

АНОТАЦІЯ

Кізім Я.В. Клініко-морфологічне обґрунтування антирефлюксної терапії у хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії T₁₋₂N₀M₀ на фоні ларингофарингеального рефлюксу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина 14.01.19 – отоларингологія. – Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», Київ, 2021.

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

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

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

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

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

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

Метою роботи було підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії T₁₋₂N₀M₀ на фоні ларингофарингеального рефлюксу.

Наукова новизна полягає в тому, що вперше було вивчено частоту наявності ларингофарингеального рефлюксу у хворих на рак гортані I-II стадії за допомогою добового рН-моніторингу та анкетування за допомогою модифікованих візуально-аналогових шкал The Reflux Symptom Index (RSI) і The Reflux Finding Score. Відповідність даних рН-моніторингу та візуально-аналогових шкал при їх зіставленні досягає 63,1% у хворих на рак гортані I-II стадії з наявністю ларингофарингеального рефлюксу.

Встановлено, що використання модифікованої оціночної шкали The Reflux Symptom Index є високо достовірним методом скринінг-діагностики ларингофарингеального рефлюксу у хворих на рак гортані.

Було визначено особливості патоморфологічної картини плоскоклітинного раку гортані I-II стадії на фоні ларингофарингеального рефлюксу. На підставі патоморфологічних досліджень було встановлено, що ларингофарингеальний рефлюкс асоційований з розвитком хронічного запального процесу в слизовій оболонці гортані та стимуляцією гіперплазії покривного епітелію. Зареєстрована за умов ларингофарингеального рефлюксу інфільтрація слизової оболонки M2-макрофагами при наявності значної кількості T-регуляторних клітин свідчить про вплив ларингофарингеального

рефлюксу на поляризацію імунної відповіді переважно у бік пропуклиного типу, що може створювати передумови для розвитку плоскоклітинних карцином гортані.

На підставі отриманих даних розроблено програму диференційованого лікування хворих на рак гортані I-II стадії на фоні ларингофарингеального рефлюксу.

Практичне значення. Застосування розробленої лікувально-діагностичної програми для хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії на фоні ларингофарингеального рефлюксу дозволяє підвищити ефективність діагностики та лікування за рахунок зниження кількості рецидивів.

Клінічна апробація розробленої лікувально-діагностичної програми показала практичну значимість у поліпшенні ефективності діагностики і лікування хворих на плоскоклітинний рак гортані I-II стадії на фоні ларингофарингеального рефлюксу.

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

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

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

Всі обстежені були розподілені таким чином: до основної групи увійшло 34 хворих на рак гортані зі встановленим ларингофарингеальним рефлюксом, яким в подальшому проводилася антирефлюксна терапія після хірургічного лікування основного захворювання. У групі порівняння спостерігався 31 хворий на рак гортані зі встановленим ларингофарингеальним рефлюксом,

яким після хірургічного лікування антирефлюксна терапія не призначалася. Контрольну групу склали 38 хворих на рак гортані без наявності ларингофарингеального рефлюксу.

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

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

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

На підставі патоморфологічних досліджень встановлено, що ларингофарингеальний рефлюкс є одним з факторів, що викликає розвиток хронічного запального процесу в слизовій оболонці гортані та стимулює гіперплазію багатошарового плоского епітелію. У хворих на рак гортані I-II

стадій на фоні ЛФР зареєстровано інфільтрацію слизової оболонки М2-макрофагами за наявності значної кількості Т-регуляторних, клітин, що свідчить про вплив ларингофарингеального рефлюкса на поляризацію імунної відповіді переважно у бік пропухлинного типу і може створювати передумови для розвитку плоскоклітинних карцином гортані. В межах плоскоклітинних карцином гортані визначено значну лімфогістіоцитарну інфільтрацію, більш виражену при наявності ЛФР.

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

Серед усіх хворих, включених до дослідження, протягом періоду спостереження рецидив раку гортані розвинувся у 15,5% обстежених. З них у перший рік спостереження наявність рецидиву виявлено у 10,7% пацієнтів від загальної кількості хворих. Протягом трьох років спостереження було зафіксовано 5,8% випадків метастазування раку гортані I-II стадії в групах обстеження. Протягом періоду спостереження від причин, пов'язаних з онкологічним захворюванням, померло 11,7% хворих, з них більшість летальних випадків (62,5%) зареєстровано у пацієнтів з рецидивом захворювання.

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

Ключові слова: ларингофарингеальний рефлюкс, рак гортані, антирефлюксна терапія, рН-моніторинг, імунне мікрооточення пухлини.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Заболотный ДИ, Кизим ВВ, Толчинский ВВ, Кизим ЯВ. Особенности диагностики ларингофарингеального рефлюкса у пациентов с раком гортани. Оториноларингология. Восточная Европа. 2019;9(2):149-157. *(Особистий внесок здобувача: організація проведення дослідження, інтерпретація результатів, написання та підготовка статті до друку; співавтори Заболотний Д.І., Кізім В.В., Толчинський В.В. обґрунтували загальний дизайн дослідження).*

2. Заболотный ДИ, Кізім ВВ, Заболотна ДД, Кізім ЯВ, Сулаєва ОМ. Вплив ларингофарингеального рефлюксу на імунне мікрооточення карцином гортані. Фізіол. журн. 2020;66(4):12-9. doi: <https://doi.org/10.15407/fz66.04.012>. *(Особистий внесок здобувача: організація проведення дослідження, інтерпретація результатів, написання та підготовка статті до друку; співавтори Заболотний Д.І., Кізім В.В., Заболотна Д.Д. обґрунтували загальний дизайн дослідження; Сулаєва О.М. брала участь у морфологічному фрагменті роботи, здійснила відбір імуногістохімічних маркерів).*

3. Кизим ЯВ. Скрининг-диагностика ларингофарингеального рефлюкса у больных раком гортани I-II стадии (T1-2N0M0). Оториноларингология. 2020;3(3):18-29. doi 10.37219/2528-8253-2020-3-18. *(Особистий внесок здобувача: організація проведення дослідження, обґрунтування загального дизайну дослідження, інтерпретація результатів, написання та підготовка статті до друку).*

4. Заболотный ДИ, Сулаева ОН, Кизим ЯВ. Клинико-морфологические аспекты ЛФР–ассоциированного рака гортани. Оториноларингология. 2021;4(1):12-9. doi 10.37219/2528-8253-2021-1-12. *(Особистий внесок здобувача: організація проведення дослідження, інтерпретація результатів, написання та підготовка статті до друку; співавтори Заболотний Д.І.*

обґрунтував загальний дизайн дослідження; Сулаєва О.М. брала участь у морфологічному фрагменті роботи).

5. Zabolotnyi D, Kizim Ya, Zabolotna D, Sulaieva O, Kizim V. Laryngopharyngeal Reflux Alters Macrophage Polarization in Human Papilloma Virus-Negative Squamous Cell Carcinoma of the Larynx in Males. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2021;14(2):240-243. <https://doi.org/10.21053/ceo.2020.00885>. (Особистий внесок здобувача: організація проведення дослідження, інтерпретація результатів, написання та підготовка статті до друку; співавтори Заболотний Д.І., Кізім В.В., Заболотна Д.Д. обґрунтували загальний дизайн дослідження; Сулаєва О.М. брала участь у морфологічному фрагменті роботи, здійснила відбір імуногістохімічних маркерів).

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Kizim V, Kizim Y, Yurenko E. Biomarkers in diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2014;12(2):43. (Особистий внесок здобувача: організація збору матеріалу, написання та оформлення публікації).

7. Боенко СК, Кизим ВВ, Юренко ЕА, Кизим ЯВ. Полипы гортани при ларингофарингеальном рефлюксе. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб*. 2014;(3-с):17-8. (Особистий внесок здобувача: обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, написання тез).

8. Кизим ВВ, Юренко ЕА, Кизим ЯВ. Клинические особенности хронических ларингитов на фоне ларингофарингеального рефлюкса в зависимости от его проявления во времени суток. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб*. 2014;(5-с):58-9. (Особистий внесок здобувача: обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, написання тез).

9. Юренко ЕА, Минаев АА, Кизим ЯВ. Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації. Донецьк: Каштан; 2014; Диагностика ларингофарингеального рефлюкса на

основании тестов Reflux Symptom Index и Reflux Finding Score; с. 195-6. *(Особистий внесок здобувача: організація збору матеріалу, написання та оформлення публікації).*

10. Кизим ВВ, Юренко ЕА, Кошик ЕА, Кизим ЯВ, Рыбалко АП. Биомаркеры в диагностике ларингофарингеального рефлюкса. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2015;(5-с):60-1. *(Особистий внесок здобувача: визначення мети, узагальнення результатів, написання тез).*

11. Кизим ВВ, Юренко ЕА, Кизим ЯВ. Комплексная терапия полипов и гранулем гортани. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2015;(5-с):59-60. *(Особистий внесок здобувача: обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

12. Кизим ВВ, Юренко ЕА, Кизим ЯВ. Комплексная терапия больных с гранулемами гортани. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2015;(5-с):68-9. *(Особистий внесок здобувача: організація збору матеріалу).*

13. Кизим ВВ, Толчинский ВВ, Дихтярук ВЯ, Кизим ЯВ. Комплексная терапия доброкачественных неоплазий гортани. Журн. вушних, носових и горлових хвороб. 2017;(3-с):47-8. *(Особистий внесок здобувача: обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

14. Кизим ЯВ. Использование оценочных шкал «RSI» и «RFS» в диагностике ларингофарингеального рефлюкса у больных раком гортани срединной локализации. Журн. вушних, носових и горлових хвороб. 2017;(3-с):125-6. *(Особистий внесок здобувача: організація збору матеріалу, обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

15. Kizim V, Tolchinskiy V, Yurenko K, Kizim Ya. Biomarkers in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux-associated laryngeal polyps. [Internet]; 2017 Jun 24-28; Paris (FR): IFOS ENT World Congress; 2017; p. 67. Available from: <http://sborl.es/evento/ent-world-congress-ifos-paris-2017>. *(Особистий внесок здобувача: обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, переклад англійською мовою та написання тез).*

16. Кизим ВВ, Толчинский ВВ, Белоусова АА, Кизим ЯВ. Ph-мониторирование в диагностике ларингофарингеального рефлюкса у больных раком гортани. Журн. вушних, носових и горлових хвороб. 2017;(5-с):46-7. *(Особистий внесок здобувача: організація збору матеріалу, написання та оформлення публікації).*

17. Кізім ВВ, Толчинський ВВ, Кізім ЯВ. Особливості діагностики ларингофангеального рефлюксу при неопластичних захворюваннях гортані. Журн. вушних, носових и горлових хвороб. 2018;(3-с):39-40. *(Особистий внесок здобувача: організація збору матеріалу).*

18. Кизим ЯВ. ЛФР-ассоциированные неоплазии гортани. Журн. вушних, носових и горлових хвороб. 2018;(3-с):159-60. *(Особистий внесок здобувача: організація збору матеріалу, обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, написання тез).*

19. Кізім ВВ, Толчинський ВВ, Кізім ЯВ. Можливості використання біомаркерів в діагностиці ларингофарингеального рефлюксу при неопластичних захворюваннях гортані. Журн. вушних, носових и горлових хвороб. 2018;(5-с):43. *(Особистий внесок здобувача: організація збору матеріалу, написання та оформлення публікації).*

20. Кизим ВВ, Толчинский ВВ, Кизим ЯВ, Нечипоренко ПВ. Шкалы "RSI" и "RFS" в диагностике ларингофарингеального рефлюкса у больных раком гортани. Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю "Мультидисциплінарний підхід в невідкладній та відновній медицині"; 2019 Трав 30-31; Київ. Київ: ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України»; 2019, с. 33. *(Особистий внесок здобувача: організація збору матеріалу, написання та оформлення публікації).*

21. Кізім ВВ, Толчинський ВВ, Кізім ЯВ, Сітухо МІ. Діагностика ларингофарингеального рефлюксу при неопластичних захворюваннях гортані. Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю "Мультидисциплінарний підхід в невідкладній та відновній медицині"; 2019 Трав 30-31; Київ. Київ: ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім.

В.К. Гусака НАМН України»; 2019, с. 51-52. *(Особистий внесок здобувача: організація збору матеріалу).*

22. Zabolotnyi D, Kizim Ya. Comprehensive using of “RSI”, “RFS” tests and biomarkers in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux in laryngeal neoplastic diseases. 5th Congress of European ORL-Head & Neck Surgery; 2019; Brussels. Brussels, BE: European ORL-Head & Neck Surgery; 2019. p. 88.

(Особистий внесок здобувача: обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, переклад англійською мовою та написання тез).

23. Zabolotnyi D, Kizim V, Zabolotna D, Kizim Ya, Sulaieva O. Laryngopharyngeal reflux affects tumour immune microenvironment in carcinoma of larynx. ESMO Virtual Congress 2020 Annals of Oncology. 2020;31(4):245-59.

(Особистий внесок здобувача: обробка матеріалів дослідження, узагальнення результатів, переклад англійською мовою та написання тез).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

24. Кізім ВВ, Юренко КО, Кізім ЯВ, винахідники; Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», патентовласник. Спосіб діагностики ларингофарингеального рефлюксу. Патент України № 101208. 2015 Серп. 25.

(Дисертантом підготовлено та оформлено патент).

ANNOTATION

Kizim Ya.V. Clinical and morphological substantiation of Anti-Reflux therapy in patients with squamous cell carcinoma of the larynx stage I-II T₁₋₂N₀M₀ in association with laryngopharyngeal reflux – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript. The dissertation for obtaining the scientific degree of the Doctor of Philosophy (Ph.D) in the specialty 222 “Medicine” – 14.01.19 – otorhinolaryngology. – State Institution "Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2021.

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is a pathological condition associated with the backflow of stomach contents into the laryngopharynx affecting extraesophageal structures. LPR is a syndrome that is associated with a set of symptoms that include: hoarseness, chronic cough, dysphagia, and other complaints. The term "laryngopharyngeal reflux" describes the anatomical location of the disease, as well as its cause. This term was adopted by the American Academy of Otolaryngology – head and neck surgery in 2002 and is now common.

The damaging properties of the reflux are manifested primarily in the action of hydrochloric acid and pepsin on the mucous membrane of the esophagus, pharynx and larynx. This is a key difference from gastroesophageal reflux disease (GERD), in which pathological changes are limited to the esophagus along its entire length.

Laryngopharyngeal reflux is one of the causes of polyps and laryngeal granulomas. It is also hypothesized that laryngopharyngeal reflux is one of the causal risk factors for laryngeal cancer.

Squamous cell carcinomas of the head and neck, including laryngeal cancer, are the sixth most common pathology in the developed countries according to world statistics. Despite the improvement of local control and survival with the use of combined chemotherapy, local recurrences are registered in \approx 30–40% of patients, and in 20–30% of cases metastasis occurs.

In the modern medical literature there is limited information on the assessment of the relationship between laryngopharyngeal reflux and laryngeal cancer. In

addition, there is very limited information about the features of laryngopharyngeal reflux in patients of this category.

The dissertation is devoted to the problem of increasing the efficiency of diagnosis and treatment of patients with stage I - II laryngeal cancer of the larynx in association with laryngopharyngeal reflux. It aims at defining the histologic changes arising in a mucous membrane of patients with a laryngopharyngeal reflux on the basis of morphological research.

The aim of this work was to increase the effectiveness of diagnosis and treatment of patients with squamous cell carcinoma of the larynx stage I-II in association with laryngopharyngeal reflux.

The scientific novelty is that for the first time the frequency of laryngopharyngeal reflux in patients with stage I-II laryngeal cancer was studied using daily pH-monitoring and questionnaires based on modified visual-analog scales The Reflux Symptom Index and The Reflux Finding Score. The correspondence of pH-monitoring data and visual-analog scales at comparison reaches 63.1% in patients with laryngopharyngeal reflux. It was found that the use of a modified rating scale The Reflux Symptom Index is a highly reliable method of screening for laryngopharyngeal reflux in patients with laryngeal cancer.

Features of the pathomorphological picture of squamous cell carcinoma of the larynx of stage I-II in association with laryngopharyngeal reflux were determined. Based on pathomorphological studies, it was found that laryngopharyngeal reflux is associated with the development of a chronic inflammatory process in the laryngeal mucosa and the stimulation of hyperplasia of the integumentary epithelium. The infiltration of the mucosa by M2-macrophages in the presence of a significant number of T-regulatory cells registered under conditions of laryngopharyngeal reflux indicates the influence of laryngopharyngeal reflux on the polarization of the immune response, which may create preconditions for the development of squamous cell carcinoma of the larynx.

Based on the obtained data, a program of differentiated treatment of patients with stage I-II laryngeal cancer in association with laryngopharyngeal reflux was developed.

Practical meaning. The application of the developed therapeutic and diagnostic algorithm for patients with squamous cell carcinoma of the larynx stage I-II in association with laryngopharyngeal reflux can increase the effectiveness of diagnosis and treatment by reducing the number of relapses.

Clinical approbation of the obtained results showed practical significance in improving the effectiveness of diagnosis and treatment of patients with squamous cell carcinoma of the larynx stage I-II in association with laryngopharyngeal reflux.

To solve the tasks, in accordance with the purpose of the study, there was conducted a comprehensive examination of 200 patients with laryngeal cancer stage I-II T₁₋₂N₀M₀ on the basis of the ENT-oncology department of State Institution "Kolomiychenko Institute of Otolaryngology National Academy of Medical Sciences of Ukraine" for the period from 2015 to 2020. The age of patients ranged from 35 to 80 years, the average age was 64.7 years. Of these, 169 were men (84.5%) and 31 were women (15.5%).

The criterion for selecting patients for the study was the presence of morphologically verified laryngeal cancer.

After being screened for RSI, were included 103 patients with laryngeal cancer into the study.

All subjects were distributed as follows: the main group included 34 patients with laryngeal cancer with verified laryngopharyngeal reflux, who were subsequently treated with Anti-Reflux therapy in the postoperative period. In the comparison group, there were 31 patients with laryngeal cancer with verified laryngopharyngeal reflux, who after standard treatment were not prescribed Anti-Reflux therapy. The control group consisted of 38 patients with laryngeal cancer without laryngopharyngeal reflux.

The set of examinations included the collection of complaints using the rating scales The Reflux Symptom Index, The Reflux Finding Score, physical examination;

instrumental research methods: (laryngoscopy, videolaryngoscopy, fibrolaryngoscopy); intraesophageal pH-monitoring; radiological methods of diagnosis (CT and MRI, ultrasound examination of the neck); morphological (pathomorphological) studies of biopsy and surgical material; immunohistochemical studies using markers of T-cells (CD3), T-cytotoxic lymphocytes (CD8), T-regulatory cells (FOXP3), M1-macrophages (CD68), M2-macrophages (CD163).

Based on the data of 24-hour pH-monitoring in the area of the upper esophageal sphincter it was found that laryngopharyngeal reflux was detected in 32.5% of patients with laryngeal cancer. According to the results of daily pH-monitoring, LPR was diagnosed in 41.5% of patients with stage I laryngeal cancer and in 58.5% of patients with stage II laryngeal cancer. Among patients with stage I-II laryngeal cancer, mild laryngopharyngeal reflux was detected in 24.6% of patients, moderate LPR in 29.2% of patients, and severe LPR in 46.2% of patients.

Combined use of modified scales and The Reflux Symptom Index and pH-monitoring is proved to be a highly reliable method of diagnosing laryngopharyngeal reflux in patients with stage I-II laryngeal cancer, and the comparison of 24-hour pH- monitoring and visual-analog scale reaches 63.1%.

Based on the pathomorphological studies, it has been established that laryngopharyngeal reflux is associated with the development of a chronic inflammatory process in the laryngeal mucosa and stimulates hyperplasia of the multilayered squamous epithelium. In patients with stage I-II laryngeal cancer in association with LPR there has been registered infiltration of the mucous membrane by M2-macrophages in the presence of a significant number of T-regulatory cells, indicating the effect of laryngopharyngeal reflux on the polarization of the immune response, predominantly towards the pro-tumor type, which may create preconditions for squamous cell carcinoma. Within squamous cell carcinomas of the larynx, significant lymphohistiocytic infiltration was detected, more pronounced in the presence of LPR.

In order to identify the frequency of recurrence and metastasis of laryngeal cancer, as well as to assess survival, dynamic monitoring of patients has been carried

out for 3 years after surgery. The frequency of examination by an ENT-oncologist during the first year was once in 2 months, then – once in 3 months.

Among all patients in the study, laryngeal cancer recurrence developed in 15.5% of patients during the observation period. Of these, in the first year of follow-up, recurrence was detected in 10.7% of patients from the total number of patients. During the three years of follow-up, 5.8% of cases of metastasis of stage I-II laryngeal cancer were recorded in the study groups. During the follow-up period, 11.7% of patients died of cancer-related causes. The majority of deaths (62.5%) in the study developed among patients with recurrence of the disease during the follow-up period.

The higher number of relapses occurred in patients with cancer of the larynx in association with laryngopharyngeal reflux. Absence of Anti-Reflux treatment in patients with laryngeal cancer in association with laryngopharyngeal reflux increased the risk of relapse by 1.2 times of recurrence of laryngeal cancer.

Key words: laryngopharyngeal reflux, laryngeal cancer, Anti-Reflux treatment, pH-monitoring, tumour immune microenvironment.