

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ
ІМ. О.С.КОЛОМІЙЧЕНКА”

ЄВЧЕВ ФЕДІР ДМИТРОВИЧ

УДК 616.22-006.6-085(043.3) -089.8

Удосконалення діагностики та лікування хворих з рецидивними пухлинами і
регіонарними метастазами раку гортані

(14.01.19 - оториноларингологія)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса- 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі отоларингології Одеського державного медичного університету МОЗ України.

Науковий консультант: чл.-кор.АМН України, доктор медичних наук, професор Заболотний Д.І., директор державної установи Інституту отоларингології ім.О.С.Коломійченка АМН України

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор Лукач Ервін Венцелович, АМН України Інституту отоларингології ім. О. С. Коломійченка, завідувач відділом онкопатології

доктор медичних наук, професор Попович Василь Іванович, Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України, завідувач кафедри отоларингології

доктор медичних наук, професор Троян Василь Іванович, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри отоларингології

Захист дисертації відбудеться “ 12 ” жовтня 2007 року об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в Інституті отоларингології ім. О.С. Коломійченка АМН України за адресою: (03680, м. Київ 80, вул. Зоологічна, 3).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту отоларингології ім. О.С.Коломійченка АМН України (03680, м. Київ 80, вул. Зоологічна, 3)

Автореферат розісланий “_5_”_09_2007 р.

Вчений секретар
спеціалізованої ради
д.мед.н.

Т.А. Шидловська.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми

Проблема діагностики та лікування хворих з рецидивними пухлинами і регіонарними метастазами раку гортані є актуальною, оскільки кількість хворих на рак і рецидив раку гортані збільшується в усіх країнах світу. В Україні за останні роки кількість хворих на злоякісні пухлини зросла в 1,6 разу (В.І. Троян, 1999; Е.В.Лукач, 2000; Р.А. Абизов, 2004; В.І. Троян, 2005).

За даними канцерреєстру України, щорічно захворюють на рак до 160 тис. осіб (0,32%) і вмирають від раку близько 100 тис. осіб (0,2%).

У США з 247 млн. жителів за рік виявляють 50 000 хворих, що становить 0,02%.

В Україні більш як у 60% хворих на рак гортані діагностують на III-IV стадії розвитку захворювання (Е.В.Лукач, 2000; Р.А. Абизов, 2004).

Лікування хворих з III і IV стадіями захворювання не дає бажаних результатів. Тому в ці строки отоларингологи змушені частіше застосовувати розширені та комбіновані операції, що, в свою чергу, призводить до медичної та соціальної інвалідизації хворих. Після такого лікування кількість рецидивів раку гортані і регіонарного метастазування на першому році складає 50-55%, на другому 22-25% (Р. Г. Акопян, Т. П. Романова, 1991; Р. А. Абизов та інші., 1993; Б.Т.Белінський і співавт., 1998; Е.В.Лукач, 2000). На виникнення рецидиву раку гортані впливають тривалість захворювання, локалізація пухлини, її гістотип, загальний стан організму.

Проведення в післяопераційному періоді курсу променевої терапії на ділянку пухлинного ложа (після резекції гортані) і зони регіонарного метастазування (після екстирпації гортані) з профілактичною метою не приводить до суттєвого зниження кількості рецидивів і регіонарного метастазування (В.И.Попович, 1991; В.І. Троян, 1999; Е.В.Лукач, 2000; Ф.Д.Евчев, 2006).

Існуючий алгоритм діагностики та лікування хворих з рецидивними пухлинами і регіонарними метастазами раку гортані досить складний, а монометоди малоефективні, тому п'ятирічна виживаність цих хворих складає всього 15-45%. Розв'язання цієї проблеми значною мірою залежить від вибору методу діагностики та лікування хворих на рак гортані.

Наведені дані свідчать про актуальність своєчасної діагностики та лікування хворих на рак і рецидив раку гортані, а також їх спостереження після лікування, незважаючи на доступність медичної допомоги. Тому актуальним є проведення досліджень, які направлені на удосконалення діагностики та лікування хворих на рак і рецидив раку гортані. Нами запропановано оригінальний алгоритм ведення таких хворих у безрецидивному періоді із застосуванням неінвазивних методів діагностики (біохімічних, ендоскопічних та ультразвукових).

Недостатність надання профілактичної допомоги хворим у безрецидивний період значною мірою пов'язана з практичною відсутністю наукової інформації про функціональний стан гомеостазу організму під час рецидивів. Профілактика рецидивів полягає в проведенні діагностико-лікувально-профілактичного комплексу в період ремісії захворювання з метою збільшення її тривалості.

При даній патології сьогодні вважається доцільним застосування лікарських засобів із широким спектром терапевтичної активності, дія яких спрямована на підвищення протипухлинної резистентності організму (В.И.Попович, 1991; Л.Г.Розенфельд та ін., 1993; О.В.Малеєв та ін., 2002; Ф.Д.Євчев, 2005; Д.І.Заболотний, Ф.Д.Євчев, С.М.Пухлик, 2005). З цих позицій, на наш погляд, певний інтерес виявляють препарати що мають детоксикаційну та імуномодулюючу дію, підвищують репаративні властивості тканин та стимулюють гемопоез.

Зв'язок теми дисертації з планом наукових робіт кафедри та університету

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри отоларингології Одеського державного медичного університету, затвердженої МОЗ України “Диференціально-діагностичні критерії та лікувальна тактика при алергічних, запальних і пухлинних захворюваннях верхніх дихальних шляхів”, № держреєстрації: 0105U008575.

Мета роботи Метою даної роботи є удосконалення діагностики і лікування хворих із рецидивними пухлинами та регіонарними метастазами раку гортані на основі запропонованої концепції антирецидивної терапії за допомогою упровадження комплексної діагностики та комбінованого лікування.

Завдання

- 1.Визначити семіотику пухлинного поля на основі скарг хворих, об'єктивних даних, клінічного перебігу, технології аутофлюоресцентної кольорової ендоскопії та бінарної суперпозиції рентгенокомп'ютерно-томографічного і магнітнорезонансно-томографічного зображення.
- 2.Розробити спосіб діагностики “феномена стабільного пухлинного росту” в організмі до його клінічного прояву в безрецидивний період.
- 3.Дослідити радіочутливість первинних та рецидивних пухлин гортані із застосуванням церулоплазміну.
- 4.Проаналізувати дані моніторингу ультразвукового дослідження шиї та біохімічні показники у хворих на рак і з рецидивом раку гортані у безрецидивному періоді з метою прогнозування рецидивування пухлини.
- 5.Удосконалити комбінований спосіб лікування хворих з розповсюдженим пухлинним процесом гортані і його рецидивом.
- 6.Визначити вміст міді в тканинах первинної та рецидивної пухлини раку гортані і розробити спосіб інтраопераційної профілактики рецидивування та регіонарного метастазування.

7. Розробити способи системної профілактики рецидивування і регіонарного метастазування в безрецидивний період з використанням церулоплазміну, протейфлазиду, ербісолу та АЦЦ –лонгу.

Об'єкт дослідження: процес розвитку ракової пухлини гортані і регіонарних метастаз.

Предмет дослідження: показники стану системи гомеостазу, рентгенотомографічні, ультразвукові та аутофлюоресцентні зображення пухлинного розповсюдження.

Методи дослідження: клінічні, патологогістологічні, біохімічні, біофізичні, неінвазивні (ендоскопічні та ультразвукові), статистичні.

Наукова новизна результатів дослідження

Створено новий алгоритм антирецидивної терапії у хворих на рак і рецидив раку гортані на основі використання комплексної діагностики та комбінованого лікування.

Вперше встановлено, що:

- показники інтоксикаційного синдрому, діагностованого у хворих, можуть служити інтегральним фактором оцінки гомеостазу хворих на рак гортані і його рецидиву;
- інтоксикаційний синдром у хворих на рак і рецидив раку гортані визначається біохімічними методами та лазерною кореляційною спектроскопією плазми крові;
- пухлинний ріст у гортані та регіонарних метастазах, у стадії до явних клінічних проявів, визначається за допомогою показників рівня церулоплазміну, аргінази, орнітиндекарбоксілази у сироватці крові, лазерної кореляційної спектроскопії сироватки крові та ультразвукового дослідження гортані і шиї;
- резорбція рецидивної пухлини раку гортані збільшується до 80% та відсутність ускладнення променевої терапії при застосуванні церулоплазміну, АЦЦ-лонгу;
- інгібування процесів рецидивування та регіонарного метастазування у клінічному перебізі забезпечується застосуванням церулоплазміну, протейфлазиду, ербісолу та АЦЦ-лонгу;
- церулоплазмін забезпечує профілактику рецидивування і регіонарного метастазування при інтраопераційній обробці пухлинного ложа.
- удосконалено спосіб аутофлюоресцентної ендоскопічної діагностики пухлинного поля у хворих на рак і рецидив раку гортані на основі використання флюоресцину, церулоплазміну і 5-амінолевулінової кислоти.
- встановлено, що резорбція рецидивної пухлини при хіміотерапії у хворих на рак гортані T4N1-2M0 з використанням церулоплазміну збільшується до 60%, водночас зменшується число ускладнень.

Практичне значення одержаних результатів

Одержані результати доповнюють наші уявлення та наукові знання в галузі оториноларингології і дозволяють більш ефективно використовувати нові фармакологічні засоби для лікування хворих на рак і рецидив раку гортані.

Практичне значення проведених клінічних, променевих, біохімічних, гістохімічних та патогістологічних досліджень полягає у підвищенні рівня діагностики раку і рецидиву раку гортані і є підставою для застосування у комбінованої корекції гомеостазу хворих.

Доведена висока інформативність досліджених показників інтоксикації хворих на рак і рецидив раку гортані. В алгоритмі обстеження таких хворих доведена доцільність визначення вмісту церулоплазміну, активності аргінази, орнітиндекарбоксілази у сироватці крові, проведення ЛКС, що дозволяє заздалегідь розпізнати початкові стадії пухлинного росту до явних клінічних проявів.

Запропоновано комбінований спосіб лікування раку і рецидиву раку гортані із застосуванням у безрецидивному періоді церулоплазміну, АЦЦ-лонгу, протекфлазиду та ербісолу.

Установлена доцільність проведення інтраопераційної профілактики рецидивування і регіонарного метастазування за допомогою використання церулоплазміну.

Установлена доцільність використання антиоксидантної терапії у процесі лікування та під час проведення ультразвукового моніторингу лімфатичних вузлів шиї у безрецидивному періоді.

Впровадження розроблених способів діагностики та лікування хворих на рак і рецидив раку гортані в клінічну практику дозволяє суттєво знизити кількість рецидивів, збільшити тривалість безрецидивного періоду і підвищити якість життя хворих. В основній групі хворих протягом року, після лікування рецидивів не було (0%), на другому році кількість рецидивів складало 9%. Тривалість безрецидивного періоду у 88% хворих збільшилася більше 5-ти років.

Впровадження результатів дослідження

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику Лор-онко відділення міської клінічної лікарні №11, у відділення голова і шия Одеського обласного онкологічного диспансеру, у відділення голова і шия Івано-Франківського онкологічного диспансеру. Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі отоларингології Одеського медичного університету та на кафедрі отоларингології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Автором був здійснений патентно-інформаційний пошук, підібрана та проаналізована література.

Разом з науковим консультантом, д.мед.н., професором Д.І.Заболотним розроблена наукова концепція, програма, мета і завдання дослідження.

Дисертантом самостійно обстежені всі хворі, які були включені у процес діагностики, лікування та динамічного спостереження. Ретельно проведено відбір хворих, клінічний їх огляд, обстеження за запропонованим автором діагностичним комплексом проведено комбіноване лікування хворих з рецидивними пухлинами і регіонарними метастазами раку гортані, на основі чого отримані результати, проаналізовані, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Автор опанував існуючими методами, розробив та впровадив нові способи оперативних втручань, виконав оперативні втручання у 400 хворих.

Самостійно провів статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, розробив та апробував практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації

Матеріали досліджень доповідались на конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів (м.Дніпропетровськ, 28-30 травня 2003 р.); на конференції (м.Харків, 19-21 вересня 2004); товаристві отоларингологів Одеської області (м.Одеса, протокол № 10. 15.012.04г., протокол № 9. 2005р; X з'їзді оториноларингологів України (м. Судак, 23-25 травня 2005 р.); конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів (м.Одеса, 18-20 вересня 2005 р.); XI з'їзді онкологів України (м. Судак, АР Крим 2006 р.); товаристві отоларингологів Одеської області (м.Одеса, протокол № 6. 2006р.); конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів “ЛОР-онкологія і хірургія голови і шиї (м. Івано-Франківськ, 2006р.).

Публікації

Результати дисертаційної роботи опубліковані в 44 наукових працях, у тому числі у 25 статтях наукових журналів і збірниках наукових праць, затвержених ВАК України (13 з них – одноосібно), решта робіт у матеріалах конференцій та конгресів. Отримано 4 Деклараційні патенти.

Обсяг і структура дисертації

Текст дисертації викладений на 266 сторінках машинописного тексту, ілюстрований 36 таблицями і 116 рисунками. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (196 робіт вітчизняних та російських і 160 - іноземних авторів).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження

Нагляд, обстеження, лікування та спостереження проводили за 814 хворими на первинний рак гортані і 300 хворими з рецидивними пухлинами, які перебували на лікуванні у Лор-онко відділенні міської клінічної лікарні №11 Одеси. Було обстежено 100 практично здорових осіб з нормальною ларингоскопічною картиною та відсутністю, на момент обстеження, ознак гострих респіраторних і запальних захворювань.

Хворі були розподілені на кілька рандомізованих груп в залежності від стадії захворювання, компонентів діагностики і лікувального алгоритму.

Перша (основна) група – 280 хворих, у яких діагностика проводилася за запропонованим нами діагностичним комплексом і лікувальним алгоритмом. У лікувальний алгоритм (ЛА) включалася терапія супроводу (ТС). Зі стадією T1-2N0M0 було 60 хворих, T3N0M0 - 60, T4N1-2M0 – 60, з рецидивом раку гортані – 100 хворих.

Друга (порівняльна) група – 260 хворих, у яких діагностика проводилась аналогічно хворим I групи, але ЛА був за відомими методами і без терапії супроводу (ТС). Зі стадією T1-2N0M0 було 50 хворих, T3N0M0 - 50, T4N1-2M0 – 60, з рецидивом раку гортані – 100 хворих.

Третя (контрольна) група - 274 хворих, у яких діагностика проводилася за традиційними методами (дзеркальну ларингоскопію і лінійну конвекційну томографію гортані), а ЛА був також за відомими методами і без ТС. Зі стадією T1-2N0M0 було 50 хворих, T3N0M0 - 50, T4N1-2M0 – 74, з рецидивом раку гортані – 100 хворих.

У 312 (38,3%) пацієнтів був високодиференційований плоскоклітинний рак зі ороговінням G1, у 462 (56,7%) плоскоклітинний помірнодиференційований рак без ороговіння G2, у 40 (4,9%) хворих - низькодиференційований рак G3. Агресивні форми раку гортані були у 502 (61,7%) хворих з G2 і G3.

Гістотип рецидивної пухлини був високодиференційований плоскоклітинний рак зі ороговінням G1 у 44 (14,6%), G2 у 180 (60,0%) і G3 у 9 хворих. Відмовились від хірургічної вірифікації 67 хворих з рецидивом раку гортані.

Вивчено вміст і активність ферментів сироватки крові: церулоплазмiна (ЦП), аргiнази і орнітиндекарбоксилази (ОДК) у 300 хворих. З них 180 з раком гортані (T1-2N0M0 - 60 хворих, T3N0M0 - 60, T4N1-2M0 - 60) і 120 - з рецидивом раку гортані.

Лазерна кореляційна спектроскопія плазми крові (ЛКС) проведена у 180 хворих.

Променеві дослідження: рентген-комп'ютерна томографія (РКТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) гортані у 50 хворих, РКТ з віртуальною КТ ендоскопією гортані у 80 хворих;

Ендоскопічні дослідження: фіброларингоскопія у 300 хворих і аутофлюоресцентна ендоскопія гортані з використанням фотосенсибілізаторів (ФС), (флюоресцину, 5-амінолевулінової кислоти, церулоплазміну) у 80 хворих; УЗ дослідження ший і гортані у 1100 хворих.

Дослідження проводилися до лікування, через 3-6 місяців і 1-2 років після лікування.

В цілому, усі хворі I та II групи (крім III) на рак і рецидив раку гортані, що поступили в клініку, обстежувалися за єдиною схемою, яка включала збір анамнезу, огляд ЛОР-органів, біопсію пухлини, загальноклінічне та біохімічне дослідження крові, ендоскопічні, променеві та ультразвукові дослідження гортані і ший.

Біохімічні методи дослідження: вивчалися вміст і активність білків сироватки крові: вміст церулоплазміну, за методом Ревина (модифікація С.В.Бестужева, В.Г. Колб, 1998); активність аргiнази як показника детоксикаційної функції печінки; орнітиндекарбоксилази - ключового ферменту біосинтезу поліамінів, регулятора клітинної проліферації і показника білково-синтетичної функції печінки за методом В.А. Храмова і Г.Г.Листопада, 1998. Проводилася лазерна кореляційна спектроскопія (ЛКС)

сироватки крові як інтегральний показник гомеостазу організму. ЛКС сироватки крові проводили на лазерному кореляційному спектрометрі ЛКС-03 “ІНТОКС” на базі НДІ клінічної і експериментальної біофізики ОДМУ (Ю.І.Бажора, В.І.Кресюн, В.Н.Запорожан.,1996;1998).

За методом Маллори вивчено вміст міді у тканинах пухлини, що дозволило проводити інтраопераційну профілактику рецидивування і регіонарного метастазування. Результат оцінювали за інтенсивністю забарвлення від блакитного до синього. Позитивна реакція підтверджувала наявність міді в здоровій тканині. Негативна реакція показувала відсутність міді в пухлинній тканині.

Проведена порівняльна ендоскопічна діагностика захворювання гортані за допомогою фіброскопа “OLYMPUS” і “PENTAX”. Вона полягає в порівнянні відображень стандартної ендоскопічної діагностики із застосуванням білого світла і флюоресцентної діагностики (індукована 5-амінолевуліновою кислотою і церулоплазміном).

Променеві дослідження гортані і шиї проводилися у хворих з ендофітними і змішаними формами росту пухлини з метою визначення об'єму хірургічного втручання: магнітно-резонансна томографія (МРТ) у хворих на рак і з рецидивом раку гортані проводили на магнітно-резонансному томографі “Magnetom Vision Plus” (“Simens”, Німеччина); рентген - комп'ютерна томографія (РКТ) проводилася на томографі “Somatom CRX” (фірми “Simens”, Німеччина); спіральна комп'ютерна томографія проводилася на томографі ASTEION SUPER 4, (фірми “Toshiba”, Японія), це мультізрізовий КТ з можливістю одночасного збору даних з 4- зрізів товщиною від 0,5 до 5мм. Програмне забезпечення у режимі візуалізації “Larynx airway” дозволяє провести віртуальну ендоскопію з виведенням на екран зображень внутрішніх стінок гортаноглотки, гортані, трахеї, стравоходу і визначити щільність тканини.

Ультразвукові дослідження гортані і шиї проводилися на ультразвукових томографах “Simens Sonoline 450” і “Toshiba Nemio 17”, що працюють в масштабі реального часу, за допомогою високочастотних датчиків (5 та 7,5 МГц) з ручним скануванням.

Хворі I групи одержували комбіноване лікування з пролонгованою ТС за розробленими нами варіантами: проводилася екстирпація гортані (ЕГ) з футлярно-фасціальною лімфаденектомією (ФФЛ) і променева терапія (ПТ). Хворі II і III груп одержували комбіноване лікування за відомими методами, без терапії супроводу. Променеву терапію проводили як самостійний метод лікування, так і у складі комбінованого методу на зони регіонарного метастазування трьох груп апаратом АГАТ-С за загальноприйнятою методикою класичного фракціонування. Лікування усіх хворих доповнювали симптоматичною терапією залежно від соматичного стану хворого.

Як лікувальні і профілактичні засоби застосовувалися антиоксиданти в якості терапії супроводу (ТС):

1.Церулоплазмін виробництва Київського підприємства “Біофарма”. ТС полягала в застосуванні інфузійно церулоплазміну по 0,2 г на 400,0 мл 5%

глюкози один раз на добу протягом 10 днів після операції, під час променевої терапії (ПТ) та у безрецидивному періоді. Використання церулоплазміну інтраопераційно (0,2 г церулоплазміну розвести в 10,0 мл фізіологічного розчину). Розчин препарату наносити на ділянку пухлинного ложа після хірургічного втручання шляхом зрошування.

2.Протефлазид виробництва ВАТ “Фітофарм”. ТС полягала в застосуванні протефлазиду у безрецидивний період в краплях за схемою протягом місяця: 1-й тиждень по 5 крапель 3 рази на добу на шматочку цукру; 2-3-й тиждень по 10 крапель 3 рази на добу; 4-й тиждень по 8 крапель 3 рази на добу. Лікування проводилося кожний четвертий місяць першого безрецидивного періоду.

3.Ербісол ТОВ “ЕРБІС”. ТС призначалася хворим на цукровий діабет за схемою: 2,0 мл внутрішньом’язово, 2 рази на добу протягом трьох тижнів.

4.АЦЦ-лонг виробництва фірми HEXAL AG (Німеччина).ТС призначалася за двома схемами: в перший безрецидивний період (у післяопераційному періоді) по 1 таблетці два рази на добу протягом двох тижнів. У другій безрецидивний період по 1 таблетці один раз на добу протягом двох тижнів. Таблетку розчинити у 100,0 мл води.

5.Фторурацил – виробництва “Дарниця”, 5% розчин для внутрішньовенних ін’єкцій використовувався як синхронізатор клітинного циклу. Призначали по 500 мг на м² площі тіла, за дві години до променевої терапії, протягом 10 днів.

6.Метрогіл фірми “Юнік Фармасьютикал Лабораторіз”. Інфузійний розчин 500 мг (100мл) призначався у вигляді внутрішньовенних вливань як модифікатор променевої терапії, за дві години до опромінення, протягом 10 днів.

Результати дослідження та їх обговорення

Вік обстежених хворих на рак гортані і його рецидивом коливався від 35 до 70 років і, в середньому, дорівнював (60±5,5). Жінок, хворих на рак гортані було 6 осіб, але з рецидивом жінок не було. За системою TNM 39,3 % хворих було з T3 N0-1M0 і дещо менше (30,8%) з T4N2-3 M0, тобто основна кількість (71%) хворих була з поширеним пухлинним ураженням двох відділів гортані (серединно-вестибулярного і серединно-підкладкового).

За допомогою загальних, біохімічних показників і лазерної кореляційної спектроскопії в сироватці крові проведена порівняльна оцінка ступеня інтоксикації, залежно від стадії захворювання у хворих на рак гортані і його рецидивом та здорових осіб.

Таблиця 1

Загальні і біохімічні показники крові хворих на рак і рецидив раку гортані.

Показники	Групи			
	Здорові (n=30)	T1-2N0M0 (n=30)	T3-4N1-3M0 (n=30)	Хворі з рецидивом (n=30)
ШЗЕ (мм/г)	2-15	8-18	22-70	22-60
Лейкоцити (Г/л)	4,0-9,0	4,5-9,2	4,2-10,5	4,5-11,2
Тромбоцити (Г/л)	180,0320,0	203,0-330,0	300,0-370,0	300,0-380,0
Альбуміну (Г/л)	55-85	55-85	48-65	48-65
в -ліпопротеїди (ЕД)	35-55	40-63	67-88	68-92
Креатинин (мкмоль/л)	44,0-117,0	51,2-122,0	137,0-162,1	137,0-160,2

Дані таблиці 1 свідчать, що у хворих на рак і рецидив раку гортані деякі загальноклінічні показники були значною мірою порушені. Спостерігалось значне підвищення вмісту креатинину і в -ліпопротеїдів у хворих з T3-4N1-2M0 і рецидивом раку гортані. У цих хворих також визначалося підвищення ШЗЕ в 3-4 рази, у порівнянні зі здоровими особами.

Вивчення вмісту сироваткового ферменту - церулоплазміну як основного антиоксиданту показало, що його вміст у хворих підвищувався залежно від стадії розвитку захворювання. У хворих з T3-4N1-2M0 і рецидивом раку гортані спостерегалось збільшення вмісту ЦП в 1,8 рази у порівнянні із здоровими особами і в 1,2 рази у порівнянні з хворими T1-2N0M0 та у 1,8 рази з хворими на рецидив раку гортані (табл.2).

Спостерігалось значне зниження вмісту ЦП у хворих через 1-2 роки, які отримували лікування з ТС. У той же час вміст ЦП у пацієнтів, які отримували лікування без ТС в ці терміни зберігався на високому рівні (табл.2). Аналогічні порушення спостерігалися і в дослідженнях вмісту ЦП в слині хворих. У хворих з терапією супроводу також була тенденція до зниження вмісту ЦП (табл.3).

Динаміка вмісту ЦП (мг/л) сироватки крові у хворих рак гортані і його рецидивом залежно від TNM і способу лікування

Групи	До лікування	Через 1 міс. після лікування	Через 3-6 міс. після лікування	Через 1-2 роки після лікування
Здорові (n=50)	190,8±8,6	-	-	-
T1-2N0M0 (n=50)	220,5±10,21	<u>222,5±8,01*</u> 255,04±7,04	<u>236,21±9,3*</u> 278,4±8,1	<u>202,30±4,01*</u> 262,1±9,01
T3-4N1-2M0 (n=50)	350,5±4,15#	<u>257,4±8,1*</u> 368,07±8,2	<u>232,1±11,0*</u> 408,8,1±8,2	<u>268,07±7,1*</u> 392,4,7±9,05
Хворі з рецидивом (n=50)	352,21±5,34#	<u>348,26±11,0*</u> 458,26±9,4	<u>240,27±4,10*</u> 424,20±7,07	<u>210,17±4,10*</u> 462,12±2,09

Примітка: чисельник - вміст ЦП сироватки крові хворих, що отримували лікування з ТС, знаменник ЦП сироватки крові хворих без ТС.

*Достовірність порівняння між показниками хворих, що отримували лікування з ТС і без ТС.

#Достовірна різниця із показниками здорових осіб.

Таблиця 3

Динаміка вмісту ЦП (мг/л) слини у хворих на рак гортані залежно від TNM і способу лікування.

Групи	До лікування	Через 1-3 міс. після лікування	3-6 міс. після лікування	Через 1-2 роки після лікування
Здорові (n=50)	96,38±3,07	-	-	-
T1-2N0M0 (n=50)	104,18±8,36	<u>100,12±2,2</u> 108,71±3,22	<u>100,28±4,2</u> 109,12±8,14	<u>99,07±7,3</u> 108,3±8,12
T3-4N1-2M0 (n=50)	112,72±6,17#	<u>105,18±3,7</u> 112,72±6,2	<u>101,08±4,4</u> 110,82±4,33	<u>98,17±3,01*</u> 111,4±6,19
Хворі з рецидивом (n=50)	112,70±6,27#	<u>109,88±2,8</u> 111,83±4,73	<u>99,17±5,4*</u> 112,13±8,4	<u>98,47±8,2*</u> 112,61±4,41

Примітка: чисельник - вміст ЦП слини у хворих, що отримували лікування з ТС, знаменник ЦП слини без ТС.

*Достовірність порівняння між показниками хворих, що отримували лікування з ТС і без ТС.

#Достовірна різниця із показниками здорових осіб.

Паралельно з цим була вивчена активність аргінази сироватки крові як основного показника детоксикаційної функції печінки (табл.4).

Таблиця 4

Динаміка активності аргінази (ммоль/л/ч) сироватки крові у хворих на рак гортані залежно від TNM і способу лікування

Групи	До лікування	Через 1 місяць після лікування	Через 3-6 міс. після лікування	Через 1-2 роки після лікування
Здорові (n=50)	1,33±0,08			
T1-2N0M0 (n=50)	0,87±0,2	<u>0,91±0,2</u> 0,84±0,1	<u>0,98±0,4</u> 0,88±0,2	<u>1,08±0,24*</u> 0,84±0,22
T3-4N1-2M0 (n=50)	0,67±0,10#	<u>0,74±0,2</u> 0,71±0,4	<u>0,82±0,06*</u> 0,69±0,12	<u>0,99±0,2*</u> 0,70±0,1
Хворі з рецидивом (n=50)	0,48±0,07#	<u>0,67±0,09*</u> 0,52±0,03	<u>0,99±0,8*</u> 0,86±0,02	<u>1,30±0,07*</u> 0,88±0,07

Примітка: чисельник активність аргінази сироватки крові хворих, що отримували лікування з ТС, знаменник - аргіназа сироватки крові хворих без ТС.

*Достовірність порівняння між показниками хворих, що отримували лікування з ТС і без ТС.

#Достовірна різниця із показниками здорових осіб.

З табл. 4 витікає, що у хворих на рак гортані і його рецидивом, які отримували лікування з ТС, активність аргінази сироватки крові знижується. Причому простежується залежність ступеня активності аргінази від стадії захворювання. Ці дані підтверджують порушення детоксикаційної здатності печінки, що особливо спостерігається у хворих T3N1M0 і T4N1-2M0. Природним результатом цього є зменшення інактивації (знешкодження) токсичних продуктів орнітинового циклу у хворих з даною патологією.

Одночасно змінюється активність орнітиндекарбоксілази - ключового ферменту біосинтезу поліамінів, регуляторів клітинної проліферації і показника білково-синтетичної функції печінки (табл.5).

Таблиця 5

Динаміка активності орнітиндекарбоксилази (н/кат/л) сироватки крові залежно від TNM і способу лікування хворих на рак гортані

Групи	До лікування	Через 1міс. після лікування	Через 3 - 6 міс. після лікування	Через 1-2 роки після лікування
Здорові (n=50)	1,96±0,09			
T1-2N0M0 (n=50)	1,80±0,09	<u>1,88±0,3*</u> 1,70±0,8	<u>1,84±0,04</u> 1,69±0,07	<u>1,90±0,06*</u> 1,68±0,04
T3-4N1-2M0 (n=50)	0,72±0,07#	<u>0,99±0,03*</u> 0,76±0,02	<u>1,62±0,08*</u> 1,19±0,07	<u>1,69±0,9*</u> 1,29±0,09
Хворі з рецидивом (n=50)	0,72±0,1#	<u>0,84±0,1*</u> 0,74±0,03	<u>1,89±0,1*</u> 0,82±0,02	<u>1,92±0,1*</u> 0,83±0,1

Примітка: чисельник - орнітиндекарбоксилаза сироватки крові хворих, що отримували лікування з ТС, знаменник - орнітиндекарбоксилаза сироватки крові хворих без ТС.

*Достовірність порівняння між показниками хворих, що отримували лікування з ТС і без ТС.

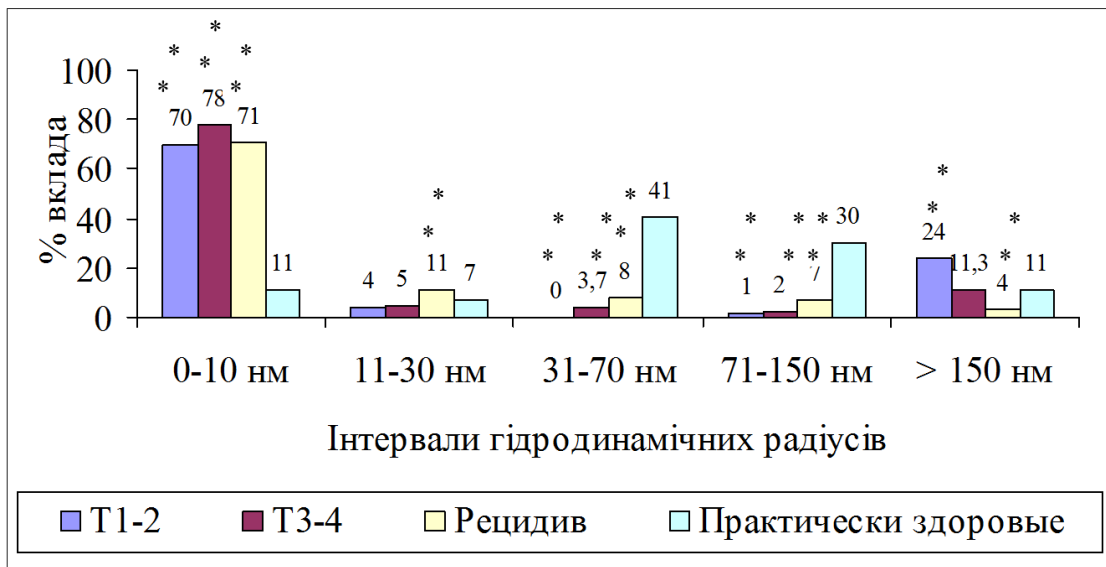
#Достовірна різниця із показниками здорових осіб.

Дані таблиці 5 свідчать, що у хворих з T3 N1M0 і T4 N1-2M0 зниження активності орнітиндекарбоксилази спостерігається більш ніж в 2,5 раза. Цей факт підтверджує порушення білково-синтетичної функції печінки, очевидно за рахунок хронічної інтоксикації.

Ефективність проведеного лікування за даними ЛКС оцінювали за динамікою зниження внеску в світлорозсіювання інгредієнтами сироватки крові в діапазоні розмірів частинок від 0 до 150 нм. Зниження рівня мікрочастинок даного діапазону свідчило про зниження рівня інтоксикації в організмі.

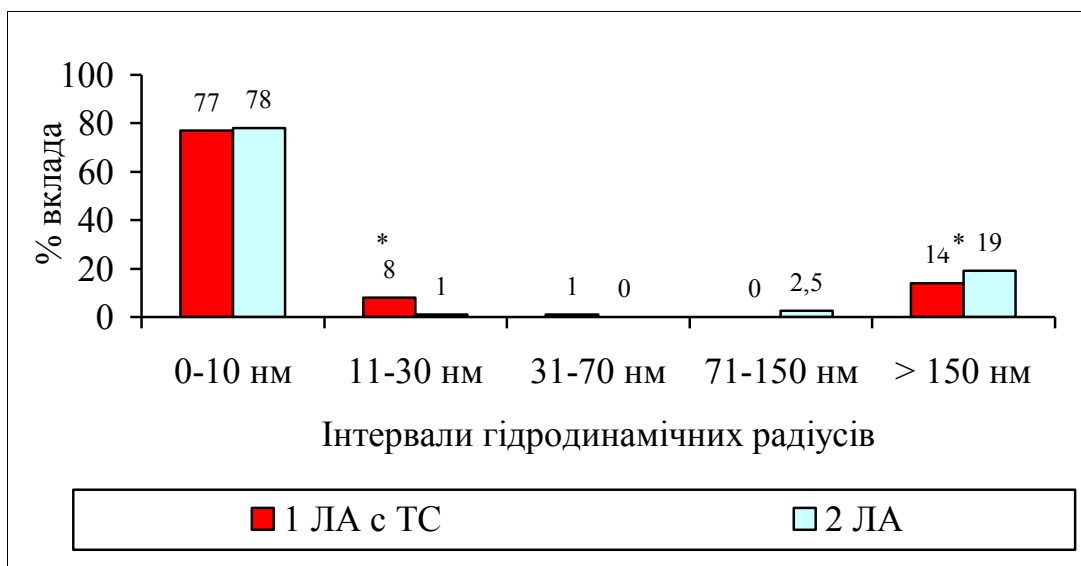
Лазерна кореляційна спектроскопія у хворих на рак і рецидив раку гортані підтвердила наявність і ступінь виразності у них синдрому інтоксикації, а також у тій чи іншій мірі виразність дистрофії. На відміну від практично здорових осіб у пацієнтів з пухлинним процесом спостерігалось збільшення внеску у світлорозсіювання частинок у першій дискретній зоні спектру (від 0 до 10 нм), що свідчить про виражені дистрофічні порушення. Характерно, що ці зміни спостерігалися вже у хворих T1-2N0M0 і в подальшому визначалася тенденція зростання відсотка світлорозсіювання цієї зони залежно від важкості перебігу захворювання. У той же час при рецидивуванні захворювання спостерігалось збільшення внеску в світлорозсіювання часток в другій, третій і четвертій дискретних зонах (ознаки наростання інтоксикації і катаболічних процесів) у порівнянні з хворими T1-2N0M і T3-4N1-3M0. Отримані дані дозволяють оцінювати важкість перебігу онкологічного захворювання, а також судити про час переходу захворювання у прогресуючу

стадію і/або про його рецидив. Зміна біохімічних показників (табл.1 - 5), що свідчать про порушення метаболічних процесів у крові хворих на рак гортані і з рецидивом захворювання, підтверджуються даними, отриманими за допомогою лазерної кореляційної спектроскопії.



* відмінності в спектрах хворих і практично здорових осіб достовірні при $p \leq 0,05$.

Рис. 1. Порівняння ЛК спектрів сироватки крові хворих на рак, рецидив раку гортані і практично здорових осіб.



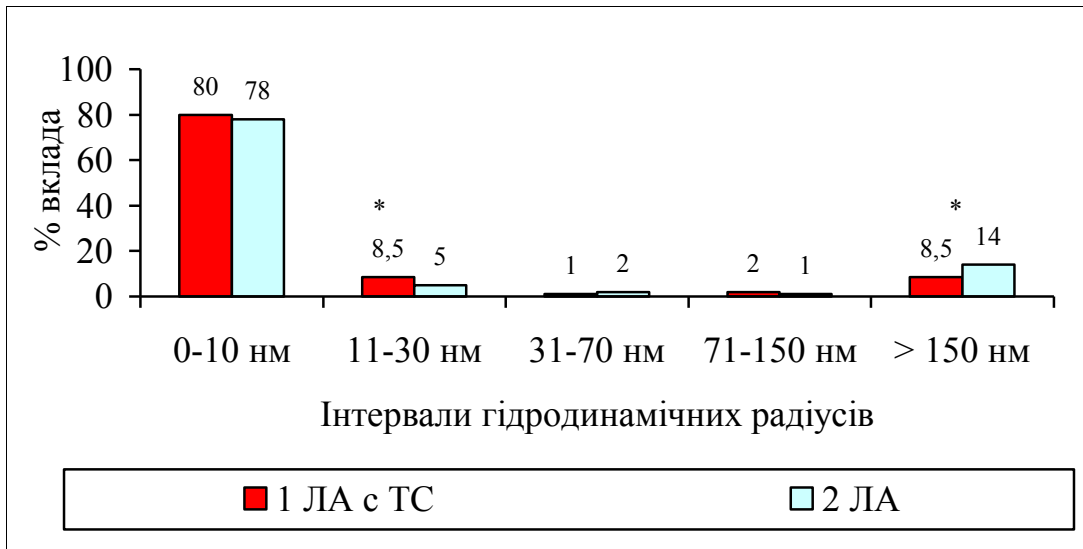
Примітка:

1 ЛА з ТС – перший лікувальний алгоритм з терапією супроводу

2 ЛА – другий лікувальний алгоритм, без ТС.

* - відмінності в спектрах хворих залежно від ЛА достовірні при $p \leq 0,05$.

Рис.2. ЛКС хворих Т3-4 N1-2-M0 в динаміці через 3-6 міс. залежно від способу лікування.



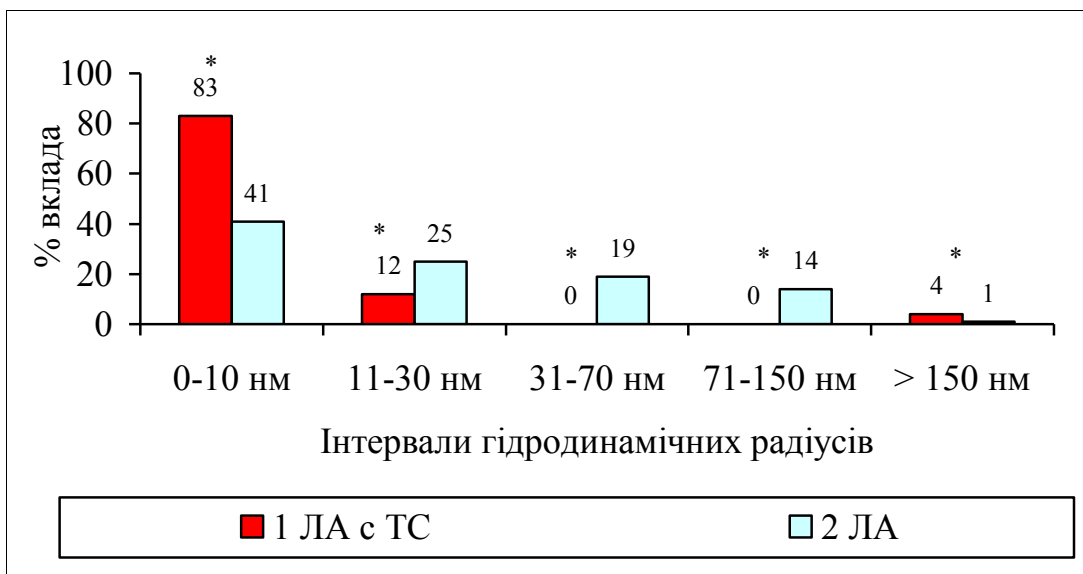
Примітка:

1 ЛА з ТС – перший лікувальний алгоритм з терапією супроводу

2 ЛА – другий лікувальний алгоритм, без ТС.

* - відмінності в спектрах хворих залежно від ЛА достовірні при $p \leq 0,05$.

Рис.3. ЛКС хворих Т3-4 N1-2-M0 в динаміці через 2 роки залежно від способу лікування.



Примітка:

1 ЛА з ТС – перший лікувальний алгоритм з терапією супроводу

2 ЛА – другий лікувальний алгоритм, без ТС.

* - відмінності в спектрах хворих залежно від ЛА достовірні при $p \leq 0,05$.

Рис.4. ЛКС хворих з рецидивом раку гортані в динаміці через 2 роки залежно від способу лікування.

Застосована нами порівняльна ендоскопічна технологія відображала межі пухлинного ураження у 100% хворих до лікування і пухлинне ложе після лікування. Ця діагностична технологія широко використовувалась нами в безрецидивному періоді у хворих, які перенесли органозберігаючі операції, а також у хворих після променевої терапії з метою виявлення рецидивування.

Спосіб УЗД виявляє метастатичну пухлину до 2см (20мм), таким чином він дозволяв диференціювати шийний лімфаденіт від перифокального запалення, яке часто супроводжує рак гортані. Ця інформація дозволила нам проводити планування об'єму хірургічного втручання з урахуванням проростання метастатичної пухлини в адвентицію сонної артерії і м'які тканини шиї.

Ми використовували також відомий комплекс ехографічних характеристик для диференціальної діагностики лімфаденопатій в процесі динамічного спостереження хворих на рак гортані як до лікування, так і після (табл.6).

Таблиця 6

Оптимальний комплекс ехографічних характеристик для диференціальної діагностики лімфаденопатій

Характеристика	Критерії Доброякісності	Критерії злоякісності
Лімфовузли мінімальний розмір	до 8 мм	понад 8 мм
об'єм	до 500 мм ³	понад 500 мм ³
Відношення розмірів(поздовжні/ поперечний)	понад 1,7	менше 1,7
форма	Овоїдна	округла неправильна
контури	згладжені, чіткі	нечіткі
структура	Гомогенна	гетерогенна
ехогенність	Гіперехогенна	гіпоехогенна
судини	Інтактні	компресія, деформація, проростання
Стан паренхіми	рівномірне потовщення	осередкове потовщення паренхіми

Особливе значення приділялось нами діагностичним орієнтирам, які мають місце у хворих при раковому метастазуванні: стан паренхіми лімфатичного вузла і деформація магістральних судин у вигляді збільшення або звуження просвіту судин на 1-4 мм. Інформація цих орієнтирів дозволила нам планувати об'єм хірургічного втручання, особливі труднощі були при проростанні метастатичної пухлини в адвентицію сонної артерії. Так, наприклад, якщо звуження просвіту сонної артерії досягало більше

3-4 мм, що підтверджувало вже глибоке проростання пухлини в адвентицію судин, то хірургічне втручання полягало в резекції ураженої ділянки сонної артерії з накладенням анастомозу.

Гістохімічне визначення вмісту міді в тканинах пухлини і здорової тканини, на межі з пухлиною, дозволило провести інтраопераційну профілактику рецидивування і метастазування. Безрецидивний період у 30 хворих яким проводили інтраопераційне зрошування церулоплазміном склав 46 місяців.

Результати застосованого в нашій клініці комплексу діагностичних способів залежили також від типу пухлинного росту. Найбільш інформативними способами діагностики при ендофітному і змішаному типах пухлинного росту були: мультиспіральна КТ гортані і органів ший з віртуальною КТ ендоскопією гортані, аутофлюоресцентна ендоскопія, ультразвукове дослідження гортані з доплерографією магістральних судин ший та спосіб суперпозицій томографічних зображень центральних зрізів пухлини РКТ і МРТ.

При екзофітному типі пухлинного росту достатньо було провести аутофлюоресцентну ендоскопію та ультразвукове дослідження гортані з доплерографією магістральних судин ший.

Найбільш інформативна візуалізація пухлинного ураження була досягнута при застосуванні двох способів. Вибір способу діагностики залежав від отриманого лікування. Так, наприклад, променева візуалізація пухлинного ураження у хворих, що отримували променевою терапією була малоінформативна у зв'язку з променевими ушкодженнями, особливо в перебіг перших 6 місяців після опромінення. Точність діагностики пухлинного ураження склала – 88%.

На наш погляд, усі діагностичні комплекси, які застосовані нами є найбільш інформативними для оцінки як первинного пухлинного розповсюдження так і рецидивної пухлини, а також і діагностики ознак можливого рецидиву пухлини в безрецидивному періоді.

Лікування хворих з T1-2, з розповсюдженим пухлинним процесом (T3-4 N1-2-M0) і з рецидивними пухлинами та регіонарними метастазами раку гортані проводилося комбінованим способом.

Комбіноване лікування хворих основної групи проводилося за радикальною програмою і складалося з хірургічного, променевого та хіміотерапевтичного компонентів, з терапією супутнього захворювання і пролонгованої антиоксидантної терапії. Кожний вищевказаний окремий спосіб лікування хворих основної групи також включав пролонговану антиоксидантну терапію з терапією супутнього захворювання.

При T1-2 проводилися органозберігаючі операції за відомими методами. Новизна визначалася у виконанні ФФЛ з профілактичною метою у хворих з локалізацією пухлинного процесу у задніх відділах гортані. Лікувальний алгоритм складався із резекції ураженої частини гортані, профілактичної ФФЛ і променевої терапії з терапією супроводу кожного компоненту лікувального алгоритму.

Комбінований спосіб хірургічного втручання при розповсюджених пухлинних процесах і рецидиві раку гортані включав розроблені нами варіанти ларингектомії (включення до блоку долі з перешийком щитоподібної залози на стороні ураження), променеву терапію з хіміотерапією і ТС. Хірургічне втручання проведено у 140 хворих на розповсюджений рак гортані, яке полягало у застосуванні комбінацій двох-трьох варіантів розширеної ларингектомії з ТС. Показники гомеостазу крові хворих в динаміці вказані в таблицях.2-5.

Використання комбінованого способу лікування з терапією супроводу (церулоплазміну, ербісолу) і проведення пролонгованої антиоксидантної терапії у безрецидивному періоді (церулоплазміну, ербісолу, протеклазиду, АЦЦ-лонгу) значно покращило показники гомеостазу хворих, збільшило тривалість безрецидивного періоду та покращило якість життя хворих. В абсолютній більшості хворих з основної групи безрецидивний період склав 55-60 місяців.

Включення церулоплазміну до променевої терапії хворих T3N0-1M0 (n=60) основної групи (з розповсюдженим пухлинним процесом) дозволило поліпшити результати останнього і досягти при терміні спостереження 2 роки відсутність рецидиву у 41 хворого (68,3%). Стабілізація процесу досягнута у 18 хворих (30,0%). Показники лабораторних досліджень у 41 хворого, що отримували променево-лікування з церулоплазміном, наблизилися до показників здорових осіб через рік, у хворих порівняльної та контрольної груп зберігалися на колишньому рівні (таб. 2-5).

У порівняльній і контрольній груп (n=60) хворих, яким проводилася променево-лікування за радикальною програмою без терапії супроводу спостерігалися ускладнення у вигляді променевих ушкоджень у процесі лікування та після нього.

Порівняльна характеристика частоти рецидивів та ускладнень у післялікувальному періоді свідчать, що у хворих II і III груп рецидиви спостерігалися частіше ніж у хворих основної групи (термін 8-11 міс.). У кожного третього хворого, який переніс променево-лікування, спостерігалася ускладнення післяопераційного періоду у вигляді свищів і у кожного хворого спостерігалися променеві опіки (променеві епітеліїти).

Таким чином, наші дослідження показали, що церулоплазмін володіє вираженою антиоксидантною активністю, яка заснована на здатності цього білка пригнічувати самоокислювання (і надмірне окислення) жирних кислот, особливо поліненасичених в умовах гомотоксикозу у хворих на рак гортані і його рецидивом. У той же час, церулоплазмін активує функцію НАД – залежних дегідрогеназ, що сприяє процесам тканинного дихання і зв'язане з ним окислювальним фосфорилуванням, як необхідна умова посилення інтенсивності біоенергетичних процесів. Усе вище викладене сприяє усуненню (або послабленню) явищ ендогенної аутоінтоксикації у хворих на етапі променево-лікування. Сьогодні проведення детоксикації під час комбінованого лікування та променевої терапії повинне бути визнане ефективним і необхідним методом у проведенні лікування за радикальною

програмою. Практично у 88% хворих збільшилась тривалість безрецидивного періоду, що склала 55 -60 місяців. У 100% хворих основної групи лікування за комбінованою програмою проходило без ускладнень. Вказане свідчить про позитивний вплив терапії супроводу з застосуванням поліфункціональних засобів.

ВИСНОВКИ

У дисертації розв'язано актуальну проблему сучасної Лор-онкології, яка полягає у розробленні принципу та алгоритму діагностики і лікування хворих на рак і рецидив раку гортані, ведення безрецидивного періоду. Вивчено функціональний стан основних фізіологічних систем, що забезпечують гомеостаз організму.

1. Використання клінічних даних, технології бінарної суперпозиції томографічних зображень РКТ і МРТ та технології аутофлуоресцентної кольорової ендоскопії і КТ з віртуальною ендоскопією раку і рецидиву раку гортані дозволило об'єктивно визначити зону і довжину пухлинного ложа при T1-2 у 100% хворих і абластично провести органозберігаюче хірургічне втручання.
2. Результати дослідження загальноклінічних і біохімічних показників (ЦП, аргінази і ОДК, лазерної кореляційної спектроскопії) сироватки крові підтвердили наявність у хворих на рак гортані з T3-4N1-2M0 і його рецидивом інтоксикаційного синдрому, а у хворих з T1-2N0M0 ознак дистрофії та алергізації.
3. Застосування антиоксидантів (церулоплазміну, ербісолу, протеклазиду) при променевої терапії хворих на рак гортані і його рецидивом є патогенетично обґрунтованим, що сприяло збільшенню резорбції пухлини у 88% хворих з T3-4N1-2M0 і повної резорбції без ускладнень у 100% хворих з T1-2N0M0 та рецидивом. У II і III групах (без ТС) ефективність променевої терапії була значно нижчою, резорбція пухлини складала до 50%. У 100% хворих спостерігалися ускладнення у вигляді променевих опіків слизової оболонки гортаноглотки, у зв'язку з чим застосування променевої терапії припинялося.
4. Використання ультразвукового дослідження гортані та органів шиї, а також біохімічних показників 1 раз у три місяці безрецидивного періоду, дозволило у 100% хворих, на доклінічному прояві рецидиву пухлини, оцінювати лімфатичний апарат шиї і ступінь інтоксикаційного синдрому хворого. Цей діагностичний тест має прогностичну значимість і дозволяє своєчасно проводити пролонговану антиоксидантну терапію для нейтралізації агресивних окислювальних радикалів.
5. Комбінований спосіб хірургічного втручання у хворих основної групи (варіанти ларингоектомії з резекцією долі і перешийком щитоподібної залози та профілактичної ФФЛ на стороні ураження гортані) при раку і рецидиву раку гортані з проведенням терапії супроводу дозволив збільшити тривалість безрецидивного періоду у 220 (78,6%) хворих до 55 -60 місяців. Кількість рецидивів склала біля 12 %, які були

діагностовані через 12-14 місяців після лікування у хворих T3-4N1-2M0. У порівняльній і контрольній групах спостерігалось рецидивування у 24% хворих на першому і 42 % на другому році після лікування.

6. Виявлене зниження або відсутність міді в тканинах ракових пухлин дозволило проводити інтраопераційну обробку церулоплазміном післяопераційного ложа з метою профілактики рецидивування і регіонарного метастазування. Так, проведення інтраопераційної профілактики церулоплазміном у 10 хворих після резекції гортані і у 20 хворих після ФФЛ дозволило збільшити безрецидивний період більше 5-років.
7. Паралельно з проведенням у безрецидивному періоді антиоксидантної терапії (церулоплазміном, протезфлазидом, АЦЦ-лонгом, і ербісолом) дозволило нейтралізувати агресивні окислювальні радикали з утриманням процесу іморталізації і збільшенням при цьому тривалості безрецидивного періоду до 55-60 місяців. Так, у хворих основної групи тривалість безрецидивного періоду склала більше 5-ти років і у 88% із них відмічалось поліпшення якості життя.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Успіх комбінованого способу лікування хворих на рак гортані і його рецидив повинен оцінюватися за тривалістю безрецидивного періоду, виживаністю хворих і якості життя.

Основне завдання онкологів - клініцистів полягає у використанні достатньої інформативної діагностики пухлинного ураження і проведенні адекватного лікування з метою подолання хворими 3-х і 5-ти літнього безрецидивного періоду.

Аналіз результатів комплексної діагностики раку і рецидиву раку гортані, проведення комбінованого способу лікування і профілактичних заходів у безрецидивному періоді дозволяє запропонувати такі практичні рекомендації:

-доцільне комплексне обстеження хворих на рак і рецидив раку гортані для визначення зони і довжини пухлинного поля, оцінити стан антиоксидантної системи організму хворого з метою вибору адекватного способу лікування і проведення профілактичної дії;

-при ендофітних формах росту пухлини проводять технологію бінарної суперпозиції центральних зрізів пухлини на КТ і МРТ для визначення зони і довжини пухлинного поля;

-при ендофітних і екзофітних (змішаних) формах росту пухлини доцільно використовувати технології мультиспирального КТ з ендоскопією і аутофлуоресцентної ендоскопії, використовуючи флуоресцин, 5-амінолевулінової кислоти і церулоплазміну з метою індукції колірного контрастування зони пухлинного ураження;

-поєднання променевої технології визначення зони пухлинного поля з біохімічними методами оцінки стану антиоксидантної системи організму

дозволяє адекватно оцінювати пухлинне розповсюдження, стан організму хворого і своєчасно провести лікування за радикальною програмою;

-лікування хворих з рецидивними пухлинами раку гортані повинне супроводжуватися терапією супутнього захворювання і пролонгованою антиоксидантною терапією, спрямованою на повну нейтралізацію агресивних окислювальних радикалів з утриманням процесів іморталізації.

Ведення хворих з рецидивними пухлинами раку гортані після радикального лікування у безрецидивному періоді з метою прогнозування на доклінічному рівні можливого рецидиву повинно здійснюватися за такими напрямками:

- 1.Проведення ультразвукового дослідження органів шії - 1 раз у три місяці впродовж 2 – років.
- 2.Проведення біохімічної оцінки активності агресивних окислювальних радикалів у сироватці крові використовувати 1 раз у три місяці - протягом 2 – років.
3. При наявності порушень біохімічних показників (агресивних окислювальних радикалів) з метою їх нейтралізації варто проводити пролонговану антиоксидантну терапію тривалістю 10 діб, 1 раз у три місяці упродовж 2 - років.
- 4.Хворі з III-IV стадіями захворювання і гістотипом пухлини (плоскоклітинний рак без зроговіння - прогноз “високий ступінь рецидивування”) підлягають більш ретельному спостереженню, ніж хворі з плоскоклітинним зроговілим раком I і II стадій.
- 5.Терапія супроводу спрямована на профілактику прогнозованих рецидивів і корекцію наявних порушень антиоксидантної системи хворих, вона повинна здійснюватися пролонговано під контролем комплексу діагностичних заходів.

Ефективність запропонованих рекомендацій підтверджується даними клініко-морфологічних досліджень хворих, ведення яких у безрецидивному періоді здійснювалося з урахуванням даних комплексного діагностичного моніторингу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Евчев Ф.Д. Применение лазерного облучения послеоперационных ран в сочетании с водно-спиртовой эмульсией прополиса у больных раком гортани и глотки. //ЖВН и ГХ. -1996. - №1. - С. 72-73.
2. Евчев Ф.Д., Пионтковская М.Б., Гаевский В.В. Возможности применения препаратов чистотела в онколарингологии. //Вестник морской медицины. – 2002. - №4.- С. 74-76.
3. Евчев Ф.Д. Использование церулоплазмина в Лор-онкологии. Сообщение 1. //ЖВН и ГХ. – 2004.- №1.- С. 16-18.
4. Євчев Ф.Д., Пухлик С.М., Гаєвський В.В. Медикаментозна корекція гомеостазу у хворих на рак гортані. //Одеський медичний журнал.- 2004.- №2 (82). - С.100-102.

5. Заболотный Д.И., Абызов Р.Ф., Евчев Ф.Д. Комбинированный способ пластического укрытия сонной артерии после расширенной ларингэктомии с шейной лимфаденэктомией. // Журнал пластическая и реконструктивная хирургия. - 2004. - №2 (III). - С.26-30.
6. Євчев Ф.Д. Оцінка ефективності лікування хворих з метастазами раку гортані у лімфатичні вузли ший за "безболочим індексом". // ЖВН і ГХ. - 2004. - №2. - С.57-60.
7. Євчев Ф.Д. Діагностичне і прогностичне значення виявлення пухлинних мікрометастаз у лімфатичних вузлах ший та щитоподібної залози у хворих на рак гортані. // Одеський медичний журнал. - 2004. - № 3 (83). - С.53-54.
8. Євчев Ф.Д., Гаєвський В.В. Алгоритм діагностики і хірургічного лікування хворих на розповсюджений рак гортані. // Сбірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика – К., 2004. - С.59-62. випуск 13, книга 2.
9. Євчев Ф.Д. Порівняльна оцінка рівня гомотоксикозу у хворих із рецидивними пухлинами гортані й тактика ведення анестезіологічної допомоги. // Од. мед. журнал. - 2005. - №1 (87). - С.58-61.
10. Евчев Ф.Д. Включение церулоплазмينا во время лучевой терапии у больных с рецидивом рака гортани. Сообщение №2. // ЖВН і ГХ. - 2005. - №3. - С 19-23.
11. Заболотный Д.И., Євчев Ф.Д., Пухлик С.М. Вплив церулоплазміну на перебіг, лікування та тривалість безрецидивного періоду у хворих з рецидивом раку гортані. Повідомлення 3. // ЖВН і ГХ. - 2005. - №3, - С.50-54.
12. Євчев Ф.Д. Медикаментозний супровід променевого лікування хворих із рецидивом раку гортані. // Український радіологічний журнал. - 2005. - Т. XIII, випуск 3. - С.290-292.
13. Заболотный Д.И., Євчев Ф.Д. Элементы теоретического обоснования застосування церулоплазміну. Повідомлення 4. // ЖВН і ГХ. - 2005. - №4. - С.48-51.
14. Євчев Ф.Д. Вплив протезфлазиду на рівень концентрації ендogenousого церулоплазміну й тривалість безрецидивного періоду у хворих із рецидивом раку гортані. // Одеський медичний журнал. - 2005. - №6. - С 35-37.
15. Розенфельд Л.Г., Євчев Ф.Д. Магнітнорезонансна ангиографія: взаємовідношення регіонарних метастаз раку гортані й артерій ший. // Інтегративна Антропологія. - 2005. - №1-2. - С.16-18.
16. Євчев Ф.Д. Застосування екзогенного церулоплазміну для корекції гомеостазу у хворих з рецидивними пухлинами гортані. // Ліки. - 2005. - № 1-2. - С.106-109.
17. Евчев Ф.Д., Пилипюк Н.В., Пухлик С.М. Эволюция хирургического лечения больных раком гортани. // ЖВН і ГХ. - 2006. - №1. - С.25-31.
18. Заболотный Д.И., Розенфельд Л.Г., Евчев Ф.Д. Лечение больных раком гортани. Резервы и новые проблемы. // ЖВН і ГХ. - 2006. - №2. - С82-89.

19. Евчев Ф.Д. Выживаемость больных раком гортани. Влияние компонентов лечения на выживаемость. //ЖВН і ГХ.- 2006.- №3. - С. 28-31.
20. Евчев Ф.Д. Влияние лекарственной терапии и комбинированного способа лечения рака гортани на длительность безрецидивного периода. //Запорожский медицинский журнал. -2006.- 2.- С.80-82.
21. Евчев Ф.Д. Особенности хирургического лечения распространенного рака гортани. // Досягнення біології та медицини.- 2006.-№2 (8).-С.38-42.
22. Євчев Ф.Д. Аналіз невідлого лікування хворих на рак гортані.// Клінічна анатомія та оперативна хірургія.- 2007.-Т.1, - С. 44-47.
23. Евчев Ф.Д., Пухлик С.М., Пеньковский Г.М. Ультразвуковое исследование в комплексной диагностике лимфаденопатий у больных с рецидивом рака гортани. //Онкология. – 2007.-Т. 9, № 1- С.48-50.
24. Евчев Ф.Д., Гаевский В.В. Диагностические возможности эндоскопии при раке и рецидиве рака гортани.//Одеський медичний журнал.- 2007.-№2 (100).-С.61-64.
25. Заболотный Д.И, Евчев Ф.Д. Роль мультиспиральной КТ в комплексной диагностике рака и рецидива рака гортани. //ЖВН і ГХ.- 2007.- №2.- С.39-47.
26. Патент на винахід 61451 А Україна. 7 А61В5/00, А61В6/00. Спосіб визначення зони пухлинного поля злоякісної пухлини голови і шиї: Ф.Д.Євчев, М.М. Колотілов (Україна). - № 2003021064; Заявл. 06.02.2003; Опуб. 17.11.2003. - Бюл.№11.
27. Патент на винахід 65462 А Україна. 7 А61В8/13, А61В10/00. Спосіб визначення довжини пухлинного поля злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів.Ф.Д.Євчев, М.М.Колотілов (Україна).- № 20021210339; Заявл.20.12 2002; Опуб. 15.03.2004.- Бюл. № 11.
28. Пат. на корисну модель 3538 Україна. 7 А61В17/00. Спосіб комбінованого виконання пластичного закривання сонної артерії після розширеної ларингектомії та операції Крайля: Д.І Заболотний, Ф.Д.Євчев, С.М. Пухлик, В.В.Гаєвський (Україна). - № 20040503792; Заявл.20.05.2004; Опуб. 15.11. 2004.- Бюл. № 11.
29. Патент на корисну модель 3542. Україна. 7 А61В17/00. Спосіб виконання пластики глоткових швів після ларингектомії. Д.І.Заболотний, Ф.Д Євчев, Р.А Абизов, В.В.Гаєвський (Україна).- № 20040503800; Заявл.20.05.2004; Опуб.15.11.2004.- Бюл. №11.
30. Евчев Ф.Д., Пеньковский Г.М., Гаевский В.В. Реабилитирующее действие церулоплазмина при лечении больных с распространенными опухолями гортани (доклад, тезисы).//ЖВН і ГХ. – 2003.- №3. –С.101-102.
31. Євчев Ф.Д., Пеньковський Г.М., Гаєвський В.В. Тривалість першого безрецидивного періоду у хворих на рак ротоглотки та гортаноглотки після радикального лікування (тези).// Збірка наукових робіт. Злоякісні новоутворення. Інститут онкології АМН України (м.Судак).-2003.- Випуск 5.-С. 69-70.

32. Евчев Ф.Д., Колотилов Н.Н. Значение длины опухолевого поля при выборе объема хирургического вмешательства у больных раком гортани (тези). //ЖВН і ГХ.- 2003 р.- №3. -С. 100-101.
33. Евчев Ф.Д., Колотилов Н.Н. Рак гортани и патологическая деформация сосудов шеи (тези). //ЖВН і ГХ.- 2004 р.- №3. – С.115-116.
34. Евчев Ф.Д., Пухлик С.М., Гаевский В.В. Комбинированный способ пластического укрытия сонной артерии после расширенной ларингэктомии с операцией Крайля (тези). //ЖВН і ГХ.-2004.- №5.-С.178-179.
35. Евчев Ф.Д., Гаевский В.В. Способ выполнения пластики глоточного шва после ларингэктомии у больных раком гортани (доклад, тезисы). //ЖВН і ГХ.- 2004.- №5.-С. 178.
36. Евчев Ф.Д. Сравнительная оценка уровня интоксикации у больных раком гортани (тези). Бюллетень IV чтение им. В.В. Подвисоцкого. Матеріали наукової конференції.- (м. Одеса). - 2005.-С.41-42.
37. Евчев Ф.Д. Выбор способа и объема выполнения хирургической операции при рецидиве рака гортани (тези). м. Судак. Матеріали X з'їзду отоларингологів України.- 2005. - С.48.
38. Наш опыт ведения больных с рецидивом рака гортани (видеофильм, доклад). Программа конференции Украинского научного медицинского общества оториноларингологов. 18-20 сентября в 2005 г., г.Одесса.
39. Євчев Ф.Д. Дисбаланс деяких мікроелементів та канцерогенез (тези). //ЖВН і ГХ.-2005.- №5.-С.65.
40. Влияние терапии сопровождения при комбинированном способе лечения рака гортани на длительность безрецидивного периода (доклад, тезисы). Матеріали XI съезда онкологов України. - 2006.- С.47.
41. Влияние Ацетилцистеина на длительность безрецидивного периода в больных раком гортани (тези). Матеріали XI съезда онкологов України.-Судак. - 2006.- С.46.
42. Возможности 4-срезового мультиспирального томографа в ЛОР-онкологии (доклад). Программа ежегодной осенней конференции Украинского научного медицинского общества оториноларингологов. ЛОР-онкология. “Хирургия головы и шеи” 1-3 октября в 2006 г., г. Ивано-Франковск.
43. Євчев Ф.Д., Гаєвський В.В. Роль аутофлуоресцентної ендоскопічної діагностики пухлинного ложа у хворих на рак і рецидив раку гортані (тези). //ЖВН і ГХ.- 2006.- №5. –С.22 - 23.
44. Євчев Ф.Д., Кресюн В.Й. Можливості оцінки ефективності лікування раку гортані за даними лазерної кореляційної спектроскопії сироватки крові.(тези). //ЖВН і ГХ.-2006.- №5. - С. 79-80.

АНОТАЦІЯ

Євчев Ф.Д. Удосконалення діагностики та лікування хворих з рецидивними пухлинами і регіонарними метастазами раку гортані - Рукопис.
Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за

спеціальністю 14.01.19 – отоларингологія.- Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України, Київ, 2007.

У дисертації вивчався стан антиоксидантної системи організму хворих, мікрооточення пухлинної поразки, гістохімічний вміст міді в тканинах пухлини, механізми лікарської нейтралізації агресивних окислювальних радикалів, а також роль факторів інтоксикацій у розвитку ускладнень і рецидивування раку гортані.

Обстежено 814 хворих на рак гортані і 300 з рецидивом раку гортані.

Вивчено вміст і активність ферментів сироватки крові: ЦП, аргінази і ОДК у хворих на рак гортані і його рецидив. ЛКС проведена в 180 хворих. Впроваджен діагностичний алгоритм найбільш ефективних методів діагностики пухлинного розповсюдження: променевого, ультразвукових та ендоскопічних досліджень.

Визначено, що у хворих Т3, Т4 і рецидивом раку гортані є значне зниження активності сироваткової аргінази і орнитиндекарбоксілази та підвищення вмісту церулоплазміну в слині і сироватці крові. Порушення активності цих показників корелює і підтверджується проведенням лазерної кореляційної спектроскопії сироватки крові цих хворих.

Оцінка терапевтичної дії церулоплазміну і ербісолу у комбінованого лікування хворих на рак гортані і його рецидив і призначення протекфлазиду і АЦЦ-лонгу у безрецидивному періоді проведена у 280 хворих. Зі стадією Т1-2 було 60 хворих, Т3-4-60, Т3-4N1-2M0 -60? з рецидивом раку гортані-100 хворих (основна група). Результати порівнювалися з даними стану гомеостазу, у яких використовувався лікувальний алгоритм без ТС (група порівняльна і контрольна). Встановлена нормалізація біохімічних показників в основній групі хворих з тенденцією збільшення безрецидивного періоду до 5- і більше років.

Ключові слова: рак і рецидив раку гортані, інтоксикаційний синдром, лазерна кореляційна спектроскопія, комплексна діагностика, комбіноване лікування і профілактика рецидивування, терапія супроводу.

АННОТАЦІЯ

Евчев Ф.Д. *Усовершенствование диагностики и лечения больных с рецидивными опухолями и регионарными метастазами рака гортани.- Рукопись.*

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.19 - отоларингология.- Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко АМН Украины, Киев, 2007.

Диссертация посвящена вопросам усовершенствования, разработки и внедрения способов диагностики, лечения и введения безрецидивного периода больных с рецидивными опухолями и регионарными метастазами рака гортани.

Обследовано 814 больных раком и 300 с рецидивом рака гортани. I-я (основная) группа составила 280 первичных больных и 100 с рецидивом рака

гортани, II-я группа сравнения – 260 и 100 с рецидивом, III-я (контрольная) - 274 и 100 больных с рецидивом. Больные основной группы получали в лечебный алгоритм терапию сопровождения и антиоксидантную терапию в безрецидивном периоде.

Изучена активность ферментов сыворотки крови: аргиназы, орнитиндекарбоксилазы и содержание церулоплазмينا. Проводилась лазерная корреляционная спектроскопия, которая подтверждала выраженность синдрома интоксикации и признаков выраженной дистрофии у больных с Т3, Т4 и рецидивом рака гортани.

Оценена роль антиоксидантов: церулоплазмينا, эрбисола, протекфлазида и АЦЦ-лонга в лечебных алгоритмах больных раком и рецидивом рака гортани с выраженным интоксикационным синдромом.

Установлено, что при рецидивных опухолях гортани, после комбинированного лечения (резекция гортани, лучевая терапия) операцией выбора была экстирпация гортани с ТС. При локализации рецидивной опухоли в задних отделах гортани I комбинированная ларингэктомия с ТС.

Ключевые слова: рак и рецидив рака гортани, интоксикационный синдром, лазерная корреляционная спектроскопия, комплексная диагностика, комбинированное лечение и профилактика рецидивирования, терапия сопровождения.

Summary

Yevchev F. D. The Improvement of the Diagnostics and Treatment for Patients with Recurrent Tumors and Regional Metastases of Malignant Tumor of the Larynx. – Manuscript.

Doctoral thesis of Medicine in Subject 14.01.19 – Otolaryngology.

A. I. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, 2007.

Doctoral thesis deals with the questions of improvement, elaboration and introduction of the methods of diagnostics, treatment and introduction of the non-relapse period for patients with recurrent tumors and regional metastasis of malignant tumor of the larynx.

In the Doctoral thesis such problems as the status of the antioxidant system of the organism of the patients; the microenvironment of the tumorous lesion; the content of the copper in the tissues of the tumor; the mechanisms of the medicinal neutralization of aggressive oxidizing radicals; the function of the intoxication agents in the development of the complications and the relapsing of malignant tumor of the larynx were investigated. In the present thesis the information about correction of the homeostasis disbalance for patients with malignant and relapsing tumor of the larynx was demonstrated.

814 patients with the malignant tumor and 300 with the relapse of the tumor of

the larynx were examined. The 1st (main) group contains 280 patients; 2nd group (of comparison) – 260; and the 3rd (control) group – 274 patients. The 2nd and 3rd groups were random-measured in comparison with the main group of patients as to homeostasis disbalance; as to the postoperational and radiation complications; as to the supervision during the non-relapsing period. The patients of the main group were received the maintenance therapy in the medical algorithm.

The activity of blood ferments such as: Arginase, Ornitin-decarboxilase, the content of Ceruloplasmin was investigated for 300 patients. There were 180 patients with the tumor of the larynx (T1-2N0M0 – 60 patients, T3N0M0 – 60, T4N1-2M0 – 60) and 180 patients with relapse of the tumor of the larynx.

The laser correlation spectroscopy was made for 180 patients. The radiation investigation: the X-CT and magnetic resonance tomography (MRT) of the larynx was made for 50 patients; the CT with CT-endoscopy of the larynx was made for 80 patients. Endoscopic investigation: larynx-fiberscopy was made for 300 patients; autofluorescent endoscopy of the larynx with photosensitizer (PS) (Fluoresceine, 5-amyno-levulin-acid, Ceruloplasmin) was made for 80 patients; ultrasonic-investigation of the neck and the larynx was made for 1100 patients.

The clinical course for the patients with T3, T4 and with the relapse of tumor is characterized by the toxic syndrome that is followed by permanent accumulation of aggressive oxidizing radicals and by development of conditions that favor complications and relapses.

It is investigated that the patients with T3, T4 and with the relapse of tumor have the considerable descent of the activity of the serum arginase and ornithine-decarboxylase because of growth of the content of Ceruloplasmin in the saliva and blood serum. The derangement of the activity of these characteristics correlates each other. It was proved by the data of laser-correlated spectroscopy of the blood serum of these patients.

The role of the antioxidants was elaborated and estimated: Ceruloplasmin, Erbisolum, Protephlasidum and Acetyl-cysteine in the medical algorithms for patients with the malignant tumor and with the relapse of the tumor of the larynx with marked toxic syndrome. The results were compared with the data of homeostasis of patients with the medical algorithm without the maintenance therapy (MT) (In a comparison group and in a control group).

Examination of the application activity of the group of polyfunctioning agents for patients with the toxic syndrome in the main group in 6 months, in 1—2 years, showed trustworthy approaching (descent, improvement) of these characteristics of patients to the characteristics of the healthy people.

It was established that the main group of patients has the normalization of the biochemical characteristics with trustworthy ascent of the non-relapse period till 5 or more years.

It was established, that in the relapsing tumor of the larynx, after combined treatment (resection of the larynx, radiotherapy) the operation of choice was the extirpation of the larynx with the maintenance therapy (MT). The combined laryngoectomy with the maintenance therapy (MT) was the operation of choice in the cause of localization of the relapsing tumor in posterior parts of the larynx.

The exclusion of the unnecessary reconstructive operations in the relapsing tumors of the larynx is the main advantage of the proposed concept of the non-relapsed treatment that corresponds to the principles of the clinical oncology.

Key words: malignant tumor of the larynx, relapse of malignant tumor of the larynx, toxic syndrome, laser correlation spectroscopy, combined diagnostics, combined treatment, relapse prophylaxis, the maintenance therapy (MT).

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЦЦ-лонг - Ацетилцистеїн

КЛ - Комбіноване лікування

ЛА - Лікувальний алгоритм

ЛКС - Лазерна кореляційна спектроскопія

ПТ - Променева терапія

МРТ - Магнітнорезонасна томографія

ОДК - Орнітиндекарбоксилаза

РГ - Резекція гортані

РЕГ - Розширена екстирпація гортані

РКТ - Ренгенкомп'ютерна томографія

ТС - Терапія супроводу

TNM - Пухлина, метастаз регіонарний, метастаз віддалений

ЦП - Церулоплазмін

Ч - Чутливість

УЗД - Ультразвукова діагностика

ФС - Фотосенсибілізатор

ХЛ - Хірургічне лікування

ХЛТ - Хіміопроменева терапія

ЕГ - Екстирпація гортані