

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»

На правах рукопису

**ЖУКОВА ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 616.22-006.04-085.28-085.849

**ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ  
МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ГОРТАНІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ  
ІНДУКЦІЙНОЇ ХІМІО- ТА МУЛЬТИФРАКЦІЙНОЇ  
ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.23 – променева діагностика та променева терапія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник  
Чорнобай Анатолій Валентинович  
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2016

**СПИСОК СКОРОЧЕНЬ**

Гр	– Грей
ДГТ	– дистанційна гамма-терапія
ЗП	– злоякісна пухлина
ІЕХТ	– індекс ефективності хіміопроменевої терапії
ОЗО	– органозберігаюча операція
ПРГ	– плоскоклітинний рак гортані
ПРГГ	– плоскоклітинний рак гортаноглотки
ПТ	– променева терапія
ПХТ	– поліхіміотерапія
РВД	– разова вогнищева доза
РГ	– рак гортані
РГГ	– рак гортаноглотки
РМД	– режим мультифракціювання дози
СВД	– сумарна вогнищева доза
ТГТ	– телегамматерапія
ХПТ	– хіміопроменева терапія

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	6	
<b>РОЗДІЛ 1. МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ГОРТАНІ ТА ГОРТАНОГЛОТКИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....</b>		12
1.1. Рак гортані та гортаноглотки – як медико-соціальна проблема.....	12	
1.1.1 Епідеміологія раку гортані та гортаноглотки.....	12	
1.1.2 Етіологічні чинники розвитку раку гортані та гортаноглотки.....	13	
1.2. Діагностика раку гортані та гортаноглотки.....	16	
1.2.1 Загальна характеристика методів діагностики.....	16	
1.2.2 Методи визначення експресії білків.....	19	
1.3. Лікування раку гортані та гортаноглотки.....	21	
1.3.1 Хіміотерапія.....	23	
1.3.2 Променева терапія.....	24	
1.3.3 Комбіноване і комплексне лікування.....	29	
1.4. Прогнозування перебігу та ефективності лікування плоскоклітинних раків гортані та гортаноглотки.....	32	
1.5. Якість життя пацієнтів з пухлинами гортані та гортаноглотки.....	37	
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ.....</b>		38
2.1. Клінічна характеристика пацієнтів, хворих на рак гортані та гортаноглотки.....	38	
2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування.....	45	

2.2.1 Клінічні та інструментальні методи.....	45
2.2.2 Методика лікування.....	46
2.2.3 Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження.....	52
2.2.4 Статистичні методи дослідження.....	53

### РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ГОРТАНІ ТА ГОРТАНОГЛОТКИ.....55

3.1 Результати лікування дистанційною гамма-терапією пацієнтів, хворих на плоскоклітинний рак гортані або плоскоклітинний рак гортаноглотки.....	55
3.2 Результати хіміопроменевого лікування пацієнтів, хворих на плоскоклітинний рак гортані або плоскоклітинний рак гортаноглотки .....	63

### РОЗДІЛ 4. Залежність результатів виживаності та перебігу онкопроцесу від біологічних властивостей пухлини у плоскоклітинних раках гортані та гортаноглотки.....75

4.1 Імуногістохімічна характеристика проліферативної активності та апоптозу в плоскоклітинних раках гортані та гортаноглотки: експресія онкобілка Ki-67, p53, Vcl-2.....	75
4.2. Залежність результатів виживаності та перебігу онкопроцесу в плоскоклітинних раках гортані та гортаноглотки у залежності від рівня експресії онкобілків Ki-67, p53, Vcl-2.....	60

### РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....103

ВИСНОВКИ.....	123
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	125

## ВСТУП

### Актуальність теми

Рак гортані (РГ) та рак гортаноглотки (РГГ) у загальній структурі онкопатології посідає шосте місце. Загальне п'ятирічне виживання у світі, за даними літератури, не перевищує 50 %. Загальне та безрецидивне виживання для пацієнтів із захворюваннями III – IV ст. становить відповідно 27 та 11 місяців. В Україні захворюваність на РГ та РГГ становить 5,6 на 100 тис. населення, смертність при РГ та РГГ складає 3,2 на 100 тис. населення. Полтавська область ці показники перевищує і загальний показник захворюваності складає 6,0 на 100 тис. населення, загальний показник смертності – 3,6 на 100 тис. населення [72].

Відповідно до даних літератури, тяжкість захворювання у цих хворих зумовлена, перш за все, поширеністю процесу до III – IV стадії і діагностується майже в 70 % випадків [43; 55; 87; 89]. З числа вперше захворівших по Україні мали III стадію 47,7 %, а IV – 11,7%. По Полтавській області III стадію мали 66,7 %, а IV – 6,0 %. До року, з моменту встановлення діагнозу, не дожило по Україні 27,1 %, а по Полтавській області – 23,5 %. Негативно впливає на ці показники і вкрай низьке виявлення на профоглядах, що по Україні складає 17,6 %, а по Полтавській області – 9,5 % [72].

Особливостями плоскоклітинного РГ (ПРГ) та плоскоклітинного РГГ (ПРГГ) є висока агресивність, швидке інфільтративне зростання, із залученням до процесу навколишніх органів і тканин, високий рівень регіонарного метастазування – 45 – 80 %. Протягом року, з моменту встановлення діагнозу помирає майже 34 % хворих, які не погодились на ларінгектомію. Основною причиною відмови хворих від хірургічного лікування є глибока інвалідизація, ізоляції від суспільства, обмеження спілкування з оточуючими [4; 11; 89]. Крім того, виконання хірургічного

втручання на першому етапі не дозволяє оцінити радіочутливість пухлини, тобто оцінити можливість вилікувати хворого консервативним методом і не проводити інвалідизуючу операцію [90; 12].

Низькі показники віддалених результатів при застосовуванні дистанційної гамма-терапії (ДГТ), як самостійного методу лікування, диктує необхідність пошуку шляхів і способів подолання радіорезистентності пухлини та захисту здорових тканин [76]. З цією метою рекомендуються різні варіанти, у тому числі поєднання променевої терапії (ПТ) з хіміотерапією (ХТ), хоча відзначаються і часті ускладнення – до 57 %. Дискутабельним залишається питання щодо послідовності проведення ПТ і ХТ, а також ефективності різних схем хіміотерапії [87;89]. Незважаючи на відзначені певні успіхи, результати досліджень суперечливі та свідчать про неоднозначність вирішення цього питання й необхідність більш глибокого його вивчення [68; 82; 92].

За даними різних джерел літератури, пацієнти з місцевопоширеним процесом (III – IV стадії) ПРГ та ПРГГ підлягають комбінованому та комплексному лікуванню із застосуванням індукційної ХТ, ПТ з або без хірургічного втручання [67; 143]. Проте, обґрунтованих єдиних методів та підходів щодо діагностики та лікування пацієнтів, хворих на ПРГ та ПРГГ до теперішнього часу не існує [16; 11].

Отже, дослідження, спрямовані на розробку нових і удосконалення існуючих методів терапії хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ, є актуальними, особливо, за умов відмови хворих від операції, а також у пацієнтів, які мають протипоказання до оперативного втручання.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація є фрагментом ініціативної академічної науково-дослідної роботи ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»: «Вроджені та набуті морфофункціональні порушення зубо-щелепної системи, органів і тканин голови та ший: їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування» (№ державної реєстрації 0111U006301), в якій здобувач була

співвиконавцем.

**Мета дослідження** - підвищити ефективність лікування хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ шляхом застосування симультантної радіохіміотерапії з використанням мультифракціювання дози.

Для досягнення мети були сформовані наступні завдання:

1. Визначити безпосередні результати традиційної ДГТ при ПРГ та ПРГГ.
2. Розробити методику ХПТ та визначити безпосередню ефективність для пацієнтів, хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ.
3. Вивчити рівень експресії імуногістохімічних маркерів проліферації та апоптозу (p53, Bcl-2, Ki-67) у пацієнтів, хворих на ПРГ та ПРГГ.
4. Вивчити безпосередні результати запропонованої хіміопроменевої терапії у режимі мультифракціювання дози в залежності від імуногістохімічних особливостей пухлини.
5. Простежити віддалені результати хіміопроменевої терапії (ХПТ) в режимі мультифракціювання дози у хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ.

*Об'єкт дослідження* - місцевопоширений ПРГ та ПРГГ.

*Предмет дослідження* - хіміопроменева терапія ПРГ та ПРГГ, експресія імуногістохімічних маркерів p53, Bcl-2, Ki-67.

*Методи дослідження:* загальноклінічні та лабораторні методи, методи променевої діагностики, ендоскопічні (фіброфаринголарингоскопія), морфологічні (цитологічний, патогістологічний), імуногістохімічні та статистичні методи.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

У роботі знайдено нове вирішення актуального питання радіології – підвищення ефективності лікування хворих на місцевопоширений ПРГ та ПРГГ шляхом застосування симультантної радіохіміотерапії з використанням мультифракціювання дози.



Доповнено наукові дані щодо частоти та ступенів токсичних проявів радіохіміотерапії при використанні ДГТ у режимі класичного фракціювання та мультифракціювання дози.

Дістало подальшого розвитку питання щодо ефективності лікування в залежності від методики ДГТ та застосування ПХТ: використання симультантної ПХТ значно підвищує антибластомний ефект та виживаність хворих.

Уточнені та конкретизовані наукові дані стосовно експресії онкобілків *tp53*, *Bcl-2*, *Ki-67* при ПРГ та ПРГГ II-III ст. в залежності від ступеня диференціювання пухлини. Виявлено, що при низькодиференційованих пухлинах рівень *tp53*, *Ki-67* є найвищим, а рівень експресії *Bcl-2* не залежить від диференціювання.

Вперше встановлено ефективність різних методів лікування ПРГ і ПРГГ в залежності від рівня експресії *Ki-67*, *tp53* і *Bcl-2* та обґрунтовано використання цих маркерів в якості критеріїв вибору методу терапії.

Доведено, що найбільш ефективним методом при високих показниках *tp53* і *Ki-67* є симультантна радіохіміотерапія.

### **Практичне значення одержаних результатів роботи**

Розроблено спосіб лікування місцевопоширеного ПРГ та ПРГГ, який впроваджено у клінічну практику і дозволяє підвищити ефективність лікування цієї категорії хворих (Пат. на к. м. № 95553 від 25.12.2014 р.).

Розроблені практичні рекомендації щодо вибору ефективного методу лікування хворих на ПРГ та ПРГГ на основі експресії онкобілків *Ki-67*, *tp53*, *Bcl-2*.

Результати дослідження впроваджені у навчальну роботу кафедри онкології та радіології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава), у практичну діяльність відділень пухлин голови та шиї, радіологічного, хіміотерапевтичного та променевої діагностики Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру

та Кременчуцького обласного онкологічного диспансеру (одержані відповідні акти впровадження).

### **Особистий внесок здобувача**

Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел літератури, обґрунтовано актуальність теми дослідження, визначено мету та завдання дослідження. Самостійно проводився набір клінічного матеріалу, аналіз та його вивчення, обробка й аналіз результатів досліджень, обґрунтування висновків та практичних рекомендацій. Автор безпосередньо брала участь в заборі біопсійного матеріалу та виконувала лікувальні маніпуляції, призначала, за потребою, додаткові методи обстеження, робила остаточний аналіз результатів. Здобувач самостійно проводила статистичну обробку одержаних даних, написання публікацій за темою дослідження і всі розділи дисертації.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2006» (Полтава, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2007» (Полтава, 2007); XI з'їзді онкологів України (Судак, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції онкологів «Стандарти діагностики, лікування та реабілітації в онкології» (Полтава, 2008); IV з'їзді сімейних лікарів України (Полтава, 2015).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях, у т.ч. 4 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних, 1 патент України на корисну модель, 5 – у вигляді тез доповідей.

### **Обсяг і структура дисертації**

Дисертацію викладено на 148 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень результатів дослідження, висновків, практичних

рекомендацій. Список літератури містить 189 джерел літератури (93 – кирилицею та 96 – латиницею). Роботу ілюстровано 22 таблицями та 25 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ГОРТАНІ ТА ГОРТАНОГЛОТКИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Рак гортані та гортаноглотки – як медико-соціальна проблема

##### 1.1.1 Епідеміологія раку гортані та раку гортаноглотки

Натепер рак гортані та гортаноглотки становить серйозну і наростаючу проблему в багатьох країнах світу. В загальній структурі онкопатології ця нозологічна одиниця посідає шосте місце [186].

Захворюваність та смертність протягом останніх років поступово зростають.

Щорічна очікувана кількість випадків становить 130300 для раку цієї локалізації. Територіально захворюваність значно вища у Південній та Південно-Східній Азії, західна частина Франції, Східна Європа, Тихоокеанський та Карибський регіони.

У країнах з високим ризиком (Бангладеш, Індія і т.д.) виникнення рак гортані та гортаноглотки становить чверть нових випадків раку і є найпоширенішим захворюванням серед чоловіків [186].

У Євросоюзі рак гортані та гортаноглотки займає сьоме місце. Найвища захворюваність відмічена у Франції та Угорщині, найнижча на Кіпрі та у Греції. У Західній Європі захворюваність вища чим в Північній та Південній, але в Східній Європі значно вища смертність [186].

Стандартизований (на європейську популяцію) показник захворюваності становить для чоловіків 32,2 на 100000 та для жінок 4,7 на 100000. У Великобританії рак гортані та гортаноглотки не поширений та становить 1,6 % від нових випадків різних локалізацій, але цей рак «молодшає» і 6 % зареєстрованих осіб до 45 років. Найнижчий показник

тримають Греція, Фінляндія та Швеція. США реєструє щорічно 34360 нових випадків раку гортані та гортаноглотки [186].

Стандартизований за віком показник захворюваності становить 15,6 на 100000 населення для чоловіків та 6,1 на 100000 населення для жінок. Кариби та Південна Америка на п'ятому місці серед чоловіків та шостому серед жінок [186].

Дані Африканського континенту свідчать, що рак гортаноглотки та гортані не є гострою проблемою, а от Судан показує дуже високі показники [186].

Індія, загалом, виступає як країна з високим рівнем захворюваності на рак гортані та гортаноглотки (100000 нових випадків щорічно), але у деяких джерелах повідомляється, що Шрі-Ланка, Пакістан мають значно вищий рівень цієї патології [186].

В Південній Азії рак гортані та гортаноглотки є найпоширенішою патологією серед чоловіків – 15,5% від всіх злоякісних новоутворень [186, 136].

Рак гортані та гортаноглотки практично не поширений в Японії. На 2001 рік скринінг, щодо світової популяції склав 5,3 на 100000 [136, 186].

Покращення скринінгу та ранньої діагностики за роки наукових зусиль та фінансових витрат до значного покращення не привели 5-річну виживаність не підвищась. Паління, вдихання, втирання жування табачних сумішей та інших табачних консистенцій привело до значного омолодження раку цієї локалізації [94].

### **1.1.2 Етіологічні чинники розвитку раку гортані та гортаноглотки**

#### *Паління*

Основним фактором ризику виникнення раку голови та шиї залишається паління. Деякі автори віддають перевагу на 90 % ризику

розвитку раку цієї патології серед чоловіків іменно палінню, а серед жінок 59 % [105].

Після припинення паління ризик захворіти знижується до рівня тих людей, які ніколи не палили тільки через 15 років. Не мають підвищеного ризику захворіти на рак гортаноглотки люди, які кинули палити більше як 10 років. В тютюні міститься більше 30 відомих канцерогенів, більшість з яких це поліциклічні, ароматичні вуглеводні та нітрозаміни.

Дозозалежність, яка пов'язана з вмістом та кількістю смол у тютюні більше виражена для жінок ніж для чоловіків. Особливості виживання тютюну впливає на локалізацію розвитку раку голови та шиї.

Вважається, що паління люльки та сигар менше наражає на рак гортаноглотки, але призводить до раку ротової порожнини. Паління цигарок з фільтром є протектором порівняно із вживанням цигарок без фільтру. При змішаному вживанні різних видів паління рак ротоглотки та гортаноглотки становить 2,6 для курців сигар та 3,2 для курців люльки [105].

#### *Алкоголь*

Серед пухлин голови та шиї найбільше пов'язані з алкоголем пухлини гортано- та ротоглотки. Дослідження, проведені в Німеччині, показали присутність дозозалежного ефекту [105].

Так, ризик раку гортаноглотки зростає до 1,0 для людей, які вживають < 25 г/день (2 умовні порції), а для тих хто вживає >100г/день (7 умовних порцій) ризик становить 125.

Інтенсивне споживання алкоголю (>100г/день) складає меншу загрозу ризику для раку ротоглотки (відносний ризик = 11) і більш чуттєву для гортані (відносний ризик = 15) [105].

Існують відмінності серед складових алкогольних напоїв, які впливають на розвиток раку. Так, пиво має в своєму складі канцероген нітрозодиметиламин, дистильоване вино – танін. Міцні темні напої (віскі, ром, коньяк) мають більший склад органічних сполук ніж світлі (горілка,

світлий ром, та інші). Сюди відносять вищі спирти, ефіри та ацетатальдегіди.

Механізм дії алкоголю, як канцерогена, що підвищує ризик розвитку раку голови та шиї наразі не визначено, але в якості припущення можна сказати, що він діє як розчинник і збільшує проникну здатність клітини для інших канцерогенів та неалкогольних складових, які також можуть мати канцерогенну активність.

Момент синергізму алкоголю та тютюну в плані розвитку раку голови та шиї доказаний багатьма дослідженнями. Їх взаємодія відбувається по моделі примноження ризиків і дія обох цих чинників перевищує у 7 – 8 разів дію кожного взятого окремо [105].

*Вірус папіломи людини (ВПЛ)* давно відомий як важливий чинник у розвитку раку голови та шиї. Процент плоскоклітинних раків голови та шиї, спричинених ВПЛ, широко коливається. Значна кількість пухлин у цій популяції є тютюн-асоційовані. Алкоголь, тютюн, неналежна гігієна порожнини рота, генетичні порушення залишаються важливим фактором ризику виникнення пухлин голови та шиї в цілому, однак, ВПЛ є однією з головних причин утворення плоскоклітинних карцином голови та шиї [123].

Так в Європі зареєстровано 90 % пухлин асоційованих з ВПЛ, США надає цифру від 40 % до 80 %, Швеція менше 20 % серед курців [123, 128].

Також ВПЛ-асоційований орофарингеальний рак серед осіб молодого віку пов'язаний із змінами норм сексуальної поведінки, вживання алкоголю та тютюнопаління [128].

#### **Інші етіологічні чинники:**

- Мате – напій, що готується з трави *Pelex paraguariensis* and, вживається горячим, широко використовується в Південній Америці. Відмічений виражений зв'язок між вживанням мате та розвитком раку гортані у пацієнтів, що багато палять та вживають алкоголь. Мате сам по собі канцерогеном не вважається, але як і алкоголь є розчинником і промотором канцерогенів [105].

- Гігієна порожнини рота асоціюється з раком порожнини рота, рото- та гортаноглотки. Хронічне запалення ясен, інфекції порожнини рота, горла, фарингіти, ларингіти і т.д., асоціюються з ризиком розвитку раку рото- та гортаноглотки (відношення шансів 3,8) [105].
- Професійні фактори, які спричиняють ризик розвитку плоскоклітинного раку рото- та гортаноглотки мають працівники деревообробних підприємств, машиністи, працівники вугільної, цементної, хімічної (лако-фарбні підприємства, виготовлення кислот та луг), нафтоперегінної промисловості [105].
- Особливості харчування також у важливій мірі впливають на розвиток пухлин голови та шиї. Так, високе споживання овочів, фруктів багатих на бета-каротин знижує ризик захворювання. Низький рівень бета-каротину пов'язаний з ризиком розвитку раку через кілька десятиліть. Вживання червоного м'яса, засоленого, копченого, засмаженого асоційоване з ризиком розвитку пухлин голови та шиї.

## **1.2. Діагностика раку гортані та гортаноглотки**

### **1.2.1 Загальна характеристика методів діагностики**

Діагностика обстеження хворих на карциноми гортані та гортаноглотки складається зі збору анамнезу, фізикального обстеження, патогістологічного дослідження пухлинної тканини та променевого методів дослідження.

Клінічні симптоми захворювання проявляються у вигляді тривалих та специфічних моментів, таких як тривалі фарингіти, ларингіти, виразки, об'ємні утворення гортані та гортаноглотки або на шиї, болі, дискомфорт при ковтанні та при прийнятті їжі, кровотечі.



Соціальне положення хворого також достатньо впливає на захворюваність пацієнта та його здатність перенести та завершити подальше тривале лікування, реабілітаційну програму [67].

Поглиблене вивчення анамнезу життя дозволяє виважено підійти до оцінки хірургічного та терапевтичного ризику.

Якомога повне обстеження дозволяє точно оцінити локалізацію та поширеність первинної пухлини, виявлення метастазів та виключення інших новоутворень.

Локалізація плоскоклітинних раків загалом у слизовій оболонці, рідше – субмукозно із залученням або без такого.

Плоскоклітинна карцинома може бути поверхневою з екзофітним ростом папілярною або виразковою і ендоефітною – виразково-інфільтративною або інфільтративною. Часто пухлини мають змішану форму росту [52, 67].

Ретельна пальпація шиї допомагає виявити метастатичне ураження лімфовузлів, зміни в щитоподібній залозі та шийних судинах. Розмір лімфовузлів має бути вимірний, охарактеризований за місцем знаходження, рухомістю, консистенцією, ураженням шкіри та розповсюдженням на близько-розташовані життєво-важливі структури [3, 13, 67].

Складність лікування раку гортаноглотки, перш за все, обумовлена пізньою діагностикою, яка, в свою чергу, пов'язана як з тривалим прихованим перебігом захворювання, поширеним і раннім метастазуванням, так і різноманітним клінічним проявом даної злоякісної пухлини.

Загальний відсоток регіонарного метастазування первинних пухлин гортані та гортаноглотки виявився рівним 45,2 %, причому у половини хворих метастази були множинними, а у 16,9 % - двосторонні. Часто метастази спостерігаються при мало- і високо диференційованих раках [87, 133].

Фахівці, що займалися проблемами діагностики та лікування раку гортані та гортаноглотки, відзначили залежність частоти регіонарних метастазів від локалізації ураження [43, 87].

При дослідженні особливостей метастазування у хворих первинним раком гортані та гортаноглотки, високий відсоток регіонарного метастазування виявлений у хворих з локалізацією пухлинного процесу в ділянці медіальної стінки грушоподібного синуса (56,9 %). Найрідше метастази спостерігалися при ураженні передньої стінки - 31,8 % [87, 133].

Обстеження пацієнтів повинно включати також діагностику серцево-судинної та дихальної систем, тому що патологічні прояви іменно цих систем виявляється у хворих даної групи [43, 87].

Для вивчення глибини та розповсюдженості патології цієї локалізації потребує застосування методів променевої діагностики: рентгенодіагностичних методів, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії, що дозволяє визначити поширення пухлинного процесу та проведення прицільної біопсії.

Комп'ютерна томографія (КТ) сучасна, розповсюджена та доступна технологія, що дозволяє оцінити поширеність процесу. Має високу чіткість відображення м'яких тканини та судин, відмежовує від кісткових та м'якотканинних структур [52, 67].

Однак Sulfaro A. з співавт. зазначили, що при комп'ютерній томографії не завжди вдається визначити пухлинну інфільтрацію гортані та гортаноглотки і точність діагностики при цьому становить близько 80 %. Melchor (2006), Roncallo F. і співавт. вважають, що ендоскопічний метод діагностики, сумісно з клінічними даними, повинні бути вирішальними у встановленні діагнозу раку гортаноглотки і рекомендують комп'ютерну та магнітно-резонансну томографії використовувати лише в комплексі з даними методами.

Провідна роль відводиться фібрларингоскопії (ФЛС) як методу уточнення злоякісного процесу, також динамічного спостереження хворих

після органозберігаючих операцій та при проведенні радикальних курсів променевої терапії, коли на фоні змінених тканин гортані важко оглянути на оцінити стан всіх її відділів [169, 170].

Морфологічне дослідження матеріалу, яке отримане при ФЛС з «підозрілої» ділянки гортані та гортаноглотки дозволяє діагностувати рецидив в ранні строки та виконати радикальне лікування, яке відіб'ється на строках виживаності. Також неможна недооцінити роль ендоскопічних методів для об'єктивізації та контролю етапів регресу та заживлення (50; 67, 170).

### **1.2.2 Методи визначення експресії білків**

Розвиток молекулярної біології й генетики сприяє розширенню знань та уявлень про механізми регуляції клітинного циклу, порушення яких лежить в основі надлишкового розмноження пухлинних клітин. Генетичні ушкодження лежать в основі канцерогенезу багатьох пухлин, у тому числі плоскоклітинних раків [6, 15].

Протоонкогени являють собою гени, продукти яких є компонентами сигнальних шляхів, відповідальних за запуск клітинного циклу. У нормі вони активуються у відповідь на дію ростових факторів, стимулюючи клітинний поділ [6, 15].

Зміни структури (мутації) протоонкогенів, які приводять до виходу від впливу регуляторних факторів і підвищенню експресії, перетворюють їх в онкогени [28].

У нормі ген p53 є "захисником" генома, активним "реаніматором" ДНК, індуктором апоптозу. При сублетальних ушкодженнях ДНК, які виникають під впливом іонізуючого випромінювання, хімічних речовин і вірусів, він активує білок p21 - інгібітор циклінзалежних кіназ. Підвищення експресії викликає зупинку клітинного циклу в пізній фазі G1. Одночасно запускаються процеси відновлення ДНК. У випадку успішної репарації

ДНК з клітини знімається блок і вона може надалі ділитися й функціонувати у звичайному режимі. У разі неможливості відновлення ДНК, ген p53 через активацію каскаду каспаз запускає знищення ушкодженої клітини, тобто апоптоз [28,41].

Активація p53 супроводжується одночасною зміною експресії генів контролюючих апоптоз (Bax, Bcl-2, циклін E та ін.). Ген p53 найбільш досліджуваний маркер при ПРГ та ПРГГ, але численні дані про його роль досить суперечливі.

Мутація і надекспресія p53 зустрічається в раках голови та шиї за різними даними у 43 – 76 % випадків, частіше чим у пухлинах інших локалізацій, що вказує на домінуючу роль ушкодження цього гена в канцерогенезі [17, 28, 30].

У більшості пацієнтів відзначено зв'язок цих мутацій із тривалим вживанням алкоголю й курінням, причому, останнє має набагато більше значення [16].

Ступінь експресії p53 корелює зі ступенем дисплазії, з найбільш високими значеннями в інвазивних раках [28, 41].

За даними багатьох авторів експресія p53 є одним з найбільш важливих прогностичних факторів у плоскоклітинних раках голови та шиї і свідчить про несприятливий перебіг хвороби, низьку виживаність у зв'язку з більш раннім виникненням рецидивів первинної пухлини або розвитком повторно-первинних пухлин, неефективність терапії після повного курсу лікування у цих пацієнтів [28, 41].

У ряді досліджень прогностична значущість p53-експресії не була підтверджена, хоча при аналізі численних даних відзначено, що чим більше вибірка хворих у дослідженні, тим частіше підтверджується прогностична важливість досліджуваного маркера [17, 28, 30, 41].

Bcl-2-онкопротеїн локалізується на зовнішній мембрані мітохондрій і належить до великого сімейства, що нараховує 16 видів. Bcl-2 виявлений у багатьох типах нормальних клітин, особливо висока його експресія в

триваложивучих клітинах (нейронах, стовбурних та хрящових клітинах).

Автори, досліджуючи експресію Vcl-2 при передпухлинних процесах і поверхневому раку гортані, відзначають кореляцію експресії останнього зі ступенем дисплазії епітелію, з максимальним рівнем Vcl-2 у клітинах інвазивного раку, що дало підстави стверджувати про участь ушкодження цього гена в канцерогенезі [33, 37].

При вивченні прогностичного значення експресії онкогену Vcl-2 рядом авторів проаналізовані різні клінічні фактори (вік, стать, паління, зловживання алкоголем), а також ряд біологічних і гістопатологічних параметрів (стадія пухлинного процесу, ступінь диференціювання, наявність метастазів) [33, 37].

За даними дослідників рівень експресії Vcl-2 корелював із ступенем гістологічного диференціювання пухлини, місцевим поширенням і наявністю регіональних метастазів. З іншого боку, не виявлено зв'язку з іншими досліджуваними параметрами [28, 41, 86].

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить, що дотепер не існує однозначних підходів до оцінки експресії маркерів біологічних властивостей тканин, їх ролі при діагностиці та прогнозі перебігу ПРГ та ПРГГ.

Суперечливі дані при оцінці показників більшості маркерів підтверджують необхідність подальшого вивчення для остаточного з'ясування існування клініко-імунологічних і морфо-імунологічних кореляцій у тканинах хворих на рак гортані з метою можливого використання їх для діагностики, оцінки перебігу і прогнозування пухлинного процесу [28, 41].

### **1.3 Лікування раку гортані та гортаноглотки**

Лікування пацієнтів, що хворі на рак гортані та гортаноглотки, залишається нагальною проблемою в сучасній онкології, оскільки

покращення ранньої діагностики не спостерігається, а це, наразі, є єдиним фактором, який може вплинути на тривалість життя хворих і підходи до лікування плоскоклітинного раку гортані та гортаноглотки [78, 185].

Протягом двадцятого сторіччя лікування ПРГ та ПРГГ зазнало відомих змін.

З одного боку, хірургічний метод дозволив провести майже всі види операцій на цих органах, але його можливості обмежені поширеністю хвороби і згодою хворих. З іншого боку, значно розширилися можливості променевої терапії і вона стала безперечною альтернативою хірургічного втручання. Але обидва ці способи співставимі тоді, коли мова йде про ранні стадії раку [67, 78, 185].

Однак, супутня патологія, яка часто виявляється у цих пацієнтів, перешкоджає агресивному лікуванню таких пацієнтів. Також і сам раковий процес та його лікування негативно впливають на фізіологічні функції організму [185].

Близько 60% випадків раків гортані та гортаноглотки представлені місцево-поширеними процесами. Хворі, при цьому, потребують комбінованого та комплексного лікування. Буручи до уваги, складність протікання раку гортані та гортаноглотки, а також наявність багатьох комбінацій методів терапії, то важливо використати мультиметодологічний підхід до лікування [11, 24, 35, 42].

Щодо поширених форм ПРГ та ПРГГ дебати досі тривають. В 80-х роках на першому місці був оперативний метод і він при цьому являється більш ефективним методом лікування, однак хворі стають інвалідами на все життя [67, 78].

Проведення променевої терапії (ПТ) також не є панацеєю і не рятує більшість хворих від операції та продовження хвороби [67, 78, 185].

Так, у пацієнтів з резектабельними пухлинами, що отримали комбіноване лікування (хірургічне втручання і подальша променева

терапія) в 60 % розвинулось регіонарне продовження хвороби, а у 20 % виявлено віддалені метастази [185].

При первинній променевої терапії виживаність пацієнтів складала 5 років у 10 %, а більшість хворих помирали протягом 18 місяців від рецидивів або персистенції захворювання [78, 185].

Через незадовільні результати, особливо, у хворих з нерезектабельними пухлинами в 70-х роках стали впроваджувати хіміотерапію, як пункт комплексного лікування. Надалі хіміотерапію стали використовувати і у пацієнтів на більш ранніх стадіях з метою органзберігаючого лікування та підвищення рівня відповідей на лікування [95].

### **1.3.1 Хіміотерапія**

Лікування пацієнтів з місцево-поширеними пухлинами змінювалося від монотерапії хіміопрепаратами до радикальних курсів лікуванням (наприклад: цисплатини з блеоміцином, призначався як один цикл перед локальним лікуванням).

Пізніше два або три цикли цисплатина з блеоміцином почали застосовувати у комбінованому лікуванні. Надалі метотрексат з вінкалоїдами (вінкрістіном або вінбластином) стали додавати в комбінації цисплатина з блеоміцином.

З 80-х років найпотужнішою комбінацією стала пара з цисплатину та 5-фторурацила (96-120 годин безперервної інфузії) для пацієнтів з плоскоклітинними раками голови та шиї.

Можливість доповнити ці препарати іншими агентами, давали можливість знизити дозу цисплатину, 5-фторурацила, але приводили до більшої частки побічних реакцій без видимого ефекту. Приблизно в ті ж роки стали застосовувати одночасно хіміотерапію та променеви терапію,

загалом у пацієнтів з неоперабельними або нерезектабельними пухлинами [95].

Концепція «хіміопроменева терапія» розпочала свій розвиток, як найперспективніший метод лікування пацієнтів з місцевопоширеними раками голови та шиї [178].

На базі досліджень *in vitro* та *in vivo* у 80-90-х роках застосувували мітоміцин С, цисплатин та 5-фторурацил. Багато з цих препаратів викликали мукозити, стоматити, збільшували процент місцевих проявів дії променевої терапії, що давало низьку переносимість, відмови від лікування, не підвищувало загальну виживаність.

Пройшовши певний шлях цисплатин посів першу ланку, т.я. був достатньо активним у лікуванні плоскоклітинних раків, не викликав мукозитів, не підвищував місцеві прояви при променевій терапії. Дослідження показали, що ефективність не підвищується при застосуванні кількох хіміопрепаратів при проведенні хіміопроменевої терапії [59, 67, 135, 178].

Останні роки клінічні дослідження дали явний прогрес у ефективності лікування та покращення контролю, зниження рецидивів, покращення безрецидивного часу та загальної виживаності, покращення якості життя. [61, 95].

Керуючись Клінічним практичним керівництвом EHNS-ESMO-ESTRO при лікуванні плоскоклітинних раків голови та шиї стандартними підходами до лікування місцевопоширеного пухлинного процесу це оперативне втручання з реконструкцією та подальша променева терапія.

Для пацієнтів з високим ризиком (розповсюдження метастазів у лімфатичні вузли або резекція з резидуальною пухлиною R1) показана післяопераційна хіміопроменева терапія з препаратами платини.

Та, якщо у хворого з резектабельною пухлиною передбачається незадовільний функціональний ефект (каліцтво) або пацієнт має несприятливий прогноз в плані невиправданої травматизації, то перевага



надається одночасній хіміопроменевої терапії. До того ж одночасна хіміопроменева терапія є стандартним курсом лікуванням для хворих з неоперабельними пухлинами [22].

Сучасними розробками індукційної хіміотерапії є впровадженням з комбінацією таксанів та препаратів платини, які більш ефективні, ніж платина з фторурацилом. Високі загальні рівні об'єктивних відповідей на лікування (до 93 %) та високий рівень повної відповіді (40 – 63 %) виявлені із застосуванням комбінацій доцетаксела, паклітаксела з цисплатином і 5-фторурацилом (схеми, відповідно, ТРБ і РРБ) в режимах індукційної терапії [44, 178].

Та, все одно, схеми з таксанами, препаратами платини і 5-фторурацилу не беруться за стандарти лікування у країнах Євросоюзу, навіть зважаючи на високу ефективність, оскільки загальна токсичність при цьому суттєво погіршує кінцевий результат лікування [173].

Низкою досліджень і мета-аналізів продемонстровано, що одночасна хіміопроменева терапія покращує локорегіонарний контроль, збільшує загальну виживаність хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови та шиї, а особливо гортаноглотки [147].

Механізми взаємодії хіміопрепаратів з променевою терапією:

1. пригнічення репарації потенційно летальних ушкоджень пухлинних клітин;
2. підвищення накопичення сублетальних ушкоджень пухлинних клітин та пригнічення їх відновлення;
3. індукцію реоксигенації пухлини;
4. селективну цитотоксичність по відношенню до гіпоксичних клітин або їх радіосенсибілізація;
5. індукцію апоптозу;
6. зміну нахилу кривої залежності доза - відповідь.

Натепер, препарати цисплатину вважаються кращими радіосенсибілізаторами, серед доступних, бо мають всі механізми взаємодії

хіміопрепаратів і променевої терапії і не приводять до підвищення токсичних проявів при лікуванні.

Рівень клінічних повних відповідей при одночасній хіміопроменевій терапії (цисплатин з традиційною променевою терапією – одна фракція на день) для хворих на місцевопоширений рак голови та шиї мають від 65 % до 70 % [61, 95].

Комбінаторність з додатковими хімотерапевтичними агентами не підвищує відсоток повних відповідей але веде до підвищення кількості побічних явищ [61, 95].

### **1.3.2 Променева терапія**

Сучасна променева терапія злоякісних пухлин є високоефективним науково-обґрунтованим методом протипухлинного впливу, інтегруючим досягнення експериментальної та клінічної онкології, радіобіології, фізики, радіотерапевтичної техніки останнього покоління [1, 3, 35].

Променева терапія залишається одним з найбільш поширених методів лікування пухлин голови та шиї, в тому числі і раку гортані та гортаноглотки [3, 35].

Однак слід зазначити, що застосування променевої терапії при ПРГ та ПРГГ виявляється неефективним у 15 % пацієнтів через радіорезистентність пухлинної тканини. Це пов'язують із порушенням механізмів контролю за ушкодженням ДНК і активації апоптозу [36, 41].

Принцип дії променевої терапії заснований на ушкодженні ДНК, що викликає індукцію апоптозу та, як наслідок, загибель клітини [36, 41].

При проведенні променевої терапії за традиційною схемою, як самостійного методу лікування місцеворозповсюдженого раку гортаноглотки, результати невтішні: місцева безпосередня регресія відмічається в межах 30 %, а 5-річна виживаність до 4 до 16,1 %. При наявності регіонарних метастазів ці показники на порядок погіршуються [3,

81].

Навіть вдосконалення технічних засобів не привело до значного поліпшення результатів. Тому продовжується пошук методів підвищення ефективності променевого лікування [24, 36].

При проведенні променевої терапії доводиться вирішувати дві важливі проблеми:

- 1) Захист здорових тканин.
- 2) Подолання радіорезистентності пухлини.

*Пошук вирішення завдань ведеться в декількох напрямках:*

- Створення загальних і локальних гіпо- та гіпероксичних станів;
- Використання електронакцепторних сполук і гіпербаричної оксигенації;
- Застосування хіміопрепаратів (сенсibilізаторів) для вибіркового посилення ураження пухлинних клітин;
- Використання радіопротекторів для захисту тканин;
- Застосування гіпертермії і гіперглікемії з метою сенсibilізації пухлини;
- Оптимізація фракціонування дози з урахуванням реоксигенації пухлини і інтенсивності їх репопуляції [25].

Поряд з пошуками нових лікарських препаратів та їх оптимальним поєднанням, вдосконаленням техніки оперативних втручань, досліджуються шляхи підвищення ефективності променевої терапії. Зокрема, розробляються можливості використання для цієї мети різних модифікаторів, в число яких входить локальна електромагнітна гіпертермія [25].

Курс опромінення пухлин гортані та гортаноглотки може бути безперервним (6,5 – 7 тижнів) або розщепленим (два скорочених курси зі звичайним фракціонуванням з перервою 1 – 2 тижні).

Загалом застосовується дистанційне гамма-опромінення [35, 52, 67]. Режим фракціонування, при якому щоденно до пухлини підводиться одна

доза (фракція) 1,8 – 2,0 Гр на день 5 разів на тиждень до загальної дози 65 – 70 Гр за 6,5 – 7 тижнів називають конвенційним (традиційним, класичним, звичайним, стандартним) [36, 67, 133].

При проведенні самостійної традиційної променевої терапії за лікувальною (радикальною) програмою, де сумарна вогнищева доза (СВД) залежить від розміру первинної пухлини та для пухлин категорії T2-3 становить більше 70 Гр.

При ураженості регіонарних лімфатичних вузлів також на обидва боки шії підводиться сумарна доза 50 Гр (разова доза 2 Гр x 1 раз на день 5 разів на тиждень) [36, 67, 133].

У частини пацієнтів це в подальшому дозволяє хірургічно видалити уражені лімфатичні вузли, які до лікування вважалися нерезектабельними [36].

В післяопераційному режимі променева терапія проводиться через 4 – 6 тижнів після резекції первинної пухлини з лімфодисекцією у СВД 65 – 75 Гр, оскільки вона проводиться в умовах змінених тканин (пухлинні клітини перебувають в умовах гіпоксії і відносно більш резистентні до променевого впливу) [36].

Режими фракціонування змінювались з метою покращення результатів променевої терапії без значного зниження профілю пізньої токсичності.

Прискорене фракціонування – зменшення загального часу лікування з метою запобігання репопуляції пухлинних клітин між сеансами опромінення і для покращення місцевого контролю [67, 133].

Мета такого способу підведення дози в тому, щоб подолати проліферацію пухлинних клітин під час променевої терапії і в результаті покращувати результат лікування. Нормальні тканини мають повільну проліферацією і менше чутливі до зміни загального часу лікування ніж пухлинні тканини. Скорочують загальний час застосуванням збільшення кількості фракцій протягом тижня. Доза однієї фракції або така сама, або

незначно нижча чим при традиційному фракціонуванні, а сумарна доза опромінення зберігається як і в традиційному фракціонуванні [133].

Гіперфракціонування (мультифракціонування) – це збільшення кількості фракцій, сумарної вогнищевої дози із застосуванням дрібніших фракцій більше однієї фракції в день, але зі збереження загального періоду лікування, як при традиційному лікуванні.

Типовим способом є підведення двох зменшених за дозою фракцій (1,1 - 1,2 Гр) протягом одного дня, і це дозволяє підвищити СВД на 15 % без ризику пізньої токсичності [133].

Метою такого способу підведення дози є покращення місцевого контролю через збільшення СВД, тоді, як дрібні фракції зберігатимуть кількість важких побічних ефектів на низькому рівні. Ще вважається, що дрібні фракції дозволяють знищити більше гіпоксичних пухлинних клітин ніж традиційне підведення дози [133].

### **1.3.3 Комбіноване та комплексне лікування**

Хірургічне лікування і на теперішній час продовжує домінувати над іншими способами лікування місцевопоширених пухлин гортані та гортаноглотки, незважаючи на органозберігаючу стратегію [133].

Хірургічний метод пройшов шлях від невеликих оперативних втручань до комбінованих. Тактика та об'єм залежить від локалізації пухлини, врахування інвазії [62].

В даний час найбільш поширеним методом лікування раку гортані та гортаноглотки є комбінований. Комбінований і комплексний методи лікування застосовуються в наступних основних сполученнях:

1. Радикальна операція + післяопераційна променева терапія (40-50 Гр).
2. Передопераційна променева терапія (40 – 50 Гр) + радикальна операція.
3. Курс хіміотерапії + радикальна променева терапія (65 – 70 Гр) +

ад'ювантна хіміотерапія.

4. Курс хіміотерапії + радикальна операція + післяопераційне променеве лікування (40 – 50 Гр).
5. Курс хіміотерапії + передопераційна променева терапія (40 – 50 Гр) + радикальна операція.

Як зазначалося вище, до кінця 80-х років найбільш часто хворих раком гортаноглотки лікували комбінованим методом з передопераційною променевою терапією.

Теоретичне обґрунтування переваг передопераційної променевої терапії полягає в тому, що периферичні активно зростаючі клітини пухлини добре оксигенуються і тому є радіочутливими.

При проведенні операції на першому етапі саме периферичні клітини стають джерелом рецидивів [25, 148].

Передопераційна променева терапія не тільки зменшує розповсюдження пухлинного процесу, а й знімає супутнє запалення оточуючих нормальних тканин і симптоми інтоксикації. Планування передопераційної променевої терапії проводиться з урахуванням повної характеристики пухлини, стану організму хворого та обсягу операції. При цьому спостерігається часткова, іноді й повна регресія пухлини, що дозволяє скоротити обсяг видалених тканин. Тобто розширює можливості для виконання функціонально-зберігаючих операцій [25].

В той же час відзначено збільшення числа постопераційних ускладнень до 36 – 45 %, а відмінностей у виживаності хворих в більшості випадків застосування перед-або післяопераційного опромінення автори, як правило, не знаходять [81].

Але, незважаючи на такі обнадійливі повідомлення, більшість хірургів дотримується думки про перевагу комбінованого лікування раку гортані з операцією на першому етапі. Головним аргументом прихильників подібної тактики є зниження числа післяопераційних ускладнень, а також можливість проведення опромінення у вищих дозах [53].

За даними авторів, некрози тканин і фарінгостоми, які досить часто мають місце після ПТ стають мінімальними при проведенні операції на першому етапі [77, 81]. Поліпшуються умови для загоєння рани, зменшується загроза кровотеч. Підвищуються показники 5-річного виживання: при схемі «променева терапія + операція» - вона становить до 30 %, а при схемі «операція + променева терапія» - до 61 %. При III-IV стадіях раку гортані і гортаноглотки рекомендують провести комбіноване лікування з операцією на першому етапі. При цьому 3-річна виживаність дорівнює 77,8 %, 5-річна - 61,7 % [9, 77, 81].

Однак є дані про те, що при схемі «операція + променева терапія» не виключається ймовірність розвитку віддалених метастазів [81].

Прихильники переважно хірургічного методу лікування ПРГ та ПРГГ рекомендують у всіх операбельних хворих лікування починати з радикальної операції, мотивуючи такий підхід тим, що 5-річна виживаність хворих при цьому все ж вище, ніж у тих, хто отримував передопераційну променево терапію [53, 54, 81].

Водночас ряд вчених проводили як передопераційну, так і післяопераційну хіміотерапію і відзначали поліпшення віддалених результатів при постопераційній комбінації [54, 77, 81].

Серед злоякісних новоутворень голови і шиї найбільш часто метастазує РГ та РГГ - близько 60% первинних хворих можуть мати регіонарні метастази в лімфатичних вузлах шиї [3, 11].

Частота регіонарного метастазування пояснюється не тільки локалізацією первинної пухлини, а й ступенем гістологічного диференціювання, розміром пухлини і поширеністю її на сусідні анатомічні ділянки.

Наявність лімфовузлів, що пальпуються дає набагато гірший прогноз, ніж їх відсутність, а множинні метастази дають гірший прогноз, ніж метастаз в єдиному вузлі. Відповідно, великі численні вузли також прогностично гірше, ніж менші за розміром вузли; фіксовані нерухомі

вузли дають гірший прогноз, ніж рухомі [3, 11, 100].

Треба зазначити, що фіксація часто відповідає екстракапсулярно розташованій пухлині. Там, де пухлина поширилася за межі капсули в м'яз, кістку або м'які тканини, там існує більш високий ризик рецидива, ніж наявність метастазу в межах капсули [100, 173].

Вплив екстракапсулярного поширення пухлини в лімфатичних вузлах на виживаність хворих підкреслюється численними авторами. Екстракапсулярна інвазія пов'язана з 50% скороченням виживаності в порівнянні з виживанням пацієнтів, у яких наявні регіонарні метастази без екстракапсулярного поширення пухлини [100, 131, 173].

Підводячи підсумок вищесказаному стає очевидним, що навіть у випадку операбельності процесу, хірургічний метод іде пліч о пліч з іншими методами лікування в онкології і не існує єдиної думки, щодо тактики лікування хворих на ПРГ та ПРГГ.

Багатопрофільна оцінка має вирішальне значення для планування алгоритму лікування даного процесу. Така стратегія веде до підвищення виживаності, підвищення контролю за даною локалізацією. [133]. Тому цей факт обґрунтовує актуальність даної дисертаційної роботи.

#### **1.4 Прогнозування перебігу та ефективності лікування плоскоклітинних раків гортані та гортаноглотки.**

Цитогенетика та розвиток молекулярної біології на сучасному етапі дозволяють доволі розширити знання та уявлення про механізми канцерогенезу

Це багатоступеневий процес, в результаті якого накопичуються мутації та генетичні зміни, які в свою чергу приводять до порушень регуляції клітинного циклу, апоптозу, диференціювання, морфологічних реакцій клітини, а також до неефективного функціонування факторів специфічного та неспецифічного протипухлинного імунітету.



Ключову роль у виникненні вказаних властивостей неопластичної клітини відіграють порушення функції пухлинних супресорів та протоонкогенів. Так, висока інформативність молекулярних маркерів, щодо прогнозування перебігу та ефективності лікування онкозахворювань спонукає до більш глибокого їх вивчення [28].

Ідентифікація кожного типу цитокератину базується на використанні специфічного моноклонального антитіла. Проте іноді застосовують комбіновані антитіла, найбільш універсальним з яких є панцитокератин - антитіло AE1/AE3 [17].

При диспластичних процесах в епітелії спостерігається зниження ступенів експресії кератинів в порівнянні з нормою [21].

Ступінь та спектр експресії цитокератинів при плоскоклітинних раках залежить від їх диференціювання.

Так при високодиференційованих плоскоклітинних карциномах в «ракових перлинах» та деяких клітинах експресуються характерні для нормального епітелію маркери кератинізації-цитокератини 1, 10, 11 [21].

В той же час, рівень експресії високомолекулярних цитокератинів СК34 PE12 корелює із ступенем гістологічного диференціювання ПРГ та ПРГГ [21].

При низькодиференційованих плоскоклітинних карциномах визначаються СК 5 та 17, а також характерні для простих типів епітелію цитокератини 8, 18, 19. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнем експресії СК 19 та ступенем гістологічного диференціювання ПРГ та ПРГГ.

Таким чином, особливості експресії цитокератинів можна використовувати для визначення ступеня диференціювання плоскоклітинних карцином [37].

Визначальна роль у розвитку неопластичного процесу належить пухлинним супресорам - групі генів, які розпізнають та відновлюють пошкодження геному, гальмують клітинну проліферацію, тощо. Саме

інактивація останніх приводить до виникнення та прогресії новоутворень [37].

Найбільш вивченим серед пухлинних супресорів є антионкоген p53. Останній являється «сторожем» геному, який в нормі розпізнає та виправляє сублетальні помилки [161].

В звичайних умовах p53 перебуває в латентній формі та має слабку транскрипційну активність. p53 є багатофункціональним пухлинним супресором, який через свої гени-мішені регулює клітинний цикл, індукує апоптоз, регулює морфологію та міграцію клітин, а також контролює процеси ангіогенезу [161].

Найбільш універсальною генетичною зміною у розвитку новоутворень людини є постмутантна інактивація онкосупресорної функції p53. Переважна більшість (більше 90 %) мутації p53 являють собою місенс-мутації, які приводять до заміни однієї амінокислоти на іншу, в результаті чого синтезується неактивний білок [160, 161].

Мутації p53 можуть як детермінувати початкові етапи канцерогенезу, так і виникати в ході ракової прогресії.

Таким чином, в злоякісних пухлинах спостерігається мутантний тип гену p53. Останній обумовлює появу нових властивостей, характерних для неопластичної клітини: самодостатність у проліферативних сигналах та зниження чутливості до ріст-супресуючих сигналів, іммутилізацію, генетичну нестабільність, здатність до стимуляції неоангіогенезу, а також порушення клітинного диференціювання [132, 160, 161].

Домінуюча роль мутацій даного гена в канцерогенезі підтверджується численними дослідженнями [132, 160, 161].

Експресія мутантного типу p53 при плоскоклітинних раках голови та шиї спостерігається значно частіше, ніж в пухлинах інших локалізацій. За різними даними вона визначається в 42 – 76 % випадків. При базальноклітинному раку гортані в 81,8 % випадків спостерігається

надекспресія *tp53*. Це свідчить про особливу агресивність пухлини та несприятливий прогноз [132].

Численні дослідження свідчать, що експресія *tp53* є надважливим прогностичним фактором при плоскоклітинних карциномах голови та шиї, що корелює із несприятливим перебігом та низьким рівнем виживання хворих [23].

Експресія *Vc1-2* визначається в багатьох нормальних клітинах. При цьому, остання особливо інтенсивна у тривало живучих клітинних елементах. Рівень експресії *Vc1-2* корелює із ступенем дисплазії епітелію та ступенем інвазії карциноми, що очевидно, свідчить про значну роль даного протеїну в канцерогенезі [18, 160].

Рівень експресії *Vc1-2* при плоскоклітинних карциномах гортані є важливим прогностичним фактором, який корелює із ступенем диференціювання, розміром пухлини, регіонарним метастазуванням та раннім розвитком рецидивів.

При ПРГ експресія *Vc1-2* спостерігається в середньому в 11 % випадків. При високодиференційованих карциномах вона визначається в 5 %, при помірно диференційованих - в 12 %, а при низькодиференційованих - в 23 % [18, 160].

Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем експресії *Vc1-2* та регіонарним метастазуванням. При наявності регіонарних метастазів ПРГ експресія *Vc1-2* спостерігається в 27,7 % випадків, а при відсутності - в 17,2 % [143].

Крім того, при вираженій експресії даного антиапоптогенного протеїну секундарні метастатичні зміни в лімфатичних вузлах визначаються в 70 % випадків, а при її відсутності - лише в 36 % [3, 18, 132].

В той же час, на пізніх стадіях ПРГ та ПРГГ рівень експресії *Vc1-2* достовірно не впливає на ефективність променевої терапії та прогноз виживання хворих [61, 97, 134].

За рівнем експресії маркера Ki-67, при ПРГ та ПРГГ розрізняють високу проліферативну активність (більше 30 % клітин), помірну (21 – 30 % клітин) та низьку (менше 20 % клітин). При цьому встановлений зворотній кореляційний зв'язок між показниками індексу проліферації та ступенем гістологічного диференціювання карциноми.

Рівень експресії маркера Ki-67 має важливе прогностичне значення щодо перебігу ПРГ та ПРГГ [61, 97, 134, 143].

Встановлено чітку кореляцію між високою проліферативною активністю ракових клітин (більше 30 % клітин) та наявністю секундарних змін в регіонарних лімфатичних вузлах. Крім того, високий рівень експресії даного маркера корелює із ранньою появою рецидивів [18, 21, 162, 132].

Висока проліферативна активність є показником потенційної радіочутливості плоскоклітинних карцином гортані. При цьому існує прямий кореляційний зв'язок між рівнем експресії маркера Ki-67 та ефективністю променевої терапії. Останнє дозволяє використовувати рівень експресії даного маркера в якості допоміжного критерію при виборі методу лікування ПРГ та ПРГГ [17, 20, 21].

Разом з тим, високий рівень експресії маркера Ki-67 при ПРГ та ПРГГ корелює із низьким рівнем специфічного та безрецидивного виживання хворих [20, 21].

Таким чином, аналітичний огляд літератури свідчить про відсутність однозначної оцінки щодо ролі молекулярних маркерів в діагностиці, прогнозі перебігу та ефективності лікування плоскоклітинних карцином гортані.

Безумовно, що окремі молекулярні маркери є досить суттєвими прогностичними факторами, проте в своїй сукупності вони мають значно більшу інформативну цінність.

В зв'язку з цим, всебічне вивчення молекулярних маркерів дозволить значно розширити знання та уявлення про механізми морфогенезу раку гортані та гортаноглотки.

## 1.5 Якість життя пацієнтів з пухлинами гортані та гортаноглотки

Місцевопоширені пухлини гортані та гортаноглотки дякуючи локалізації можуть порушувати роботу багатьох анатомічних структур та життєвих процесів в організмі, які беруть участь у здійсненні важливих фізіологічних і соціальних функцій [31, 87, 88].

До того ж, цей ефект простежується і як наслідок побічних явищ протипухлинного лікування [31].

Фактори, які безпосередньо впливають на якість життя пацієнта це: больовий синдром, ксеростомію, голосова та дихальна дисфункції, органолептичні порушення, порушення артикуляції, необхідність спеціальної дієти, косметичні дефекти, порушення соціальної адаптації, і як наслідок глибока депресія. Все це негативно впливає на якість життя пацієнтів [61, 87, 88, 101].

В джерелах зустрічаються публікації, які присвячені оцінці та дослідженню якості життя пацієнтів з раком гортані та гортаноглотки, але це вимагає ширшого вивчення проблеми, оскільки присутність пухлини, подальше довге та тяжке лікування і якість життя пацієнтів впливають на індивідуалізацію лікування [31, 61, 87, 88].

Підводячи підсумок сказаному та, не дивлячись на досягнуті результати в лікування ПРГ та ПРГГ, все таки відсутні критерії вибору лікування, які б дозволили отримати максимально антибластомний ефект.

Тому, пошук факторів, які дозволили б розробити критерії вибору для лікування ПРГ та ПРГГ є актуальним завданням.

Його вирішення дозволить на основі інформативних та доступних методів дослідження онкопроцесу підвищити виживаємість та безрецидивний період життя хворих на ПРГ та ПРГГ.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Клінічна характеристика пацієнтів, хворих на рак гортані та гортаноглотки

Ця робота ґрунтується на аналізі результатів комплексного обстеження, лікування і подальшого спостереження 108 пацієнтів, хворих на ПРГ та ПРГГ II-III стадій, які знаходились на лікуванні у відділенні радіології Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ПОКОД) з 2008 року по 2014 рік. Для виконання поставлених завдань та досягнення мети дослідження нами було обрано дизайн відкритого контрольованого дослідження в обраних групах.

Для включення пацієнтів у дослідження витримували такі критерії:

1. Офіційно прийнята інформована згода на участь у дослідженні, підписана пацієнтом;
2. Наявність місцевопоширеної пухлини гортані або гортаноглотки;
3. Морфологічно підтверджений плоскоклітинний рак гортані або гортаноглотки;
4. Відсутність віддалених метастазів;
5. Відсутність клінічно значимих відхилень у клінічних або біохімічних лабораторних показниках;
6. Вік пацієнта 18 років та більше.

Протипоказанням до участі пацієнтів у дослідженні було наступне:

1. Присутність некомпенсованої супутньої патології;
2. Вагітність або період вигодовування.

Включення хворих у дослідження проводилось сліпим методом. Всі хворі були розподілені на дві групи в залежності від схем лікування.

I групу (n=56) склали хворі, які отримали дистанційну гамма-терапію, як самостійний метод. В II групі (n=52) пацієнти отримали хіміопроменеве

лікування.

Захворюваність спостерігалась у хворих від 40 до 75 років, про що свідчить дані таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Розподіл обстежуваних хворих за віком**

Вік	Всього (n=108)	I група (n=56)		II група (n=52)	
		абс.	%	абс.	%
40-49	24 (22,22%)	13	23,21	11	21,15
50-59	32 (29,63%)	16	28,57	16	30,77
60-69	43 (39,82%)	23	41,08	20	38,46
понад 70 років	9 (8,33%)	4	7,14	5	9,62
Всього	108 (100%)	56	100	52	100

Як видно з таблиці 2.1, середній вік пацієнтів, включених у дослідження, становив 59,5 років. Найбільша кількість хворих була у віці 60-69 років – 43 (39,82%), у віці 50-59 років – 32 (29,63%), у віці 40-49 років – 24 (22,22%) і найменша кількість у хворих віком понад 70 років - 9 (8,33%).

У I групі вік від 40 до 49 років був у 13 пацієнтів (23,21%), у віці 50-59 років це лікування отримало 16 осіб (28,57%). Найбільша кількість пацієнтів 23 (41,08%) припадає на осіб похилого віку (60-69) та найменша - на пацієнтів понад 70 років, що склало 4 (7,14%). Таким чином, серед пацієнтів, які отримували променеве лікування, як самостійну терапію, 76,79% склали хворі похилого та старечого віку, у яких, як правило, мають місце супутні захворювання, через які проведення хірургічного втручання протипоказане.

У II групі у 25 (48,08%) випадках це були хворі від 60 до 75 років. У хворих віком 50-59 років цей вид лікування проводився у 16 (30,77%) випадках та у пацієнтів віком 40-49 років - в 11 (21,15%) випадках.

Пацієнти розмежувались також і за статтю, про що свідчить таблиця 2.2.

Таблиця 2.2

**Розподіл обстежуваних хворих за статтю (МКБ-10)**

Вік	Всього	I група (n=56)		II група (n=52)	
		абс.	%	абс.	%
Чоловіча	95 (87,96%)	49	87,50	46	88,46
Жіноча	13 (12,04%)	7	12,50	6	11,54
Всього	108 (100%)	56	100	52	100

При аналізі досліджуваних груп за статтю виявлено, що чоловіків було 95 (87,96%), а жінок - 13 (12,04%). У I та II групах відповідно чоловіків - 49 (87,50 %) та 46 (88,50 %), а жінок - 7 (12,50%) та 6 (11,54%).

Таким чином, у нашому дослідженні у хворих на ПРГ або ПРГГ не відзначено відмінності за статтю та за віком у групах порівняння.

При аналізі у групах порівняння за стадією хворих на ПРГ або ПРГГ не виявлено значних відмінностей, про що свідчить таблиця 2.3.

Аналіз досліджуваних груп за стадією захворювання показав, що хворих з діагнозом ПРГ  $T_2N_xM_0$  (II ст.) було всього 39 (36,11%), із них 25 (44,65%) - у I групі та 14 (26,92%) - у II групі. З діагнозом ПРГ  $T_3N_xM_0$  (III ст.) - 28 (25,92%), де 11 (19,65%) і 17 (32,69%) у I та II групах відповідно. З  $T_3N_1M_0$  (III ст.) було пацієнтів всього 11 (10,19%): в I групі 3 (5,35%), у II групі 8 (15,39%).

Що стосується ПРГГ, то хворих з  $T_2N_xM_0$  (II ст.) було всього 8 (7,40%): в I та II групах 6 (10,71%) і 2 (3,85%) відповідно. Зі стадією  $T_3N_xM_0$  (III ст.) всього 11 (10,19%), де в I групі 7 (12,5%), а в II групі 4 (7,69%). Із стадією  $T_3N_1M_0$  (III ст.) всього 11 (10,19%), з них I група склала 4 (7,14%), а II група 7 (13,46%). З аналізу видно, що кількість пацієнтів з ПРГ та ПРГГ різнилась: 78 (72,22%) і 30 (27,78%) відповідно. Що стосується



розподілу за стадією, то з II стадією хворих нараховано 47 (43,52%), з III стадією був 61 (56,48%) хворий, що вірогідної різниці не склало.

Таблиця 2.3

**Розподіл обстежуваних хворих на ПРГ або ПРГГ за стадією захворювання (TNM – 6)**

Стадії захворювання	Всього	I група (n=56)		II група (n=52)	
		абс.	%	абс.	%
Ca гортани: T <sub>2</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub> (II ст.)	39 (36,11%)	25	44,65	14	26,92
T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub> (III ст.)	28 (25,92%)	11	19,65	17	32,69
T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> (III ст.)	11 (10,19%)	3	5,35	8	15,39
Ca гортаноглотки: T <sub>2</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub> (II ст.)	8 (7,40%)	6	10,71	2	3,85
T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub> (III ст.)	11 (10,19%)	7	12,5	4	7,69
T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> (III ст.)	11 (10,19%)	4	7,14	7	13,46
Всього	108 (100%)	56	100	52	100

Різновиди плоскоклітинного раку ідентифікувались згідно з Міжнародною гістологічною класифікацією злоякісних новоутворень гортані. За гістологічною будовою всі спостереження наведені плоскоклітинними раками: зроговілими та без зроговіння (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Розподіл хворих за гістологічною характеристикою пухлини**

Гістологічний діагноз	Всього	I група (n=56)		II група (n=52)	
		абс.	%	абс.	%
Зроговілий ПРГ та ПРГГ	81 (75,0%)	46	82,14	35	67,31
Без зроговіння ПРГ та ПРГГ	27 (25,0%)	10	17,86	17	32,69
Всього	108 (100%)	56	100	52	100

Аналіз розподілу пацієнтів у таблиці 2.4. не виявив вірогідної розбіжності у групах порівняння.

Розподіл хворих проведений також за видом диференціювання пухлини, що наглядно показує таблиця 2.5.

Таблиця 2.5

**Розподіл обстежуваних хворих на ПРГ або ПРГГ за видом диференціювання пухлини**

Вид диференціювання	Всього	I група (n=56)		II група (n=52)	
		абс.	%	абс.	%
Високодиференційована пухлина (G1)	66 (61,11%)	30	53,57	36	69,23
Середньодиференційована пухлина (G2)	25 (23,15%)	12	21,43	13	25,0
Низькодиференційована пухлина (G3)	17 (15,74%)	14	25,0	3	5,77
Всього	108 (100%)	56	100	52	100

Аналіз за видом диференціювання пухлини (табл. 2.5.) показав, що більше половини обстежуваного нами матеріалу складають високодиференційовані пухлини – 66 (61,11%), друге місце посідають середньодиференційовані пухлини – 25 (23,15%) і на третьому - низькодиференційовані пухлини – 17 (15,74%). У групах вірогідної розбіжності не простежено.

Комплексне дослідження дозволило виявити помітні відмінності у локалізації первинної пухлини, про що свідчить таблиця 2.6.

При аналізі обстежуваних хворих залежно від локалізації пухлинного процесу виявлено, що найчастіше первинний рак локалізувався у грушоподібних синусах - 72 (66,67%) випадки, найменше вражалась задня

стінка - 5 (4,63%), перехід раку на глотку відмічався у 20 (18,52%) випадках. Цифрові розбіжності не вірогідні.

Таблиця 2.6

**Розподіл обстежуваних хворих залежно від локалізації  
пухлинного процесу**

Локалізація пухлинного процесу	Всього	I група (n=56)		II група (n=52)	
		абс.	%	абс.	%
Правий грушоподібний синус	37 (34,26%)	12	21,42	25	48,07
Лівий грушоподібний синус	35 (32,41%)	21	37,50	14	26,92
Позадуперстнеподібна ділянка	4 (3,70%)	2	3,57	2	3,85
Задня стінка	5 (4,63%)	4	7,15	1	1,93
Тотальне ураження	7 (6,48%)	3	5,35	4	7,69
Перехід раку на глотку	20 (18,52%)	14	25,01	6	11,54
Всього	108 (100%)	56	100	52	100

За формою росту ракова пухлина мала такі різновиди: екзофітну, ендофітну і змішану, що відмічено у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

**Розподіл хворих за формою росту пухлини**

Форма росту пухлини	Всього	I група (n=56)		II група (n=52)	
		абс.	%	абс.	%
Екзофітна	18 (16,67%)	10	17,86	8	15,38
Ендофітна	31 (28,70%)	14	25,0	17	32,69
Змішана	59 (54,63%)	32	57,14	27	51,93
Всього	108 (100%)	56	100	52	100

З таблиці 2.7 видно, що переважала змішана форма росту пухлини – 59 (54,63%), на другому місці була ендоефітна форма росту – 31 (28,70%) і на третьому місці – екзофітна форма у 18 (16,67%) пацієнтів. Якщо відстежити по групах, то змішана форма переважає також і становить у I групі 32 (57,14%) і в II групі 27 (51,93%) хворих відповідно.

Тривалість захворювання до початку спеціалізованого лікування є важливим фактором, що впливає на його результати. Вірогідної різниці за даним критерієм у досліджуваних групах не було (табл. 2.8.).

Таблиця 2.8

#### Розподіл хворих у залежності від терміну розпочатого лікування

Термін розпочатого лікування	Всього	I група (n=56)		II група (n=52)	
		абс.	%	абс.	%
До 3 місяців	16 (14,81)	11	19,64	5	9,62
Від 3 до 6 місяців	42 (38,89)	22	39,23	20	38,46
Після 6 місяців	50 (46,30)	23	41,13	27	51,92
Всього	108 (100%)	56	100	52	100

З таблиці 2.8. видно, що цей термін у 16 хворих (14,81%) дорівнював 3 місяцям, у 42 (38,89%) хворих до початку лікування пройшло від 3 до 6 місяців, у решти 50 (46,30%) хворих лікування розпочато після 6 місяців. Згідно з отриманими даними у 92 (85,19%) випадках спеціалізоване лікування розпочато пізніше 3 місяців після появи клінічних симптомів раку гортані або гортаноглотки.

Тривалість нагляду за пацієнтами стала 36 місяців.

Тактика лікування хворих визначалась на консилиумі, який складався з онкохірурга, променевого терапевта та хіміотерапевта згідно з чинними протоколами надання медичної допомоги онкологічним хворим.

## 2.2 Методи досліджень та їх обґрунтування

### 2.2.1 Клінічні та інструментальні методи

Хворих досліджуваних груп всебічно обстежено з використанням клінічних, лабораторних та інструментальних методів. Успіх виліковуваності онкохворих, загалом, залежить від точності діагностики поширеності пухлинного процесу та його ускладнень. Оцінка загального стану хворих проводилась за допомогою клініко-інструментальних обстежень, що виконувались за загальноприйнятими правилами.

Алгоритм діагностики був таким:

1. Фізикальне обстеження;
2. Лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімія крові, коагулограма, кров на ВІЧ-інфекцію та RW, групу та резус-фактор);
3. Ендоскопічні методи: пряма фібрларингоскопія;
4. Радіологічні методи: рентгенографія ОГК, КТ голови та шиї, серединна томографія; ультразвукове обстеження черевної порожнини;
5. Морфологічні дослідження;
6. Імуногістохімічні дослідження (mp53, Vcl-2, Ki-67).

Всім пацієнтам при первинному і контрольному обстеженнях проводилось СКТ органів голови та шиї на комп'ютерному томографі СТ/Е Dual Hispeed фірми GE (США), обладнаним трубкою GE INSEPT з високовольтним генератором «MICRIMATIC СТ» у звичайному режимі за стандартними методиками.

УЗД органів черевної порожнини, регіонарних лімфатичних колекторів шиї проводилося на апараті Sonolan G-50 та апараті DP – 9900.

Рентгенологічні дослідження виконувались на базі Полтавського клінічного онкологічного диспансеру на апараті РУМ – 20, РДК ВСМ.

Пряма фібрларингоскопія проводилась гастроскопом з відеосистемою «Fujinon EG – 201 fr».

Цитологічні дослідження виконувались на базі Полтавського клінічного онкологічного диспансеру.

Патогістологічні дослідження виконувалися у відділенні онкоморфології «Полтавського обласне патологоанатомічне бюро». Імуногістохімічні дослідження проводились в лабораторії генетики при відділі селекції та генетики Інституту свинарства і агропромислового виробництва Національної академії аграрних наук України.

При опитуванні пацієнтів особливу увагу приділяли виявленню ранніх ознак пухлини: перші суб'єктивні відчуття – біль в горлі (з іррадіацією у вухо або без неї); дисфагія; охриплість; поява збільшених лімфатичних вузлів на шії; схуднення; слабкість.

### **2.2.2 Методика лікування**

Всі пацієнти отримували комбіноване та комплексне лікування, яке включало хіміотерапевтичне лікування та дистанційне гамма-опромінення в статичному режимі класичним фракціюванням або гіперфракціюванням (мультифракціюванням) в різних групах відповідно до плану роботи.

Хворі, які брали участь у дослідженні, опромінювались за допомогою апарату дистанційного гамма-опромінювання TERAGAM K-01. Радіотерапевтична кобальтова установка TERAGAM-01 призначена для променевої терапії онкологічних захворювань за допомогою пучка гамма-випромінювання. Пучок випромінювання створюється радіонуклідним джерелом кобальт-60 активністю до 450 Тбк (12000 Ки), розташованим в захисній головці апарату, виготовленій зі свинцю та збідненого урану в корпусі з неіржавіючої сталі. Локалізацію та розповсюдженість пухлини

оцінюють за допомогою результатів КТ. Система управління (планування) апарату дозволяє проводити верифікацію встановлених параметрів пухлини та підведення полів індивідуально для кожного хворого, але з урахуванням анатомічних ділянок та зон метастазування. Розрахунок параметрів сеансу проводиться за допомогою системи дозиметричного планування.

Класично при локалізації пухлини у голосових зв'язках верхня границя полів опромінення проходить по краю горизонтальної гілки нижньої щелепи, а нижня по ключицям. Висота полів складає в середньому 9-10 см. При локалізації пухлини у вестибулярному відділі верхню границю поля піднімають на 1,5-2 см вище за край нижньої щелепи. Висота поля збільшується до 10-12 см. У випадку підз'язочної локалізації пухлини об'єм опромінення збільшують за рахунок нижньої границі полів опромінення, яка повинна охопити верхні кільця трахеї. Для оптимального дозного розподілення гортань на рівні пухлини повинна охоплюватись 90% ізодозою, при цьому поглинена доза на спинний мозок не повинна перевищувати 15-20% від максимальної. Ці умови реалізуються при двопільному опроміненні протилежними полями шириною 6 см.

Сумарні дози, при всіх застосованих у дослідженні схемах фракціонування дози, перераховували за таблицями «час-доза-фракціонування». За критерієм толерантності вони дозволяють оцінювати ефективність лікування, променеві реакції і ускладнення при різних разових дозах, числі фракцій і ритмі опромінення.

Оцінка токсичних проявів хіміотерапії проводилась згідно з рекомендаціями ВООЗ та Міжнародного протиракового союзу для виявлення ступеня різних видів токсичності після кожного курсу поліхіміотерапії.

Клінічний ефект проведеного лікування оцінювався після вщухання променевих реакцій (2-3 тижні) на основі фізикального, УЗД, КТ діагностики, прямої фібрларингоскопії, згідно критеріїв відповіді солідних пухлин – (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST):

*повна* відповідь (Complete Response – CR): повне зникнення всіх пухлинних уражень протягом 4 тижнів з моменту документації повної відповіді;

*часткова* відповідь (Partial Response – PR): зменшення, порівняно з вихідним на 50% і більше, суми вимірювань 2 великих перпендикулярних діаметрів, що визначається в 2 спостереженнях принаймні протягом 4 тижнів. При цьому повинні бути відсутніми ознаки прогресування захворювання;

*прогресування* захворювання (Progressive Disease – PD): збільшення розмірів пухлини, поява будь-якого нового вогнища або нового випоту, або асцити, пов'язаного з пухлиною;

*стабілізація* захворювання (Stable Disease – SD): невідповідність критеріям CR або PR при відсутності PD.

За умов повної відповіді на лікування хворий перебував на періодичному спостереженні до кінця дослідження. Якщо спостерігалась часткова відповідь або її не було, чи спостерігався процес стабілізації хвороби, або був рецидив процесу, то пацієнт отримував хірургічну допомогу (при наявності його згоди та операбельності процесу), або продовжував хіміотерапевтичне лікування в плані паліативної допомоги до отримання прогресу або неприйнятної для здоров'я токсичності.

Віддаленими результатами у нашому дослідженні вважається трирічна загальна та безрецидивна виживаність, що оцінювалась на рівні диспансерного спостереження хворих, аналізі відомостей та статистиці онкодиспансерів і відділень.

Вивчалась вираженість променевої реакції у хворих, які отримували променеве лікування в режимі звичайного фракціонування та при мультифракціюванні дози, а також ознаки інтоксикації хіміопрепаратами при ХПТ. Оцінювались як ранні, так і пізні реакції при кожному із зазначених методів лікування з боку шкіри шиї, слизової глотки, гортані і



порожнини рота, а також крові: гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ.

Ранні та пізні променеві ушкодження шкіри, слизових оболонок гортані, порожнини рота, глотки оцінювали за загальноприйнятою методикою – за ступенями:

а) шкіра:

I ступінь – слабо виражена пігментація;

II ступінь – осередкова атрофія;

III ступінь – виражений дерматит;

IV ступінь – променева виразка.

б) слизова:

I ступінь – гіперемія слизової оболонки;

II ступінь – осередковий фібринозний епітеліт;

III ступінь – дифузний фібринозний епітеліт;

IV ступінь – фібринозно-виразковий епітеліт.

в) слинні залози:

I ступінь – легка сухість;

II ступінь – помірна сухість;

III ступінь – повна сухість;

IV ступінь – фіброз.

Для зменшення виникнення променевих реакцій під час опромінення всі хворі з початком іонізуючого впливу отримували лужно-масляні інгаляції, полоскання горла розчином фурациліну і відварами трав (ромашки, шавлії), закапування носу маслом обліпихи, шипшини в розведенні 1:5, отримували вітаміни А, С, дезінтоксикаційне та симптоматичне супроводження.

**I група (n = 56):** пацієнти, яким проводили променеву терапію.

*I підгрупа* – 31 хворий на ПРГ та ПРГГ II-III ст. (порівняння) – опромінення проводили за класичною методикою у статичному режимі, а саме: СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно) на пухлину та

регіонарні лімфатичні вузли за 35 – 37 фракцій РВД 2,6Гр за сеанс. На першому етапі лікування СВД становить 40Гр, далі роблять перерву на 2 – 3 тижні для вщухання променевої реакції. Якщо після першого етапу регрес пухлини перевищує 40 – 50%, то лікування продовжують другим етапом опромінення до СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно). Якщо це було не так, то вирішують питання про подальше хірургічне лікування.

*2 підгрупа* – 25 хворих ПРГ та ПРГГ II-III ст. (досліджувана) – опромінення у статичному режимі СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно) на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли за 35 – 37 фракцій з мультифракціюванням денної дози 2,6Гр (1,3Гр + 1,3Гр) з перервою між фракціями у 6 години в режимі розщепленого курсу в два етапи. На першому етапі лікування СВД становить 40Гр, далі роблять перерву на 2 – 3 тижні для вщухання променевої реакції. Якщо після першого етапу регрес пухлини перевищує 40 – 50%, то лікування продовжують другим етапом опромінення до СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно). Якщо це було не так, то вирішують питання про подальше хірургічне лікування.

**II група (n = 52):** пацієнти, яким проводили хіміопроменеву терапію.

*1 підгрупа* – 27 хворих ПРГ та ПРГГ II-III ст. (досліджувана): поліхіміотерапія (ПХТ) у метрономному режимі: цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні). Через три тижні перерви проводили опромінення класичним фракціюванням в статичному режимі двома етапами.

Перший курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1 – 4 день.

Цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. в 1,8,15 день.

Другий курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1 – 4 день.

Цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. в 1,8,15 день.

Після перерви у три тижні проводять опромінення класичним фракціюванням в статичному режимі двома етапами, а саме: до СВД 65 –

70Гр (106 – 115,5 ед.ЧДФ відповідно) на пухлину РВД по 2,6Гр 5 разів на тиждень. На першому етапі лікування СВД становить 40Гр, далі роблять перерву на 3 тижні для вщухання променевої реакції. Якщо після першого етапу регрес пухлини перевищує 40 – 50%, то лікування продовжують. Якщо це не так, то вирішують питання про подальше хірургічне лікування.

*2 підгрупа* – 25 хворих на ПРГ та ПРГГ II-III ст. (досліджувана): поліхіміотерапія (ПХТ) в метрономному режимі: цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні, як і в першій підгрупі). Через три тижні перерви проводили опромінення в статичному режимі з мультифракціюванням денної дози в два етапи. На першому етапі променевої терапії проводять третій курс ПХТ паралельно з опроміненням. Витримують інтервал у 3 тижні для вщухання променевої реакції і проводять другий етап ДГТ в режимі мультифракційного підведення дози.

Перший курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1 – 4 день.

Цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. в 1,8,15 день.

Через 3 тижні починають

Другий курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1 – 4 день.

Цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. в 1,8,15 день.

Після перерви в три тижня розпочинають курс ПХТ в метрономному режимі: проводять індукційну ПХТ (5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1 – 4 день, цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. в 1,8,15 день) та паралельно розпочинають перший етап опромінення з мультифракціюванням денної дози 2,6Гр (1,3Гр + 1,3Гр) з перервою між фракціями в 6 години до СВД 41 – 42Гр 5 р/тижд. Після перерви в 3 тижні та оцінки стану хворого проводили 2 етап ДГТ в режимі мультифракціювання денної дози: СВД 32 – 33Гр, разова доза 2,6Гр (1,3Гр + 1,3Гр) з перервою між фракціями в 6 години 5 р/тижд. Повна доза отримана хворими за два етапи СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од.ЧДФ відповідно). Якщо це було не так, то вирішують питання про подальше хірургічне лікування.

### 2.2.3 Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження

У всіх випадках проводилось морфологічне дослідження біоптатів з гортані та гортаноглотки.

Для гістологічного дослідження матеріал фіксувався в 10% розчині нейтрального формаліну з наступним зневодненням і заливанням парафіном. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізоном.

Імуногістохімічні дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) до онкобілків Ki-67, p53, Bcl-2 та цитокератину CK 340E12 (МКАТ фірми ДАКО (Данія), Radyto-USE). З парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 4-6 мкм, які наносили на високоадгезивні скельця Skper-frost і висушували при  $t$  37°C протягом 18 годин. Демаскуючу термічну обробку виконували за методом кип'ятіння зрізів в цитратному буфері (pH 6,0).

Для візуалізації імуногістохімічної реакції застосовували систему детекції Ultra Vision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). Як хромоген використовувався DAB (діамінобензидин). Для візуалізації структури гістологічних препаратів використовували дозabarвлення ядер клітин гематоксиліном Маєра.

У дослідженні використана наступна панель антитіл:

- ✓ для вивчення проліферативної активності ракових клітин – тропні моноклональні антитіла до білка Ki-67 (клон SP5);
- ✓ для вивчення особливостей апоптозу і порушення в системі репарації і ДНК пухлинних клітин використано мішені моноклональні антитіла до рецепторів Bcl-2 (клон 100 IDS) та p53 (клон SP6);
- ✓ для вивчення фенотипу пухлини використано цитокератини CK340E12.

Підрахунок результатів здійснювали за допомогою окулярної сітки.

У 10 довільно вибраних полях зору при збільшенні на 400 ступінь розповсюдження імуногістохімічної мітки враховувалась за процентним змістом пофарбованих цитоплазми або ядер клітин від загального числа у полі зору.

Ступінь експресії рецепторів у залежності від інтенсивності забарвлення оцінювалась як негативна, низька, помірна та висока.

Комплекс морфологічних досліджень проводили на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) з використанням програми AxioCam (ERC5S).

#### **2.2.4 Статистичні методи дослідження**

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли за допомогою методів математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень ( $M$ ), дисперсії ( $\sigma$ ) та помилок середніх значень ( $m$ ) у групах обстежених осіб.

Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп визначалася за допомогою t-критерію надійності Стьюдента. Відмінності вважали статистично значимими при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності похибки  $p < 0,05$ .

Для оцінки статистичної значимості відмінностей напівкількісних показників розраховували непараметричний критерій U Манна-Уїтні, як непараметричний аналог t-критерію Стьюдента.

Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, що вивчались, визначали коефіцієнт парної кореляції  $r$  Пірсона. Коефіцієнт кореляції вважали статистично значимим у разі імовірності помилки  $p < 0,05$ , яка визначалась шляхом співставлення із критичним значенням за таблицею залежності розмірів дослідної групи, коефіцієнтів кореляції та імовірності помилок.

Для визначення взаємозв'язків напівкількісних та якісних показників та їх зв'язків з кількісними показниками розраховували непараметричний

критерій кореляції  $\tau$  Кендала.

Обчислення проводили на персональному комп'ютері із використанням програм "Microsoft Excel 2007" та "SPSS for Windows. Release 13.0".

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ГОРТАНІ ТА ГОРТАНОГЛОТКИ

#### **3.1 Результати лікування дистанційною гамма-терапією пацієнтів, хворих на місцевопоширений плоскоклітинний рак гортані та гортаноглотки**

Всі хворі сліпим методом були розподілені на 2 групи у залежності від виду лікування.

У I групі 1 підгрупи опромінення проводили за класичною методикою у статичному режимі на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли у 2 етапи з тритижневою перервою РД 2,6Гр до СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од.ЧДФ відповідно).

У I групі 2 підгрупи проводили опромінення у статичному режимі з мультифракціюванням денної дози на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли РД 2,6Гр (1,3Гр+1,3Гр) до СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од.ЧДФ відповідно) у 2 етапи з тритижневою перервою.

У II групі 1 підгрупи проводили хіміопроменеву терапію. Поліхіміотерапія (ПХТ) в 2 етапи в метрономному режимі: цисплатин, 5-ФУ. Через три тижні перерви опромінення за класичним фракціюванням у статичному режимі двома етапами з перервою у 3 тижні РД 2,6Гр до СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно).

В II групі 2 підгрупі поліхіміотерапія (ПХТ) в метрономному режимі: цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні (як і в першій підгрупі). Через три тижні перерви опромінення у статичному режимі з мультифракціювання денної дози у два етапи.

На першому етапі променевої терапії проводять третій курс ПХТ паралельно з опроміненням. Витримують інтервал у 3 тижні для вщухання

променевиx реакції і дають другий етап ДГТ в режимі мультифракціювання денної дози 2,6Гр (1,3Гр+1,3Гр) до СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 ед.ЧДФ відповідно).

Оцінка безпосереднього ефекту (через 3 тижні) дистанційної гамма-терапії у пацієнтів І групи проводилась за даними КТ і оцінювались за критеріями RECIST (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Безпосередні результати дистанційної гамма-терапії у пацієнтів І групи в залежності від схеми лікування**

Результат	Загальна кількість хворих	І група (n=56)			
		1 підгрупа (n = 31) ДГТ – класичне фракціювання (порівняння)		2 підгрупа (n = 25) ДГТ (мультифракціювання дослідження)	
		Кількість випадків		Кількість випадків	
		абс.	відн. (%)	абс.	відн. (%)
Повна регресія	9 (16,07%)	6	19,35	3	12,0
Часткова регресія	14 (25,0%)	8	25,82	6	24,0
Стабілізація	15 (26,79%)	6	19,35	9	36,0
Прогресування	18 (32,14%)	11	35,48	7	28,0
Всього	56 (100%)	31	100	25	100

За даними таблиці 3.1. видно, що в 1 підгрупі І групи повний регрес пухлини наступив у 6 (19,35%) хворих, часткова відповідь - у 8 (25,82%),



стабілізація процесу відбулась у 6 (19,35%), прогресування пухлини відмічено у 11 (35,48%) пацієнтів. У II підгрупі I групи, де також проводився самостійний курс променевої терапії, але в режимі мультифракційного способу підведення дози, результати були аналогічними.

Так, повну відповідь простежено у 3 (12,0%) пацієнтів, часткову відповідь простежено у 6 (24,0%), стабілізація процесу спостерігалась у 9 (36,0%) і прогресування - у 7 (28,0%) пацієнтів.

Основним ефектом ДГТ, як самостійного методу лікування у даного контингенту пацієнтів можна визнати часткову регресію пухлини та стабілізацію ракового процесу, що відзначені у 14 (25,0%) та 15 (26,79%) хворих відповідно. Проте, прогресування, яке відмічене у 18 (32,14%) пацієнтів, говорить про те, що самостійний курс променевої терапії, незалежно від способу підведення дози, недостатній для подолання ракового процесу. При порівняльній оцінці безпосереднього ефекту ДГТ, як самостійного лікування в залежності від розмірів пухлини (T), отримані наступні результати (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2

**Безпосередні результати дистанційної гамма-терапії у пацієнтів I групи в залежності від розміру пухлини**

Результат	Загальна кількість хворих	T <sub>2</sub> (n=24)		T <sub>3</sub> (n=32)	
		число хворих		число хворих	
		абс.	(%)	абс.	(%)
1	2	3	4	5	6
Повна регресія	9 (16,07%)	4	16,67	5	15,63
Часткова регресія	14 (25,0%)	9	37,50	5	15,63*

1	2	3	4	5	6
Стабілізація	15 (26,79%)	10	41,67	5	15,63*
Прогресування	18 (32,14%)	1	4,16	17	53,12*
Всього	56 (100%)	24	100,0	32	100,0

Примітка. \* - різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Як видно, з таблиці 3.2, при класичному опроміненні пацієнтів I групи прогресування процесу відмічено при  $T_2$  в 1 (4,16%) випадку проти  $T_3$  у 17 (53,12%); стабілізація процесу при  $T_2$  - в 10 (41,67%) випадках проти  $T_3$  - у 5 (15,63%); часткова регресія при  $T_2$  - у 9 (37,50%) випадках, а при  $T_3$  - у 5 (15,63%) ( $p < 0,05$ ).

При оцінці повної регресії хворих ПРГ та ПРГГ вірогідної різниці не виявлено.

Оцінюючи отримані показники відзначено, що при  $T_2$  результати часткової регресії, стабілізації та прогресування були значно кращими, що підтверджує однозначну думку багатьох авторів: регрес залежить від стадії – з чим меншою є стадія, тим кращим є регрес пухлини.

Повна регресія первинного ПРГ та ПРГГ реєструвалась у 9 (16,07%) хворих з 56 пацієнтів (I група), яким ДГТ проводили як самостійну терапію. До кінця спостереження (36 міс.) без ознак рецидивування пухлини зареєстровано 4 хворих з 11 живих I групи.

Віддалені результати після ДГТ в цілому наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

## Результати лікування хворих (І група) на рак гортані та гортаноглотки

Час спостереження (роки)	Кількість хворих без рецидиву, абс./ %	1 підгрупа (n = 31) ДГТ (класичне фракціювання (порівняння))		2 підгрупа (n = 25) ДГТ (мультифракціювання (дослідження))	
		абс./ %		абс./ %	
		виживаність без рецидиву	загальна виживаність	виживаність без рецидиву	загальна виживаність
1 рік	19 / 33,92	11 / 35,48	17 / 54,84	8 / 32,00	11 / 44,00
2 роки	14 / 25,00	7 / 22,58	9 / 29,03	7 / 28,00	8 / 32,00
3 роки	4 / 7,14	1 / 3,23	5 / 16,13	3 / 12,00	6 / 24,00

На рис. 3.1. надано частоту безрецидивної виживаності у підгрупах у залежності від методики ДГТ.

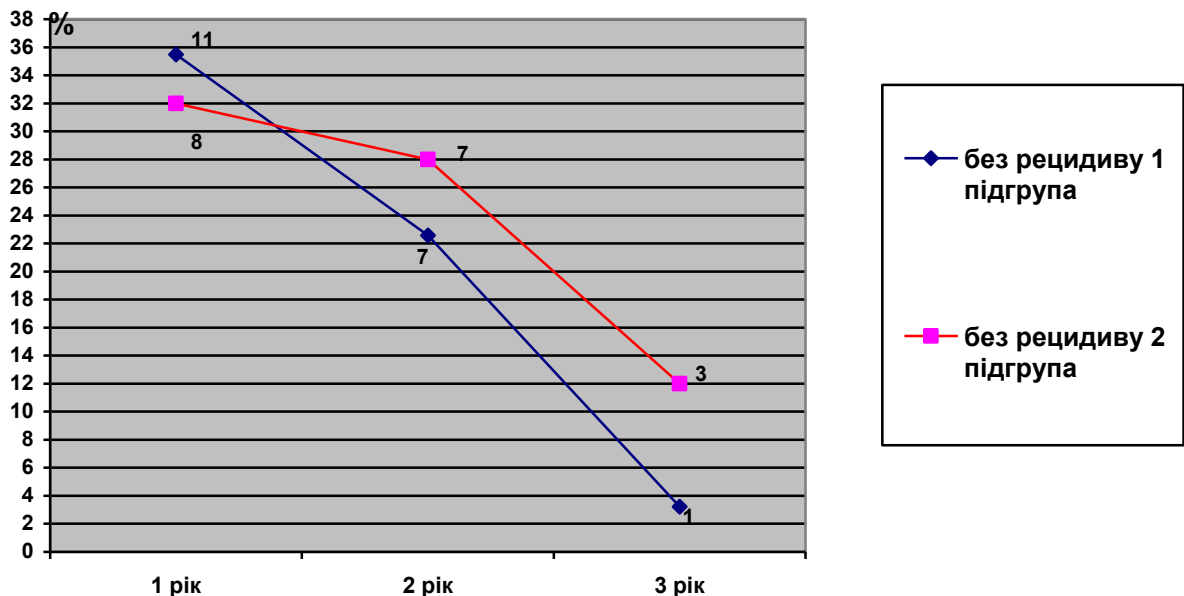


Рис. 3.1. Частота безрецидивної виживаності у залежності від методики ДГТ.

На рис. 3.2. надано частоту загальної виживаності у підгрупах у залежності від методики ДГТ.

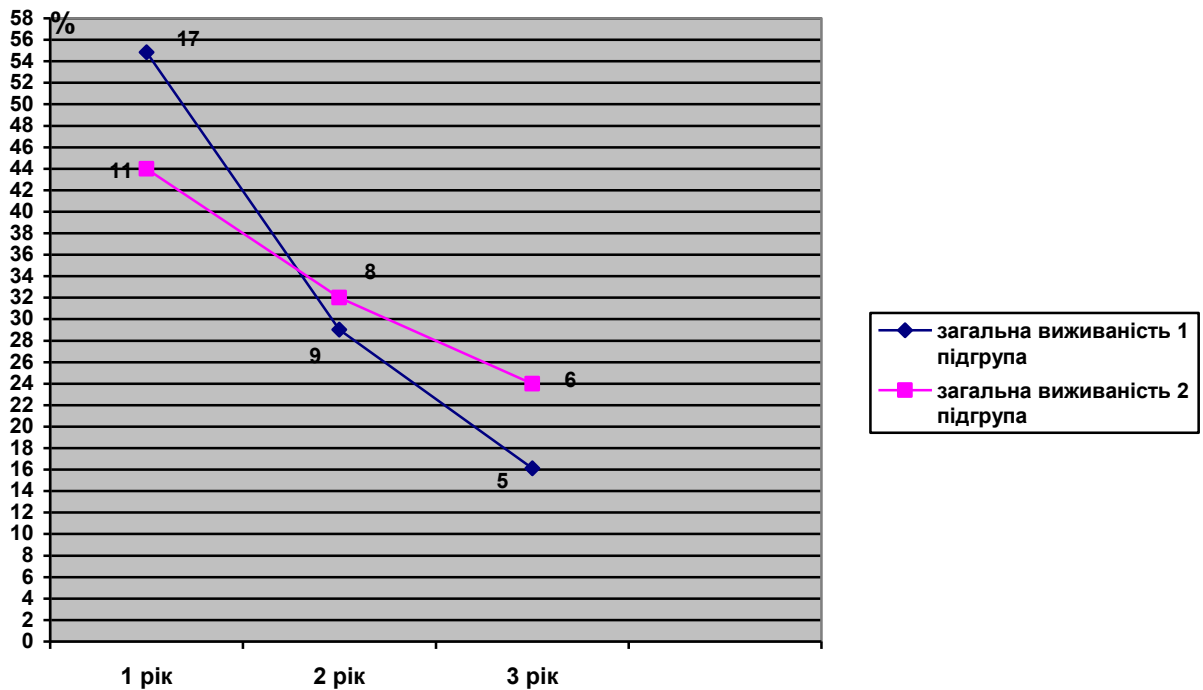


Рис. 3.2. Частота загальної виживаності у підгрупах у залежності від методики ДГТ.

Згідно з даними таблиці 3.3 та рис. 3.1. і 3.2. після звичайної ДГТ у хворих на ПРГ та ПРГГ до 3 років доживає всього 16,13% та 24,0% хворих в 1 та 2 підгрупах відповідно ( $p > 0,05$ ). При цьому, протягом 1 року спостереження у 1 підгрупі I групи вижив майже кожен 2-й пацієнт - 17 (54,84%), тоді як у 2 підгрупі I групи цей показник склав 11 (44,00%). Показники безрецидивної виживаності, природно, ще нижчі, що потребує пошуку нових методик лікування пацієнтів цієї категорії.

У процесі лікування відмічено променеві реакції та ранні промені ушкодження.

Аналіз характеру променевих змін шкіри і слизових гортаноглотки та гортані у залежності від режимів ДГТ наведено відповідно до сформованих груп (табл. 3.4.).

Таблиця 3.4

**Частота поширеності променевих реакцій шкіри шії, слизової оболонки гортані та гортаноглотки у залежності від режиму ДГТ**

Локалізація променевих реакцій	І група (n=56)					
	1 підгрупа (n = 31) ДГТ класичне фракціонування (порівняння)			2 підгрупа (n = 25) ДГТ у режимі мультифракціонування дози (дослідження)		
	Ступінь реакцій	Кількість випадків		Ступінь реакцій	Кількість випадків	
		абс.	(%)		абс.	(%)
Шкіра шії	1 ст.	3	9,68	1 ст.	1	4,00*
	2 ст.	8	25,81	2 ст.	20	80,00*
	3 ст.	20	64,51	3 ст.	4	16,00*
	4 ст.	-	-	4 ст.	-	-
Слизова оболонка гортані та гортаноглотки	1 ст.	4	12,90	1 ст.	2	8,00*
	2 ст.	12	44,44	2 ст.	20	80,00*
	3 ст.	15	55,56	3 ст.	3	10,34*
	4 ст.	-	-	4 ст.	-	-

Примітка. \* - різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Згідно з даними таблиці 3.4, після ДГТ за традиційними підходами та у режимі мультифракціонування дози променеві реакції з боку шкіри шії були вірогідно менш вираженими у пацієнтів 2 підгрупи ( $p < 0,05$ ). Так, реакції на шкірі 3 ступеня у 1 підгрупі І групи виявлено у 20 (64,51%) пацієнтів, а серед пацієнтів 2 підгрупи І групи - у 4 (16,0%). Шкірних реакцій 4 ст. не відмічено взагалі.

Ступінь реакції слизової оболонки гортані і гортаноглотки у пацієнтів 1 та 2 підгруп I групи вірогідно різнилисб ( $p > 0,05$ ). Так, реакції 3 ступеня у 1 підгрупі I групи виявлено у 15 (55,56%) пацієнтів, а у пацієнтів 2 підгрупи I групи – у 3 (10,34%) відповідно, що свідчить про більш виражений ушкоджуючий ефект при застосуванні традиційної ДГТ.

Беручи до уваги результати лікування хворих ДГТ, як самостійного метода, можна сказати, що його недостатньо для подолання онкопроцесу та подовження строку виживаності.

Аналізуючи отримані результати, можна відзначити, що застосування ДГТ в режимі мультифракціювання денної дози вірогідно ( $p=0,05$ ) знижує променеві реакції 3 стадії на шкірі у 4 рази в порівнянні з ДГТ класичним фракціюванням: 16,0% проти 64,51% 2 підгрупи та 1 підгрупи відповідно. Що стосується слизової оболонки гортані та гортаноглотки, то цей показник виявився ще кращим: 10,34% 2 підгрупи проти 55,56% 1 підгрупи відповідно, т.т. у 5 разів променеві реакції 3 стадії у 2 групі нижчі, ніж у 1 групі. Проте, при розгляді реакцій 2 ст. на слизовій оболонці, то у 1 підгрупі це 12 (44,44%) проти 20 (80,0%) 2 підгрупи.

Безпосередній ефект від ДГТ, як традиційним способом (1 підгрупа), так і шляхом мультифракціювання денної дози (2 підгрупа) не відрізнявся. Цей показник загалом залежить від стадії процесу (T). В ході проведеного дослідження з'ясувалось, що при проведенні ДГТ, як самостійного методу при стадії T<sub>2</sub> ефект від лікування вищий чим при T<sub>3</sub>. І це не залежить від способу підведення дози взагалі.

Так, повна регресія при T<sub>2</sub> становить 4 (16,67%), а при T<sub>3</sub> – 5 (15,63%); часткова регресія при T<sub>2</sub> становить 9 (37,50%), а при T<sub>3</sub> – 5 (15,63%). Однак, що стосується стабілізації процесу, то при T<sub>2</sub> цей показник кращий і становить 10 (41,67%) проти T<sub>3</sub> – 5 (15,63%).

Результати прогресування взагалі різняться і при T<sub>2</sub> це 1 (4,16%), а при T<sub>3</sub> – 17 (53,12%), що підтверджує значимість стадії для результату лікування.

Безпосередня виживаність вірогідно не різнилась і протягом року становила 17 (54,84%) хворих 1 підгрупи проти 11 (44,0%) - 2 підгрупи. Безрецидивна виживаність протягом 1 року становила 11 (35,48%) проти 8 (32,0%) у хворих 1 та 2 підгруп відповідно. Трирічна виживаність також не склала вірогідної різниці: 5 (16,13%) хворих 1 підгрупи проти 6 (24,0%) - 2 підгрупи.

### 3.2 Результати хіміопроменевого лікування пацієнтів, хворих на плоскоклітинний рак гортані або плоскоклітинний рак гортаноглотки

Хіміотерапія була проведена у II групі (n = 52) пацієнтам на ПРГ або ПРГГ (48,1% від загальної кількості досліджених). Стадію T<sub>2</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> мали 28 (53,85%), T<sub>1-3</sub>N<sub>x-1</sub>M<sub>0</sub> - 24 (46,15%) хворих. Порівняльний аналіз безпосереднього ефекту ПХТ і ПТ у залежності від схеми терапії наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

#### Безпосередні результати від лікування в залежності від схеми терапії хворих II групи (n=52)

Показник	Загальна кількість хворих, абс. / %	I підгрупа 2 курси ХТ → ДГТ (дослідження) n=27		II підгрупа 2 курси ХТ → ХПТ (дослідження) n=25	
		абс.	від. (%)	абс.	від. (%)
Повна регресія	18 / 34,61	6	22,22	12	48,0*
Часткова регресія	11 / 21,156	5	18,52	6	24,0
Стабілізація	12 / 23,07	8	29,63	4	16,0*
Прогресування	11 / 21,156	8	29,63	3	12,0*
Всього	52 / 100	27	100	25	100

Примітка. \* - відмінність вірогідна (p < 0,05).

Аналізуючи отримані дані (табл. 3.8.) встановлено, що повна регресія пухлини відмічалась частіше при застосуванні запропонованої нами схеми: 48,0% проти 22,22% у пацієнтів 2 та 1 підгруп відповідно.

Результати виживаності при різних схемах лікування наведено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Результати лікування хворих на ПРГ та ПРГГ в залежності від схем лікування (II група)**

Час спостереження (роки)	I підгрупа (n = 27) 2 курси ХТ → ДГТ в режимі конвенційного фракціювання (досліджувана)		II підгрупа (n = 25) 2 курси ХТ → ХПТ в режимі мультифракціювання дози (досліджувана)	
	абс. / %		абс. / %	
	виживаність без рецидиву	загальна виживаність	виживаність без рецидиву	загальна виживаність
1 рік	17 / 62,96	27 / 100	22 / 88,00	25 / 100
2 роки	7 / 25,93	17 / 62,96*	13 / 52,00	23 / 92,00*
3 роки	3 / 11,11	5 / 18,52*	9 / 36,00	20 / 80,00*

Примітка. \* - відмінність вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Згідно з даними таблиці 3.6 відмічено, що до 3 років, після ХТ→ДГТ в режимі конвенційного фракціювання (I підгрупа), хворих на ПРГ та ПРГГ доживає всього 5 (18,52%) проти 20 (80,0%), які лікувались ХТ→ХПТ в режимі мультифракціювання (2 підгрупа) відповідно ( $p < 0,05$ ).

При цьому, протягом 1 року спостереження виживаність склала 100%, а вже на другому році виживаність хворих 1 та 2 підгрупи становить 17



(62,96%) та 23 (92,0%) відповідно, що свідчить про ефективність запропонованого нами методу.

На рис. 3.3. наведено частоту безрецидивної виживаності у підгрупах у залежності від методики хіміопроменевого лікування.

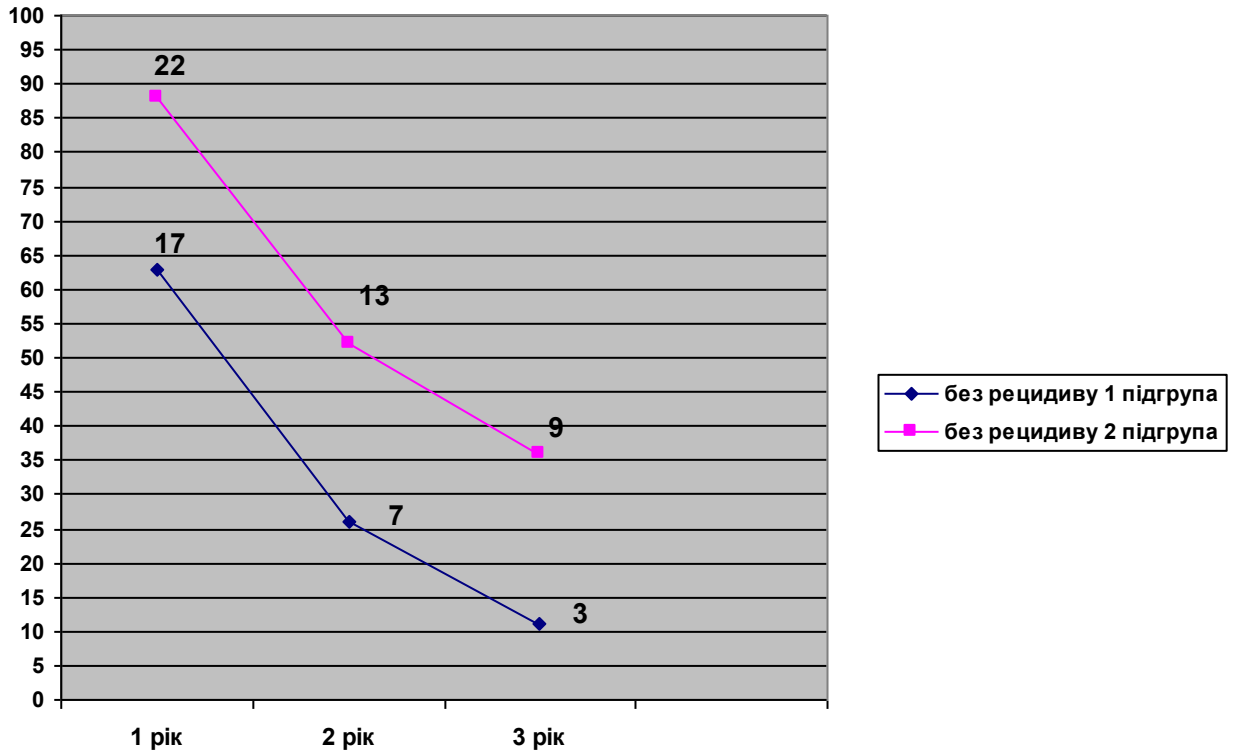


Рис. 3.3. Частота безрецидивної виживаності у підгрупах у залежності від методики хіміопроменевого лікування.

На рис. 3.4. показано частоту загальної виживаності по підгрупам в залежності від методики хіміопроменевого лікування.

Для визначення токсичної дії на організм ХПТ у пацієнтів II групи, хворих на ПРГ та ПРГГ, було проаналізовано декілька лабораторних параметрів, що відображають особливості функціонального стану основних систем життєзабезпечення.

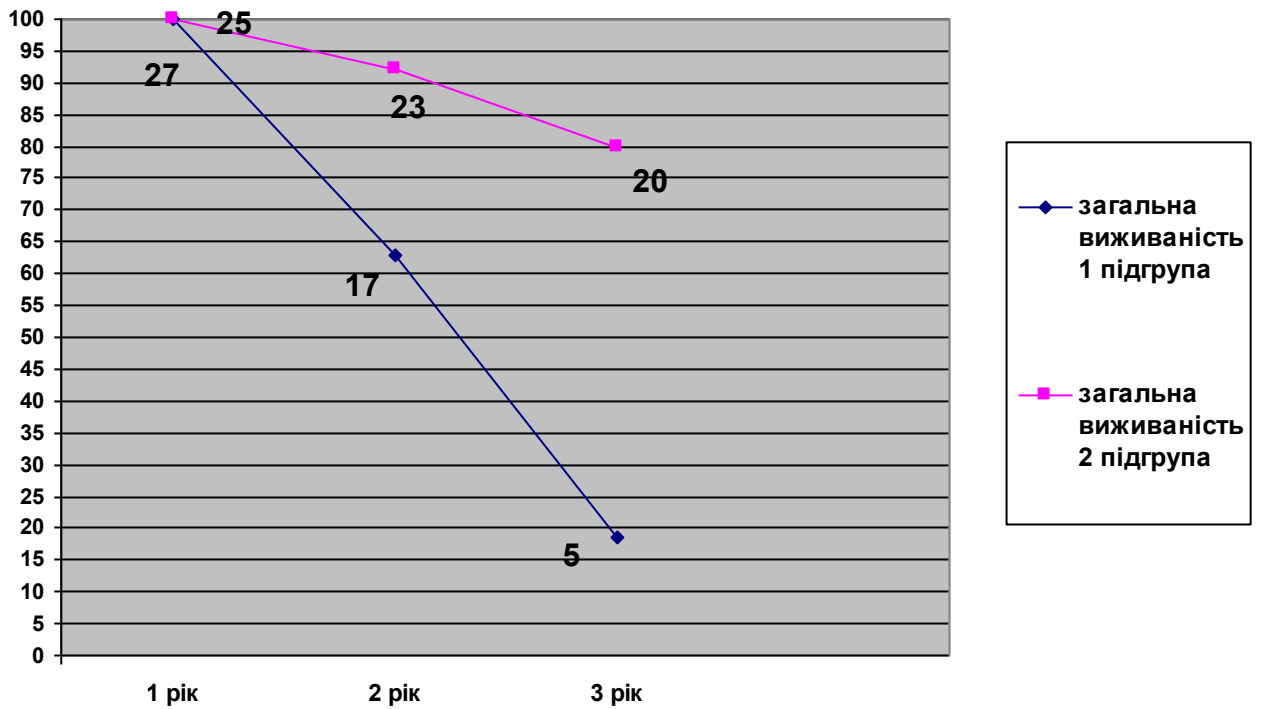


Рис. 3.4. Частота загальної виживаності у підгрупах у залежності від методики хіміопроменевого лікування.

При перших II курсах хіміотерапії не було відмічено пригнічення зі сторони показників крові, тому їх не виносили в окремі уточнення. Проаналізувавши отримані результати, на етапі ПТ було встановлено, що у пацієнтів 1 підгрупи (дослід) та 2 підгрупи (дослід) в динаміці клінічного перебігу хвороби основні показники загального аналізу крові різнилися. Вихідні дані, до проведення ХПТ, таких показників як кількість еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ, рівень гемоглобіну, тромбоцитів у хворих обох досліджуваних груп корелювались (табл. 3.7).

Проте, вже на 8 – 10 добу 1 етапу променевої терапії в обох підгрупах 2 групи, відмічались коливання та порушення зі сторони гемопоказників: рівень еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ, рівень гемоглобіну, тромбоцитів став вірогідно різнитися з середньо фізіологічною нормою. Слід відмітити, що у 2 підгрупі за рахунок симультантної ХТ рівень лейкоцитів достовірно нижче, ніж у 1 підгрупі.

**Основні показники загального аналізу крові у пацієнтів 2 групи,  
хворих на ПРГ та ПРГГ на різних етапах лікування**

<b>Показник (M ±m)</b>	<b>Норма</b>	<b>1 підгрупа (досліджувана)</b>	<b>2 підгрупа (досліджувана)</b>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<b>До лікування</b>			
Еритроцити ×10 <sup>12</sup> /л	4,0-5,0	3,1±0,3*	3,0±0,3*
Нв, г/л	130-140	101,0±7,4*	105,0±10,8 *
Лейкоцит×10 <sup>9</sup> /л	4 – 9	13,0±0,26*	12,0±0,31*
ШОЕ мм/г	1 – 10	22,0±1,2*	25,0±1,6*
Тромбоцити×10 <sup>9</sup> /л	180-320	176±13,5*	173±18,7*
<b>8-10 доба лікування</b>			
Еритроцити ×10 <sup>12</sup> /л	4,0-5,0	2,9 ±0,2*	3,5±0,3*
Нв, г/л	130-140	90,0±5,4*	100,0±8,9*
Лейкоцит×10 <sup>9</sup> /л	4 – 9	3,5±0,26	2,5±0,31*
ШОЕ мм/г	1 – 10	25,0±0,08*	20,0±1,7*
Тромбоцити×10 <sup>9</sup> /л	180-320	172,5±13,5*	160±19,6*
<b>17 доба ХПТ</b>			
Еритроцити ×10 <sup>12</sup> /л	4,0-5,0	3,2±0,2*	2,5±0,3*
Нв, г/л	130-140	65,0±6,4*	70,0±7,6*
Лейкоцит×10 <sup>9</sup> /л	4 – 9	3,0±0,26**	2,0±0,31*
ШОЕ мм/г	1 – 10	15,0±1,2**	25,0±0,09**
Тромбоцити×10 <sup>9</sup> /л	180-320	142,5±23,7**	130±34,1**

Примітки: \* - відмінність вірогідна (p< 0,05);

\*\* - відмінність вірогідна (p< 0,05) між 1 та 2 підгрупами.

При визначенні даних показників на 17 добу встановлено, що у пацієнтів з 1 та 2 підгруп показники рівня еритроцитів та гемоглобіну, лейкоцитів вірогідно різнився з середньо фізіологічною нормою.

Проте, рівень лейкоцитів в 1 підгрупі був достовірно вищий за рівень лейкоцитів 2 підгрупи ( $3,0 \pm 0,26^{**} \times 10^9/\text{л}$  та  $2,0 \pm 0,31 \times 10^9$  відповідно). Також не корелював і показник ШОЕ. Рівень ШОЕ у хворих на ПРГ та ПРГГ 2 підгрупи на 17 добу був достовірно вищий –  $25 \pm 0,09$  проти  $15 \pm 1,2$  2 підгрупи.

Підводячи підсумок отриманих результатів, стає очевидним, що у пацієнтів 1 (дослід) підгрупи, які отримували ХТ та ДГТ класичними фракціями, лабораторні показники, які інформують про порушення основних параметрів гемопоезу вірогідно менше виражені, ніж у пацієнтів 2 (дослідної) підгрупи, які отримували ПХТ та ДГТ в режимі мультифракціювання. Але всі порушення гемопоезу, підлягають медикаментозному корелюванню, а високі результати виживаності, регресії та мінімум променевих реакцій дають підстави рекомендувати запропоновану нами методику ХПТ для застосування в медичну практику.

При оцінці ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з ПРГ або ПРГГ II групи 1 підгрупи в процесі проведення ХТ+ДГТ в режимі конвенційного фракціювання нудота і блювота відмічені у 10 хворих (37,03%), діарея, яка не потребувала переривання лікування, мала місце в 1 випадку (3,70%), а в 26 (96,29%) випадках зареєстровані зміни з боку слизової оболонки порожнини рота і глотки різних ступенів. Не відмічено ніяких проявів у 1 (3,70%) пацієнта. Зміни зі сторони шкіри в різних ступенях відмічено у всіх пацієнтів 27 (100%).

У хворих на ПРГ та ПРГГ II групи 2 підгрупи аналогічні ускладнення виявлено у таких співвідношеннях: минаюча нудота, блювота - у 17 (68,0%) осіб, діарея, яка не потребувала переривання лікування у 7 (28,0%) хворих, зміни слизової оболонки порожнини рота і глотки в різних ступенях проявів - у 25 (100,0%) пацієнтів. Зміни зі сторони шкіри в різних ступенях

відмічено у всіх пацієнтів 23 (92,0%). Про це наглядно інформує таблиця 3.8.

Таким чином, нудота і блювота були досить частими проявами ускладнень з боку ШКТ у даної категорії хворих обох підгруп, але вірогідне збільшення у 2 підгрупі.

Таблиця 3.8

**Ускладнення при проведенні лікування у хворих II групи (n=52)**

<b>Ускладнення</b>	<b>1 підгрупа 2 курси ХТ → ДГТ (досліджувана), n=27</b>	<b>%</b>	<b>2 підгрупа 2 курси ХТ → ХПТ (досліджувана), n=25</b>	<b>%</b>
Нудота і блювота	10	37,03*	17	68,0*
Діарея	1	3,70*	7	28,0*
Зміни з боку слизової оболонки гортані та гортаноглотки	1 ст.-15	1 ст.-55,55	1 ст.-12	1 ст.-48,0
	2 ст.-6	2 ст.-22,22*	2 ст.-5	2 ст.-20,0*
	3 ст.-5	3 ст.-18,52*	3 ст.-8	3 ст.-32,0*
Не відмічено проявів	1	3,70*	0	0
Шкіра	1 ст.-19	1 ст.-70,38	1 ст.-18,	1 ст.-72,0
	2 ст.-4	2 ст.-14,81	2 ст.-4	2 ст.-16,0
	3 ст.-4	3 ст.-14,81*	3 ст.-1	3 ст.-4,0*

Примітка. \* - різниця вірогідна (p<0,05).

Аналізуючи результати лікування різними методами, відмічено, що у I групі, хворі якої лікувались дистанційною гамма-терапією класичним методом, повний регрес відмічений лише у 9 (16,07%) пацієнтів, а у хворих

II групи, які мали хіміопроменеве лікування, повний регрес був в 2 рази більший – у 18 (34,61%) хворих. При порівнянні підгруп II групи повна регресія в 1 підгрупі склала 6 (22,22%) проти 12 (48,0%) 2 підгрупи, що також має позитивну відмінність в 50% на користь запропонованого нами методу.

Аналіз прогресування, що є важливим показником вилікованості, показав, що в I групі цей показник склав 18 (32,14%) проти II групи 11 (21,15%), що в 1,6 разів більш позитивно відкликається на користь II групи. При розгляді результатів 1 підгрупи та 2 підгрупи II групи цей показник склав 8 (29,63%) проти 3 (12,0%) відповідно, що стало відмінністю в 2,7 разів.

Що стосується часткової регресії та стабілізації між групами вірогідної різниці не було. Але стабілізація в II групі різнилась: в 1 підгрупі у 8 (29,63%) пацієнтів та в 2 підгрупі у 4 (16,0%) пацієнтів відповідно.

Аналізуючи результати показника виживаності, який є важливим фактором проведеної терапії, видно, що в 1 підгрупі I групи вижило на 1 році життя 17 (54,84%) хворих проти 11 (44,00%) 2 підгрупи I групи, при тому що в II групі в обох підгрупах 100% виживаність. З цих хворих в 1 підгрупі I групи виживаність без рецидиву на 1 році життя склала 11 (35,48%) проти 8 (32,0%) 2 підгрупи. В той час, як серед хворих 1 підгрупи II групи цей показник склав 17 (62,96%) проти 23 (92,00%) 2 підгрупи II групи, що вірогідно говорить на користь хіміопроменевого лікування.

На 3 рік спостереження в 1 підгрупі I групи вижило 5 (16,13%) проти 6 (24,0%) 2 підгрупи I групи відповідно. Безрецидивна виживаність серед цих хворих в 1 підгрупі I групи була 1 (3,23%) проти 3 (12,0%) в 2 підгрупі I групи.

Краща картина відмічена при порівнянні результатів в II групі. В 1 підгрупі II групи 3 річна загальна виживаність склала 5 (18,52%) проти 20 (80,0%) 2 підгрупи II групи, що в 5 разів перевищує результат. При цьому серед цих хворих в 2 підгрупі II групи було 9 (36,0%) проти 3 (11,11%) без

рецидиву 1 підгрупи II групи, що також в 2,25 рази говорить на краще про метод лікування.

Значущим показником при лікуванні, яке включає променеві та хіміотерапевтичні методи є променеві реакції та токсичні прояви терапії.

При ДГТ за традиційними підходами та в режимі мультифракціювання дози істотні відмінності між ранніми променевими реакціями з боку шкіри шії вірогідно менше виражені у пацієнтів 2 підгрупи I групи ( $p < 0,05$ ). Реакції на шкірі 3 ступеню в 1 підгрупі I групи виявлено у 20 (64,51%) пацієнтів, а серед пацієнтів 2 підгрупи I групи у 4 (16,0%), шкірних реакцій 4 ст. не відмічено взагалі.

Ступінь реакції слизової оболонки гортані і гортаноглотки у пацієнтів 1 та 2 підгруп I групи вірогідно різнилися ( $p < 0,05$ ). Реакції 2 ст. в 1 підгрупі склали 12 (44,44%) проти 20 (80,00%) 2 підгрупи, що говорить про явний пошкоджуючий ефект проведення ХТ та ПТ разом, але при розгляді, реакцій 3 ступеня в 1 підгрупі I групи виявлено у 15 (55,56%) пацієнтів, а у пацієнтів 2 підгрупи I групи 3 (10,34%) відповідно, що врівноважує ситуацію, т.я. реакції корегуються медикаментозно та вщухають достатньо, а відсутність реакцій 4 ст. в обох групах говорить про можливість проведення ХПТ.

Порівнюючи ці результати з II групою, то можна сказати, що при традиційному підході ДГТ вони ненабагато гірші (I група). Так, променеві реакції 3 ст. з боку слизової оболонки ПРГ та ПРГГ в II групі складають 13 (25,00%) проти 18 (32,14%) в I групі, що в 1,28 рази краще. Промених реакцій 2 ст. в II групі було 11 (21,15%) проти 32 (57,14%) 1 підгрупи, що вірогідно в 2,7 рази краще. Та інша ситуація була з реакціями 1 ст. В I групі таких реакцій зі сторони слизової оболонки ПРГ та ПРГГ виявлено 6 (10,71%) проти II групи 27 (51,92%), що в 4,84 рази указує на посилення промених реакцій при сумісному використанні ХПТ.

Хіміотерапевтичне лікування в I групі не проводилось. То, при порівнянні в II групі токсична дія була більше виражена в 2 підгрупі 17

(68,0%) випадків проти 10 (37,03%) випадків 1 підгрупи у вигляді минучої нудоти та блювоти. Діарея, яка не була запорукою зупинки лікування, спостерігалась в 1 підгрупі у 1 (3,70%) хворого, а в 2 підгрупі у 7 (28,0%) хворих.

Також брались до уваги і деякі гемопоказники, що відображають особливості функційного стану основних систем життєзабезпечення. При перших II курсах хіміотерапії в II групі не було відмічено пригнічення зі сторони показників крові, тому їх не виносили в окремі уточнення. На момент госпіталізації хворого для ХПТ показники обох груп корелювали, та при повторному визначенні показників на 10 добу відмічено, що у пацієнтів з 1 та 2 підгруп рівень еритроцитів, лейкоцитів, ШОЕ, рівень гемоглобіну, тромбоцитів став вірогідно різнитися з середньофізіологічною нормою. Так, лейкоцитів в 1 підгрупі в середньому нараховувалось  $3,5 \pm 1,26$  проти  $2,5 \pm 0,31$  2 підгрупи, гемоглобін складав середньо  $90,0 \pm 5,4$  проти  $100,0 \pm 8,9$  1 та 2 підгруп відповідно, еритроцитів  $2,9 \pm 0,2$  проти  $2,3 \pm 0,3$ .

При визначенні даних показників на 17 добу встановлено, що у пацієнтів з 1 та 2 підгруп показники рівня еритроцитів та гемоглобіну, лейкоцитів вірогідно різнився з середньо-фізіологічною нормою та з досліджуваною групою. Рівень лейкоцитів в 1 підгрупі був вірогідно вищий за рівень лейкоцитів 2 підгрупи ( $3,0 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$  та  $2,0 \pm 0,31 \times 10^9$  відповідно), еритроцитів  $2,5 \pm 0,2$  проти  $2,3 \pm 0,3$ . Також не корелював і показник ШОЕ. Рівень ШОЕ у хворих на ПРГ та ПРГГ 1 підгрупи на 17 добу після ХПТ був вірогідно вищим ( $15 \pm 1,2$  та  $25 \pm 0,09$  відповідно).

Ці реакції не визивали зупинки та перерв у лікування і були кореговані медикаментозно.

Підводячи підсумки проведених досліджень, слід, перш за все, вказати на те, що результати лікування II групи пацієнтів, тобто тих хворих, яким проводилося ХПТ, значно краще, ніж результати після традиційної ДГТ. Так, повна регресія пухлини в I групі була в 19,35% та 12,00%



випадків проти 22,20% та 48,00% у II групі, а прогресування в I групі - 35,48% та 28,00% проти 29,63% та 12,00% - у II групі.

При цьому відзначалися рівнозначні токсичні реакції на терапію.

Проведення ХПТ сприяє не тільки більш вираженій регресії пухлини у порівнянні з ДГТ традиційним підходом, а й збільшенню безрецидивної виживаності до 62,96% та 88,0% проти 35,48% і 32,0% на першому році, на другому році - 25,93 % і 52,0% проти 22,58% і 28,0% при променевої терапії і 11,11% і 36,0% в групі з хіміо-променевою терапією проти 3,23% і 12,0% в групі з променевою терапією.

Відповідно, більш переконливий результат отриманий при аналізі загального виживання хворих, які отримували ХПТ. Якщо після ДГТ традиційним способом загальна виживаність хворих в підгрупах була на першому році 54,84% і 72,00%, то при ХПТ - 100%, а на 3-й рік в I групі загальна виживаність була 16,13% та 24,00%, в залежності від методики проведення ДГТ (традиційно або мультифракціюванням), то у II групі - 18,52% та 80,00% відповідно підгрупам.

Таким чином, лікування хворих хіміопроменевими методами мало кращий протипухлинний ефект, що відбивається як у термінах рецидивування, так і в тривалості життя.

Порівняння результатів лікування хворих за різними схемами хіміо-променевої терапії також показало різницю в ефективності.

Встановлено, що рецидивування онкопроцесу на 1 році лікування майже в 1,5 рази (62,96%) частіше спостерігалось у пацієнтів, які отримували хіміотерапію (1 підгрупа) до початку променевого лікування, в порівнянні з пацієнтами (88,0%), яким проводилася хіміотерапія, як до початку променевої терапії, так і в процесі (2 підгрупа). Ще більша різниця відзначалася до кінця спостереження через 3 роки: в 1 підгрупі без рецидиву було 11,11% хворих, а у 2 підгрупі – 36,0%.

Аналізуючи показники загального виживання, отримано аналогічний результат. Так, після 3-х років в 1 підгрупі вижило 18,52% хворих, то у 2-й підгрупі за цей період вижило 80,0%.

Це свідчить про ефективність запропонованої симультантної хіміопроменевої терапії.

## РОЗДІЛ 4

### ЗАЛЕЖНІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ ВИЖИВАНOSTІ ТА ПЕРЕБІГУ ОНКОПРОЦЕСУ ВІД БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПУХЛИНИ У ПЛОСКОКЛІТИННИХ РАКАХ ГОРТАНІ ТА ГОРТАНОГЛОТКИ

#### 4.1 Імуногістохімічна характеристика проліферативної активності та апоптозу у плоскоклітинних раках гортані та гортаноглотки: експресія онкобілка Ki-67, p53, Bcl-2

Однією з основних властивостей пухлин, що визначає темпи росту та інші якості, є проліферативна активність, яка може служити одним з диференціальних критеріїв між доброякісними і злоякісними пухлинами та мати прогностичні якості для вибору тактики лікування і прогнозу розвитку хвороби.

Результати імуногістохімічних досліджень експресії онкобілка Ki-67 у пухлинах первинних хворих у залежності від ступеня диференціювання пухлини наведено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

#### Експресія онкобілка Ki-67 при різних ступенях диференціювання пухлини

Ступінь диференціювання пухлини	Експресія Ki-67 (%)
G1 (n=36)	38,75±0,48
G2 (n=13)	46,71±0,80
G3 (n=3)	60,79±1,02

Як видно з таблиці 4.1, у групі високодиференційованих ПРГ та ПРГГ експресія Ki-67 становила у середньому 38,75±0,48% у 36 пацієнтів. У групі середньодиференційованих ПРГ та ПРГГ реакція з Ki-67 становила у середньому 46,71±0,80% у 13 пацієнтів. У групі низькодиференційованих ПРГ

та ПРГГ реакція з Ki-67 становила у середньому  $60,79 \pm 1,02\%$  у 3 пацієнтів.

На рис. 4.1 наведено експресію онкомаркера Ki-67 при різних варіантах диференціювання.

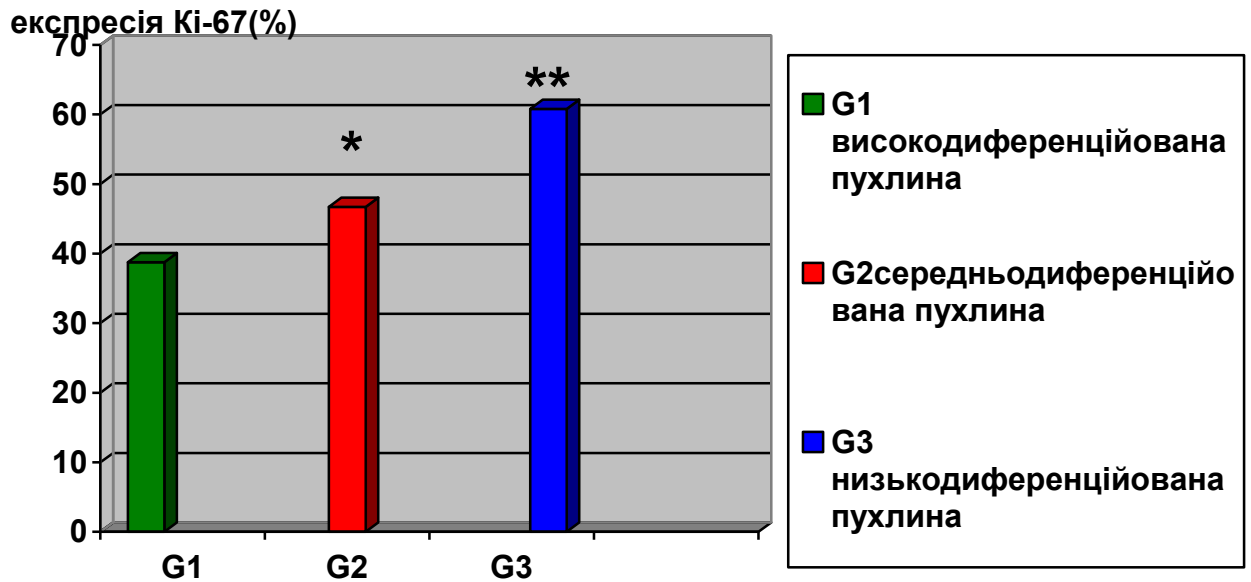


Рис. 4.1. Експресія Ki-67 при різних варіантах диференціювання пухлини.

Примітки: \* – різниця статистично значима у порівнянні G1;

\*\* – різниця статистично значима у порівнянні G2.

Так, з рис. 4.1. видно, що чим вищим є значення експресії Ki-67, тим вірогідно нижчим є ступінь диференціювання пухлини.

Визначення експресії онкопротеїну p53 проводили шляхом підрахунку відносної кількості ядер з позитивною реакцією у вигляді специфічного забарвлення різної інтенсивності на 1000 клітин у довільних полях зору. Серед існуючих методик оцінки експресії p53 користувалися наступною методикою: якщо в 10% і більше клітин спостерігалася реакція, то вважали позитивною за статусом по онкобілку p53, менше 10% – p53-негативною. У нормальному епітелії гортані експресія p53, як правило, не спостерігається.

Результати імуногістохімічних досліджень експресії онкобілка p53 в пухлинах первинних хворих при різних ступенях диференціювання

пухлини наведено у таблиці 4.2.

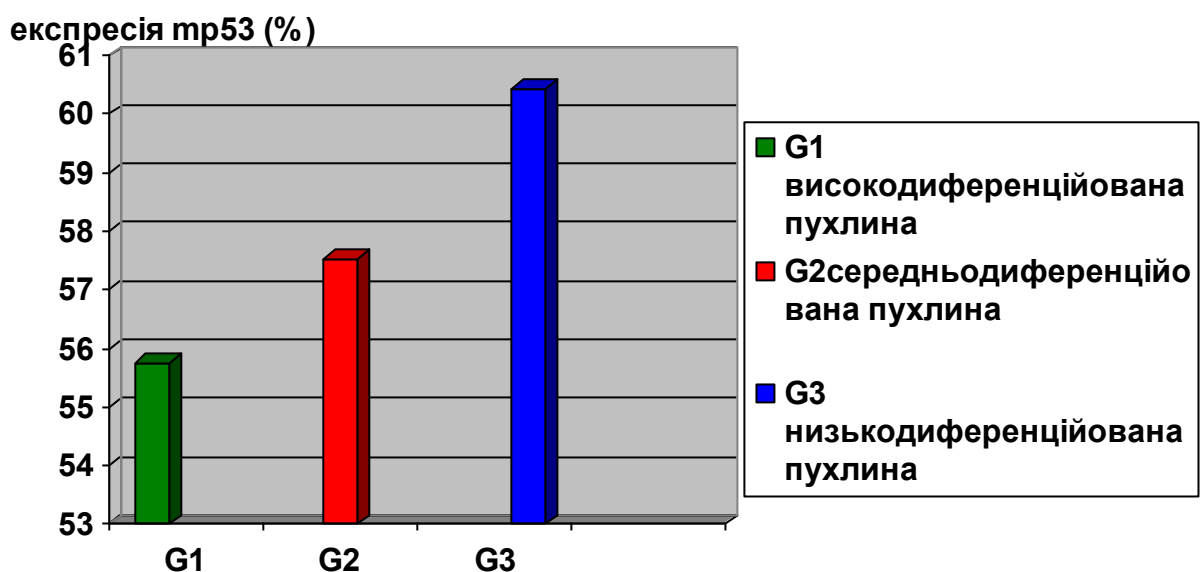
Таблиця 4.2

**Експресія онкобілка *tp53* при різних видах диференціювання пухлини**

Ступінь диференціювання пухлини	Експресія <i>tp53</i> (%)
G1 (n=36)	55,75±4,53
G2 (n=13)	57,53±1,06
G3 (n=3)	60,43±2,20

З таблиці 4.2. видно, що при високодиференційованих ПРГ та ПРГГ експресія *tp53* склала 55,75±4,53%. У помірнодиференційованих ПРГ та ПРГГ переважає реакція 57,53±1,06%. У цій групі новоутворень надмірна експресії онкобілка *tp53* була на рівні середніх значень ПРГ та ПРГГ і вірогідно не відрізнялась від значень високодиференційованих раків. У групі низькодиференційованих ПРГ та ПРГГ експресія відмічалась на рівні 60,43±2,20% і кількість *tp53*-позитивних раків у цій групі була вищою, у порівнянні із загальною популяцією.

Експресію онкобілка *tp53* при різних ступенях диференціювання пухлини показано на рис. 4.2.



З рис. 4.2. видно, що чим вищим є рівень експресії онкомаркеру tp53, тим нижчою є диференціація пухлини.

Одним з великої групи білків, що регулюють процеси апоптозу, зокрема інгібують, є онкобілок Bcl-2. Він подовжує час життя клітини, однак експресуються і багатьма пухлинами.

У хворих на ПРГ та ПРГГ досліджували експресії Bcl-2 за допомогою однойменних моноклональних антитіл і враховувалося лише специфічне цитоплазматичне забарвлення. Реакція вважалася позитивною за Bcl-2-статусом при наявності специфічного забарвлення в 10% і більше клітин пухлини, в інших випадках – негативною.

Результати імуногістохімічних досліджень експресії Bcl-2 при різних рівнях диференціювання пухлини наведено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

#### Експресія Bcl-2 при різних видах диференціювання пухлини

Ступінь диференціювання пухлини	Експресія Bcl-2 (%)
G1 (n=36)	18,00±1,73
G2 (n=13)	21,50±0,98
G3 (n=3)	19,82±0,59

З таблиці 4.3 видно, що у високодиференційованих ПРГ та ПРГГ експресія Bcl-2 була на самому нижчому рівні і склала 18,00±1,73%. Серед середньодиференційованих ПРГ та ПРГГ експресія Bcl-2 спостерігалась на рівні 21,50±0,98%. В групі низькодиференційованих раків експресія Bcl-2 склала 19,82±0,59%. Слід відзначити, що експресія Bcl-2 серед помірnodиференційованих раків відзначається більшою кількістю злякісних пухлин у порівнянні з високодиференційованими, у той час як серед низькодиференційованих пухлин їх було навіть менше, ніж серед новоутворень помірного ступеня диференціювання, однак ці значення не вірогідні.

На рис. 4.3 наведено рівень експресії онкомаркеру Vcl-2 при різних варіантах диференціювання пухлини.

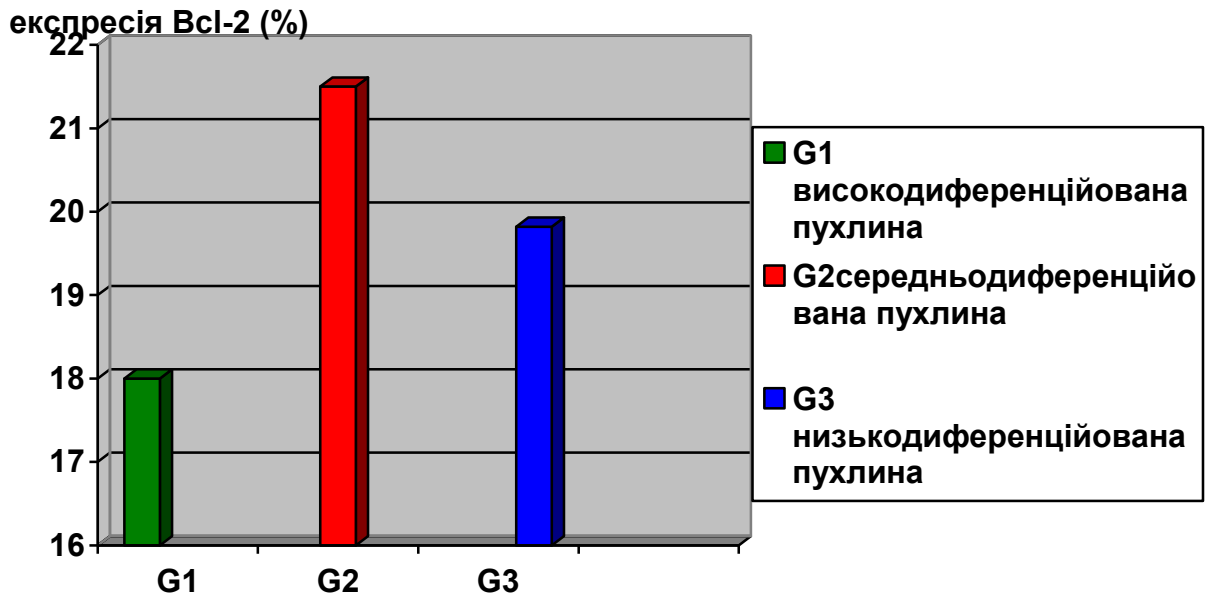


Рис. 4.3. Експресія онкомаркеру Vcl-2 при різних ступенях диференціювання пухлини.

Так, простежуючи дані рис. 4.3., можна сказати, що вірогідної залежності експресії Vcl-2 від диференціювання пухлини не відмічено.

Таким чином, аналіз отриманих результатів показав, що високодиференційовані пухлини характеризуються самими низькими показниками експресії p53 та Vcl-2 в порівнянні з помірно- та низькодиференційованими пухлинами, які мали мінімальну, у порівнянні з іншими варіантами, проліферативну активність.

На відміну від цього при низькодиференційованих пухлинах відмічається достатньо більш високий рівень експресії p53, Vcl-2, що відповідає більш високому рівню експресії Ki-67, як відображенню проліферативної активності.

Помірнодиференційовані пухлини за експресією p53, Vcl-2 та Ki-67 займають проміжне значення.

Слід підкреслити, що індекс проліферації більше відображає

експресію *tp53*, ніж *Bcl-2*, рівень якого при всіх варіантах диференціювання достатньо не різнився, а чисельні розбіжності можуть бути пов'язані зі статистичною похибкою через різницю кількості спостережень G1, G2, G3.

#### 4.2. Залежність результатів виживаності та перебігу онкопроцесу у плоскоклітинних раках гортані та гортаноглотки у залежності від рівня експресії онкобілків *Ki-67*, *tp53*, *Bcl-2*

Нами було проаналізовано результати рецидивування в залежності від рівня експресії імуногістохімічного маркера *Ki-67* в II групі 1 та 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ (рис. 4.4.).

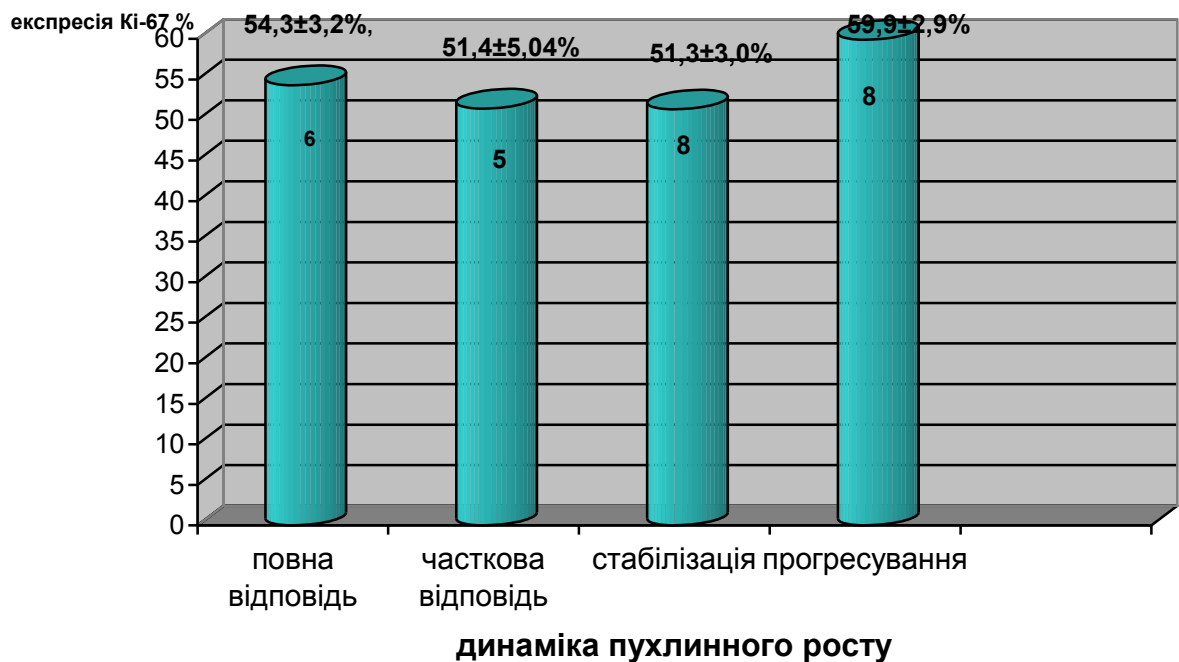


Рис. 4.4. Результати оцінки пухлини за *Recist* у залежності від рівня експресії онкобілка *Ki-67* в ПРГ та ПРГГ у II групі 1 підгрупі.

З рис. 4.4. видно, що повну відповідь на лікування відмічено у 6 (22,22%) хворих, де рівень експресії *Ki-67* склав 54,3±3,2% клітин пухлини, при частковій відповіді це 5 (18,52%) хворих, де рівень експресії *Ki-67* склав



51,4±5,04% клітин пухлини, стабілізація процесу була у 8 (29,63%) хворих, де експресія була 51,3±3,0% клітин пухлини. Ситуація при прогресуванні пухлини інша – 8 (29,63%) хворих, де експресія Кі-67 - 59,9±2,9% клітин пухлини. Можна сказати, що позитивний ефект при нашому спостереженні присутній при експресії Кі-67 менше 55,0%, а прогресування наступило при експресії Кі-67 від 60,0%.

Частоту рецидивування у II групі 1 підгрупи при ПРГ та ПРГГ надано на рис. 4.5.



Рис. 4.5. Частота рецидивування у залежності від рівня експресії онкобілка Кі-67 у ПРГ та ПРГГ в II групі 1 підгрупі.

Так, на рис. 4.5. видно, що частота рецидивування за роки спостереження неоднозначна. На 1 році спостереження рецидив простежено у 10 (37,0%) пацієнтів при експресії Кі-67 – 58,8±2,7% клітин пухлини. На 2 році спостереження рецидив простежено ще у 10 (37,0%) пацієнтів при експресії Кі-67 – 56,8±2,6% клітин пухлини. На 3 році спостереження рецидив мав місце у 3 (11,11%) пацієнтів при експресії 54,00 %. Хворих, які на момент

спостереження не мали рецидиву було 4 (14,81%) у яких експресія Ki-67 склала  $42,18 \pm 2,8$ . В результаті можна сказати, що при експресії вище 54,00% прогноз життя на перших 3 роках небажаний.

На рис. 4.6. надані показники динаміки виживаності у залежності від рівня експресії Ki-67 в пухлинах ПРГ та ПРГГ в II групі 1 підгрупи.

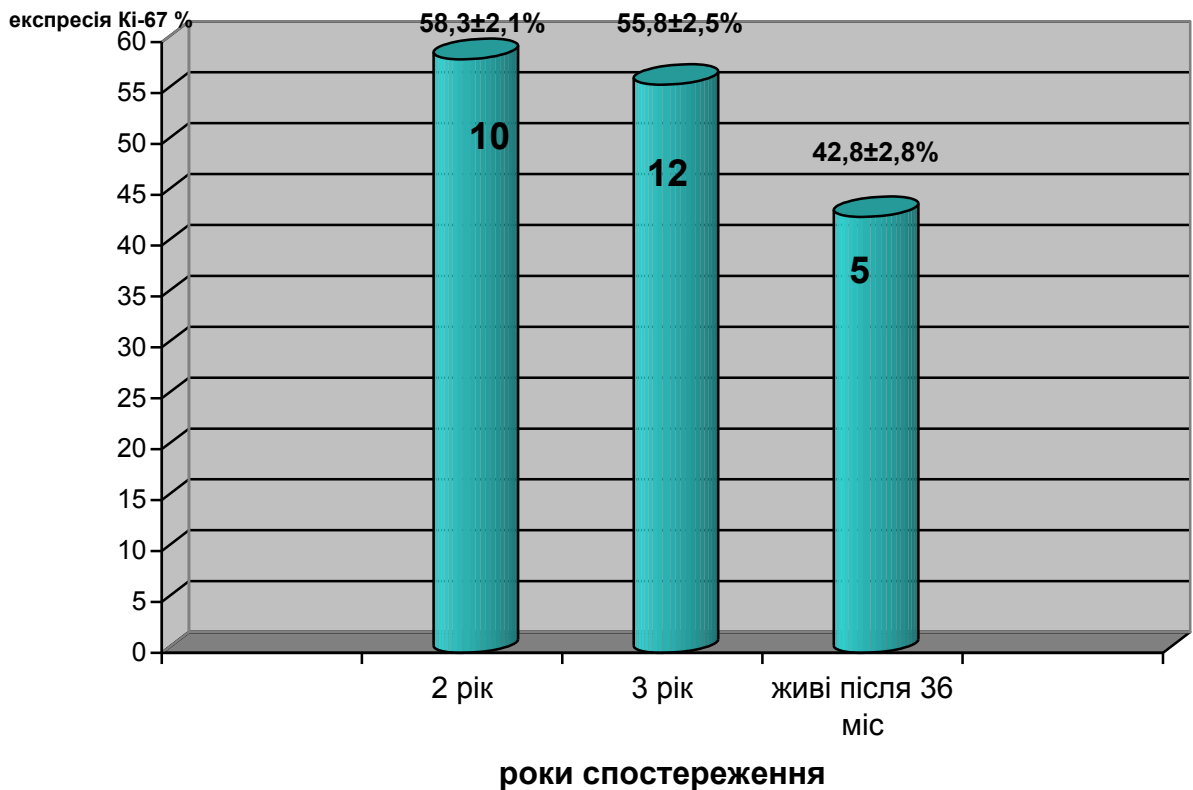


Рис. 4.6. Виживаність в залежності від рівня експресії Ki-67 у пухлинах ПРГ та ПРГГ в II групі 1 підгрупі.

Як видно на рис. 4.6., у перший рік всі хворі були живі. На другий рік, при наявності рецидиву, померло 10 (37,04%) при експресії Ki-67 –  $58,3 \pm 2,1\%$ . На третій рік померло ще 12 хворих (44,44%) при експресії Ki-67 –  $55,8 \pm 2,5\%$  і надалі залишилось вживих 5 (18,52%) хворих, але з рецидивом хвороби, при експресії Ki-67 –  $42,18 \pm 2,8\%$ .

У результаті можна припустити, що чим вищим є рівень первинної експресії Ki-67, тим кращою буде відповідь на лікування за схемою 1

підгрупи і в нашому спостереженні ці показники були вище за  $55,8 \pm 2,5\%$ , але, як простежено з попередніх викладень, це говорить і про можливість рецидиву. Термін спостереження (36 міс.) пережило 5 хворих з первинною експресією Ki-67 -  $42,18 \pm 2,8\%$ .

Також були простежені результати залежності різних показників онкопроцесу від рівня експресії Ki-67 у II групі 2 підгрупи.

Результати регресії пухлини в залежності від рівня експресії онкобілка Ki-67 в ПРГ та ПРГГ у II групі 2 підгрупи надано на рис. 4.7.



Рис. 4.7. Результати оцінки відповіді пухлини за Recist у залежності від рівня експресії онкобілка Ki-67 в ПРГ та ПРГГ у II групі 2 підгрупи.

На рис. 4.7. показано, що повну відповідь пухлини на лікування відмічено у 12 (48,00%) хворих, експресія Ki-67 при цьому склала  $56,0 \pm 2,4\%$ . Часткова відповідь була у 6 (24,00%), де експресія склала  $57,2 \pm 5,4\%$ . Що стосується стабілізації, то це було 4 (16,00%) хворих з експресією  $55,0 \pm 4,7\%$ . Прогресування хвороби відмічено у 3 (12,00%) хворих з

експресією  $56,3 \pm 7,8\%$ .

Так, на рис. 4.8. надано аналіз рецидивування у залежності від рівня експресії онкобілка Ki-67 в ПРГ та ПРГГ у II групі 2 підгрупи.

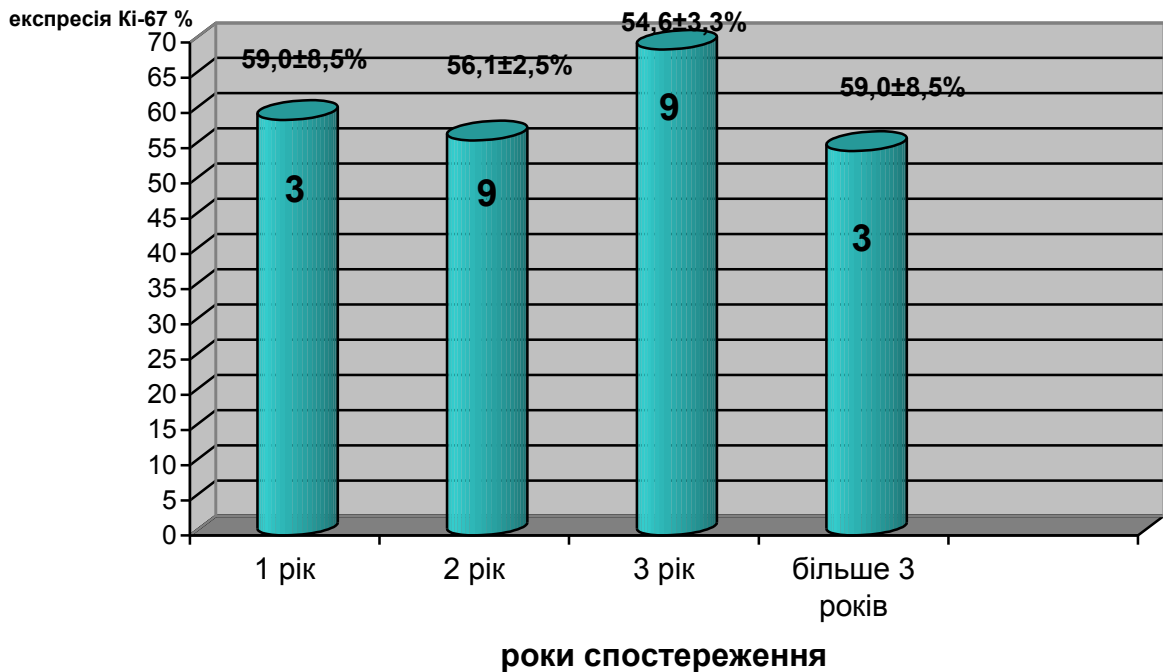


Рис. 4.8. Аналіз рецидивування у залежності від рівня експресії онкобілка Ki-67 у ПРГ та ПРГГ у II групі 2 підгрупі.

Рецидивність у II групі 2 підгрупи була різною (рис. 4.8.). На першому році після лікування рецидив наступив у 3 (12,00%) з експресією Ki-67 –  $59,0 \pm 8,5\%$ . На другому році життя рецидив наступив ще у 9 (36,90%) хворих з експресією Ki-67 –  $56,1 \pm 2,5\%$ . Кількість хворих, у яких діагностовано рецидив на момент закінчення спостереження (36 міс.) склала 9 (36,00%) з експресією Ki-67 –  $54,6 \pm 3,3\%$ . На момент спостереження без рецидиву залишилось 3 (12,00%) хворих з експресією  $59,0 \pm 8,5\%$ .

При цьому також можна зазначити, що рецидиви у різні роки спостереження наступали у хворих, первинна експресія Ki-67 яких була більше за 55,0%.

Щодо результатів виживаності у II групі 2 підгрупи відносно показника рівня експресії Ki-67 у пухлинах ПРГ та ПРГГ, то картина була такою (рис.4.9).

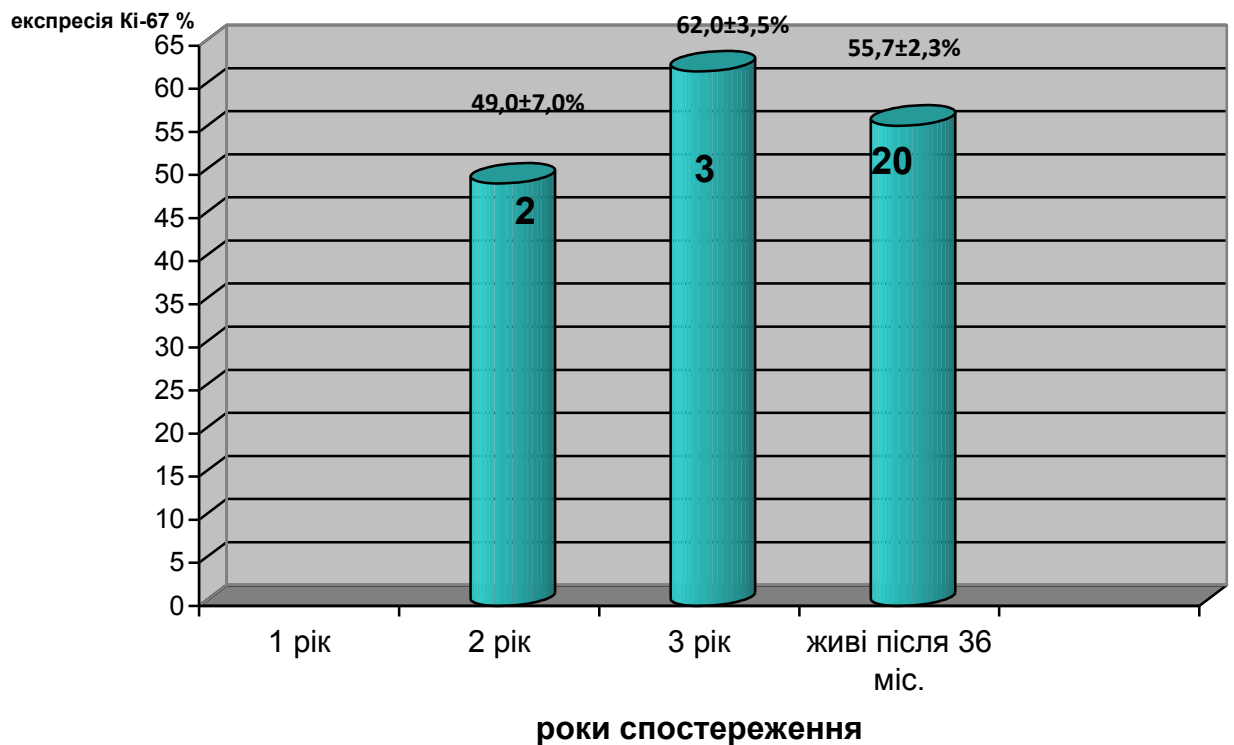


Рис. 4.9. Показники виживаності хворого в залежності від рівня експресії онкобілка Ki-67 у II групі 2 підгрупі.

На рис. 4.9. видно, що в перший рік всі хворі були живі. На другий рік, при наявності рецидиву, померло 2 (8,0%) хворих при експресії Ki-67 в 49,0±7,0% клітин. На третій рік померло ще 3 (12,0%) хворих при експресії Ki-67 в 62,0±3,5% клітин. І живими, на момент закінчення строку спостереження залишилось 20 (80,0%) хворих, але з рецидивом хвороби, при експресії Ki-67 в 55,7±2,3% клітин.

У таблиці 4.4 надано зведені показники динаміки онкопроцесів у залежності від рівня експресії Ki-67.

**Показники динаміки онкопроцесів у залежності  
від рівня експресії Ki-67**

Перебіг онкопроцесу	Ki-67			
	1 підгрупа (n=27)		2 підгрупа (n=25)	
	абс./ %	експресія %	абс./ %	експресія %
Регресія (повна відповідь)	6 / 22,22	54,3±3,2	12 / 48,00	56,0±2,4
Прогресія	8 / 29,63	59,9±2,9	3 / 12,00	56,3±7,8
Рецидив 1 року після позитивної відповіді	10 / 37,00	56,8±2,6	3 / 12,00	59,0±8,5
Рецидив 36 міс. після позитивної відповіді	3 / 11,11	54,00±2,3	9 / 36,00	54,6±3,3
Без рецидування 36 міс.	4 / 14,81	42,8±2,8	3 / 12,00	59,0±8,5
Виживаність 2 роки	10 / 37,04	55,8±2,5	2 / 8,00	49,0±7,0
Виживаність 3 роки	12 / 44,44	58,3±2,1	20 / 80,00	55,7±2,3

З перерахованого вище можна заключити, що на 1 рік після лікування рецидив у 1 підгрупі при експресії онкомаркеру Ki-67 – 56,8±2,6% наступив у 10 (37,0%) пацієнтів, а в 2 підгрупі у 3 (12,0%) при експресії онкомаркеру Ki-67 – 59,0±8,5%, що у 3 рази вірогідно говорить на користь методу лікування в 2 підгрупі.

Аналізуючи отримані у таблиці 4.4 дані, слід відзначити, що прогресування, пухлинного процесу при лікуванні, в 1 підгрупі відмічено у 8 (29,63%) при експресії онкомаркеру Ki-67 – 59,9±2,9% проти 2 підгрупи в 3 (12,0%) хворих, при експресії онкомаркеру Ki-67 – 56,3±7,8%, т.т. в 2,63 разів менше.

Повних відповідей на лікування після повної відповіді в 1 підгрупі було 6 (22,22%) при експресії онкомаркеру Ki-67 – 54,3±3,2% проти 12

(48,0%) при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $56,0 \pm 2,4\%$  - позитивний ефект від лікування 2,16 рази.

Що стосується виживаності, то на перший рік всі хворі в обох підгрупах були живі. На 2 рік в 1 підгрупі померло 10 (37,04%) при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $55,8 \pm 2,5\%$  проти 2 (8,0%) при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $49,0 \pm 7,0\%$  (4,63 рази на користь методу лікування 2 підгрупи). Виживаність на момент закінчення строку спостереження (36 міс.) в 1 підгрупі становила 12 (44,44%) при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $58,3 \pm 2,1\%$  проти 20 (80,00%) при експресії онкомаркеру Ki-67  $55,7 \pm 2,3\%$ , що в 4,1 рази підтверджує користь від проведеної терапії 2 підгрупи.

Аналіз експресії маркеру *tp53* у залежності від перебугу онкопроцесів у хворих II групи 1 підгрупи при ПРГ та ПРГГ надано на рис. 4.10.

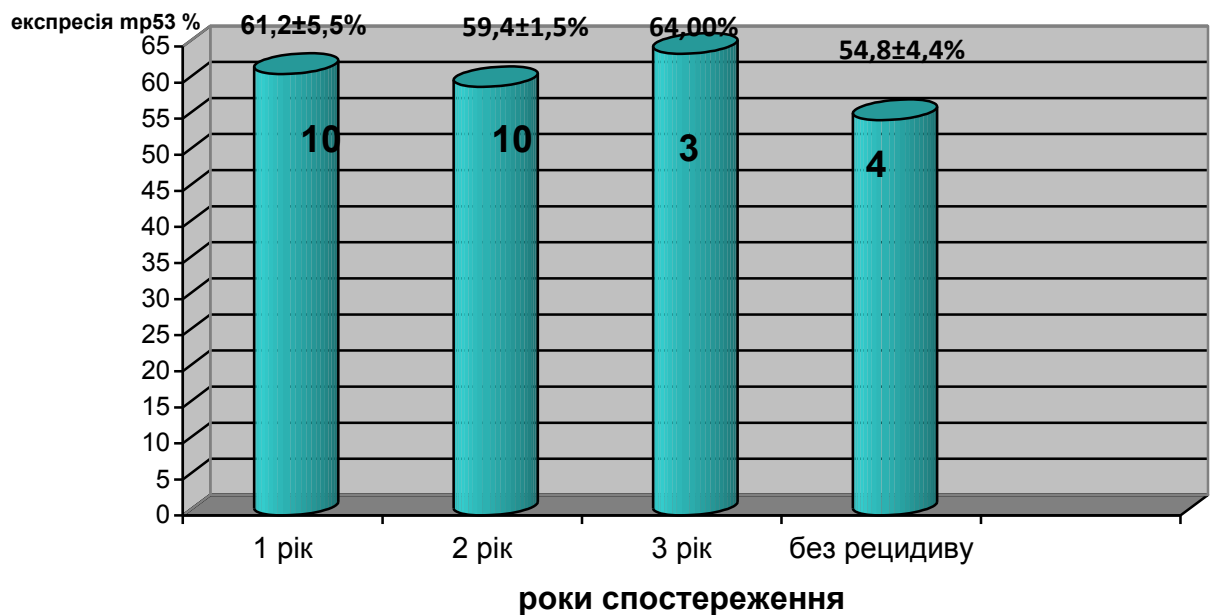


Рис. 4.10. Строки рецидивування у II групі 1 підгрупі при ПРГ та ПРГГ у залежності від рівня експресії імуногістохімічного маркеру *tp53*.

На рис. 4.10. видно, що основна маса хворих мала рецидивування на перших двох роках після лікування. На першому році життя рецидив наступив у 10 (37,04%) хворих, у яких експресія *tp53* складала  $61,2 \pm 5,5\%$ .

На 2 році життя це було 10 (37,04%) хворих у яких експресія  $tr53$  складала  $59,4 \pm 1,5\%$ . Т.т. кількість раннього рецидивування склала практично 2/3 всіх хворих цієї підгрупи. На 3 році рецидив виник у 3 (11,11%) хворих, у яких експресія  $tr53$  складала 64,00%. Хворих, які не мали рецидиву на момент закінчення строку спостереження (36 міс.), було 4 (14,81%), у яких експресія  $tr53$  складала  $54,8 \pm 4,4\%$ .

Беручи до уваги вищевикладене, можна сказати, що при надекспресії  $tr53$  більше 59,0% рецидивність настає раніше, ніж при експресії, яка була 55,0% і нижче.

Результати залежності регресії пухлини у хворих II групи 1 підгрупи при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркера  $tr53$  надано на рис. 4.11.



Рис. 4.11. Результати залежності регресії пухлини у II групі 1 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркера  $tr53$ .

Аналізуючи отримані дані (рис. 4.11.) видно, що при повній відповіді пухлини на лікування у II групі 1 підгрупи у 6 (22,22%) пацієнтів експресія  $tr53$  склала  $56,70 \pm 3,3\%$ ; при частковій відповіді пухлини на лікування це



було 5 (18,52%) хворих при експресії  $tp53$  –  $59,40 \pm 1,8\%$ . Стабілізація пухлини відмічена у 8 (29,63%) хворих з експресією  $57,60 \pm 3,3\%$ . Прогресування процесу спостерігалось у 8 (29,63%) хворих з експресією  $62,50 \pm 1,9\%$ .

Простежено результати залежності виживаності хворих від рівня експресії онкомаркера  $tp53$  у хворих II групи 1 підгрупи (рис. 4.12).

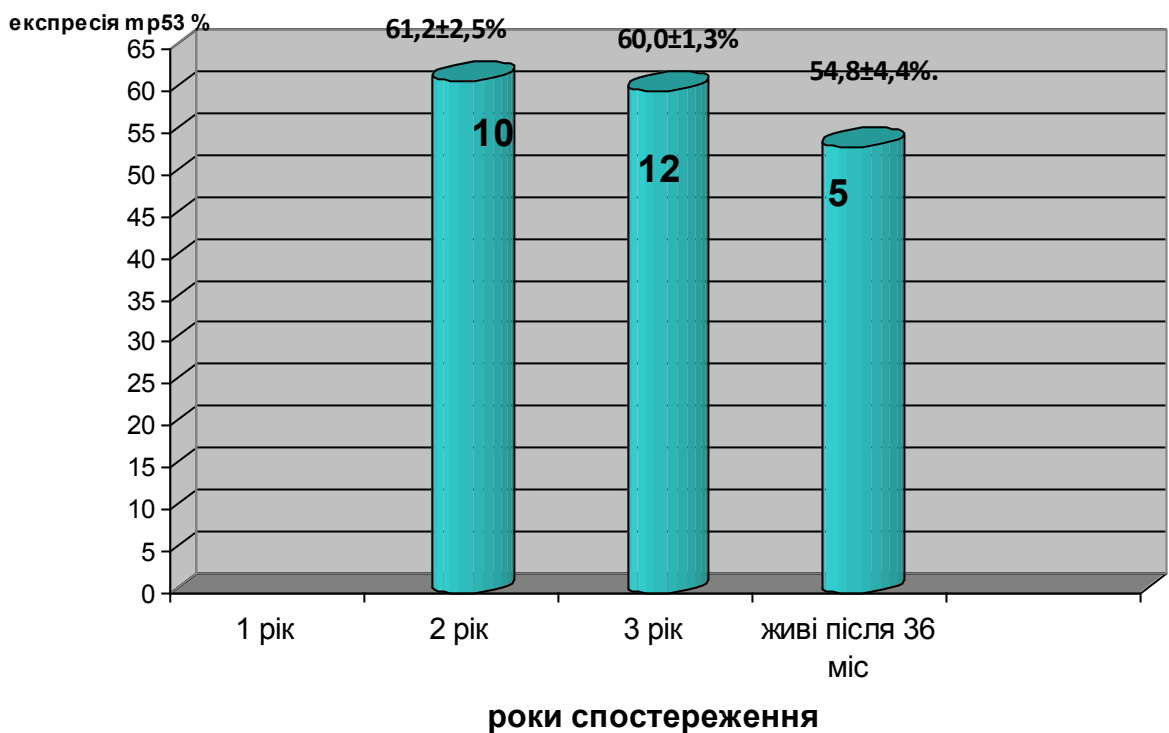


Рис. 4.12. Виживаність хворих в залежності від рівня експресії онкобілка  $tp53$  в II групі 1 підгрупі.

З рис. 4.12. видно, що чим вищою була попередня експресія  $tp53$ , тим нижчою є виживаність хворого, а саме: хворі II групи 1 підгрупи на 1 рік залишились всі живими. Проте, на 2 рік померло 10 (37,03%) хворих, а рівень експресії  $tp53$  склав  $61,2 \pm 2,5\%$ . На 3 рік життя померлих було 12 (44,44%) хворих і рівень експресії  $tp53$  був  $60,0 \pm 1,3\%$ . Пережило 3 роки 5 (18,52%) хворих з рівнем експресії  $54,8 \pm 4,4\%$ .

Результати рецидивування в залежності від рівня експресії онкобілка  $tp53$  в ПРГ та ПРГГ в II групі 2 підгрупі надано на рис. 4.13.

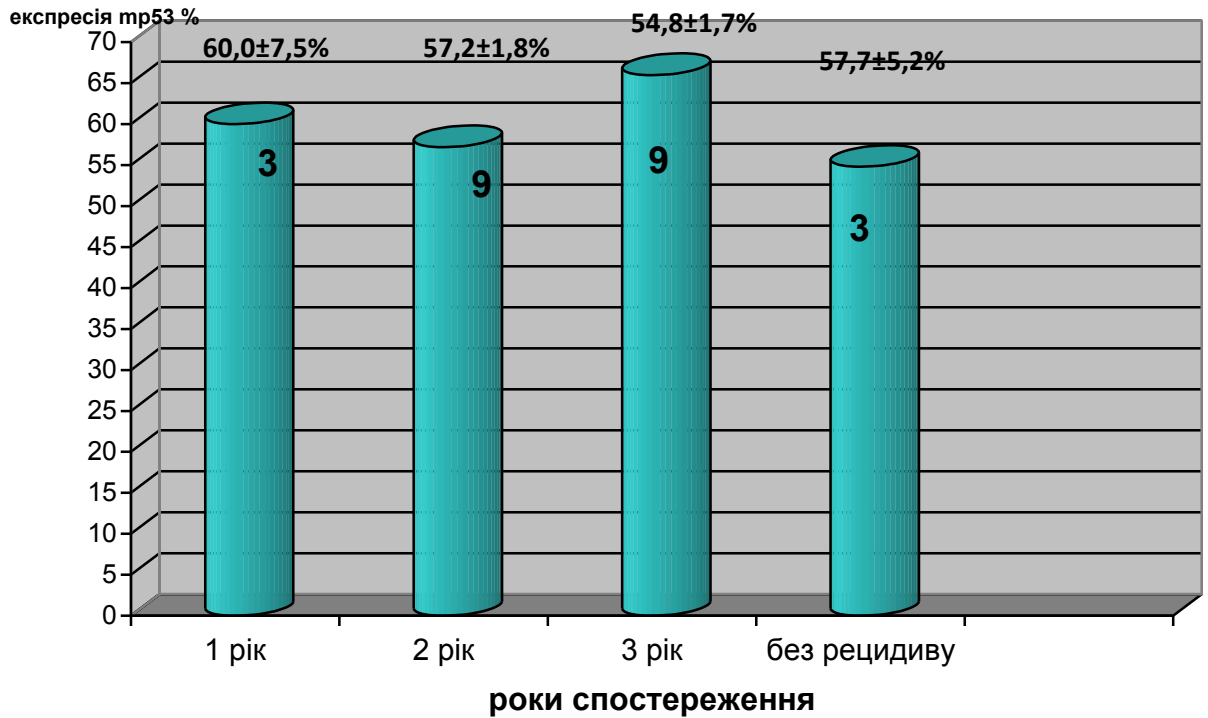


Рис. 4.13. Частота рецидивування у залежності від рівня експресії онкобілка p53 у ПРГ та ПРГГ у II групі 2 підгрупі.

На рис. 4.13. видно, що на першому після лікування році рецидив наступив у 3 (12,0%) хворих у яких експресія p53 складала 60,0±7,5%. На другому році після лікування рецидив був у 9 (36,0%) хворих, у яких експресія p53 складала 57,2±1,8. Кількість хворих, у яких рецидив діагностовано на момент закінчення строку спостереження (36 міс.), була 9 (36,09%), у яких експресія p53 складала 54,8±1,7%. Хворих, які пережили три роки без рецидиву було 3 (12,0%), у яких експресія p53 складала 57,7±5,2%.

Результати залежності регресії пухлини в II групі 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркера p53 (рис. 4.14).



Рис. 4.14. Результати залежності регресії пухлини у II групі 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії онкобілка p53.

Так, з рис. 4.14. видно, що при повній відповіді пухлини на лікування у 12 (48,0%) пацієнтів експресія p53 склала 55,7±1,8%; при частковій відповіді пухлини у 6 (24,0%) хворих експресія p53 – 56,0±3,3%. Стабілізація пухлини спостерігалась у 4 (16,0%) хворих з експресією 61,0±2,9%. Прогресування процесу відмічено у 3 (12,0%) хворих з експресією 69,7±4,2%.

Результати залежності виживаності хворих в II групі 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркера p53 наведено на рис.4.15.

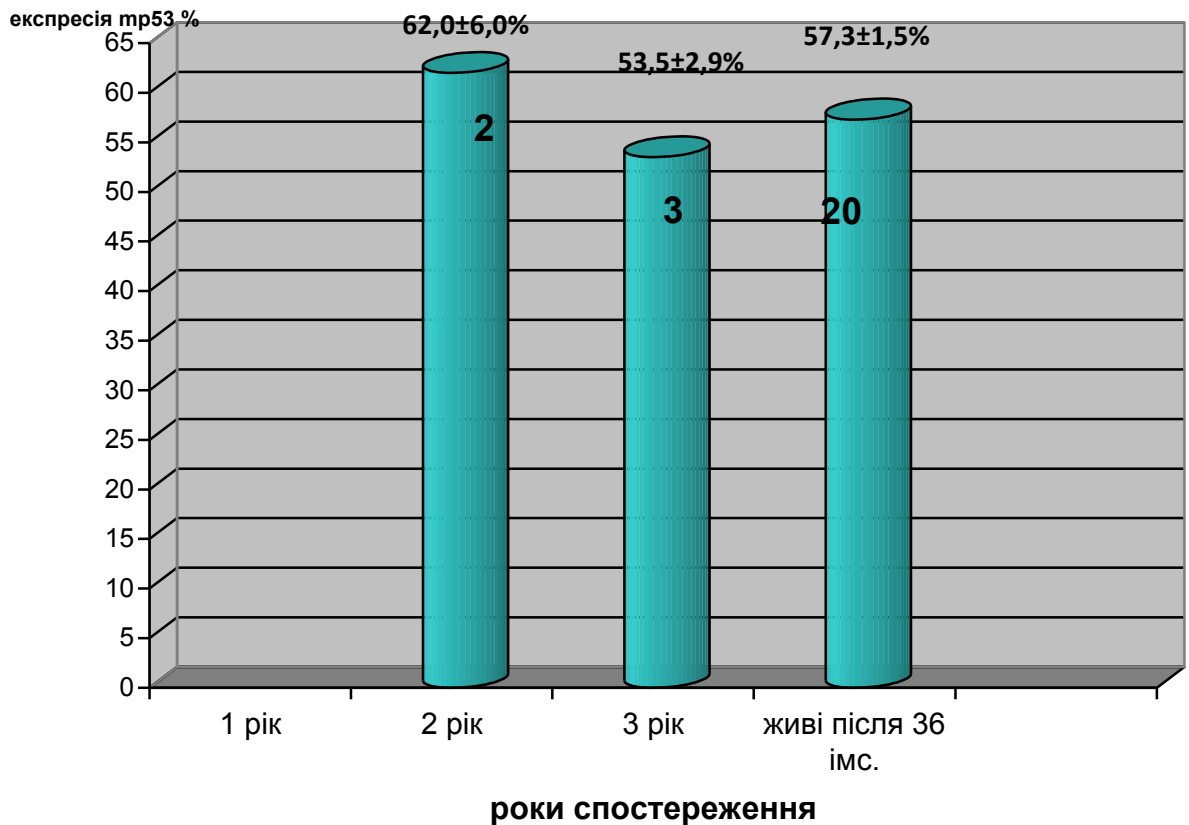


Рис. 4.15. Результати залежності виживаності хворих у II групі 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркера тр53.

З рис. 4.15. видно, що на 1 рік хворі залишились всі живими. Проте, на 2 рік 2 (8,0%) хворих померло, рівень експресії тр53 у них склав  $62,0 \pm 6,0\%$ . На 3 рік життя померло ще 4 (16,0%) хворих, рівень експресії тр53, який склав  $53,5 \pm 2,9\%$ . Пережило 3 роки 20 (80,0%) хворих з рівнем експресії  $57,3 \pm 1,5\%$ .

У таблиці 4.5. надано зведені показники онкопроцесів у залежності від рівня експресії тр53.

Аналізуючи результати експресії онкомаркеру тр53 у підгрупах можна зазначити наступне.

**Показники динаміки онкопроцесів у залежності від рівня  
експресії  $tp53$**

Перебіг онкопроцесу	$tp53$			
	1 підгрупа (n=27)		2 підгрупа (n=25)	
	абс. / %	експресія %	абс. / %	експресія %
Регресія (повна відповідь)	6 / 22,22	56,7±3,3	12 / 44,44	55,7±1,8
Прогресія	8 / 29,63	62,5±1,9	3 / 12,0	69,7±4,2
Рецидив 1 року після позитивної відповіді	10 / 37,04	61,2±5,5	3 / 12,0	60,0±7,5
Рецидив на 36 міс. після позитивної відповіді	3 / 11,11	64,0	9 / 36,0	54,8±1,7
Без рецидування 36 міс.	4 / 14,81	54,8±4,4	3 / 12,0	57,7±5,2
Вживаність 2 роки	10 / 37,04	61,2±2,5	2 / 8,00	62,0±6,0
Вживаність 3 роки	12 / 44,44	60,0±1,3	20 / 80,0	57,7±5,2

Безрецидивну виживаність за весь строк спостереження в 1 підгрупі мали 4 (14,81%) хворих з первинною експресією онкомаркеру  $tp53$  – 54,8±4,4%. У 2 підгрупі таких хворих нараховано 3 (12,0%), з первинною експресією онкомаркеру  $tp53$  – 57,7±5,2%. Розвиток рецидиву на 1 році спостереження в 1 підгрупі мало 10 (37,04%), з первинною експресією онкомаркеру  $tp53$  – 61,2±2,5%, а в 2 підгрупі нараховано 3 (12,0%), з первинною експресією онкомаркеру  $tp53$  – 60,0±7,5%.

Відповідь пухлинного процесу на лікування була такою. Повних відповідей в 1 підгрупі нараховано 6 (22,22%) з експресією онкомаркеру  $tp53$  – 56,7±3,3% проти 12 (44,44%) хворих 2 підгрупи з експресією онкомаркеру  $tp53$  – 55,7±1,8%. Прогресування пухлинного процесу в 1

підгрупі відмічено у 8 (29,63%) з експресією онкомаркеру  $tp53$  –  $62,5 \pm 1,9\%$ . У 2 підгрупі прогресування пухлинного процесу відмічено у 3 (12,0%) з експресією онкомаркеру  $tp53$  –  $60,0 \pm 7,5\%$ .

Хворих, які на момент закінчення спостереження залишилися живими, було в 1 підгрупі 5 (18,52%) з експресією онкомаркеру  $tp53$  –  $53,5 \pm 2,9\%$ , проти 20 (80,00%) хворих 2 підгрупи з експресією онкомаркеру  $tp53$  –  $57,7 \pm 5,2\%$ .

Простежено в ході дослідження залежність динаміки онкопроцесу від експресії  $Bcl-2$  в II групі 1 підгрупі.

Результати залежності рецидивування хворих в II групі 1 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркера  $Bcl-2$  наведено на рис. 4.16.

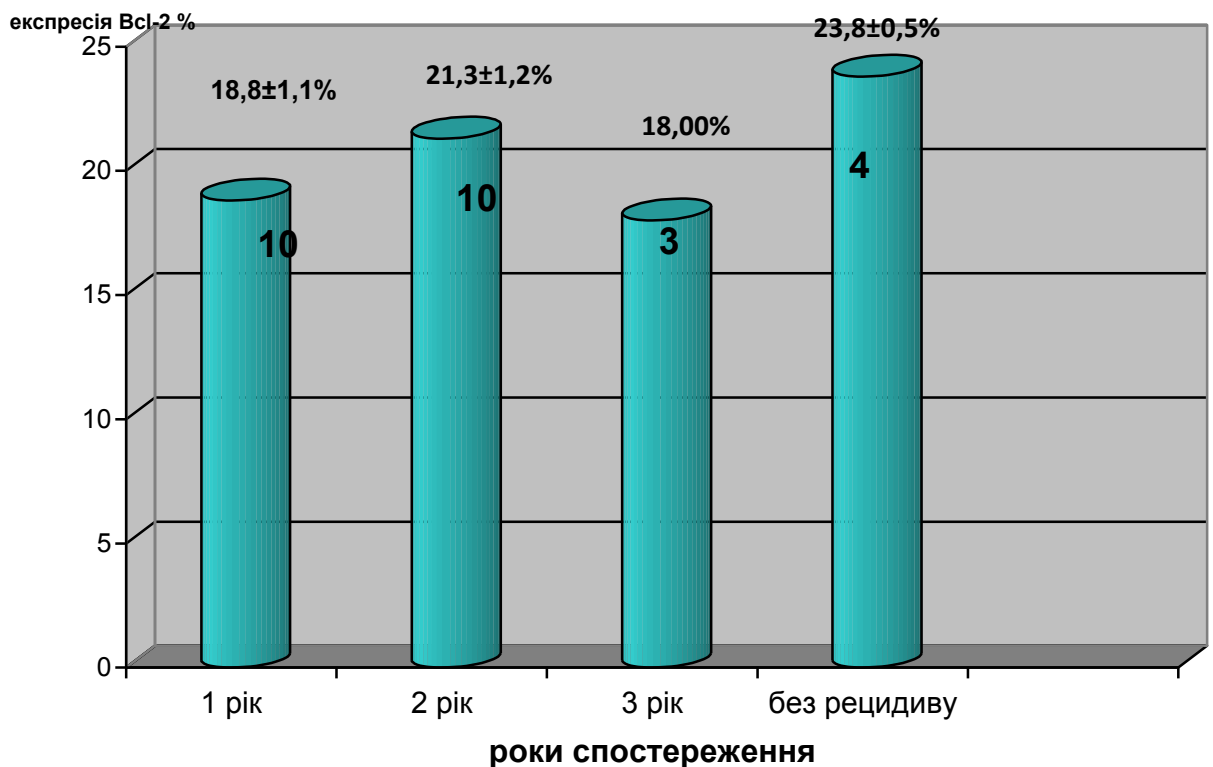


Рис. 4.16. Частота рецидивування хворих у II групі 1 підгрупі при ПРГ та ПРГГ залежно від рівня експресії онкобілка  $Bcl-2$ .

На рис. 4.16. видно, що рецидив, який наступив на 1 році після лікування, був у 10 (37,04%) хворих з експресією маркера Vcl-2 –  $18,8 \pm 1,1\%$ . На 2 році рецидив наступив також у 10 (37,04%) хворих з експресією маркера Vcl-2 –  $21,3 \pm 1,2\%$ . На 3 році рецидив був у 3 (11,11%) пацієнтів з експресією маркера Vcl-2 –  $18,00\%$ . На момент закінчення нашого дослідження (36 міс.) хворих, у яких не відзначено рецидиву було 4 (14,81%) з рівнем експресії Vcl-2 –  $23,8 \pm 0,5\%$ .

Результати залежності відповіді пухлини на лікування у хворих II групі 1 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркера Vcl-2 наведено на рис. 4.17.

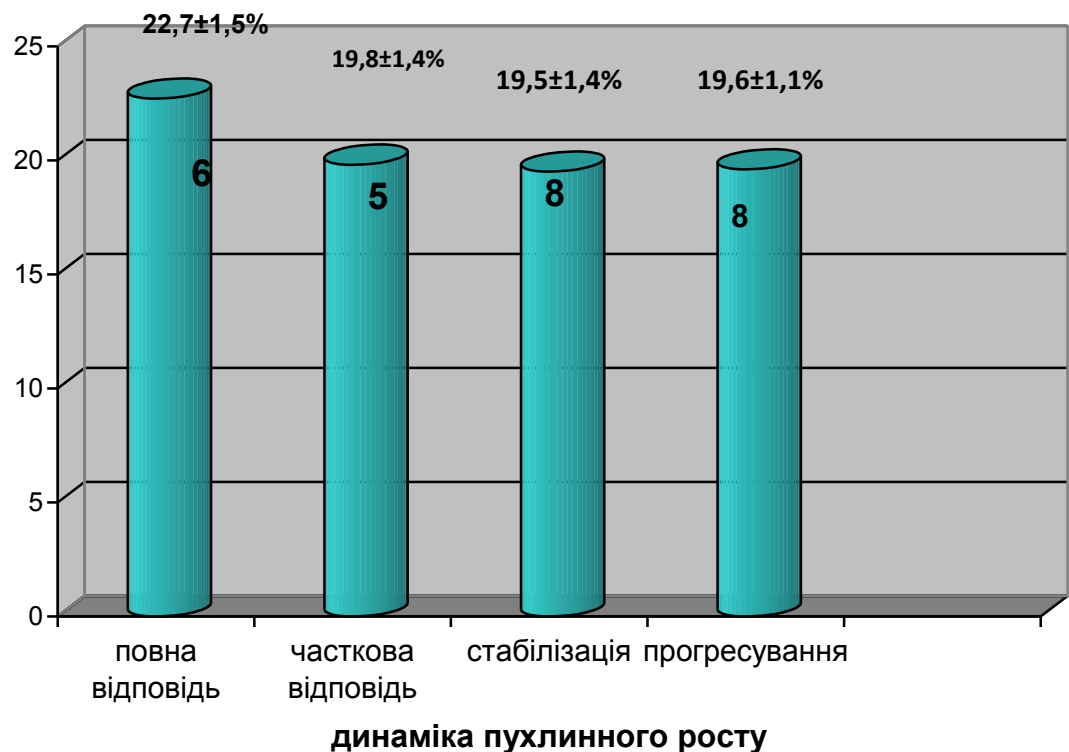


Рис. 4.17 Оцінка пухлини за RECIST у II групі 1 підгрупі при ПРГ та ПРГГ у залежності від рівня експресії онкобілка Vcl-2.

З рис. 4.17. видно, що повна відповідь була у 6 (22,22%) хворих з рівнем експресії онкомаркера  $22,7 \pm 1,5\%$ . Часткова відповідь була у 5

(18,52%) і рівень експресії склав  $19,8 \pm 1,4\%$ . Стабілізація процесу відмічена у 8 (29,63%) і рівень експресії склав  $19,5 \pm 1,4\%$ . Прогресування було відмічено у 8 (29,63%) хворих і рівень експресії склав  $19,6 \pm 1,1\%$ .

Результати залежності виживаності хворих у II групі 1 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркера Vcl-2 (рис. 4.18).

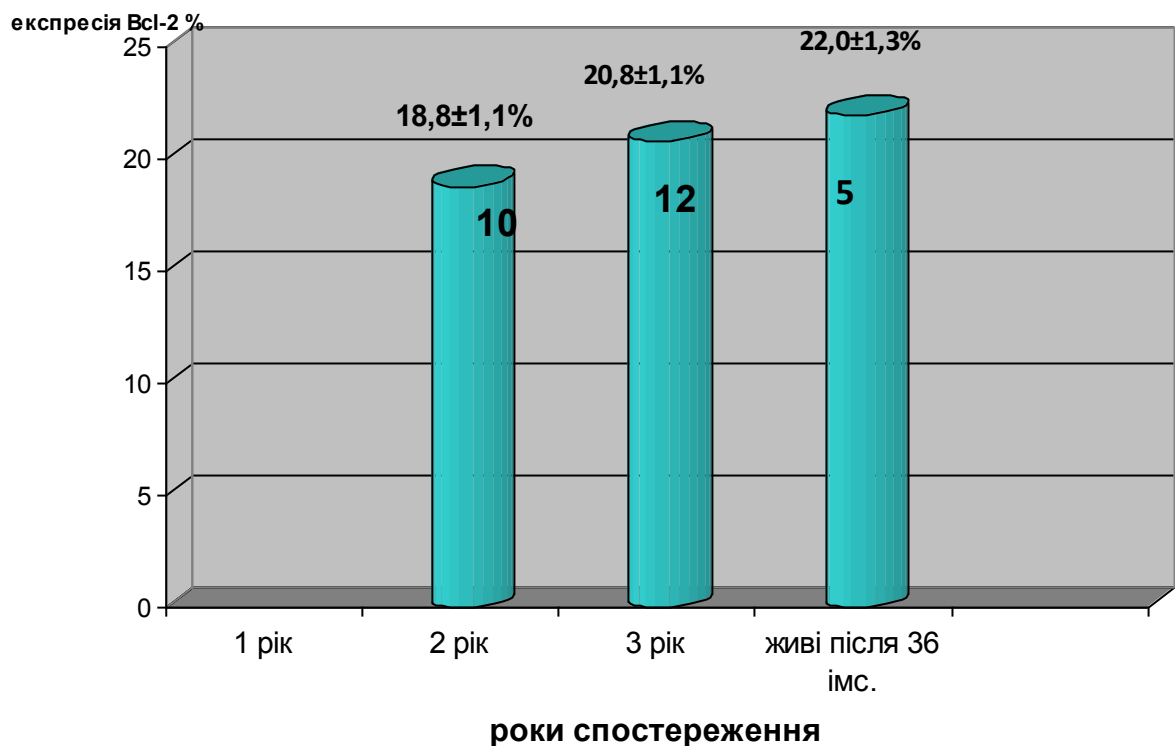


Рис. 4.18. Виживаність хворих у II групі 1 підгрупі при ПРГ та ПРГГ залежно від рівня експресії онкобілка Vcl-2

На рис. 4.18. видно, що в перший рік всі хворі були живі. На другий рік померло 10 (37,04%) при рівні експресії  $18,8 \pm 1,1\%$ , на третій рік 12 (44,44%) з рівнем експресії  $20,8 \pm 1,1\%$ . Хворих, що пережили три роки було 5 (18,52%) з рівнем експресії  $22,0 \pm 1,3\%$ .



Нами також було досліджено залежність регресії пухлини від рівня експресії Vcl-2 у II групі 2 підгрупі.

Результати залежності відповіді пухлини на лікування хворих в II групі 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від експресії імуногістохімічного маркера Vcl-2 показано на рис. 4.19.

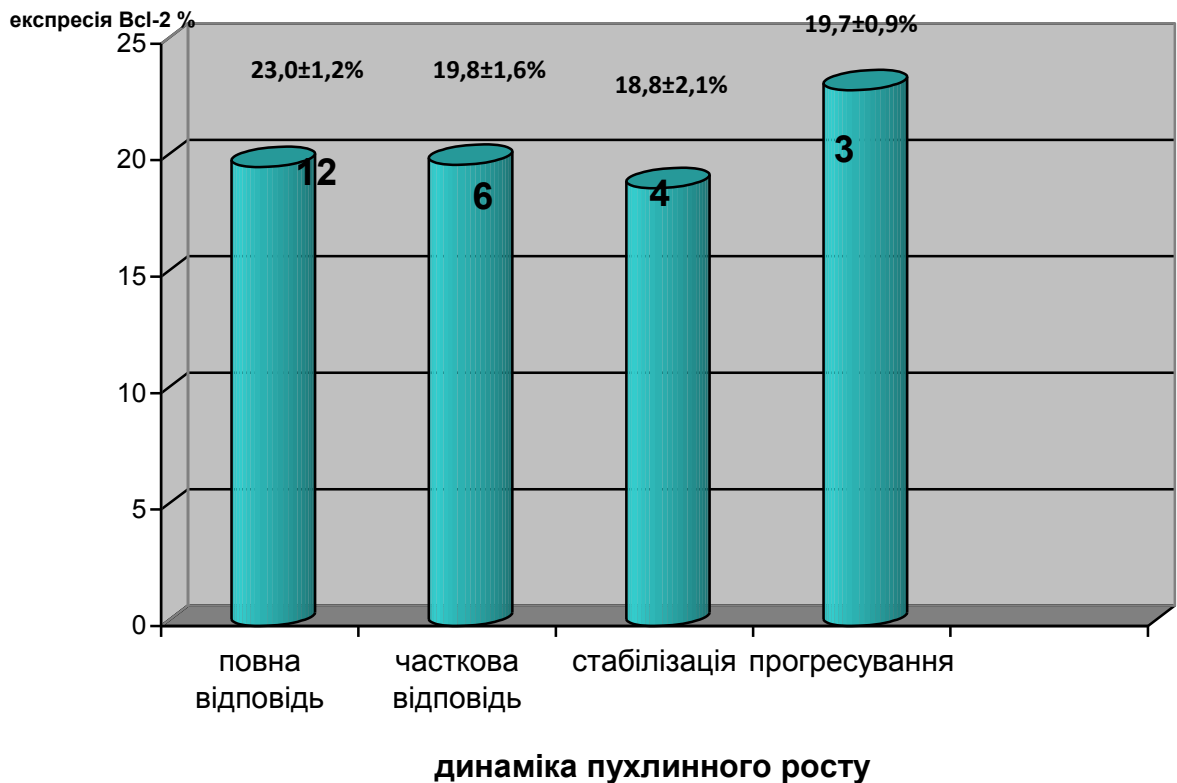


Рис. 4.19. Результати відповіді пухлини на лікування хворих в II групі 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркера Vcl-2.

З рис. 4.19. видно, що повна відповідь пухлини на лікування спостерігалась у 12 (48,0%) хворих і попередня експресія Vcl-2 складала 23,0±1,2%. При частковій відповіді пухлини на лікування у 6 (24,0%) експресія Vcl-2 складала також 19,8±1,6%. Стабілізація процесу виявилась при рівні експресії в 18,8±2,1% у 4 (16,0%) хворих. Прогресування

пухлинного процесу спостерігалось у 3 (12,00%) з експресією  $19,7 \pm 0,9\%$ .

Проаналізовано результати залежності рецидивування хворих у II групі 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркера Vcl-2, про що свідчить рис. 4.20.

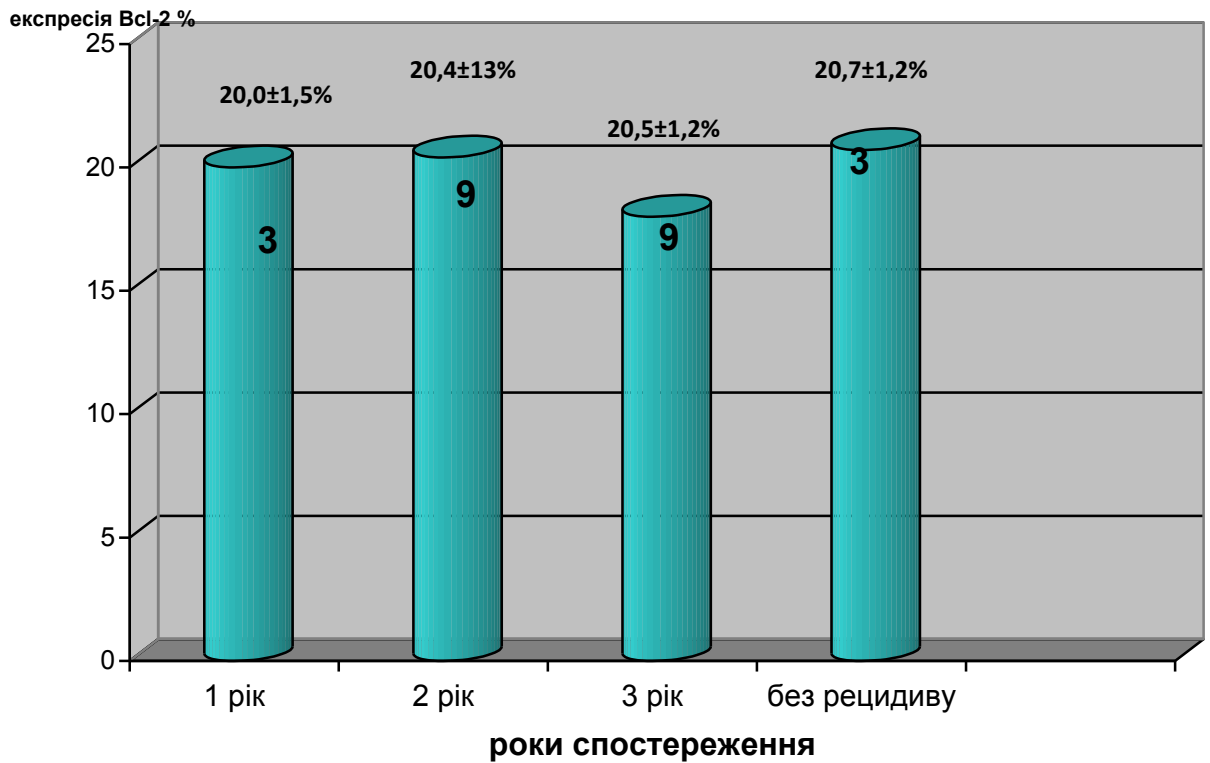


Рис. 4.20. Результати рецидивування хворих у II групі 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ у залежності від рівня експресії онкобілка Vcl-2.

На рис. 4.20. видно, що на 1 році після лікування рецидив наступив у 3 (12,0%) хворих, у яких експресія Vcl-2 складала  $20,0 \pm 1,5\%$ . На 2 році після лікування рецидив був у 9 (36,0%) хворих, у яких експресія Vcl-2 складала  $20,4 \pm 13\%$ . Кількість хворих, які пережили три роки була 9 (36,09%) у яких експресія Vcl-2 складала  $20,5 \pm 1,2\%$ . Хворих, які на момент закінчення строку спостереження залишились без рецидиву, було 3 (12,0%) і експресія Vcl-2 складала  $20,7 \pm 1,2\%$ .

Простежено в ході дослідження результати залежності виживаності хворих у II групі 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ від рівня експресії імуногістохімічного маркеру Vcl-2, про що свідчить рис. 4.21.

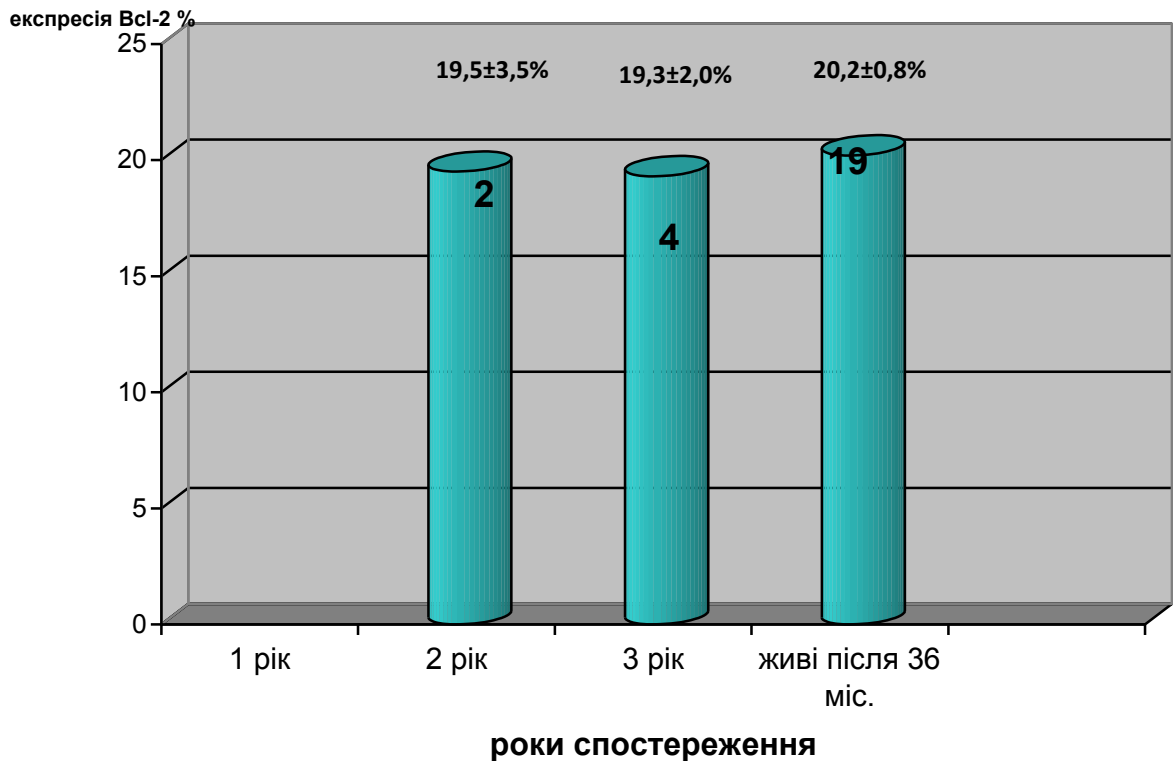


Рис. 4.21. Виживаність хворих у II групі 2 підгрупі при ПРГ та ПРГГ у залежності від рівня експресії онкобілка Vcl-2.

З рис. 4.21. видно, що в перший рік всі хворі залишились живими, на 2 рік померло 2 (8,0%) хворих, у яких експресія Vcl-2 складала 19,5±3,5%. На 3 рік померло ще 4 (16,0%) хворих при рівні експресії 19,3±2,0%. Хворих, які пережили 3 роки було 19 (76,0%) і експресія була також 20,2±0,8%.

Отже, при низькому ефекті від хіміопроменевої терапії рівень експресії Vcl-2-позитивних відповідей був нижчим у порівнянні з раками з достатньою відповіддю на терапію. При цьому, ці показники наближались до загальних у всій вибірці.

У таблиці 4.6 наведено зведені показники динаміки онкопроцесів у залежності від рівня експресії Vcl-2.

Таблиця 4.6

**Показники динаміки онкопроцесів у залежності від рівня експресії Vcl-2**

Перебіг онкопроцесу	Vcl-2			
	1 підгрупа (n=27)		2 підгрупа (n=25)	
	абс./ %	експресія%	абс./ %	експресія%
Регресія (повна відповідь)	6 / 22,22	22,7±1,5	12 / 48,0	23,0±1,2
Прогресія	8 / 29,63	19,6±1,1	3 / 12,0	19,7±0,9
Рецидив 1 року після позитивної відповіді	10 / 37,04	18,8±1,1	3 / 12,0	20,0±1,5
Рецидив на 36 міс. після позитивної відповіді	3 / 11,11	18,00	9 / 36,09	20,7±1,2
Без рецидування 36 міс.	4 / 14,81	23,8±0,5	3 / 12,0	20,7±1,2
Вживаність 2 роки	10 / 37,04	18,8±1,1	2 / 8,0	19,5±3,5
Вживаність 3 роки	12 / 44,44	20,8±1,1	20 / 80,0	19,3±2,0

З таблиці 4.6 видно, що в 1 підгрупі в 1 рік спостереження відмічено рецидивів у 10 (37,04%) з експресією онкомаркера 19,0% проти 2 підгрупи 3 (12,0%) з експресією онкомаркера в 20,0%. На момент закінчення строку спостереження без рецидиву був 1 (3,70%) хворий з рівнем експресії Vcl-2 17,0%, а в 2 підгрупі таких хворих зареєстровано 3 (12,0%) з рівнем

експресії Vcl-2 також в 17,0%.

Аналіз відповіді пухлинного процесу (табл. 4.6) на лікування показав: повних відповідей в 1 підгрупі було 6 (22,22%) з рівнем експресії Vcl-2 23,0% проти 12 (48,0%) з рівнем експресії Vcl-2 в 20,0%. Прогресування в 1 підгрупі зареєстровано у 8 (29,63%) з рівнем експресії Vcl-2 в 20,0% проти 3 (12,0%) з рівнем експресії Vcl-2 в 23,0%.

Рівень виживаності показав наступне, що на момент закінчення спостереження в 1 підгрупі живими залишилось 5 (18,52%) з рівнем експресії Vcl-2 в 22,0% проти 19 (76,0%) хворих 2 підгрупи з рівнем експресії Vcl-2 в 20,0%, що говорить на користь методу терапії запропонованого в 2 підгрупі в 4,1 рази.

З огляду на те, що результати лікування в обох підгрупах були як позитивні, так і негативні, аналіз асоційованих зв'язків між рівнем експресії Ki-67, tp53 і Vcl-2 і результатом терапії показав, що на останній, в певній мірі, впливають біологічні властивості пухлини, що визначають можливість апоптозу і проліферативної активності клітини.

Порівняльний аналіз в обох групах показав, що, чим нижчим був індекс проліферації Ki-67, тим тривалішим був термін ремісії, прояву рецидивування і збільшення загальної виживаності, при тому, що значеннях Ki-67 при позитивній відповіді пухлини за RECIST, тобто повна ремісія, часткова ремісія і стабілізація, однакові при всіх і тільки прогресія визначається високими значеннями цього показника.

Аналогічний результат отриманий при аналізі експресії tp53, щодо рецидивування і загального виживання, тобто чим менший рівень tp53, тим більше терміни безрецидивного періоду і виживання. Більш яскрава залежність рівня tp53 і зменшення розмірів пухлини по Recist в обох підгрупах. У 2 підгрупі відзначається в 2 рази більшу кількість повних ремісій при низьких значеннях tp53 і відповідно зменшення кількості прогресій.

Аналіз зв'язку рівня експресії Vcl-2 показав, що в 1 підгрупі є асоціація з результатами лікування: чим вище рівень експресії, тим краще все показники. На відміну від цього в 2 підгрупі цієї залежності не виявлено.

Таким чином, співставлення результатів лікування з деякими показниками онкомаркерів з урахуванням токсичних реакцій дає підставу вважати, що при наявності високих показників Ki-67, tp53 і Vcl-2 кращою є симультантна методика лікування. Тому, дані показники можуть використовуватись як критерії вибору методу антибластомної терапії.

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рак гортані (РГ) та рак гортаноглотки (РГГ) у загальній структурі онкопатології посідає шосте місце. Загальне п'ятирічне виживання у світі, за даними літератури, не перевищує 50%.

Загальне та безрецидивне виживання для пацієнтів із захворюваннями III-IV ст. становить відповідно 27 та 11 місяців. В Україні захворюваність на РГ та РГГ становить 5,6 на 100 тис. населення, смертність при РГ та РГГ складає 3,2 на 100 тис. населення.

Полтавська область ці показники перевищує і загальний показник захворюваності складає 6,0 на 100 тис. населення, загальний показник смертності – 3,6 на 100 тис. населення [72].

Відповідно до даних літератури, тяжкість захворювання у цих хворих зумовлена, перш за все, поширеністю процесу – III-IV стадії і діагностується майже у 70% [43;55;87;89].

З числа вперше захворівших по Україні мали III стадію 47,7%, а IV – 11,7%, по Полтавській області III стадію мали 66,7%, а IV – 6,0%. До року, з моменту встановлення діагнозу, не дожило по Україні 27,1%, а по Полтавській області – 23,5%.

Негативно впливає на ці показники і вкрай низьке виявлення на профоглядах, що по Україні складає 17,6%, а по Полтавській області – 9,5% [72].

Особливостями плоскоклітинного РГ (ПРГ) та плоскоклітинного РГГ (ПРГГ) є висока агресивність, швидке інфільтративне зростання, із залученням до процесу навколишніх органів і тканин, високий рівень регіонарного метастазування – 45-80%.

Протягом року, з моменту встановлення діагнозу помирає майже 34% хворих, які не погодились на ларінгектомію. Основною причиною відмови

хворих від хірургічного лікування є глибока інвалідизація, ізоляції від суспільства, обмеження спілкування з оточуючими [4;11,89].

Крім того, виконання хірургічного втручання на першому етапі не дозволяє оцінити радіочутливість пухлини, тобто оцінити можливістьвилікувати хворого консервативним методом і не проводити інвалідизуючу операцію [90;12].

Низькі показники віддалених результатів при застосовуванні дистанційної гамма-терапії (ДГТ), як самостійного методу лікування, диктує необхідність пошуку шляхів і способів подолання радіорезистентності пухлини та захисту здорових тканин [76].

З цією метою рекомендуються різні варіанти, у тому числі поєднання променевої терапії (ПТ) з хіміотерапією (ХТ), хоча відзначаються і часті ускладнення – до 57%.

Дискутабельним залишається питання щодо послідовності проведення ПТ і ХТ, а також ефективності різних схем хіміотерапії [87;89]. Незважаючи на відзначені певні успіхи, результати досліджень суперечливі та свідчать про неоднозначність вирішення цього питання й необхідність більш глибокого його вивчення [68;82;92].

За даними різних джерел літератури, пацієнти з місцевопоширеним процесом (III-IV стадії) ПРГ та ПРГГ підлягають комбінованому та комплексному лікуванню із застосуванням індукційної ХТ, ПТ з або без хірургічного втручання [67;143].

Проте, обґрунтованих єдиних методів та підходів щодо діагностики та лікування пацієнтів, хворих на ПРГ та ПРГГ до теперішнього часу не існує [16,11].

Пошук факторів, які дозволили б розробити критерії вибору для лікування ПРГ та ПРГГ є задачею актуальною. Її рішення дозволить на основі інформативних та доступних методів дослідження онкопроцесу підвищити виживаємість та безрецидивний період життя хворих на ПРГ та ПРГГ.



Це послужило підставою для проведення даного дослідження, яке спрямоване на розробку раціональної методики хіміопроменевої терапії для хворих місцевопоширеним ПРГ та ПРГГ.

Підводячи підсумок проведеної нами роботи можна зробити наступні висновки. За основу даного дослідження були взяті власні клінічні дослідження за хворими на ПРГ та ПРГГ II – III ст., які отримали хіміопроменеве лікування в Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері м. Полтава в період з 2008 по 2014рр.

Всі хворі, які приймали участь у дослідженні (n=108) мали практично однакові вихідні дані, які вірогідно не різнились.

На момент закінчення обстеження про кожного хворого було відомо: вік, стать, розповсюдження процесу за TNM та стадією захворювання, верифікація пухлини: ступінь диференціювання пухлини та гістологічна характеристика, локалізація пухлинного процесу, форма росту пухлини, термін розпочатого лікування.

Для виконання поставлених завдань та досягнення мети дослідження нами було обрано дизайн відкритого контрольованого дослідження в обраних групах.

Для включення пацієнтів у дослідження витримували такі критерії: офіційно прийнята інформована згода на участь в дослідженні підписана пацієнтом, присутність місцевопоширеної пухлини гортані або гортаноглотки, морфологічно підтверджений плоскоклітинний рак гортані або гортаноглотки, відсутність віддалених метастазів, відсутність клінічно значимих відхилень у клінічних або біохімічних лабораторних показниках, вік пацієнта 18 років та більше.

Протипоказанням до участі пацієнтів у дослідженні було наступне: присутність некомпенсованої супутньої патології; вагітність або період вигодовування.

Діагностичні позиції витримували такі як фізикальне обстеження, лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі,

біохімія крові, коагулограма, кров на ВІЧ-інфекцію та RW, групу та резус-фактор), ендоскопічні методи: пряма фібрларингоскопія, радіологічні методи: рентгенографія ОГК, КТ голови та шиї, середина томографія; ультразвукове обстеження черевної порожнини, морфологічні дослідження, імуногістохімічні дослідження (p53, Vcl-2, Ki-67).

Тривалість нагляду за пацієнтами стала 36 місяців.

Тактика лікування хворих визначалась на консилиумі, який складався з онкохірурга, променевого терапевта та хіміотерапевта згідно чинних протоколів надання медичної допомоги онкологічним хворим.

Всі пацієнти отримували комбіноване та комплексне лікування, яке включало хіміотерапевтичне лікування та дистанційне гамма-опромінення в статичному режимі класичним фракціюванням або гіперфракціюванням (мультифракціюванням) в різних групах відповідно плану роботи.

Хворі, які приймали участь у дослідженні опромінювались за допомогою апарату дистанційного гамма-опромінювання TERAGAM K-01.

Вивчалась вираженість променевих реакцій у хворих, які отримували променеве лікування в режимі звичайного фракціонування та при мультифракціюванні дози, а також ознаки інтоксикації хіміопрепаратами при ХПТ.

Оцінювались як ранні, так і пізні реакції при кожному із зазначених методів лікування зі сторони шкіри шиї, слизової глотки, гортані і порожнини рота, а також крові: гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ.

Оцінка токсичних проявів ХТ проводилась згідно з рекомендаціями ВООЗ та Міжнародного протиракового союзу для виявлення ступеня різних видів токсичності після кожного курсу поліхіміотерапії.

Клінічний ефект проведеного лікування оцінювався після вщухання променевих реакцій (2 – 3 тижні) на основі фізикального, УЗД, КТ діагностики, прямої фібрларингоскопії, згідно критеріїв відповіді солідних пухлин – (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST).

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли за допомогою методів математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень ( $M$ ), дисперсії ( $\sigma$ ) та помилок середніх значень ( $m$ ) у групах обстежених осіб.

Включення хворих в дослідження проводилось сліпим методом. Всі хворі були розділені на дві групи, в залежності від схем лікування.

При аналізі хворих за віком відмічено розбіжність захворюваності хворих від 40 до 75 років. Середній вік пацієнтів, включених у дослідження становив 59,5 років. Найбільша кількість хворих була у віці 60 – 69 років – 39,82%, у віці 50 – 59 років – 29,63%, у віці 40 – 49 років – 22,22% і найменша кількість хворих віком понад 70 років 8,33%.

Аналіз досліджуваних груп за статтю показав, що чоловіків було 87,96% проти 12,04% жінок. В I та II групах відповідно чоловіків: 87,50 % та 88,50 %, а жінок 12,50% та 11,54%. Таке розмежування пацієнтів за статтю є характерним для раку гортані та гортаноглотки по Україні та в світі.

При госпіталізації хворих ступінь розповсюдженості пухлини та її морфоструктура діагностувалась на підставі даних клінічних обстежень, КТ, фібрларингоскопії та гістологічної верифікації.

Всі хворі мали морфологічну верифікацію.

Переважає плоскоклітинний рак, який відмічений у 100% пацієнтів, але він поділявся на плоскоклітинний рак із зроговінням – 75,0% і плоскоклітинний рак без зроговінням 25,0%.

Так, за формою росту ракова пухлина мала такі різновиди: екзофітну – 16,67%, ендофітну 28,70% і змішана діагностовано у 54,63%. Якщо брати по групам, то змішана форма переважає також і становить в I групі 57,14% проти 51,93% II групи відповідно.

Аналіз досліджуваних груп за стадією захворювання показав, що хворих з діагнозом ПРГ  $T_2N_xM_0$  (II ст.) було всього 36,11% із них 44,65% в I групі та 26,92% в II групі.

З діагнозом ПРГ  $T_3N_xM_0$  (III ст.) - 25,92%, де 19,65% і 32,69% в I та II групах відповідно.

З  $T_3N_1M_0$  (III ст.) було пацієнтів всього 10,19%: в I групі 5,35%, в II групі 15,39%.

Що стосується ПРГГ, то хворих з  $T_2N_xM_0$  (II ст.) всього 7,40%: в I та II групах 10,71% і 3,85% відповідно.

Зі стадією  $T_3N_xM_0$  (III ст.) всього 10,19% де в I групі 12,5%, а в II групі 7,69%. Із стадією  $T_3N_1M_0$  (III ст.) всього 10,19%, з них I група склала 7,14%, а II група 13,46%.

З аналізу видно, що кількість пацієнтів з ПРГ та ПРГГ різнилась: 72,22% і 27,78% відповідно. Що стосується розподілу за стадією, то з II стадією хворих нараховано 43,52%, з III стадією було 56,48%, що вірогідної різниці не склало.

За гістологічною будовою всі спостереження представлені плоскоклітинними раками: зроговілими та без зроговіння.

Переважала змішана форма росту пухлини – 54,63%, на другому місці ендофітна форма росту – 28,70% і на третьому місці екзофітна форма у 16,67% пацієнтів. Якщо відстежити по групам, то змішана форма переважає також і становить в I групі 57,14% і в II групі 51,93% відповідно.

Проведення аналізу, щодо початку лікування, то цей термін у 14,81% дорівнював 3 місяцям, в 38,89% хворих до початку лікування пройшло від 3 до 6 місяців, в 46,30% хворих лікування розпочато після 6 місяців. Згідно з отриманими даними в 85,19% випадках спеціалізоване лікування розпочато пізніше 3 місяців після появи клінічних симптомів ПРГ та ПРГГ.

Аналіз за видом диференціювання пухлини показав, що більше половини складають високодиференційовані пухлини – 61,11%, друге місце посідають середньодиференційовані пухлини – 23,15% і на третьому низькодиференційовані пухлини – 15,74%. У групах вірогідної розбіжності не простежено.

Аналіз обстежуваних хворих залежно від локалізації пухлинного процесу виявив, що найбільш часто первинний рак локалізувався в грушоподібних синусах - 66,67% випадки, найменше вражалась задня стінка - 4,63%, перехід раку на глотку відмічався в 18,52% випадках. Цифрові розбіжності не вірогідні.

Надалі хворі були розподілені сліпим методом на дві групи, в залежності від запропонованого виду лікування і кожна група містила дві підгрупи.

**I група (n = 56):** пацієнти, яким проводили променеву терапію.

*1 підгрупа* – 31 хворий на ПРГ та ПРГГ II-III ст. (порівняння) – опромінення проводили за класичною методикою в статичному режимі, а саме: СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 ед.ЧДФ відповідно) на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли за 35 – 37 фракцій РВД 2,6Гр за сеанс. На першому етапі лікування СВД становить 40Гр, далі роблять перерву на 2 – 3 тижні для вщухання променевої реакції. Якщо після першого етапу регрес пухлини перевищує 40 – 50%, то лікування продовжують другим етапом опромінення до СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно), при негативній відповіді пухлини на лікування вирішували питання про подальше хірургічне лікування.

*2 підгрупа* – 25 хворих ПРГ та ПРГГ II-III ст. (дослід) – опромінення в статичному режимі СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно) на пухлину та регіонарні лімфатичні вузли за 35 – 37 фракцій з мультифракціюванням денної дози 2,6Гр (1,3Гр + 1,3Гр) з перервою між фракціями в 6 години в режимі розщепленого курсу в два етапи. На першому етапі лікування СВД становить 40Гр, далі роблять перерву на 2 – 3 тижні для вщухання променевої реакції. Якщо після першого етапу регрес пухлини перевищує 40 – 50%, то лікування продовжують другим етапом опромінення до СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно), при негативній відповіді пухлини на лікування вирішували питання про подальше хірургічне лікування.

**II група (n = 52):** пацієнти, яким проводили хіміопроменеву терапію.

*1 підгрупа* – 27 хворих ПРГ та ПРГГ II-III ст. (дослід): поліхіміотерапія (ПХТ) в метрономному режимі: цисплатін, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні). Через три тижні перерви проводили опромінення класичним фракціюванням в статичному режимі двома етапами.

Перший курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1 – 4 день.

Цисплатін по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. в 1,8,15 день.

Другий курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1 – 4 день.

Цисплатін по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. в 1,8,15 день.

Після перерви в три тижні проводять опромінення класичним фракціюванням в статичному режимі двома етапами, а саме до СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно) на пухлину РВД по 2,6Гр 5 разів на тиждень. На першому етапі лікування СВД становить 40Гр, далі роблять перерву на 3 тижні для вщухання променевих реакцій. Якщо після першого етапу регрес пухлини перевищує 40 – 50% лікування продовжують. При негативній відповіді пухлини на лікування вирішували питання про подальше хірургічне лікування.

*2 підгрупа* – 25 хворих на ПРГ та ПРГГ II-III ст. (дослід): поліхіміотерапія (ПХТ) в метрономному режимі: цисплатін, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом в 3 тижні, як і в першій підгрупі). Через три тижні перерви проводили опромінення в статичному режимі з мультифракціюванням денної дози в два етапи. На першому етапі променевої терапії проводять третій курс ПХТ паралельно з опроміненням. Витримують інтервал у 3 тижні для вщухання променевих реакції і проводять другий етап ДГТ в режимі мультифракційного підведення дози.

Перший курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1 – 4 день.

Цисплатін по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. в 1,8,15 день.

Через 3 тижні починають

Другий курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1 – 4 день.

Цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. в 1,8,15 день.

Після перерви в три тижня розпочинають курс ПХТ в метрономному режимі: проводять індукційну ПХТ (5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1 – 4 день, цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. в 1,8,15 день) та паралельно розпочинають перший етап опромінення з мультифракціюванням денної дози 2,6Гр (1,3Гр + 1,3Гр) з перервою між фракціями в 6 години до СВД 41 – 42Гр 5 р/тижд. Після перерви в 3 тижні та оцінки стану хворого проводили 2 етап ДГТ в режимі мультифракціювання денної дози: СВД 32 – 33Гр, разова доза 2,6Гр (1,3Гр + 1,3Гр) з перервою між фракціями в 6 години 5 р/тижд. Повна доза отримана хворими за два етапи СВД 65 – 70Гр (106 – 115,5 од. ЧДФ відповідно). При негативній відповіді пухлини на лікування вирішували питання про подальше хірургічне лікування.

На відміну від I групи (n = 56), хворі якої отримали тільки ДГТ з різними способами підведення дози пацієнти II групи (n = 52) отримали ПХТ з різною кількістю курсів та ДГТ з різними способами підведення дози і обстеження на онкомаркери Ki-67, p53 і Vcl-2 для вивчення можливої залежності між експресією та протіканням онкопроцесів та, відповідно, відповіді пухлини на лікування.

Простежено результати отримані при лікуванні хворих I групи. В 1 підгрупі хворі отримали тільки ДГТ класичним способом фракціюванням. 2 підгрупа отримала також ДГТ, але з мультифракціюванням денної дози.

Аналізуючи отримані від лікування результати в I групі, візьмемо до уваги частоту повних та часткових регресій. Вони були неоднакові в обох підгрупах I групи.

Повні регресії в 1 підгрупі склала 19,35% проти 12,0% і відрізняються в 1,6 разів одна від одної (p<0,05), при чому в 1 підгрупі показники ненабагато вищі чим в 2 підгрупі.

Часткові регресії показали також кращий результат в 1 підгрупі, але він не склав вірогідної різниці: 25,82% проти 24,0% 1 та 2 підгрупи відповідно

Що стосується стабілізації процесу, то тут картина змінилась і 2 підгрупа показала кращий результат в 1,86 разів: 36,0% проти 19,35% 2 підгрупи та 1 підгрупи відповідно.

Також в ході дослідження був оцінений безпосередній ефект від лікування в залежності від стадії процесу (T).

При проведенні ДГТ, як самостійного методу при стадії T<sub>2</sub> ефект від лікування був вищим, чим при T<sub>3</sub>. Так, повна регресія при T<sub>2</sub> становить 16,67%, а при T<sub>3</sub> – 15,63%; часткова регресія при T<sub>2</sub> становить 37,50%, а при T<sub>3</sub> – 15,63%.

Однак, що стосується стабілізації процесу, то при T<sub>2</sub> цей показник кращий і становить у 41,67% проти T<sub>3</sub> у 15,63%. Результати прогресування взагалі різняться і при T<sub>2</sub> це 4,16%, а при T<sub>3</sub> 53,12% хворих.

Це підтверджує значимість стадії для очікуваного результату від лікування і те, що результат лікування не залежить від способу підведення дози взагалі, т.я. в даному випадку самостійного курсу ДГТ недостатньо для подолання онкопроцесу.

Простежена безпосередня виживаність в обох дослідних підгрупах і вона не різнилась, і протягом 1 року становила 54,84% 1 підгрупи проти 44,0% 2 підгрупи.

Безрецидивний процес протягом 1 року склав 35,48% хворих проти 32,0% хворих 1 та 2 підгруп відповідно.

Трирічна загальна виживаність не склала вірогідної різниці: 16,13% 1 підгрупи проти 24,0% 2 підгрупи, але хворі без рецидиву при цьому різнились: 3,23% проти 12,0% 1 та 2 підгруп відповідно.

Отримані нами дані корелюють з даними літератури [3, 81].

Загалом, можна сказати, що при самостійному курсі ДГТ, незалежно від способу підведення дози, у відповіді пухлини на лікування вірогідної різниці не має.

Ці результати ще раз показують необхідність пошуку нових методик подолання онкопроцесу.



Безперечно аналізували і променеві реакції у хворих обох підгруп I групи. ДГТ всі хворі перенесли добре. Можна зазначити, що застосування ДГТ в режимі мультифракціювання денної дози вірогідно ( $p=0,05$ ) знижує променеві реакції 3 стадії на шкірі в 4 рази в порівнянні з ДГТ класичним фракціюванням: 16,0% 2 підгрупи проти 64,51% 1 підгрупи відповідно.

Що стосується реакції 3 ст. слизової оболонки гортані та гортаноглотки, то цей показник ще кращий: 10,34% - 2 підгрупи проти 55,56% 1 підгрупи відповідно, т.т. в 5 разів променеві реакції 3 стадії в 2 підгрупі нижчі чим в 1 підгрупі.

Підводячи підсумок сказаному ясно, що мультифракціювання дози допомагає тільки в зменшенні променевих реакцій, що немало вагомо, але не впливає на підвищення подолання онкопроцесу.

II група хворих отримала хіміопроменеве лікування за запропонованими схемами.

Аналізуючи отримані результати щодо відповіді пухлинного процесу від отриманого лікування в II групі, відмічено, що повні регресії різнилися вірогідно і в 1 підгрупі склали 22,22% хворих проти 48,0% 2 підгрупи, що в 2,16 рази краще в 2 підгрупі.

Часткові регресії вірогідної різниці не склали.

Стабілізація процесу в 1 підгрупі проти 2 підгрупи була 29,63% проти 16,0%, т.т. в 1,85 рази краще при запропонованому лікуванні 2 підгрупи. Така ж картина і стосовно прогресування, яке в 2,46 разів вигідніше указує на метод терапії в 2 підгрупі: 29,63% проти 12,0% 1 та 2 підгруп відповідно.

Результати загальної виживаності показали, що на 1 рік після отриманого лікування всі хворі в обох підгрупах були живі.

При цьому, щодо рецидивування, то у 1 підгрупі без рецидиву залишилось 62,96% хворих проти 88,0% хворих 2 підгрупи відповідно, що говорить у 1,39 разів на користь методу лікування 2 підгрупи.

На 2 рік спостереження загальна виживаність 1 підгрупи склала 62,96% проти 92,0% хворих 2 підгрупи і це було 1,46 разів краще ніж в 1 підгрупі.

При цьому і хворих без встановленого рецидиву було в 2 рази більше в 2 підгрупі ніж в 1 підгрупі: 52,0% проти 25,93% відповідно.

На 3 рік спостереження в 2 підгрупі залишилось живими 80,0% хворих проти 18,52% хворих 1 підгрупи і це в 4,31 рази говорить на користь проведеного лікування в 2 підгрупі.

Безрецидивна виживаність на 3 рік також вірогідно різнилась: 36,0% хворих проти 11,11% 2 та 1 підгрупи відповідно, що в 2,43 краще в 2 підгрупі.

При оцінці ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів на ПРГ або ПРГГ II групи 1 підгрупи в процесі проведення ХПТ нудота і блювота відмічені в 37,03%, тоді як діарея, яка не потребує переривання лікування, мала місце тільки в 3,7%.

Таким чином, нудота і блювота були досить частим проявом ускладнень з боку ШКТ у даної категорії хворих після обох схем поліхіміотерапії, проте вірогідної різниці за цим критерієм в обох досліджуваних підгрупах – не спостерігалось.

Натомість, такі критерії як діарея та зміни з боку слизової оболонки порожнини рота і глотки показали чітку кореляцію у хворих на ПРГ та ПРГГ у групах порівняння.

Реакції III ст. з боку слизової оболонки порожнини рота і глотки у вигляді гіперемії відмічено у 18,52%.

У хворих на ПРГ та ПРГГ II групи 2 підгрупи аналогічні ускладнення виявлено у таких співвідношеннях: минаюча нудота, блювота - 28,0% осіб, діарея, яка не потребує переривання лікування.

У 48,0% хворих, зміни слизової оболонки порожнини рота і глотки були у вигляді гіперемії (I ст.), у 20,0% пацієнтів відмічено прояви II ст.. З

III ст.. проявів зі сторони слизової оболонки гортаноглотки відмічено у 32,0%.

Підводячи підсумки проведених досліджень, слід, перш за все, вказати на те, що результати лікування II групи пацієнтів, тобто тих хворих, яким проводилося ХПТ, значно краще, ніж результати після традиційної ДГТ.

Так, повна регресія пухлини в I групі була в 19,35% та 12,00% випадків проти 22,20% та 48,00% у II групі, а прогресування в I групі - 35,48% та 28,00% проти 29,63% та 12,00% - у II групі.

При цьому відзначалися рівнозначні токсичні реакції на терапію.

Проведення ХПТ сприяє не тільки більш вираженій регресії пухлини в порівнянні з ДГТ традиційним підходом, а й збільшенню безрецидивної виживаності до 62,96% та 88,0% проти 35,48% і 32,0% на першому році, на другому році - 25,93 % і 52,0% проти 22,58% і 28,0% при променевої терапії і 11,11% і 36,0% в групі з хіміо-променевою терапією проти 3,23% і 12,0% в групі з променевою терапією.

Відповідно, більш переконливий результат отриманий при аналізі загального виживання хворих, які отримували ХПТ. Якщо після ДГТ традиційним способом загальна виживаність хворих в підгрупах була на першому році 54,84% і 72,00%, то при ХПТ - 100%, а на 3-й рік в I групі загальна виживаність була 16,13% та 24,00%, в залежності від методики проведення ДГТ (традиційно або мультифракціюванням), то у II групі - 18,52% та 80,00% відповідно підгрупам.

Таким чином, лікування хворих хіміопроменевими методами мало кращий протипухлинний ефект, що відбивається як у термінах рецидивування, так і в тривалості життя.

Порівняння результатів лікування хворих за різними схемами хіміо-променевої терапії також показало різницю в ефективності.

Встановлено, що рецидивування онкопроцесу на 1 році лікування майже в 1,5 рази (62,96%) частіше спостерігалось у пацієнтів, які

отримували хіміотерапію (1 підгрупа) до початку променевого лікування, в порівнянні з пацієнтами (88,0%), яким проводилася хіміотерапія, як до початку променевої терапії, так і в процесі (2 підгрупа).

Ще більша різниця відзначалася до кінця спостереження через 3 роки: в 1 підгрупі без рецидиву було 11,11% хворих, а у 2 підгрупі – 36,0%.

При аналізуванні загального виживання отримали аналогічний результат. Так, після 3-х років в 1 підгрупі вижило 18,52% хворих, то у 2-й підгрупі за цей період вижило 80,0%.

З огляду на те, що результати лікування в обох підгрупах були як позитивні, так і негативні, аналіз асоційованих зв'язків між рівнем експресії Ki-67, tp53 і Vcl-2 і результатом терапії показав, що на останній, в певній мірі, впливають біологічні властивості пухлини, що визначають можливість апоптозу і проліферативної активності клітини.

Враховуючи це, була поставлена задача з'ясувати вплив деяких біологічних характеристик пухлини на різні види хіміопроменевого лікування.

Для вирішення цієї задачі були досліджені основні онкомаркери апоптозу та проліферації Ki-67, Vcl-2 та tp53.

Однак, при розгляді експресії даних онкобілків в залежності від основних характеристик перебігу онкопроцесу: рецидивність, прогресування, стабілізація, виживаємість виявлені значні розбіжності.

Низка авторів вважає, що за рівнем експресії маркера Ki-67, при ПРГ та ПРГГ розрізняють високу проліферативну активність (більше 30% клітин), помірну (21-30% клітин) та низьку (менше 20% клітин). При цьому встановлений зворотній кореляційний зв'язок між показниками індексу проліферації та ступенем гістологічного диференціювання карциноми [17, 18, 20, 23, 162].

Рівень експресії маркера Ki-67 має важливе прогностичне значення щодо перебігу ПРГ. Встановлено чітку кореляцію між високою проліферативною активністю ракових клітин (більше 30% клітин) та

наявністю секундарних змін в регіонарних лімфатичних вузлах. Крім того, високий рівень експресії даного маркера корелює із ранньою появою рецидивів [18, 21, 162, 132].

Висока проліферативна активність є показником потенційної радіочутливості плоскоклітинних карцином гортані. При цьому існує прямий кореляційний зв'язок між рівнем експресії маркера Ki-67 та ефективністю променевої терапії. Останнє дозволяє використовувати рівень експресії даного маркера в якості допоміжного критерію при виборі методу лікування ПРГ. Разом з тим, високий рівень експресії маркера Ki-67 при ПРГГ корелює із низьким рівнем специфічного та безрецидивного виживання хворих [20, 21].

Аналізуючи показники онкопроцесів у залежності від експресії Ki-67 в нашій роботі можна заключити, що на 1 рік після лікування рецидивів в 1 підгрупі при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $56,8 \pm 2,6\%$  наступив 37,0% пацієнтів, а в 2 підгрупі в 12,0% при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $59,0 \pm 8,5\%$ , що в 3 рази вірогідно говорить на користь методу лікування в 2 підгрупі.

Прогресування, пухлинного процесу при лікуванні, в 1 підгрупі відмічено в 29,63% при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $59,9 \pm 2,9\%$  проти 2 підгрупи 12,0% хворих, при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $56,3 \pm 7,8\%$ , т.т. в 2,63 разів менше.

Повних відповідей на лікування після повної відповіді в 1 підгрупі було 22,22% при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $54,3 \pm 3,2\%$  проти 48,0% при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $56,0 \pm 2,4\%$  - позитивний ефект від лікування 2,16 рази.

Що стосується виживаності, то на перший рік всі хворі в обох підгрупах були живі. На 2 рік в 1 підгрупі померло 37,04% при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $55,8 \pm 2,5\%$  проти 8,0% при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $49,0 \pm 7,0\%$  (4,63 рази на користь методу лікування 2 підгрупи).

Вживаність на момент закінчення строку спостереження (36 міс.) в 1 підгрупі становила 44,44% при експресії онкомаркеру Ki-67 –  $58,3 \pm 2,1\%$  проти 80,00% при експресії онкомаркеру Ki-67  $55,7 \pm 2,3\%$ , що в 4,1 рази підтверджує користь від проведеної терапії у 2 підгрупі.

Порівняльний аналіз в обох групах показав, що, чим нижчим є індекс проліферації Ki-67, тим тривалішими є терміни ремісії, прояву рецидивування і збільшення загальної виживаності, при тому, що значення Ki-67 при позитивній відповіді пухлини за RECIST, тобто повної ремісії, часткової ремісії і стабілізації, однакові при всіх і тільки прогресія визначається високими значеннями цього показника.

Аналізуючи результати експресії онкомаркеру *tp53* у підгрупах можна зазначити наступне.

У низці досліджень [28,41] прогностична значущість *p53*-експресії не була підтверджена, хоча при аналізі численних даних відзначено, що чим більше вибірка хворих у дослідженні, тим частіше підтверджується прогностична важливість досліджуваного маркера.

За даними низки авторів мутація і надекспресія *p53* зустрічається в раках голови й шиї за різними даними у 43-76% випадків, частіше, ніж у пухлинах інших локалізацій, що вказує на домінуючу роль ушкодження цього гена в канцерогенезі [16, 17, 23,30].

Тому при оцінці результатів виявлено, що безрецидивну виживаність за весь строк спостереження в 1 підгрупі мав 14,81% хворих з первинною експресією онкомаркеру *tp53* –  $54,8 \pm 4,4\%$ . В 2 підгрупі таких хворих нараховано 12,0% з первинною експресією онкомаркеру *tp53* –  $57,7 \pm 5,2\%$ .

Розвиток рецидиву на 1 році спостереження у 1 підгрупі мали 37,04% хворих з первинною експресією онкомаркеру *tp53* –  $61,2 \pm 2,5\%$ , а в 2 підгрупі нараховано 12,0% з первинною експресією онкомаркеру *tp53* –  $60,0 \pm 7,5\%$ .

Відповідь пухлинного процесу на лікування була такою.

Повних відповідей у 1 підгрупі нараховано 22,22% з експресією онкомаркеру  $tp53$  –  $56,7 \pm 3,3\%$  проти 44,44% хворих 2 підгрупи з експресією онкомаркеру  $tp53$  –  $55,7 \pm 1,8\%$ .

Прогресування пухлинного процесу в 1 підгрупі відмічено 29,63% з експресією онкомаркеру  $tp53$  –  $62,5 \pm 1,9\%$ . У 2 підгрупі прогресування пухлинного процесу відмічено у 12,0% з експресією онкомаркеру  $tp53$  –  $60,0 \pm 7,5\%$ .

Хворих, які на момент закінчення спостереження залишились живими, було у 1 підгрупі 18,52% з експресією онкомаркеру  $tp53$  –  $53,5 \pm 2,9\%$ , проти 80,00% хворих 2 підгрупи з експресією онкомаркеру  $tp53$  –  $57,7 \pm 5,2\%$ .

Результат, отриманий при аналізі рівня експресії  $tp53$ , щодо рецидивування і загального виживання, показав, що чим меншим є рівень  $tp53$ , тим більшим є терміни безрецидивного періоду і виживання. Більш яскраву залежність від рівня  $tp53$  і зменшення розмірів пухлини за Recist відзначено в обох підгрупах. У 2 підгрупі відзначається в 2 рази більша кількість повних ремісій при низьких значеннях  $tp53$  і відповідно зменшення кількості прогресій.

При вивченні прогностичного значення експресії онкогену Bcl-2 низкою авторів проаналізовані різні клінічні фактори (вік, стать, паління, зловживання алкоголем), а також низка біологічних і гістопатологічних параметрів (стадія пухлинного процесу, ступінь диференціювання, наявність метастазів). За даними дослідників, рівень експресії Bcl-2 корелював зі ступенем гістологічного диференціювання пухлини, місцевим поширенням і наявністю регіональних метастазів. З іншого боку, не виявлено зв'язку з іншими досліджуваними параметрами [28, 41, 86].

Тому, аналізуючи отримані дані, які пов'язані з результатами експресії Bcl-2 в нашій роботі можна сказати, що в 1 підгрупі в 1 рік спостереження відмічено рецидивів 37,04% з експресією онкомаркера  $18,8 \pm 1,1\%$  проти 2 підгрупи 12,0% з експресією онкомаркера в  $20,0 \pm 1,5\%$ . На момент закінчення

строку спостереження без рецидиву був 4 (14,81%) хворий з рівнем експресії Vcl-2  $23,8 \pm 0,5\%$ , а в 2 підгрупі таких хворих зареєстровано 3 (12,0%) з рівнем експресії Vcl-2 також в  $20,7 \pm 1,2\%$ .

Аналізуючи відповідь пухлинного процесу на лікування повних відповідей в 1 підгрупі було 22,22% з рівнем експресії Vcl-2 –  $22,7 \pm 1,5\%$  проти 48,0% з рівнем експресії Vcl-2 в  $23,0 \pm 1,2\%$ . Прогресування в 1 підгрупі зареєстровано у 29,63% з рівнем експресії Vcl-2 в  $19,6 \pm 1,1\%$  проти 12,0% з рівнем експресії Vcl-2 в  $19,7 \pm 0,9\%$ .

Рівень виживаності показав наступне, що на момент закінчення спостереження в 1 підгрупі живими залишилось 18,52% з рівнем експресії Vcl-2 в 22,0% проти 76,0% хворих 2 підгрупи з рівнем експресії Vcl-2 в 20,0%, що говорить на користь методу терапії запропонованого в 2 підгрупі в 4,1 рази.

Так, можна зробити висновок, що онкомаркер Vcl-2 є одним з механізмів розвитку низької чутливості пухлинного процесу до хіміопроменевої дії, але і з іншого боку є важливим передбачувальним маркером можливої чутливості до ХПТ у ПРГ та ПРГГ. У нашому випадку цей поріг складає 20,0% і є загальним у всій вибірці, при якому кращою є відповідь онкопроцесів на лікування, що дає змогу спиратись на цей показник при виборі тактики лікування.

Аналіз зв'язку рівня експресії Vcl-2 показав, що у 1 підгрупі є асоціація з результатами лікування: чим вищим є рівень експресії, тим кращими є всі показники. На відміну від цього у 2 підгрупі цієї залежності не виявлено.

Підтримкою для підтвердження всіх перерахованих вище даних служить проведений кореляційний аналіз.

Так, відповідь пухлини на лікування має високі кореляційні зв'язки з експресією Vcl-2 ( $k=0,69$ ), з експресією Ki-67 ( $k=0,58$ ), та рецидуванням ( $k=0,83$ ).



Вживаність має високу кореляцію з експресією Ki-67 ( $k=0,60$ ), та зворотню кореляцію з експресією tp53 ( $k=-0,23$ )

Рецидування має кореляцію з експресією tp53 ( $k=0,29$ ), з експресією Vcl-2 ( $k=0,26$ ), з відповіддю на лікування ( $k=0,83$ ), формою росту пухлини ( $k=0,63$ ), розповсюдженням пухлинного процесу ( $k=0,88$ ) та стадією захворювання ( $k=0,91$ ), гістологічною будовою ( $k=0,71$ )

Таким чином, співставлення результатів лікування з деякими показниками онкомаркерів з урахуванням токсичних реакцій, дає підставу вважати, що при наявності високих показників Ki-67, tp53 і Vcl-2 кращою є симультантна методика лікування. Тому, ці показники можуть використовуватися як критерії вибору методу абластомної терапії.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення наукового завдання радіології – підвищення ефективності лікування хворих на ПРГ та ПРГГ шляхом симультантної радіохіміотерапії з використанням мультифракціювання дози, використовуючи рівень експресії імуногістохімічних маркерів, як критерій вибору антибластомної терапії.

1. Проведення ДГТ у пацієнтів з ПРГ та ПРГГ II та III ст. сприяє повній та частковій регресії у 16,07% та 25,00% відповідно. Показники 1-2-3 річної безрецидивної виживаності склали відповідно 32,14% – 25,00% – 7,14%.

2. Використання ДГТ в режимі мультифракціювання дози не впливає на показники виживаності, але вірогідно знижує частоту реакцій на шкірі III ст. у 4 рази, на слизовій оболонці гортані та гортаноглотки – у 5 разів у порівнянні з традиційною ДГТ.

3. Застосування неoad'ювантної ПХТ→ДГТ (1 підгрупа II групи) не збільшує частоту повних та часткових регресій проти групи порівняння (I група), але сприяє збільшенню 1-річної безрецидивної виживаності у 1,8 разів. Симультантна радіохіміотерапія (II група 2 підгрупа) ПХТ→ХПТ сприяє збільшенню частоти повних регресій у 2 рази, 1-річної безрецидивної виживаності – у 2,75 разів та 2-річної виживаності – у 1,85 разів.

4. Установлено, що при ПРГ і ПРГГ відзначається високий рівень  $mp53$  ( $57,7\pm 5,2\%$ ) при нормальному рівні  $Vcl-2$  ( $20,0\pm 1,5\%$ ), що призводить до переважання проліферації пухлинних клітин і відбивається у високому показнику  $Ki-67$  ( $56,6\pm 2,4\%$ ).

5. Встановлено асоціативний зв'язок між рівнем  $Ki-67$ ,  $mp53$ ,  $Vcl-2$  і результатами лікування: чим вищим є рівень  $mp53$  ( $57,7\pm 5,2\%$ ) і  $Ki-67$

( $56,6 \pm 2,4\%$ ), тим меншим є термін до появи рецидиву та загальної виживаності при всіх видах лікування.

6. Найкращі результати лікування ПРГ і ПРГГ з високими показниками  $mp53$  ( $57,7 \pm 5,2\%$ ) і  $Ki-67$  ( $56,6 \pm 2,4\%$ ) отримані при використанні симультантної радіохіміотерапії: повна регресія – 48,0%, часткова регресія – 24,0%, стабілізація – 16,0%, рецидивування через 3 роки – 36,0%, загальна виживаність – 76,0%, тому високі показники  $mp53$  і  $Ki-67$  можуть використовуватись як критерії вибору методу терапії.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для зниження ступеня променевої реакції рекомендовано проводити ДГТ у режимі мультифракціювання РВД 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями у 6 години до СВД в 65-70 Гр.

2. До протоколів лікування хворих на ПРГ та ПРГГ рекомендовано наступну схему лікування:

Індукційна ПХТ у метрономному режимі: цисплатин, 5-ФУ (двома повторними курсами з інтервалом у 3 тижні). За 3 тижні перерви розпочинають опромінення у статичному режимі мультифракційним способом підведення дози 2-ма етапами. На 1-му етапі ДГТ проводять 3-й курс ПХТ паралельно з опроміненням, витримують інтервал у 3 тижні, для згасання променевої реакції, і проводять 2-й етап ДГТ в режимі мультифракційного способу підведення дози.

1-й курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1-4 день.

Цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. 1, 8, 15 день.

2-й курс ПХТ: 5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1-4 день.

Цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. 1, 8, 15 день.

Після перерви у 3 тижні проводять індукційну ПХТ у метрономному режимі (5-ФУ по 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. з 1-4 день. Цисплатин по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в крап. 1, 8, 15 день та паралельно розпочинають 1-й етап опромінення з мультифракціюванням денної дози 2,6 Гр (1,3 Гр + 1,3 Гр) з перервою між фракціями у 6 години до СВД 41-42 Гр 5 р/тижд.

Після перерви у 3 тижні рекомендовано проводити 2-й етап ДГТ у режимі мультифракціювання денної дози: СВД 32-33 Гр, разова доза 2,6 Гр (1,3Гр + 1,3Гр) з перервою між фракціями у 6 години 5 р/тижд. Повну дозу хворі отримують за 2 етапи – 65-70 Гр.

3. Для вибору ефективного методу лікування хворих на ПРГ і ПРГГ рекомендовано визначати ступінь експресії Ki-67, p53, Vc1-2.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абизов Р. А. Сучасні методи діагностики та лікування ЛОР-онкозахворювань / Р. А. Абизов, Я. В. Шкоба // Медичний всесвіт. – 2003. – № 2. – С. 12–19.
2. Абраменко И. В. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии / И. В. Абраменко, А. А. Фильченков // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 21–30.
3. Айдарбекова А. А. Современная стратегия лечения регионарных метастазов при раке гортани, гортаноглотки, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки : автореф. дис. на соискание учен. степен. д-ра мед. наук / А. А. Айдарбекова. – М., 2007. – 39 с.
4. Алиева С. Б. Химиолучевая терапия больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи / С. Б. Алиева // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 27–30.
5. Аналіз ранніх і пізніх променевиx ушкоджень при проведенні комбінованого лікування у хворих на рак гортані / М. І. Хворостенко, С. М. Тимчук, О. В. Ковтуненко, А. В. Бомбін // Укр. радіол. журнал. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 231–234.
6. Блинов Н. Н. Прогностические факторы в онкологии / Н. Н. Блинов // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 369–371.
7. Брюзгин В. В. Паллиативная помощь и противоболевая терапия в онкологии / В. В. Брюзгин // Энциклопедия клинической онкологии. – М., 2004. – С. 986–995.
8. Варианты проведения химиолучевой терапии у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки / С. Б. Алиева, С. И. Ткачев, И. А. Задеренко [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 1. – С. 26–30.

9. Василенко И. Л. Разработка радиохирургического способа лечения злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки / И. Л. Василенко, А. Ф. Поликарпов, Д. А. Пастушко // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 27.

10. Васильев П. В. Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография в диагностике рака гортани и гортаноглотки : автореферат дис. на соискание учен. степени доктора мед. наук : 14.01.13 / П. В. Васильев. – М., 2010. – 40 с.

11. Виноградов В. В. Тактика лечения пациентов с регионарными метастазами рака гортани и гортаноглотки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.03, 14.01.12 / В. В. Виноградов ; Ярославская государственная медицинская академия. – М., 2014. – 46 с.

12. Виноградов В. М. Основные принципы химиолучевой терапии / В. М. Виноградов // Труды III съезда онкол. и радиол. стран СНГ. – Минск, 2004. – С. 329–330.

13. Выявление сторожевых лимфатических узлов при раке гортани и гортаноглотки / И. Г. Синилкин, В. И. Чернов, Е. Л. Чойнзонов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – № 13 (1). – С. 116–121.

14. Гладилина И. А. Отдаленные результаты мультифракционированного облучения больных раком гортаноглотки III-IV стадии заболевания / И. А. Гладилина, Б. М. Алиева, Г. В. Голдобенко // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46, № 1. – С. 44–49.

15. Горбань Н. А. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика и прогностические критерии плоскоклеточного рака гортани: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Н. А. Горбань. – М., 2008. – 25 с.

16. Горбань Н. А. Прогностические критерии течения плоскоклеточного рака гортани (обзор литературы) / Н. А. Горбань,

В. В. Попучиев, В. В. Барышев // Опухоли головы и шеи. – 2013. – № 1. – С. 33–38.

17. Горбань Н. А. Прогностическое значение маркеров пролиферативной активности и регуляции апоптоза при плоскоклеточном раке гортани / Н. А. Горбань, А. Г. Кудайбергенова, В. А. Панкратов // Архив патологии. – 2013. – Т. 75, № 1. – С. 3–9.

18. Горбань Н. А. Экспрессия антигена К-67 и белка р53 как показателей агрессивности течения плоскоклеточного рака гортани / Н. А. Горбань, В. П. Тен, В. А. Панкратов // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 668–673.

19. Горбунова В. А. Новые возможности в таргентной терапии злокачественных новообразований / В. А. Горбунова // Медицинский вестник. – 2007. – № 16. – С. 15.

20. Гриценко П. А. Использование маркера Ki-67 для выявления пролиферативного потенциала клеток / П. А. Гриценко, И. С. Шпонька, Л. И. Лымарь // Вісник проблем біол. і мед. – 2003. – Вип 4. – С. 94–96.

21. Гриценко П. А. Плоскоклеточный рак гортани: иммуногистохимический профиль цитокератинов и значение их в диагностике / П. А. Гриценко // Патологія. – 2006. – № 3. – С. 37–40.

22. Гриценко П. О. Діагностика та прогноз перебігу плоскоклітинних раків гортані: імуноморфологічні аспекти : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.02 « Патологічна анатомія» / П. О. Гриценко. – Дніпропетровськ, 2007. – 20 с.

23. Гриценко П. О. Прогноз перебігу плоскоклітинних раків гортані на підставі визначення імуногістохімічного профілю / П. О. Гриценко // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 4. – С. 21–26.

24. Дарий В. А. Рак гортани. Проблемы диагностики и лечения / В. А. Дарий, А. Д. Постолаке // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Часть II. – С. 11.

25. Дарьялова С. Л. Химическая радиосенсибилизация злокачественных опухолей / С. Л. Дарьялова, А.В. Бойко, И. И. Пелевина // Материалы V Российской онкологической конференции. – М., 2001. – С. 23.
26. Диагностика рака гортани при помощи СКТ и ОЭКТ / П. В. Новикова, И. Г. Фролова, Е. Л. Чойнзонов [и др.] // Онкохирургия. – 2009. – № 2: III Конгресс с международным участием «Опухоли головы и шеи». – С. 19.
27. Евчев Ф. Д. Выживаемость больных раком гортани. Влияние компонентов лечения на выживаемость / Ф. Д. Евчев // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2006. – № 3. – С. 28–31.
28. Заридзе Д. Г. Канцерогенез / Д. Г. Заридзе. – М. : Медицина, 2004. – 576 с.
29. Зельчан Р. В. Радионуклидные методы исследования в диагностике рака гортани и гортаноглотки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12, 14.01.13 / Р. В. Зельчан; Науч.-исслед. ин-т онкологии Сиб. отделения Рос. акад. мед. наук. – Томск, 2013. – 23 с.
30. Значение гена P<sup>53</sup> как прогностического маркера у больных плоскоклеточным раком гортани / А. В. Ковтуненко, И. С. Шпонька, П. А. Гриценко [и др.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 3. – С.123–124.
31. Значение МСКТ с 3D моделированием в оценке распространенности опухоли при планировании лечения по поводу рака гортани / Л. Г. Кожанов, А. М. Сдвижков, А. Л. Юдин [и др.] // Онкохирургия. – 2008. – № 2. – С. 88.
32. Ионова Т. И. Понятие качества жизни больных онкологического профиля / Т. И. Ионова, А. А. Новик, Ю. А. Сухонос // Современная онкология. – 2000. – № 1/2. – С. 25–28.
33. Імуногістохімічні особливості плоскоклітинного раку гортані / Ю. А. Гасюк, С. В. Зачепило, Ю. С. Веклич, О. А. Хавер // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 1. – С. 232–235.



34. Імуногістохімічний профіль плоскоклітинного раку гортані у хворих з різним клінічним плином пухлинного процесу та ефектом на проведену терапію / П. О. Гриценко, О. В. Ковтуненко, І. С. Шпонька [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2007. – № 3. – С. 139–141.
35. Канаев С. В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи / С. В. Канаев // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1 – С. 15–24.
36. Канаев С. В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей / С. В. Канаев // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 1–8.
37. Ковтуненко О. В. Аналіз проліферативної активності в плоскоклітинних раках гортані / О. В. Ковтуненко // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 5. – С. 14–21.
38. Ковтуненко О. В. Віддалені результати лікування хворих на рак гортані / О. В. Ковтуненко // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2010. – № 4. – С. 44–51.
39. Ковтуненко О. В. Морфологічні особливості плоскоклітинного раку гортані з різним клінічним перебігом захворювання / О. В. Ковтуненко // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 2. – С. 71–76.
40. Ковтуненко О. В. Роль лучевой терапии в лечении больных раком гортани / О. В. Ковтуненко // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 3. – С. 224–228.
41. Коган Е. А. Патология митоза и апоптоза при опухолевом росте / Е. А. Коган, С. В. Демура, М. А. Пальцев // Врач. – 2001. – № 9. – С. 16–19.
42. Кожанов Л. Г. Мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография в комплексной диагностике рака гортани при выборе метода лечения и объёма хирургического вмешательства / Л. Г. Кожанов, А. М. Сдвижков, А. Л. Юдин // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 2. – С. 24–27.

43. Кожанов Л. Г. Принципы ранней диагностики злокачественных новообразований ЛОР-органов / Л. Г. Кожанов, Н.Х. Шацкая, Л.А. Лучихин // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 5. – С. 7–10.
44. Константинова М. М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи / М. М. Константинова // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, №1. – С. 25–30.
45. Косаковская И. А. Опыт лечения тератомы ЛОР-органов у детей / И. А. Косаковская, Ю. А. Молочек // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 4. – С. 95–99.
46. Кулагин Р. Н. Экспрессия p53 как прогностический маркер в плоскоклеточном раке гортани? / Р. Н. Кулагин // Российская оториноларингология. – 2012. – № 6. – С. 92–96.
47. Кульбакин Д. Е. Органосохраняющие операции у больных с рецидивами рака гортани после радикального курса лучевой терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Д. Е. Кульбакин ; Науч.-исслед. ин-т онкологии. – Томск, 2013. – 27 с.
48. Кушхов О. А. Клиническое значение мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии в выборе метода лечения и объема хирургического вмешательства при раке гортани: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : 14.01.12, 14.01.13 / О. А. Кушхов ; Онкол. клинич. диспансер. – М., 2012. – 21 с.
49. Логанихина Е. Ю. Мультидетекторная компьютерная томография и ультразвуковое исследование в диагностике и диагностическом сопровождении рака гортани: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.23 / Е. Ю. Логанихина ; Ин-т ядер. медицины и лучевой диагностики Нац. акад. мед. наук Украины. – К., 2013. – 22 с.
50. Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи / Н. И. Ананьева [и др.] ; глав. ред. Т. Н. Трофимова ; Ассоц. мед. о-в по качеству. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 888 с. : ил. – (Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии / глав. ред. С. К. Терновой).

51. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство: [пер. на рус. язык О. И. Щербенко]. – М. : Медицина, 2000. – 338 с.
52. Любаев В. Л. Злокачественные новообразования головы и шеи / В. Л. Любаев, Т. Д. Тоболиновская // Энциклопедия клинической онкологии. – М., 2004. – С. 140–179.
53. Любаев В. Л. Перспективы лечения злокачественных опухолей головы и шеи / В. Л. Любаев // Вестн. рос. онкол. науч. центра РАМН. – 2006. – Т. 17, № 2, прил. 1. – С. 35.
54. Маджидов М. Г. Современные подходы к диагностике и лечению местно-распространенного рака гортаноглотки (Т3-4 N0-3 M0) : дисс. ... д-ра мед. наук / М. Г. Маджидов. – М., 2005. – 236 с.
55. Малец Е. Л. Оптимизация комплексных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у взрослых с рецидивирующим папилломатозом гортани / Е. Л. Малец // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2015. – № 3. – С. 63–70.
56. Масленникова А. В. Химиолучевая и термолучевая терапия прогностически неблагоприятного рака глотки гортани / А. В. Масленникова, Н. В. Ильин, И. Г. Терентьев // Рос. онкол. журнал. – 2006. – № 6. – С. 28–31.
57. Матакова И. С. Результаты химиолучевого лечения рака гортани Т3N0M0. VIII Российский онкологический конгресс [Электронный ресурс] / И. С. Матакова. – Режим доступа: <http://www.rosoncoweb.ru/library/congress/ru/08/43.php>, свободный. – Загл. с экрана. – Дата обращения: 13.01.16. – Яз. рус.
58. Мониторинг рака гортани в процессе специального лечения / И. Ю. Суровцев, В. Н. Королев, К. И. Кулаев [и др.] // *Опухоли головы и шеи*. – 2012. – № 1. – С. 42–46.
59. Мукозит слизистой оболочки полости рта и глотки: патогенез, классификация, возможности коррекции / А. В. Масленникова,

Н. Д. Гладкова, И. В. Балалаева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2006. – № 4. – Т. 52. – С. 379–384.

60. Неоадьювантная полихимиотерапия у больных раком глотки и полости рта: метод. рекомендации / авт.-сост. И. В. Залуцкий, Э. А. Жаврид, А. В. Ваккер ; Науч.-исслед. ин-т онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова. – Минск, 2001. – 11 с. : табл.

61. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – СПб. : Нева, 2002. – 320 с.

62. Нуммаев Г. Н. Рак гортани (клиника и лечение) / Г. Н. Нуммаев, М. Г. Джумаев, С. Х. Ахтаев // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Ч. II. – С. 14–15.

63. Овчинников В. А. Диагностические возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографий при раке гортани и гортаноглотки / В. А. Овчинников, В. Н. Колодко // Актуальные вопросы оториноларингологии на современном этапе : тез. докл. 7 Съезда оториноларингологов Респ. Беларусь (Минск, 21-22 окт. 2013 г.). – Минск, 2013. – С. 226–227.

64. Окунцев Д. В. Непосредственные и ближайшие результаты химиолучевого лечения больных местнораспространенным раком гортани с применением лучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования / Д. В. Окунцев, Н. И. Крутилина, Л. Б. Пархоменко // Онкологический журнал. – 2011. – Т. 5, № 3 : Материалы IV съезда онкологов Республики Беларусь. – С. 48.

65. Окунцев Д. В. Сравнительный анализ непосредственных результатов химиолучевого лечения местнораспространенного рака гортани с применением различных вариантов распределения дозы излучения во времени и облучаемом объеме / Д. В. Окунцев, Н. И. Крутилина, Л. Б. Пархоменко // ARS medica. Искусство медицины : онкология. – 2011. – № 2. – С. 4–10.

66. Окунцев Д. В. Химиолучевое лечение местно-распространенного рака гортани с использованием лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : 14.01.12, 14.01.13 / Д. В. Окунцев ; Бел. мед. акад. последиплом. образования, Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова. – Минск, 2012. – 21 с.

67. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи: клинич. рук. / А. И. Пачес. – 5-е изд., доп. и перераб. – М. : Практ. медицина, 2013. – 478 с.

68. Переносимость больными химиолучевого лечения в режиме ускоренного гиперфракционирования при раке орофарингеальной зоны и гортани / Н. И. Крутилина [и др.] // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. В 4-х т. – Гомель, 2011. – Т. 2. – С. 172–173.

69. Петряков В. А. Рак глотки и гортани у женщин г. Минска / В. А. Петряков, А. А. Ромашкевич // Актуальные вопросы оториноларингологии на современном этапе : тез. докл. 7 Съезда оториноларингологов Респ. Беларусь (Минск, 21-22 окт. 2013 г.). – Минск, 2013. – С. 228–229.

70. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія». (Із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 645 від 30.07.2010, № 247 від 29.04.2011 р.) : наказ від 17.09.2007 р. № 554 (Витяг) // Зб. нормат.-директивних док. з охорони здоров'я : виробничо-практичний журнал. – 2011. – № 7. – С. 44–57.

71. Прогноз прогрессии злокачественного роста у больных раком гортани / С. Н. Шатохина [и др.] // Медицинский совет. – 2013. – № 2. – С. 56–59.

72. Рак в Україні, 2013-2014: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / [З. П. Федоренко,

А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак та ін.] ; під ред. І.Б. Щепотіна – К.: Національний інститут раку, 2012. – (Бюлетень Національного канцер-реєстру України, № 16).

73. Ранние и поздние лучевые повреждения нормальных тканей / З. П. Михина, С. И. Ткачев, А. П. Кондратьева [и др.] // Энциклопедия клинической онкологии. – М., 2004. – С. 908–913.

74. Результаты химиолучевого лечения местнораспространенного рака гортани с использованием гиперфракционированного режима облучения / О. К. Курпешев, В. А. Гулидов, В. Г. Андреев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 486–488.

75. Романова Ж. Г. Способ противорецидивной терапии папилломатоза гортани у взрослых с применением ингибиторов циклооксигеназы-2 / Ж. Г. Романова, Е. Л. Малец // Актуальные вопросы оториноларингологии на современном этапе : тез. докл. 7 Съезда оториноларингологов Респ. Беларусь (Минск, 21-22 окт. 2013 г.). – Минск, 2013. – С. 203–205.

76. Ростовцев М. В. Лучевая диагностика рака гортани (тактика, трудности, ошибки) / М. В. Ростовцев, Г. Г. Кармазановский, И. В. Литвиненко. – М. : Видар-М, 2013. – 92 с.

77. Сивкович О. О. Органосохраняющее хирургическое лечение больных местно-распространенным раком гортани в сочетании с неoadьювантной таргетной полихимиотерапией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03, 14.01.12 / О. О. Сивкович ; Науч.-клинич. центр оториноларингологии Федер. мед.-биол. агентства России. – М., 2013. – 28 с.

78. Современные возможности консервативного и комбинированного лечения местнораспространенного рака гортани / В. А. Панкратов, В. Г. Андреев, Ю. С. Мардынский [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 36–40.

79. Спиральная компьютерная томография в диагностике рака гортани / П. В. Суркова, И. Г. Фролова, Е. Л. Чойнзонов [и др.] // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 93.
80. Сравнительная оценка пятилетних результатов хирургического, комбинированного, лучевого и химиолучевого методов лечения рака гортани стадии T3N0M0 / С. И. Ткачев, Е. Г. Матякин, В. Л. Любаев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 404–407.
81. Тактика лечения рака гортани на современном этапе / З. Д. Кицманюк, Е. Л. Чойнзонов, Л. И. Мусабаева, В. А. Новиков // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 3–7.
82. Танеева А. Ш. Спорные вопросы в лечении больных раком складочного отдела гортани T3N0-2M0 / А. Ш. Танеева, А. М. Мудунов, С. Б. Алиева // *Опухоли головы и шеи*. – 2014. – № 2. – С.10–13.
83. Ткачев С. И. Современные тенденции в развитии лучевой терапии злокачественных новообразований / С. И. Ткачев // Тр. III съезда онкол. и радиол, стран СНГ. – Минск, 2004. – С. 353–354.
84. Ткачев С. И. Химиолучевая терапия местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи / С. И. Ткачев, С. Б. Алиева // *Вестн. Рос. Онкол. Науч. Центра РАМН*. – 2006. – Т. 17, № 2, прил. 1. – С. 51–52.
85. Хансен Э. К. Лучевая терапия в онкологии: пер. с англ. / Э. К. Хансен, М. Роач. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 986 с.
86. Цитогенетичні особливості плоскоклітинного раку / А. П. Гасюк, І. І. Сидоренко, А. В. Ващенко, С. А. Проскурня // *Вісник проблем біології та медицини*. – 2003. – Т. 4. – С. 121–122.
87. Чижевская С. Ю. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки / С. Ю. Чижевская, Е. Л. Чойнзонов, Л. Н. Балацкая // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 15–22.

88. Чижевская С. Ю. Современные подходы повышения эффективности комбинированного лечения и оценка качества жизни больных раком гортани и гортаноглотки : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.12 / С. Ю. Чижевская ; Науч.-исслед. ин-т онкологии Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук. – Томск, 2013. – 46 с.

89. Чойнзонов Е. Л. Химиолучевая терапия в комбинированном лечении рака гортаноглотки / Е. Л. Чойнзонов, С. Ю. Чижевская, Л. Н. Балацкая // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 510–513.

90. Шарипов А. А. Рак гортаноглотки выбор лечебной тактики / А. А. Шарипов // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2008. – Т. 14, Прил. 1. – С. 62–64.

91. Шацева Т. А. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функции / Т. А. Шацева, М. Мухина // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 157–164.

92. Эгамбердиев С. К. Пути оптимизации в лечении местнораспространенного рака гортани: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : 14.00.14 / С. К. Эгамбердиев ; Ташк. ин-т усовершенствования врачей, Ташк. обл. онкол. диспансер. – Ташкент, 2011. – 21 с.

93. Эспрессия микроРНК в опухолевой ткани у больных раком гортани / Е. Г. Никитина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 46–52.

94. A Systematic Overview of Radiation Therapy Effect in Head and Neck cancer / B. Zackrisson, C. Mercke, H. Strander [et al.] // Acta Oncologica. – 2003. – Vol. 110. – P. 895–906.

95. Al-Sarraf M. Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer: Historical and Critical Review/ M. Al-Sarraf // Cancer Control. – 2002. – Vol. 9 (5). – P. 387–399.

96. An immunohistochemistry study of p53 protein in squamous cell carcinoma of the larynx / A. Perez-Carro Rios, A. Lozano Ramirez, T. Garcia



Caballero [et al.] // *Acta Otorrinolaringol Esp.* – 2003. – Vol. 54, № 4. – P. 263–268.

97. Bcl-2 expression predicts radiotherapy failure in laryngeal cancer / P. Nix, L. Cawkwell, H. Patmore [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 92 (12). – P. 2185–2189.

98. Berto Rezende T. M. Head and neck cancer : Proteomic advances and biomarker achievements / T. M. Berto Rezende, M. de Souza Freire, O. L. Franco // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116, № 21. – P. 4914–4925.

99. Biomarkers predicting malignant progression of laryngeal epithelial precursor lesions: a systematic review / J. P. Rodrigo, J. M. García-Pedrero, C. Suárez [et al.] // *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* – 2012. – Vol. 269 (4). – P. 1073–1083.

100. Buckley J. G. The future of head and neck surgery 1/3 / J. G. Buckley // *Laryngol and Otol.* – 2000. – Vol. 114, № 5. – P. 327–330.

101. Campbell B. H. Quality of life and recurrence concern in survivors of Head and Neck cancer / B. H. Campbell, A. Marbella, P. M. Layde // *Laryngoscope.* – 2000. – Vol. 42 (5/6). – P. 443–461.

102. Candidate dosimetric predictors of long-term swallowing dysfunction after oropharyngeal intensity-modulated radiotherapy / D. L. Schwartz, K. Hutcheson, D. Barringer [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* – 2010. – Vol. 78 (5). – P. 1356–1365.

103. C-myc and bcl-2 Expression in supraglottic squamous cell carcinoma of the larynx / A. Ozdek, S. Sarac, M. U. Akyol [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2004. – Vol. 131(1). – P. 77–83.

104. Cognitive functioning after radiotherapy or chemoradiotherapy for head-and-neck cancer / H. K. Gan, L. J. Bernstein, J. Brown [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* – 2011. – Vol. 81(1), Sep. 1. – P. 126–134.

105. Davidson B. J. *Epidemiology and Etiology* // Shah J. P. *Cancer of the Head and Neck (ACS Atlas of Clinical Oncology)* / J. P. Shah, S. G. Patel. – Hamilton, London: BC Decker Inc, 2001. – 484 p.

106. Developing a system to track meaningful outcome measures in head and neck cancer treatment / R. S. Walters, H. W. Albright, R. S. Weber [et al.] // *Head & neck*. – 2014. – Vol. 36 (2). – P. 226–230.

107. Differences in delineation guidelines for head and neck cancer result in inconsistent reported dose and corresponding NTCP / C. L. Brouwer, R. J. Steenbakkers, E. Gort [et al.] // *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 2014. – Vol. 111(1). – P. 148–152.

108. DNA ploidy, cyclin D1, bcl-2 and lymphocytic infiltration of the tumor microenvironment as prognostic factors in laryngeal cancer patients / A. Ziolkowski, W. P. Olszewski, A. Gabriel [et al.] // *Pol. J. Pathol.* – 2005. – Vol. 56 (4). – P. 171–178.

109. Dose-dependent deterioration of swallowing function after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy for laryngopharyngeal cancer / M. Haderlein, S. Semrau, O. Ott [et al.] // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2014. – Vol. 190 (2). – P. 192–198.

110. Dose-escalated intensity-modulated radiotherapy is feasible and may improve locoregional control and laryngeal preservation in laryngohypopharyngeal cancers / A. B. Miah, S. A. Bhide, M. T. Guerrero-Urbano [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2012. – Vol. 1, № 82 (2). – P. 539–547.

111. Effectiveness of image-guided radiotherapy for laryngeal sparing in head and neck cancer / N. P. Nguyen, M. Ceizyk, P. Vos [et al.] // *Oral oncology*. – 2010. – Vol. 46 (4). – P. 283–286.

112. Efficacy and safety of combined radiotherapy with EGFR inhibitors and chemotherapy for laryngeal organ preservation in patients with locally

advanced hypopharyngeal carcinomas / X Zhang, W Wu, J Wang [et al.] // *Current cancer drug targets*. – 2014. – Vol. 14 (6). – P. 589–598.

113. Eisbruch A. Chemotherapy followed by accelerated fractionated radiation for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer / A. Eisbruch, A. F. Thmton, S. Ubra // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 2322–2330.

114. Exploration of the role of radiotherapy in the management of early glottic cancer with complete carotid artery occlusion / W. F. Mourad, K. S. Hu, R. A. Shourbaji [et al.] // *Onkologie*. – 2013. – Vol. 36 (7-8). – P. 433–435.

115. Expression of Bcl-2 antigen in laryngeal carcinoma / J. Klatka, D. Skomra, H. Siwec [et al.] // *Otolaryngol. Pol.* – 2000. – Vol. 54, № 4. – P. 389–391.

116. Expression of Bcl-2 family proteins in advanced laryngeal squamous cell carcinoma: correlation with response to chemotherapy and organ preservation / D. K. Trask, G. T. Wolf, C. R. Bradford [et al.] // *Laryngoscope*. – 2002. – Vol. 112 (4). – P. 638–644.

117. Expression of the antiapoptotic proteins clusterin and bcl-2 in laryngeal squamous cell carcinomas / M. Redondo, F. Esteban, M. A. Gonzalez-Moles [et al.] // *Tumour Biol.* – 2006. – Vol. 27 (4). – P. 195–200.

118. Ferreira P. R. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial / P. R. Ferreira, Fleck, A. Diehl // *Head & Neck*. – 2004. – Vol. 26. – P. 13–21.

119. Final long-term results of a phase I/II study of dose-escalated intensity-modulated radiotherapy for locally advanced laryngo-hypopharyngeal cancers / D. M. Gujral, A. B. Miah, S. Bodla [et al.] // *Publication: Oral oncology*. – 2014. – Vol. 50 (11). – P. 1089–1097.

120. Fous cases of hypopharyngeal cancer treated with docetaxel, cisplatin and 5-FU followed by radiotherapy and or neck dissection / H. Miyahara, K. Nario, N. Matsushiro [et al.] // *Gan To Kadaku Ryoho*. – 2004. – Vol. 31 (5). – P. 739–742.

121. Goda K. Perspectives on narrow-band imaging endoscopy for superficial squamous neoplasms of the oropharynx and esophagus / Kenichi Goda, Akira Dobashi, Hisao Tajiri // *Digestive Endoscopy*. – 2014. – Vol. 26. – P. 1–11.

122. Histopathological prognostic and risk factors in patients with laryngeal neoplasms / G. H. Iovanescu, M. Poenaru, C. Doros, O. Boruga // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2013. – Vol. 54, № 4. – P. 1087–1092.

123. HPV – associated head and neck cancer a virus-related cancer epidemic / S. Marur, G. D`Souza, W. Westra, A. Forastiere // *Lancet Oncol*. – 2010. – Vol. 11. – P. 781–89.

124. Huang C. M. Radiation therapy for life-threatening huge laryngeal hemangioma involving pharynx and parapharyngeal space / C. M. Huang, K. W. Lee, C. J. Huang // *Head & neck*. – 2013. – Vol. 35 (4). – P. 98–101.

125. Hutcheson K. A. Functional outcomes after chemoradiotherapy of laryngeal and pharyngeal cancers / K. A. Hutcheson, J. S. Lewin // *Current oncology reports*. – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 158–165.

126. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients / T. Itoi, K. Yamana, V. Bilim [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 90 (1), № 12. – P. 200–205.

127. Incidence and pattern of second primary malignancies in patients with index oropharyngeal cancers versus index nonoropharyngeal head and neck cancers / S. J. Gan, K. R. Dahlstrom, B. W. Peck [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119, № 14. – P. 2593–2601.

128. Incident trends for human papillomavirus-related and unrelated oral squamous cell carcinoma in the USA / A. K. Chaturvedi, E. A. Engels, W. F. Anderson // *Gillison J. Clin Oncol*. – 2008. – Vol. 26. – P. 612–619.

129. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines / S. Vergez, S. Morinière, F. Dubrulle [et

al.] // European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. – 2013. – Vol. 130 (1). – P. 39–45.

130. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part 2: Remote extension assessment and exploration for secondary synchronous locations outside of the upper aerodigestive tract. 2012 SFORL guidelines / E. de Monès, C. Bertolus, P. Y. Salaun [et al.] // European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. – 2013. – Vol. 130 (2). – P. 107–112.

131. Jeremic B. Radiation therapy with or without concurrent low-base daily chemotherapy in locally advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck / B. Jeremic, B. Milicic, A. Dagovic // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 3540–3548.

132. Ki-67 (MIB1), p53, and Lewis-X (LeuM1) as prognostic factors of recurrence in T1 and T2 laryngeal carcinoma / C. Sittel, H. E. Eckel, M. Damm [et al.] // Laryngoscope. – 2000. – Vol. 110, № 6. – P. 1012–1017.

133. Kian And K. Multidisciplinary Management of Locally Advanced SCCHN Optimizing Treatment Outcomes / Kian And K. // The Oncologist. – 2008. – Vol 13. – P. 899–910.

134. Klatka J. Prognostic value of the expression of p53 and bcl-2 in patients with laryngeal carcinoma / J. Klatka // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2001. – Vol. 258, № 10. – P. 537–541.

135. Koc M. Prophylactic treatment of mycotic mucositis in radiotherapy of patients with head and neck cancers / M. Koc, E. Aktas // Japan. J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 33. – P. 57–60.

136. Laryngeal carcinoma: experience in Ile-Ife, Nigeria / Y. B. Amusa, A. Badmus, J. K. Olabanji, E. O. Oyebamiji // Nigerian journal of clinical practice. – 2011. – Vol. 14 (1). – P. 74–78.

137. Laryngeal sensation and pharyngeal delay time after (chemo)radiotherapy / T. Maruo, Y. Fujimoto, K. Ozawa [et al.] // European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of

Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. – 2014. – Vol. 271(8). – P. 2299–2304.

138. Laryngeal preservation with definitive radiotherapy in radiosensitive hypoharyngeal cancer / N. Kuhutake, K. Nakamura, I. Shioyama [et al.] // *Nippon Jgaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. – 2003. – Vol. 63 (9). – P. 570–573.

139. Lefebvre I. L. Preservation of form and function during management of cancer of the larynx and hypopharynx / I. L. Lefebvre, E. Lartigau // *World J. Surg.* – 2003. – Vol. 27 (7). – P. 811–816.

140. Markers for nodal metastasis in head and neck squamous cell cancer / R. P. Takes, R. J. Baatenburg De Jong, M. J. Alles [et al.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2002. – Vol. 128 (5). – P. 512–518.

141. Mielcarek-Kuchta D. P 53, Ki67 and cyclin D1 as prognosticators of lymph node metastases in laryngeal carcinoma / D. Mielcarek-Kuchta, J. Olofsson, W. Golusinski // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2003. – Vol. 260 (10). – P. 549–554.

142. Moss R. W. The grand illusion of chemotherapy / R. W. Moss // *Dtsch. J. Oncol.* – 2001. – Vol. 33, № 1. – P.15–18.

143. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) NCCN Practice Guidelines in Oncology [Электронный ресурс] // *Head and Neck Cancers*. – 2011. – Vol. 2. – Режим доступа: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp), вільний. – Назва з екрана. – Дата звернення: 27.12.2015. – Мова англ.

144. Neoadjuvant chemotherapy with CDDP and 5-fluorouracil for gastric cancer with serosal invasion / N. Takiguchi, M. Nunomura, K. Koda [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2003. – Vol. 4. – P. 433–438.

145. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer: a prospective phase II study / K. Ott, A. Sendler, K. Backer [et al.] // *Gastric. Cancer*. – 2003. – Vol. 6. – P. 159–167.

146. Neoangiogenesis in squamous cell carcinoma of the larynx biological and prognostic associations / N. Sion-Vardy, D. M. Fliss, I. Prinsloo [et al.] // *Pathol Res Pract.* – 2001. – Vol. 197 (1). – P. 1–5.

147. Neoplasms of the Head and Neck / M. E. Kupferman, E. M. Sturgis, D. L Schwartz [et al.] // *Holland Frei cancer medicine.* – 8<sup>th</sup> ed. / editors Waun Ki Hong [et al.]. – People`s Medical Publishing Hous-USA, 2010. – P. 959–998.

148. Non-surgical multimodality treatment for locally advanced (T3-4) hypopharyngeal cancer: the impact of pre-treatment hemoglobin level / G. Suzuki, E. Ogo, T. Abe [et al.] // *Anticancer research.* – 2013. – Vol. 33 (12). – P. 5561–5565.

149. NordiQC. Epitopes: p53 protein [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.nordiqc.org/Epitopes/p53/p53.htm>, вільний. – Назва з екрана. – Дата звернення: 27.12.2015. – Мова англ.

150. O'Malley B. B. Head and Neck Imaging / B. B. O'Malley // Shah J. P. *Cancer of the Head and Neck (ACS Atlas of Clinical Oncology)* / J. P. Shah, S. G. Patel. – Hamilton, London: BC Decker Inc, 2001. – 484 p.

151. P53 and cyclin D1 as prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx / R. Vielba, J. Bilbao, A. Ispizua [et al.] // *Laryngoscope.* – 2003. – Vol. 113, № 1. – P. 167–172.

152. P53 in head and neck cancer: Functional consequences and environmental implications of TP53 mutations / J. K. Peltonen, H. M. Helppi, Pääkkö P. [et al.] // *Head & Neck Oncology.* – 2010. – Vol. 2. – P. 36–45.

153. P53, PCNA and Ki67 in laryngeal cancer / W. Golusinski, J. Olofsson, Z. Szmeja, P. Majewski // *Pol. J. Pathol.* – 1996. – Vol. 47 (4). – P. 175–182.

154. Patel S. G. Tumors of the Oropharynx / S. G. Patel, J. P. Shah // Shah J. P. *Cancer of the Head and Neck (ACS Atlas of Clinical Oncology)* / J. P. Shah, S. G. Patel. – Hamilton, London: BC Decker Inc, 2001. – 484 p.

155. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours: World Health Organization Classification of Tumours / Edited by L. Barnes, J. W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky. – Lyon: IARC Press, 2005. – 430 p.

156. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with S-1 in patients with stage II (T2N0M0) squamous cell carcinoma of the Pharynx or Larynx / T. Taguchi, M. Takahashi, G. Nishimura [et al.] // Japanese journal of clinical oncology. – 2014. – Vol. 44 (12). – P. 1158–1163.

157. Physical examination during chemoradiation predicts outcome of locally advanced head and neck cancer. Secondary results of a randomized phase III trial (SAKK 10/94) / P. Ghadjjar, H. Sun, F. Zimmermann [et al.] // Oral oncology. – 2013. – Vol. 49 (10). – P. 1006–1009.

158. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT / H. Kuno, H. Onaya, S. Fujii [et al.] // European journal of radiology. – 2014. – Vol. 83 (1). – P. 23–35.

159. Prognostic factors in laryngeal carcinoma: the role of apoptosis, p53, proliferation (Ki-67) and angiogenesis / H. Teppo, Y. Soini, J. Melkko [et al.] // APMIS. – 2003. – Vol. 111, № 4. – P. 451–457.

160. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in advanced laryngeal squamous cell carcinoma / M. Friedman, J. W. Lim, E. Manders [et al.] // Head Neck. – 2001. – Vol. 23, № 4. – P. 280–285.

161. Prognostic significance of expression of p53, bcl-2 and bax in squamous epithelial carcinoma of the larynx—a multivariate analysis / M. C. Jackel, L. Sellmann, S. Youssef [et al.] // HNO. – 2001. – Vol. 49, № 3. – P. 204–211.

162. Prognostic significance of Ki-67 expression for patients with laryngeal squamous cell carcinoma primarily treated by total laryngectomy / M. F. Acikalin, U. Oner, N. Tel [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2004. – Vol. 261, № 7. – P. 376–380.



163. Prognostic significance of metallothionein, p53 protein and Ki-67 antigen expression in laryngeal cancer / W. Pastuszewski, P. Dziegiel, T. Krecicki [et al.] // *Anticancer Res.* – 2007. – Vol. 27, № 1. – P. 335–342.

164. Prognostic significance of p53, bax and bcl-2 gene expression in patients with laryngeal carcinoma / A. Georgiou, I. P. Gomas, E. Ferekidis [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol. 27, № 6. – P. 574–580.

165. Prognostic significance of p53/bcl-2 co-expression in patients with laryngeal squamous cell carcinoma / M. C. Jackel, L. Sellmann, M. A. Dorudian [et al.] // *Laryngoscope.* – 2000. – Vol. 110, № 8. – P. 1339–1345.

166. Quality of life in patients treated for advanced hypopharyngeal or laryngeal cancer / M. Guibert, B. Lepage, V. Woisard [et al.] // *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases.* – 2011. – Vol. 128 (5). – P. 218–223.

167. Ramqvist T. Oropharyngeal Cancer Epidemic and Human papillomavirus / T. Ramqvist, T. Dalianis // *Emerg Infect Dis.* – 2010. – Vol. 16 (11). – P. 1671–1677.

168. Rashad U. M. Alterations of p53 and Bcl-2 protein expression in the recurrent laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinoma / U. M. Rashad, M. R. Hussein, S. M. Algizawy // *American journal of otolaryngology.* – 2011. – Vol. 32 (3). – P. 210–214.

169. Results of chemoselection with short induction chemotherapy followed by chemoradiation or surgery in the treatment of functionally inoperable carcinomas of the pharynx and larynx / S. Semrau, D. Schmidt, M. Lell [et al.] // *Oral oncology.* – 2013. – Vol. 49 (5). – P. 454–460.

170. Role of larynx-preserving partial hypopharyngectomy with and without postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx / Y-H. Joo, K.-J. Cho, J.-O. Park [et al.] // *Oral Oncology.* – 2012. – Vol. 48, № 2. – P. 168–172.

171. Scully C. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and

management of mucositis / C. Scully, J. Epstein, S. Sonis // *Ibid.* – 2004. – № 1. – P. 77–84.

172. Secondary primary cancer in patients with head and neck carcinoma: the differences among hypopharyngeal, laryngeal, and other sites of head and neck cancer / W-S. Liu, Y-J. Chang, C-L. Lin [et al.] // *European Journal of Cancer Care.* – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 36–42.

173. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / V. Gregoire, G. L. Lefebvre, L. Licitra, E. Felip // *Annals of Oncology.* – 2010. – Vol. 21 (Supplement 5). – P. 184–186.

174. Smith R. K. Human papillomavirus in Head and Neck squamous cell carcinoma / R. K. Smith // *Australian Medical Student journal.* – 2011. – Vol. 2 (2). – P. 53–57.

175. Study of bcl-2 oncogene in squamous-cell carcinoma of the larynx / A. Urpegui Garcia, M. Morandeira Garcia, J. Soria Navarro [et al.] // *Acta Otorrinolaringol Esp.* – 2000. – Vol. 51 (3). – P. 228–234.

176. Superselective intra-arterial chemotherapy for laryngeal preservation in carcinoma of the anterior oropharyngeal wall / T. Furusaka, A. Matsuda, A. Tanaka [et al.] // *Acta oto-laryngologica.* – 2013. – Vol. 133 (2). – P. 194–202.

177. The clinicopathological significance of bcl-2 expression in the surgical treatment of laryngeal carcinoma / A. P. Yuen, K. Y. Lam, J. T. Choy [et al.] // *Clin Otolaryngol Allied Sci.* – 2001. – Vol. 26 (2). – P. 129–133.

178. The expression of Bcl-2 family proteins and spontaneous apoptosis in laryngeal carcinomas / G. G. Chen, A. C. Vlantis, E. C. Chak [et al.] // *Oncol Res.* – 2006. – Vol. 16, № 6. – P. 273–280.

179. The expression of p53, c-erbB-1 and c-erbB-2 molecules and their correlation with prognostic markers in patients with head and neck tumors / B. Khademi, F. M. Shirazi, M. Vasei [et al.] // *Cancer Lett.* – 2002. – Vol. 28. – № 184 (2). – P. 223–230.

180. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma an overview / G. Pannon, A. Santoro, S. Papagerakis [et al.] // *Infection Agents and Cancer*. – 2011. – Vol. 6 (4). – P. 1–11.

181. Treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and hypopharynxan analysis of 174 patients in South Western Finland / M. Luukaa, H. Minn, K. Aitasalo [et al.] // *Acta Oncol.* – 2003. – Vol. 42 (7). – P. 756–762.

182. Trotti A. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials / A. Trotti, S. M. Bentzen // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 19–22.

183. Tumor angiogenesis as a predictive marker for organ preservation in patients with advanced laryngeal carcinoma / T. N. Teknos, C. Cox, M. A. Barrios [et al.] // *Laryngoscope*. – 2002. – Vol. 112 (5). – P. 844–851.

184. Upper esophageal and pharyngeal cancers / J. M. Bock, A. B. Howell, N. Johnston [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2014. – Vol. 1325. – P. 49–56.

185. Vermorken J. B. Medical treatment in head and neck cancer / J. B. Vermorken // *Annals of Oncology*. – 2005. – Vol. 16 (Supp. 2). – P. 258–264.

186. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer / S. Warnakulasuriya // *Oral Oncology*. – 2009. – Vol. 45. – P. 309–316.

187. Weekly paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / P. Moosmann, F. Egli, R. A. Stahel, T. L. Los // *Oncologie*. – 2003. – Vol. 26 (6). – P. 568–572.

188. WHO classification of Tumors of Head and Neck. IARS/World health organization classification of tumors / L. Barns, J. W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky. – Lyon, France: WHO Press, 2005. – 435 p.

189. Zinc sulfate in the prevenciyn of radiacion-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study / M. V. Ertekin, M. Koc, I. Karslioglu, O. Sezen // Int. J.Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 58. – P. 167–174.