Кизим ЯВ, Нечипоренко ПВ. Шкалы "RSI" и "RFS" в диагностике ларингофарингеального рефлюкса у больных раком гортани. Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю "Мультидисциплінарний підхід в невідкладній та відновній медицині"; 2019 Трав 30-31; Київ. Київ: ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України»; 2019, с. 33.
21. Кізім ВВ, Толчинський ВВ, Кізім ЯВ, Сітухо МІ. Діагностика ларингофарингеального рефлюкса при неопластичних захворюваннях гортані. Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю "Мультидисциплінарний підхід в невідкладній та відновній медицині"; 2019 Трав 30-31; Київ. Київ: ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України»; 2019, с. 51-52.
22. Zabolotnyi D, Kizim Ya. Comprehensive using of "RSI", "RFS" tests and biomarkers in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux in laryngeal neoplastic diseases. 5th Congress of European ORL-Head & Neck Surgery; 2019; Brussels. Brussels, BE: European ORL-Head & Neck Surgery; 2019. p. 88.
23. Zabolotnyi D, Kizim V, Zabolotna D, Kizim Ya, Sulaieva O. Laryngopharyngeal reflux affects tumour immune microenvironment in carcinoma of larynx. ESMO Virtual Congress 2020 Annals of Oncology. 2020;31(4):245-59.
24. Кізім ВВ, Юрченко КО, Кізім ЯВ, винахідники; Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», патентовласник. Спосіб діагностики ларингофарингеального рефлюкса. Патент України № 101208. 2015 Серп. 25.
25. Самбур МБ, Сережко ЮО, Кізім ЯВ, винахідники; Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», патентовласник. Спосіб лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Патент України № 201806637. 2018 Груд. 26.

д.філософ., м.н.с. ДУ «Інститут отоларингології
ім. проф. О.С. Коломійченка
НАМН України»

Ярослав КІЗІМ