

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

КРАВЕЦЬ ОЛЕГ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 616.31–006.6–036.2–089.844

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ
ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку МОЗ України

Науковий консультант доктор медичних наук
Колеснік Олена Олександрівна,
Національний інститут раку МОЗ України,
головний науковий співробітник
науково-дослідного відділення
пухлин органів черевної порожнини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Галайчук Ігор Йосифович,
Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України,
завідувач кафедри онкології, променевої
діагностики і терапії та радіаційної медицини

доктор медичних наук, професор
Фецич Тарас Григорович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
завідувач кафедри онкології і радіології ФПДО

доктор медичних наук, професор
Лукач Ервін Венцелович,
Державна установа «Інститут отоларингології
ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України»,
завідувач відділу онкопатології ЛОР-органів

Захист відбудеться «4» березня 2021 року о 13 год 00 хв
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
при Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «1» лютого 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

Г. В. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на рак ротової порожнини в Україні складає 6,4 на 100 тис. населення. На момент встановлення діагнозу у понад 50,0 % хворих виявляють III–IV стадії, а летальність до року складає 41,0 % (Федоренко З.П. та співавт., 2019).

За останні десятиріччя підходи до комбінованого лікування пацієнтів із плоскоклітинним раком більшості локалізацій голови та шиї істотно змінилися. Нехірургічні органозберігаючі підходи із застосуванням хіміопроменевої (ХПТ) та неоад'ювантної хіміотерапії (ХТ) з наступною променевою терапією (ПТ) продемонстрували ефективність та широко використовуються у лікуванні хворих на резектабельний місцево поширений плоскоклітинний рак гортані, гортаноглотки та ротоглотки (Forastiere A.A., 2013; Janoray G., 2015; Dietz A., 2018; Amini A., 2018).

Роль ХПТ, як органозберігаючого підходу в лікуванні хворих на резектабельний місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини (ПРРП), не визначена. Не проведено жодного рандомізованого дослідження, де порівнювали б хірургічний підхід з ад'ювантною ПТ/ХПТ та комбіновану ХПТ при лікуванні пацієнтів з ПРРП III–IV стадій, а нечисленні ретроспективні дослідження повідомляють суперечливі результати (Iyer N.G., 2015; Foster C.S., 2018; Elbers J.B.W., 2017). Досліджень щодо впливу паліативної хірургії на виживаність хворих з місцево поширеним ПРРП після проведеної ХПТ немає.

Застосування неоад'ювантної ХТ у хворих на резектабельний ПРРП III–IV стадій не покращило 5-річну безрецидивну та загальну виживаність порівняно з хірургічним підходом та ад'ювантною ПТ/ХПТ (Bossi P., 2014; Zhong L.P., 2015).

Клінічні та патогістологічні фактори ризику залишаються визначальними при оцінці прогнозу та плануванні ад'ювантної терапії у хворих на місцево поширений ПРРП після хірургічного лікування. Однак, дотепер проведено невелику кількість досліджень з вивчення клініко-патогістологічних прогностичних факторів саме у пацієнтів з ПРРП III–IV стадій, а не у хворих на ПРРП усіх стадій в цілому та на плоскоклітинний рак голови та шиї. Крім того, деякі фактори залишаються спірними, маловивченими, з неоднозначними результатами (Majumdar B., 2017; Cheng Y.J., 2018). Перспективним напрямом наразі вважається вивчення прогностичного значення молекулярно-біологічних маркерів, а саме мікроРНК, у хворих на місцево поширений ПРРП (Fang C., 2019; Falzone L., 2019).

Стандартом лікування хворих на резектабельний місцево поширений ПРРП залишається хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ (D'Cruz A.K., 2018; Kim D., 2019).

Місцево поширений ПРРП є показанням до виконання комбінованих і розширених операцій, що призводять до значних функціональних порушень мовлення, ковтання, жування, дихання та косметичних дефектів обличчя. Узагальнених підходів у реконструктивній хірургії ПРРП не сформовано.

Проблема пластичного заміщення післяопераційних дефектів ротової порожнини може бути розв'язана шляхом впровадження нових та удосконалення існуючих реконструктивних методик. З цією метою використовують локальні, регіонарні та вільні тканинні клапті (Галайчук І.Й., 2012; Галич С.П., 2017; Patel S.Y., 2019). Відзначено зростання ролі локальних і регіонарних тканинних клаптів, як альтернативи вільним, для пластичного заміщення дефектів ротової порожнини після радикальних операцій. Це пов'язано з поглибленням розуміння особливостей їх кровопостачання, можливостями доопераційної та інтраопераційної візуалізації судинної «ніжки» і шкірних перфорантів, удосконаленням техніки забору локальних та регіонарних клаптів (Colletti G., 2015; Mahieu R., 2016; Patel U.A., 2017). Проте, переконливі докази щодо переваг локальних, регіонарних або вільних тканинних клаптів при заміщенні дефектів ротової порожнини наразі відсутні (Gabrysz-Forget F., 2019).

Більшість досліджень, у яких вивчали функціональний статус та якість життя хворих після реконструктивних операцій, оцінювали дефекти ротової порожнини в цілому, а не конкретний дефект, що не дає можливості визначити переваги порівнюваних реконструктивних методик (Bussu F., 2014).

Для пластичного заміщення половинного дефекту язика пропонується вільний шкірно-фасціальний променеви́й клапоть передпліччя (ШФПКП) та регіонарний шкірно-жировий субментальний клапоть (ШЖСК). В окремих дослідженнях вивчались переваги і недоліки використання ШЖСК та ШФПКП у хворих з післяопераційними дефектами ротової порожнини в цілому або з кількома різними дефектами (Forner D., 2016; Sittitrai P., 2019). Однак, дотепер не проводились дослідження з порівнянням ефективності застосування ШЖСК та ШФПКП для заміщення виключно половинних дефектів язика.

Реконструкція язика після радикальної субтотальної резекції може бути проведена із застосуванням регіонарного шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза (ШМКВГМ) та вільного ШФПКП (Manrique O.J., 2017; Kaur R., 2019). Li W. et al. (2016) вперше порівняли якість життя пацієнтів після пластичного заміщення післяопераційних дефектів язика з використанням зазначених реконструктивних методик. Проте, оцінювались усі дефекти язика в цілому, а не лише субтотальні дефекти, що ускладнює визначення найбільш оптимального тканинного клаптя для реконструкції язика після субтотальної резекції. Крім того, натепер відсутні дані порівняння функціонального статусу та ускладнень у реципієнтній і донорській ділянках при застосуванні ШМКВГМ та ШФПКП. Актуальним залишається удосконалення техніки забору ШМКВГМ, спрямоване на усунення основних його недоліків – обмеженої дуги ротації, прив'язки реконструйованого язика до м'язової ніжки клаптя та деформації донорської ділянки (Liu M., 2017).

Пластичне усунення поверхневих дефектів дна ротової порожнини проводять регіонарним шкірно-м'язовим клаптем платизми (ШМКП) та локальним шкірно-жировим носогубним клаптем (ШЖНГК), а глибоких – регіонарними шкірно-м'язовим клаптем кивального м'яза (ШМККМ) та

ШМКВГМ. Загалом високі показники завершеності первинної пластики та задовільні функціональні результати отримані при використанні зазначених тканинних клаптів як при заміщенні поверхневих, так і глибоких дефектів дна ротової порожнини (Huang L., 2018; Lazaridou M., 2016; Jones L.F., 2019; Sen S., 2019). Проте, порівняння ефективності застосування ШЖНГК та ШМКП для заміщення поверхневих дефектів дна ротової порожнини і ШМККМ та ШМКВГМ для усунення глибоких дефектів дотепер не проводилось.

У світовій літературі відсутні чіткі рекомендації щодо вибору реконструктивної методики для заміщення дефектів слизової щоки. Реконструкція щоки після видалення злоякісних новоутворень слизової може бути проведена фасціальними (клапоть жирового тіла щоки (КЖТЩ), фасціально-апоневротичний скронево-тім'яний клапоть (ФАСТК) та комбінованими шкірними (ШМКП, шкірно-фасціальний клапоть надключичної артерії (ШФКНА) клаптями (Mannelli G., 2019; Perez E., 2019; Welz C., 2017). Відсутні дані щодо порівняння ефективності застосування фасціальних та комбінованих шкірних клаптів для заміщення післяопераційних дефектів слизової щоки.

Таким чином, дотепер роль нехірургічного органозберігаючого підходу із застосуванням хіміопроменевої терапії та паліативної хірургії після хіміопроменевої терапії в лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини не визначена; потрібні подальші дослідження щодо глибокого вивчення прогностичного значення клінічних, патогістологічних прогностичних факторів та молекулярно-біологічних маркерів (мікроРНК) у хворих на місцево поширений ПРПП; потребують удосконалення методики пластичного заміщення післяопераційних дефектів ротової порожнини; не визначені оптимальні тканинні клапті для реконструкції язика, дна ротової порожнини та щоки залежно від типу операційного дефекту. Вирішення окреслених проблем має перспективу істотно покращити ефективність лікування та якість життя хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено за планом НДР Національного інституту раку: «Вивчити ефективність різних режимів хіміо-променевої терапії та розробити функціональнозберігаючі підходи до комплексного лікування хворих на рак порожнини рота» (номер державної реєстрації 0116U002405, шифр ВН.14.01.07.166–16; 2016–2018 рр.); «Визначити шляхи покращення результатів лікування та якості життя хворих на місцево поширений рак ротової порожнини та ротоглотки на основі оптимізації методів заміщення післяопераційних дефектів васкуляризованими трансплантатами» (номер державної реєстрації 0119U000576, шифр ВН.14.01.07.185–19; 2019–2021 рр.).

Мета дослідження: покращити безпосередні і віддалені результати лікування та якість життя хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини шляхом оптимізації підходів комбінованого лікування та розробки нових методик реконструктивно-відновних хірургічних втручань.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати результати лікування хворих з місцево поширеним плоскоклітинним раком ротової порожнини із застосуванням хіміопроменевої терапії та хірургічного лікування з ад'ювантною променевою або хіміопроменевою терапією та визначити найбільш ефективний підхід.

2. Провести багатофакторний аналіз результатів застосованої хіміопроменевої терапії та встановити роль паліативної хірургії у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини.

3. Дослідити прогностичне значення клінічних, патогістологічних прогностичних факторів та молекулярно-біологічних маркерів (мікроРНК) у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини після хірургічного лікування з ад'ювантною променевою або хіміопроменевою терапією.

4. Розробити нові та удосконалити існуючі методики реконструктивно-відновних операцій з використанням локальних, регіонарних та вільних тканинних клаптів у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини.

5. Розробити нові методики пластичного формування язика та глотки у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини.

6. Провести порівняльний аналіз функціональних результатів та якості життя хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини після пластичного заміщення післяопераційних дефектів із застосуванням різних типів тканинних клаптів.

7. Розробити алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини з урахуванням типу післяопераційного дефекту.

Об'єкт дослідження: комбіноване протипухлинне та реконструктивно-відновне лікування хворих на місцево поширений ПРРП.

Предмет дослідження: безпосередні та віддалені результати комбінованого протипухлинного та реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини, функціональний результат, якість життя пацієнтів.

Методи дослідження: клінічні, патоморфологічні, ендоскопічні, променеві, молекулярно-біологічні. Використані міжнародні критерії оцінки функціонального статусу – шкала PSS-HN та якості життя хворих – опитувальник якості життя UW-QOL v4. Статистичний аналіз результатів проводився з використанням пакета EZR v. 1.40 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі ретроспективного та проспективного досліджень доведено, що застосування хірургічного підходу з ад'ювантною ПТ/ХПТ у лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП вірогідно підвищує 5-річну загальну виживаність у 2,1–2,9 раза, а 5-річну безрецидивну виживаність у 3,1–3,5 раза, порівняно з групами хворих, які мали ХПТ і ХПТ в поєднанні з паліативною хірургією.

Вперше встановлений асоціативний зв'язок експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375 з тривалістю безрецидивного періоду у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини. Рівні експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375 були в 1,6 ($p < 0,05$) та 2,4 ($p < 0,05$) раза нижчими у хворих з тривалістю безрецидивного періоду < 12 міс. після проведення хірургічного лікування з ад'ювантною ПТ/ХПТ порівняно з хворими, у яких безрецидивний період склав ≥ 12 міс.

Вперше на основі когортного проспективного дослідження застосовано індивідуалізований підхід в реконструктивно-відновній хірургії плоскоклітинного раку ротової порожнини. Доведено переваги застосування вільного ШФПКП порівняно з регіонарним ШЖСК для заміщення половинних дефектів язика у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та вперше встановлено вірогідне підвищення показників функціонального статусу на 5,2 бала і якості життя на 13,7–16,5 бала у разі застосування ШФПКП.

Розроблена нова методика пластичного формування язика регіонарним модифікованим ШМКВГМ після радикальної субтотальної резекції та вперше доведено, що застосування регіонарного модифікованого ШМКВГМ порівняно з вільним ШФПКП для усунення субтотальних дефектів язика у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини дозволяє досягти порівнянних показників функціональної реабілітації і якості життя хворих, водночас вірогідно зменшує ризик розвитку ускладнень у донорській ділянці в 5,3 раза, скорочує термін стаціонарного лікування в середньому на 1,3 доби, а тривалість хірургічного втручання в середньому на 3,9 год.

Вперше розроблена нова методика пластичного формування глотки після глосектомії з ларингектомією регіонарним модифікованим ШМКВГМ, яка дозволяє провести радикальне хірургічне втручання у хворих на занедбаний рак язика та відновити харчування природним шляхом у 94,1 % пацієнтів.

Обґрунтовано переваги застосування регіонарного модифікованого ШМКП порівняно з локальним ШЖНГК для пластичного заміщення поверхневих дефектів дна ротової порожнини у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та вперше встановлено достовірно вищі показники функціональної реабілітації на 11,6–14,9 бала та якості життя хворих на 11,3–24,4 бала у разі застосування модифікованого ШМКП.

Вперше доведено переваги застосування регіонарного модифікованого ШМКВГМ порівняно з регіонарним ШМККМ для пластичного усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини, а саме: достовірно підвищуються показники функціонального статусу на 10,4–12,9 бала; достовірно підвищуються показники якості життя хворих на 11,1–12,9 бала; скорочується термін стаціонарного лікування.

Вперше обґрунтовано переваги застосування комбінованих шкірних клаптів (регіонарного модифікованого ШМКП та регіонарного ШФКНА) порівняно з фасціальними клаптями (локальним КЖТЩ та регіонарним

ФАСТК) для заміщення дефектів слизової щочки у хворих на місцево поширений ПРРП, а саме: достовірно підвищується функціональний результат реконструкції на 10,2 бала; достовірно покращуються показники якості життя на 20–20,7 бала; знижується частота ускладнень у донорській ділянці у 3,5 раза.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано та впроваджено в практику хірургічний підхід з реконструкцією та наступною ПТ або хіміопроменевою терапією, що дозволяє істотно підвищити виживаність хворих на місцево поширений ПРРП порівняно з хіміопроменевою терапією.

Розроблено та запропоновано алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРРП, який надає можливість вибрати оптимальні тканинні клапти та тканинні клапти резерву для пластичного заміщення післяопераційних дефектів язика, дна ротової порожнини та слизової щочки.

Визначено найбільш ефективні тканинні клапти для пластичного заміщення половинних дефектів язика, субтотальних дефектів язика, тотальних дефектів язика без збереження гортані, поверхневих дефектів дна ротової порожнини, глибоких дефектів дна ротової порожнини та дефектів слизової щочки, що покращує функціональний результат операції та якість життя хворих на місцево поширений ПРРП.

Застосування незалежних прогностичних факторів: клінічних – IV стадії захворювання, наявності хірургічних ускладнень; патогістологічних – позитивного краю резекції, екстракапсулярного поширення пухлинних клітин у лімфовузлах, метастатичного ураження множинних шийних лімфовузлів, низького ступеня диференціювання пухлини; молекулярно-біологічних маркерів (мікроРНК) – зниження рівня експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375 у хворих на місцево поширений ПРРП, яким проведено хірургічне втручання, доцільне для визначення прогнозу захворювання та тактики ад'ювантного лікування.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в лікувальний процес Національного інституту раку, КНП «Подільський регіональний центр онкології» Вінницької обласної ради, КНП «Чернігівський обласний онкологічний диспансер» Чернігівської обласної ради, КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер» Черкаської обласної ради, КНП «Закарпатський протипухлинний центр» Закарпатської обласної ради, що підтверджено актами впровадження; використовуються в навчальному процесі на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням. Автором проаналізовано наукову літературу за темою, проведено патентно-інформаційний пошук, визначено мету, завдання, об'єкт і методи дослідження. Проведено збір, вивчення і аналіз клінічного матеріалу, підготовка ілюстративного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій.

Здобувач брав безпосередню участь у розробці та впровадженні методів і методик комбінованого та реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини. Виконував хірургічні втручання із застосуванням локальних, регіонарних та вільних тканинних клаптів за розробленими методиками, брав участь у заходах післяопераційної реабілітації.

Вивчив, узагальнив та проаналізував результати хірургічного підходу з ад'ювантною ПТ/ХПТ та комбінованої ХПТ у лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини; клінічні, патогістологічні та молекулярно-біологічні (мікроРНК) прогностичні фактори у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини, яким проведено хірургічне лікування; ефективність різних реконструктивних методик для пластичного заміщення післяопераційних дефектів язика, дна ротової порожнини та щоки. Створив комп'ютерну базу даних за результатами обстеження та лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини.

Зібрав, систематизував та проаналізував дані для статистичних розрахунків за допомогою стандартних методів: розрахунки описової статистики сформованих груп, перевірів їх на статистичну однорідність за обраними показниками із заданим рівнем статистичної значущості, провів порівняння характеристик між групами хворих.

Усі розділи дисертації написані та оформлені здобувачем. У роботах у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача, не використані ідеї і розробки співавторів, матеріали та висновки захищеної кандидатської дисертації. Здобувачем самостійно підготовлено статті до публікації в наукових фахових виданнях за матеріалами проведеного дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: IX (Софія, 2020) та X (Ліверпуль, 2020) International Scientific and Practical Conference; V International Scientific and Practical Conference (Барселона, 2020); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); VI з'їзді Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (Київ, 2019); II (Київ, 2013), VII (Київ, 2018), VIII (Київ, 2019) Міжнародних медичних конгресів «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»; Всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї» (Полтава, 2019), «Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих» (Вінниця, 2015); конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів з міжнародною участю «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» (Одеса, 2018); науково-практичних конференціях «Таврійська онкологічна школа. Онкологічна допомога: можливості і переваги мультидисциплінарного підходу» (Херсон, 2017); «Злоякісні пухлини голови та шиї. Сучасні методи реабілітації» (Чернівці, 2012).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукових статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 4 – у виданнях, що індексуються у наукометричних базах Scopus та Web of Science; підготовлено методичні рекомендації – 2; інформаційні листи – 3; тези конференцій, конгресів та з'їздів – 12. Отримано 6 патентів України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 396 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів з результатами власного дослідження, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (357 джерел, з яких 50 кирилицею та 307 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 107 рисунками, містить 69 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В основу дослідження покладено аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування 510 хворих на місцево поширений ПРРП у відділенні пухлин голови та шиї Національного інституту раку та Черкаському обласному онкологічному диспансері у період з 2002 до 2018 р., з яких: чоловіків – 449 (88,0 %), жінок – 61 (12,0 %); середній вік хворих склав ($56,3 \pm 9,0$) років.

За локалізацією захворювання розподіл хворих був наступним: рак язика встановлено у 238 (46,7 %) хворих, слизової дна ротової порожнини – у 132 (25,9 %), слизової щоки – у 58 (11,4 %), слизової нижньої щелепи – у 40 (7,8 %), ретромолярної ділянки – у 29 (5,7 %), слизової альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння – у 13 (2,5 %) випадках.

Стадію III діагностовано у 248 (48,6 %) хворих, стадію IV – у 262 (51,4 %). За критерієм T розподіл був наступний: T2 встановлено у 45 (8,8 %) хворих, T3 – у 308 (60,4 %), T4 – у 157 (30,8 %) випадках. Розподіл за критерієм N: N0 діагностовано у 182 (35,7 %) хворих, N1 – у 154 (30,2 %), N2 – у 170 (33,3 %), N3 – у 4 (0,8 %) випадках. Ступінь диференціювання пухлини G1 встановлено у 127 (24,9 %), G2 – у 318 (62,4 %), G3 – у 65 (12,7 %) хворих. Стадію захворювання визначали за класифікацією TNM (6-те вид., 2002 р.).

У дослідженні комбіноване лікування отримали 510 хворих на місцево поширений ПРРП, з них: ХПТ проведено у 207 хворих, хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ/ХПТ – у 303 хворих (результати 5-річної виживаності досліджено у 295 з 303 пацієнтів). У групі хірургічного лікування з ад'ювантною ПТ/ХПТ реконструктивно-відновні операції із застосуванням локальних, регіонарних та вільних тканинних клаптів проведені у 298 хворих, протезування післяопераційного дефекту верхньої щелепи – у 5 хворих.

Дослідження схвалене етичною комісією Національного інституту раку (протоколи № 113 від 24.04.2018 та № 165 від 21.07.2020).

Робота складається з двох основних клінічних досліджень хворих на місцево поширений ПРРП. У першому ретроспективному дослідженні вивчали ефективність ХПТ (група ХПТ) та ХПТ з паліативною хірургією.

У другому проспективному дослідженні вивчали ефективність хірургічного лікування з ад'ювантною ПТ/ХПТ (група хірургія + ПТ/ХПТ). В обох когортах хворих вивчали 5-річну загальну та безрецидивну виживаність. У групі хірургія + ПТ/ХПТ досліджували прогностичне значення клінічних, патогістологічних прогностичних факторів та молекулярно-біологічних маркерів (мікроРНК), порівнювали виживаність хворих при раку різних локалізацій в ротовій порожнині (рис. 1).

Критерії включення хворих у дослідження:

- хворі з резектабельним ПРРП III–IV стадій, яким проведено ХПТ та (за можливості) паліативну хірургію (ретроспективна когорта хворих);
- хворі з резектабельним ПРРП III–IV стадій, яким виконано хірургічне втручання з ад'ювантною ПТ чи ХПТ (проспективна когорта хворих).

Критерії виключення з дослідження:

- неплоскоклітинний рак ротової порожнини;
- I або II стадія злякисного процесу;
- інше злякисне новоутворення в анамнезі;
- наявність віддалених метастазів;
- паліативний характер проведеного лікування.

Протокол комбінованої ХПТ включав: розщеплений на два етапи курс ПТ на первинну пухлину до сумарної вогнищевої дози (СВД) 60 Гр (2 Гр/фракцію) та зони регіонарного метастазування до СВД 40–60 Гр з проведенням курсу ПХТ (цисплатин 100 мг/м² в/в у 1 день, 5-фторурацил 1000 мг/м²/добу в/в у вигляді неперервної інфузії у 1–4 дні) перед кожним етапом ПТ. Інтервал між етапами ХПТ складав 3 тижні. ПТ на зони регіонарного метастазування, за відсутності клінічних ознак метастатичного ураження шийних лімфовузлів, проводили у СВД 40 Гр, у хворих з метастатичним ураженням шийних лімфовузлів – у СВД 60 Гр. Опромінення проводили на гамма-терапевтичному апараті «Тератрон» (джерело – 60 Со). У хворих з резидуальною пухлиною або рецидивом захворювання, при можливості, виконувалась паліативна операція. За неможливості проведення паліативної хірургії хворі отримували паліативну ПХТ за схемою: доцетаксел або паклітаксел+цисплатин+5-фторурацил.

Протокол комбінованого лікування, який включав хірургічне втручання з ад'ювантною ПТ або ХПТ, наведений нижче. Хірургічне лікування включало видалення первинної пухлини, шийну лімфодисекцію та пластичне заміщення операційного дефекту ротової порожнини локальним, регіонарним або вільним тканинним клаптом. Видалення первинної пухлини проводилось з відступом 1 см від видимих меж пухлини. Радикальну модифіковану шийну дисекцію, радикальну шийну дисекцію, розширену шийну дисекцію виконували при метастатичному ураженні шийних лімфовузлів. Надомогіюідну шийну дисекцію виконували при відсутності клінічних ознак ураження регіонарних лімфовузлів.

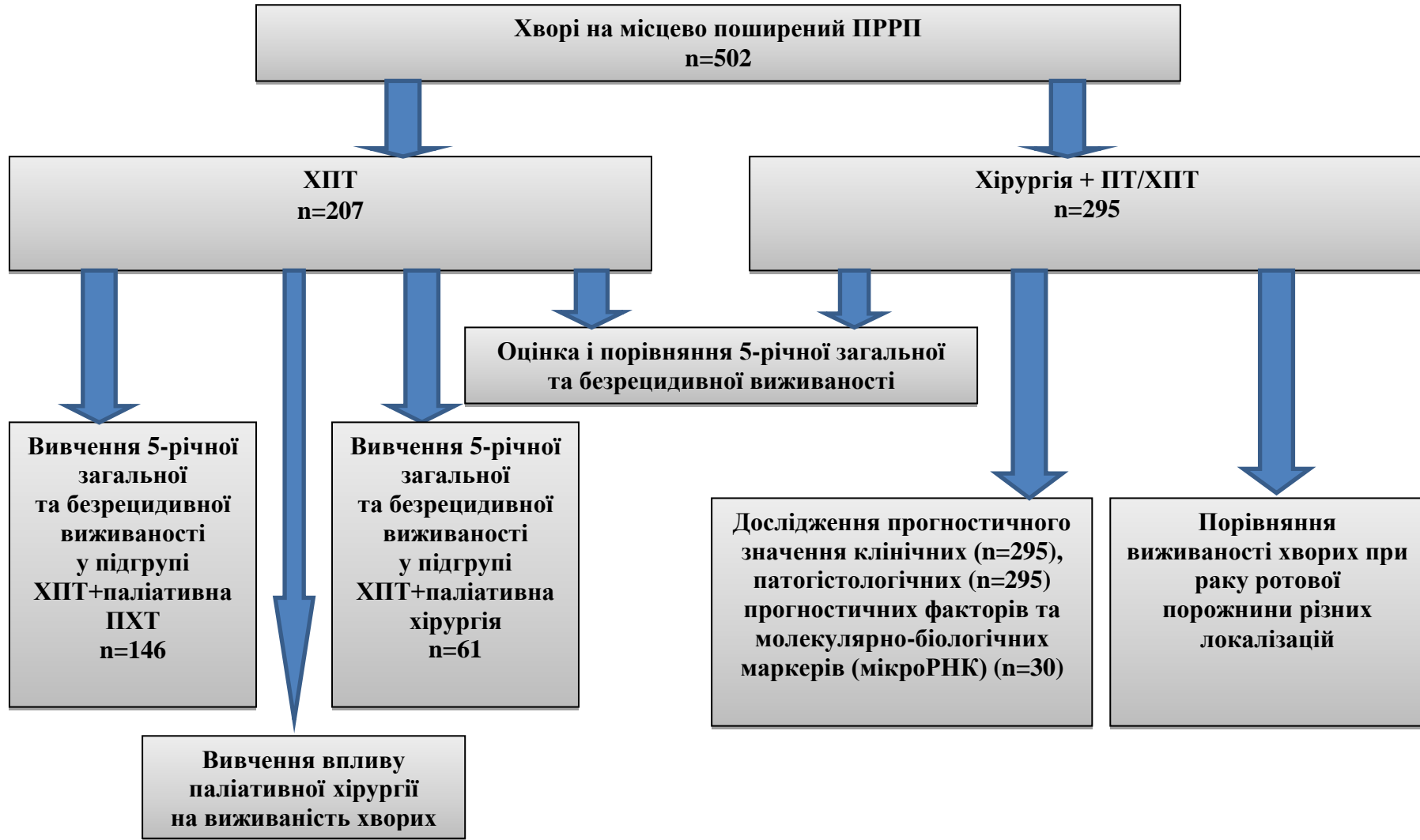


Рис. 1. Дизайн дослідження

При поширенні первинної пухлини за умовну середню лінію ротової порожнини або клінічних ознаках метастатичного ураження контралатеральних лімфатичних вузлів виконували білатеральну шийну дисекцію.

При проведенні патогістологічного дослідження операційного матеріалу вивчали чистоту країв резекції первинної пухлини, ступінь диференціювання пухлини, периневральну інвазію, лімфоваскулярну інвазію, товщину пухлини, кількість метастатично уражених шийних лімфовузлів, екстранодальне поширення пухлинних клітин у лімфовузлах.

Ад'ювантне лікування призначали через 4–6 тижнів після хірургічного втручання. Ад'ювантну ХПТ призначали при гістологічно підтверджених факторах високого ризику рецидиву (позитивний край резекції або екстракапсулярне поширення пухлинних клітин у метастатичних лімфовузлах). Протокол ад'ювантної ХПТ включав: курс ПТ на ложе видаленої первинної пухлини до СВД 60 Гр (2 Гр/фракцію) та зони регіонарного метастазування до СВД 40–60 Гр з одночасним внутрішньовенним (в/в) введенням цисплатину 100 мг/м^2 у 1, 22, 43 дні. ПТ на зони регіонарного метастазування, за відсутності патогістологічно підтвердженого метастатичного ураження шийних лімфовузлів, проводили у СВД 40 Гр, у хворих з метастатичним ураженням шийних лімфовузлів – у СВД 60 Гр.

При наявних проміжних факторах ризику рецидиву (pT3, pT4, лімфоваскулярна інвазія, периневральна інвазія, метастатичне ураження шийних лімфовузлів, що відповідало pN 2–3, метастатичне ураження шийних лімфовузлів IV або V рівнів) проводили ад'ювантну ПТ на ложе видаленої первинної пухлини СВД 60 Гр (2 Гр/фракцію) та зони регіонарного метастазування СВД 40–60 Гр. Опромінення проводили на гамма-терапевтичному апараті «Тератрон» (джерело – 60 Co).

Для дослідження експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375 в пухлинній тканині 30 хворих на місцево поширений ПРРП було застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі.

У другому, когортному проспективному дослідженні, вивчали результати реконструктивно-відновного лікування у 298 хворих на місцево поширений ПРРП (рис. 2).

Критерії включення: хворі з резектабельним ПРРП III–IV стадій, яким виконано хірургічне втручання з пластичним заміщенням дефекту локальним, регіонарним або вільним тканинним клаптом.

Критерії виключення з дослідження:

- відмова пацієнта від участі в дослідженні;
- наявність віддалених метастазів;
- інше злоякісне новоутворення в анамнезі;
- проведена перед хірургічним втручанням ПТ або ХПТ;
- тяжка супутня патологія, визначена як протипоказання до проведення реконструктивної операції.

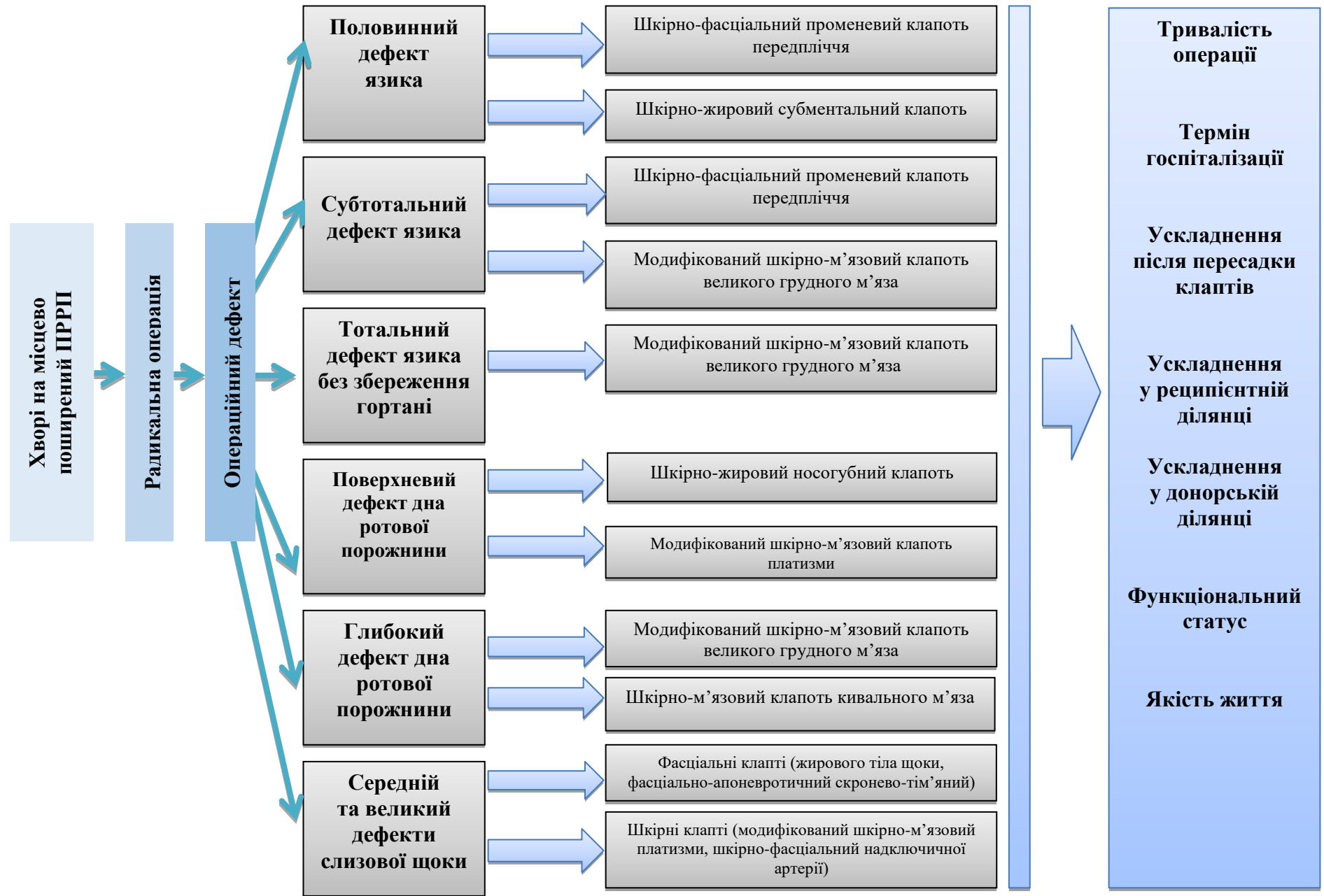


Рис. 2. Дизайн дослідження реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРРП

У 298 хворих виконано 305 реконструктивно-відновних втручань із застосуванням локальних, регіонарних та вільних тканинних клаптів (табл.). Це обумовлено тим, що 7 пацієнтам були повторно проведені реконструктивні операції у зв'язку з розвитком ускладнень (тотальний некроз клаптя у 5 випадках; крайовий некроз клаптя, ускладнений оголенням нижньої щелепи, в 1 випадку; орофарингостома в 1 випадку).

Таблиця

Тканинні клапті, застосовані для заміщення дефектів ротової порожнини

Тканинний клапоть	Кількість втручань, n=305	
	n	%
Локальний		
шкірно-жировий носогубний клапоть	14	4,6
клапоть жирового тіла щоки	10	3,3
Регіонарний		
модифікований шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза	92	30,2
шкірно-жировий субментальний клапоть	32	10,5
шкірно-м'язовий клапоть кивального м'яза	31	10,2
модифікований шкірно-м'язовий клапоть платизми	26	8,5
шкірно-фасціальний клапоть надключичної артерії	21	6,9
фасціально-апоневротичний скронево-тім'яний клапоть	16	5,2
шкірно-м'язовий підгіюдний клапоть	1	0,3
Вільний		
шкірно-фасціальний променевиий клапоть передпліччя	62	20,3

Модифікований ШМКВГМ виділяли за розробленою методикою (патент України на корисну модель 131292 від 10.01.2019): шкірну частину клаптя окреслювали вертикально між сосково-ареолярним комплексом та грудиною (для реконструкції язика) або горизонтально під сосково-ареолярним комплексом (для реконструкції дна ротової порожнини); прикріплення грудного м'яза до ребер та нижньої частини грудини пересікали; дисекцію клаптя проводили у дистально-проксимальному напрямку між великим та малим грудними м'язами, послідовно пересікаючи м'язові волокна; треті міжреберні перфоранти внутрішньої грудної артерії включали у клапоть, перев'язуючи та пересікаючи їх безпосередньо у місці виходу з грудної стінки; м'язові волокна великого грудного м'яза пересікали горизонтально у місці, де чітко ідентифікуються кінцеві відділи грудної гілки торакоакроміальної артерії, зберігаючи цілісність його ключичної та частково грудинно-ребрової частин; судинну «ніжку» виділяли селективно під збереженою частиною м'яза до місця її відходження від пахвових судин; після перев'язки перфорантів торакоакроміальної артерії до ключичної частини м'яза пересікали ключично-

грудну фасцію, горизонтально розсікали грудний м'яз під ключицею та формували тунель; транспозицію клаптя до дефекту проводили через підм'язовий тунель на передній грудній стінці, над ключицею та підшкірний тунель на шії (рис. 3).

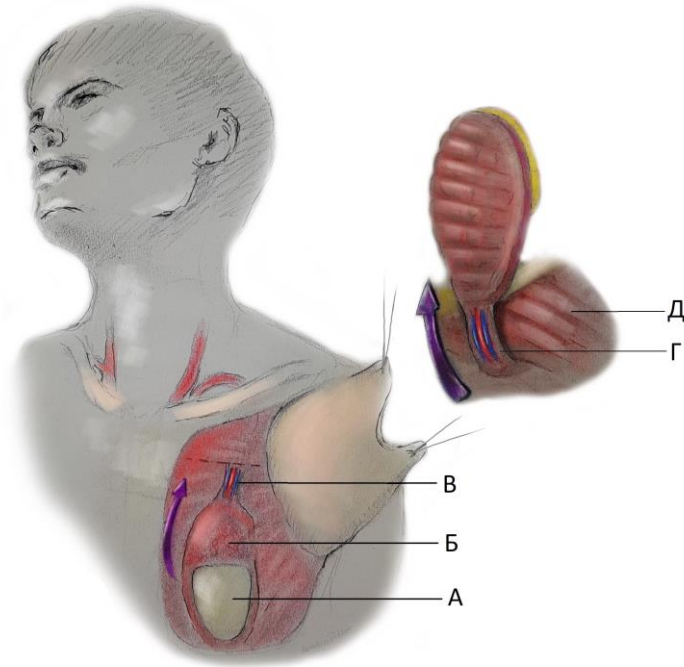


Рис. 3. Методика виділення модифікованого ШМКВГМ (А – шкірна частина тканинного клаптя; Б – м'язова частина клаптя; В – рівень горизонтального пересічення великого грудного м'яза; Г – селективно виділена судинна «ніжка» тканинного клаптя; Д – збережена ключична та частково грудинно-реброва частини великого грудного м'яза)

Модифікований ШМКП виділяли за розробленою методикою (патент України на корисну модель 137387 від 25.10.2019): ніжку клаптя маркували на 1,5–2 см нижче від нижнього краю нижньої щелепи, а шкірну частину, відповідно до розмірів дефекту, вертикально до ключиці; дисекцію виконували, включаючи в склад клаптя шкіру, поверхневий жировий шар, підшкірний м'яз, глибокий жировий шар, фасцію кивального м'яза; зберігали субментальну артерію і вену (якщо це було можливо при проведенні шийної дисекції), лицеву артерію і вену; зовнішню яремну вену перев'язували і пересікали у надключичній ділянці та включали у склад клаптя; з шкірної частини клаптя, яка при його транспозиції буде знаходитись у підшкірному тунелі, видаляли лише епідерміс для збереження внутрішньодермального судинного сплетення, що дозволило забезпечити його кровопостачання з двох джерел: артеріальних перфорантів судинного сплетення глибокого жирового шару та внутрішньодермального судинного сплетення; транспозицію клаптя проводили субмандибулярно (для реконструкції дна ротової порожнини) або супрамандибулярно (для реконструкції щоки) (рис. 4).

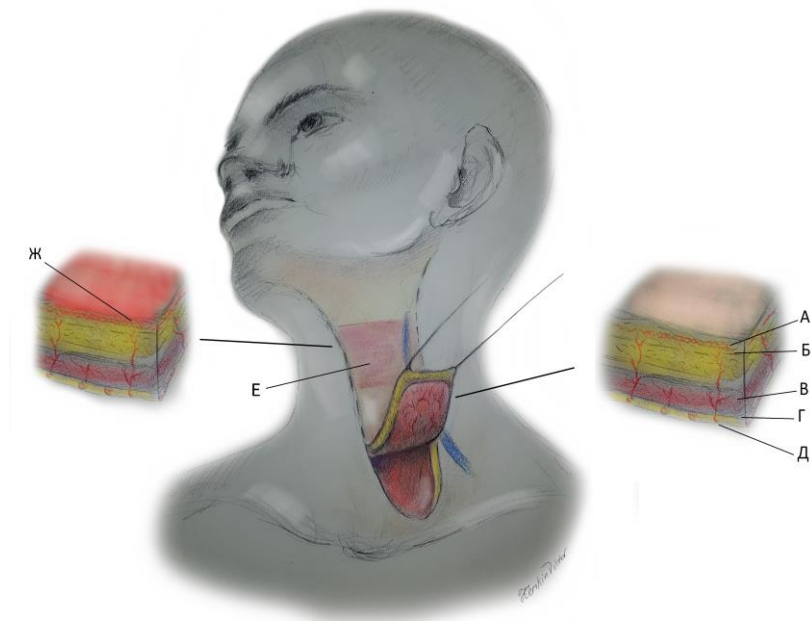


Рис. 4. Методика виділення модифікованого ШМКП (А – шкіра; Б – підшкірна жирова клітковина; В – платизма; Г – глибокий жировий шар; Д – фасція кивального м'яза; Е – ділянка деєпідермізації тканинного клаптя; Ж – внутрішньодермальне судинне сплетення)

Пацієнтів було розподілено на групи залежно від типу операційного дефекту після видалення первинної пухлини. Виділені групи пацієнтів з такими типами дефектів: половинний дефект язика (втрата 50 % тканин язика) – констатовано у 62 (20,8 %) хворих, субтотальний дефект язика (втрата 75 % тканин язика) – у 69 (23,2 %), тотальний дефект язика без збереження гортані (втрата 100 % тканин язика) – у 17 (5,7 %), поверхневий дефект дна ротової порожнини (зі збереженням щелепно-під'язикового м'яза) – у 29 (9,7 %), глибокий дефект дна ротової порожнини (з резекцією щелепно-під'язикового та інших надпід'язикових м'язів) – у 65 (21,8 %), середній (до 6 см у найбільшому вимірі) та великий (більше 6 см у найбільшому вимірі) дефекти слизової щоки – у 56 (18,8 %) випадках. Для кожного типу дефекту, за виключенням тотального дефекту язика без збереження гортані, застосовані порівнювані реконструктивні методики.

Порівнювали тривалість хірургічного втручання, термін стаціонарного лікування, ускладнення після пересадки клаптів, ускладнення у реципієнтній ділянці, ускладнення у донорській ділянці, функціональний статус та якість життя хворих.

Оцінку функціонального статусу пацієнтів проводили за шкалою функціонування для хворих на рак голови та шії PSS-HN (Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients), оцінку якості життя хворих – за опитувальником якості життя Вашингтонського університету UW-QOL v4 (University of Washington Quality of Life questionnaire, version 4).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хіміопроменева терапія в лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини. Роль паліативної хірургії після хіміопроменевої терапії. Комбінована ХПТ проведена у 207 хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини: чоловіків було 180 (87,0 %), жінок – 27 (13,0 %); середній вік пацієнтів ($55,8 \pm 9,2$) років.

Розподіл хворих за локалізацією: рак язика встановлено у 97 (46,9 %) хворих, слизової дна ротової порожнини – у 51 (24,6 %), слизової щоки – у 20 (9,7 %), слизової нижньої щелепи – у 20 (9,7 %), ретромоллярної ділянки – у 11 (5,3 %), слизової альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння – у 8 (3,9 %).

За критерієм T розподіл був наступний: T2 встановлено у 19 (9,2 %) хворих, T3 – у 120 (58,0 %), T4 – у 68 (32,8 %). Розподіл за критерієм N: N0 діагностовано у 75 (36,2 %) хворих, N1 – у 58 (28,0 %), N2 – у 72 (34,8 %), N3 – у 2 (1,0 %). Стадію III діагностовано у 96 (46,4 %) хворих, стадію IV – у 111 (53,6 %). Ступінь диференціювання пухлини G1 встановлено у 50 (24,2 %) хворих, G2 – у 130 (62,8 %), G3 – у 27 (13,0 %) хворих.

Паліативна хірургія після ХПТ проведена у 61 (29,5 %) хворого (підгрупа ХПТ+паліативна хірургія). Типи хірургічних втручань, виконані у даних пацієнтів: видалення первинної пухлини з шийною лімфодисекцією; видалення первинної пухлини з шийною лімфодисекцією та пластичним заміщенням дефекту васкуляризованим тканинним клаптом.

Видалення первинної пухлини з шийною лімфодисекцією виконано у 34 (55,7 %) пацієнтів: часткова резекція язика проведена у 19 (55,9 %), резекція дна ротової порожнини і язика з сегментарною резекцією нижньої щелепи – у 6 (17,6 %), резекція дна ротової порожнини з крайовою резекцією нижньої щелепи – у 5 (14,7 %), резекція щоки – у 4 (11,8 %). У всіх випадках операційний дефект був усунутий місцевими тканинами. Радикальна модифікована шийна лімфодисекція виконана у 32 (94,1 %) хворих, радикальна шийна лімфодисекція – у 2 (5,9 %) пацієнтів.

Видалення первинної пухлини з шийною лімфодисекцією і пластичним заміщенням дефекту васкуляризованим тканинним клаптом виконано у 27 (44,3 %) хворих: половинна резекція язика проведена у 5 (18,5 %) пацієнтів, субтотальна резекція язика – в 11 (40,7 %), глосектомія без збереження гортані – у 2 (7,4 %), резекція дна ротової порожнини з сегментарною резекцією нижньої щелепи – у 7 (25,9 %), резекція щоки – у 2 (7,4 %) випадках. У всіх випадках для реконструкції використано ШМКВГМ або шкірно-фасціальний дельтопекторальний клапот, оскільки живильні судини даних клаптів не потрапляли в поля опромінення. Радикальна модифікована шийна лімфодисекція виконана у 24 (88,9 %) хворих, радикальна шийна лімфодисекція – у 3 (11,1 %) пацієнтів.

Хірургічні ускладнення розвинулись у 37 (60,6 %) пацієнтів. Повний некроз клаптя констатовано в 1 (1,6 %) хворого, частковий некроз – у 2 (3,3 %), крайовий некроз – в 1 (1,6 %) випадку.

Слинні нориці утворились у 8 (13,1 %) хворих, орофарингостома – у 2 (3,3 %), гематома – у 4 (6,6 %). Місцеві інфекційні ускладнення розвинулись – у 8 (13,1 %) хворих, кровотеча з післяопераційної рани – у 5 (8,2 %). Розходження країв післяопераційної рани констатовано у 6 (9,8 %) пацієнтів. Отже, частота ускладнень після проведеної паліативної хірургії у хворих на місцево поширений ПРРП становила 60,6 % (95 % ВІ 53,6–66,9 %).

Загальна 5-річна та 5-річна безрецидивна виживаність хворих на місцево поширений ПРРП групи ХПТ (ХПТ+паліативна ПХТ і ХПТ+паліативна хірургія) склала $(19,1 \pm 2,8)$ % та $(16,2 \pm 2,6)$ % відповідно.

Загальна 5-річна та 5-річна безрецидивна виживаність хворих на місцево поширений ПРРП підгрупи ХПТ+паліативна хірургія становила $(26,4 \pm 5,8)$ % та $(18,3 \pm 5,2)$ % відповідно.

Паліативна ПХТ після ХПТ проведена у 146 (70,5 %) хворих (підгрупа ХПТ+паліативна ПХТ). Загальна 5-річна та 5-річна безрецидивна виживаність хворих на місцево поширений ПРРП підгрупи ХПТ+паліативна ПХТ становила $(16,2 \pm 3,1)$ % та $(13,3 \pm 2,9)$ % відповідно.

Для встановлення впливу паліативної хірургії на загальну та безрецидивну виживаність хворих, яким проведена ХПТ, використано метод побудови однофакторних та багатофакторних моделей Кокса. В аналіз включені наступні клінічні фактори: вік, стать, локалізація захворювання, поширеність первинної пухлини, метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів, стадія захворювання та паліативна хірургія.

Проведений однофакторний аналіз виявив зв'язок паліативної хірургії із загальною виживаністю ($BP = 0,61$ (95 % ВІ 0,43–0,87), $p=0,006$). За результатами багатофакторного аналізу, на загальну виживаність впливали: поширеність первинної пухлини Т3 ($BP = 2,89$ (95 % ВІ 1,50–5,59), $p=0,002$) та Т4 ($BP = 4,04$ (95 % ВІ 2,07–7,90), $p < 0,001$) і метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів: N1 ($BP = 1,71$ (95 % ВІ 1,10–2,66), $p = 0,02$); N2 ($BP = 8,79$ (95 % ВІ 5,61–13,8), $p < 0,001$); та N3 ($BP = 92,0$ (95 % ВІ 19,7–430), $p < 0,001$). Факторами, що впливали на безрецидивну виживаність, були метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів N2 ($BP = 3,16$ (95 % ВІ 1,89–5,27), $p < 0,001$) та N3 ($BP = 7,48$ (95 % ВІ 1,70–32,0), $p = 0,008$).

Хірургія з ад'ювантною ПТ або ХПТ у лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП. Хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ проведено у 303 хворих на місцево поширений ПРРП. Результати 5-річної виживаності відстежено та досліджено у 295 з 303 пацієнтів: чоловіків було 263 (89,2 %), жінок – 32 (10,8 %); середній вік пацієнтів $(56,8 \pm 8,9)$ років.

Розподіл хворих за локалізацією: рак язика встановлено у 141 (47,8 %) хворого, слизової дна ротової порожнини – у 75 (25,4 %), слизової щоби – у 38 (12,9 %), слизової нижньої щелепи – у 18 (6,1 %), слизової ретромолярної ділянки – у 18 (6,1 %), слизової альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння – у 5 (1,7 %). За критерієм Т розподіл наступний: Т2 встановлено у 21 (7,1 %) хворого, Т3 – у 187 (63,4 %), Т4 – у 87 (29,5 %).

Розподіл за критерієм N: N0 діагностовано у 104 (35,3 %) хворих, N1 – у 91 (30,8 %), N2 – у 98 (33,2 %), N3 – у 2 (0,7 %).

Стадію III діагностовано у 146 (49,5 %), стадію IV – у 149 (50,5 %) хворих. Ступінь диференціювання пухлини G1 встановлено у 75 (25,4 %) хворих, G2 – у 184 (62,4 %), G3 – у 36 (12,2 %) хворих.

Усім 295 (100,0 %) хворим проведене хірургічне лікування в обсязі видалення первинної пухлини, шийної лімфодисекції та пластичного заміщення операційного дефекту ротової порожнини локальним, регіонарним чи вільним тканинним клаптом або протезування дефекту верхньої щелепи.

Первинну пухлину видаляли з відступом 1 см від видимих меж пухлини. Надомогоїдна шийна лімфодисекція виконана у 99 (33,5 %) хворих, радикальна модифікована шийна лімфодисекція – у 179 (60,7 %), радикальна шийна лімфодисекція – у 15 (5,1 %), розширена шийна лімфодисекція – у 2 (0,7 %) випадках. Одностороння шийна лімфодисекція проведена у 109 (36,9 %) хворих, білатеральна – у 189 (64,1 %) випадках.

Пластичне заміщення післяопераційних дефектів ротової порожнини проводили локальними, регіонарними та вільними тканинними клаптами залежно від типу дефекту. Локальні клапти застосовані у 22 (7,5 %) хворих, регіонарні – у 206 (69,8 %), вільні – у 62 (21,0 %). У 5 (1,7 %) пацієнтів після резекції верхньої щелепи проведене протезування дефекту.

Хірургічні ускладнення констатовані у 62 (21,0 %) пацієнтів. Повний некроз тканинних клаптів розвинувся у 5 (1,7 %) хворих, частковий некроз – у 10 (3,4 %), крайовий некроз – у 9 (3,1 %). Слинні нориці утворились у 13 (4,4 %) хворих, орофарингостома – у 1 (0,3 %), гематома – у 15 (5,1 %). Місцеві інфекційні ускладнення розвинулись – у 8 (2,7 %) хворих, розходження країв післяопераційної рани констатовано в 1 (0,3 %) пацієнта. Отже, частота розвитку ускладнень після проведеного хірургічного лікування хворих на місцево поширений ПРРП становила 21,0 % (95 % ВІ 16,6–25,8 %).

Усім 295 (100 %) хворим ад'ювантне лікування проведене через 4–6 тижнів після хірургічного втручання. Ад'ювантну ПТ отримали 190 (64,4 %) хворих, ад'ювантну ХПТ – 105 (35,6 %) пацієнтів.

Загальна 5-річна та 5-річна безрецидивна виживаність хворих на місцево поширений ПРРП, яким проведене хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ, становила $(55,1 \pm 2,9) \%$ та $(57,1 \pm 2,9) \%$ відповідно.

Виживаність хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини різних локалізацій. Аналіз виживаності хворих при раку ротової порожнини різних локалізацій проведений у 295 хворих на ПРРП III–IV стадій, яким виконано хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ.

У дослідженні 5-річна загальна та 5-річна безрецидивна виживаність хворих на рак слизової альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння становила $(80,0 \pm 18,0) \%$ та $(80,0 \pm 18,0) \%$ відповідно; слизової дна ротової порожнини – $(58,2 \pm 5,7) \%$ та $(55,6 \pm 5,8) \%$ відповідно; слизової нижньої щелепи – $(53,6 \pm 12,1) \%$ та $(53,6 \pm 12,1) \%$ відповідно; слизової ретромолярної ділянки – $(36,7 \pm 11,7) \%$ та $(41,7 \pm 12,2) \%$ відповідно;

слизової щоки – $(60,3 \pm 8,0) \%$ та $(60,3 \pm 8,0) \%$ відповідно; язика – $(59,0 \pm 4,2) \%$ та $(58,5 \pm 4,2) \%$ відповідно.

При порівнянні кривих загальної та безрецидивної виживаності не встановлено статистично достовірних відмінностей виживаності за різної локалізації раку ротової порожнини ($p=0,55$ та $p=0,77$ за логранговим критерієм відповідно).

Порівняльний аналіз ефективності хіміопроменевої терапії та хірургії з ад'ювантною ПТ/ХПТ у лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини. Аналіз базується на вивченні результатів комбінованого лікування 502 хворих на ПРРП III–IV стадій. У 207 пацієнтів проведено ХПТ та, при можливості, паліативну хірургію (група ХПТ), у 295 хворих – хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ (група хірургія + ПТ/ХПТ).

Статистично значущих відмінностей між групами за віком, статтю, локалізацією, TNM, стадією захворювання не встановлено ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

При порівнянні кривих виживаності встановлено статистично значимо вищу загальну виживаність у групі хірургія + ПТ/ХПТ порівняно з групою ХПТ (BR = 0,29 (95 % ВІ 0,22–0,37), $p < 0,001$ за логранговим критерієм) (рис. 5).

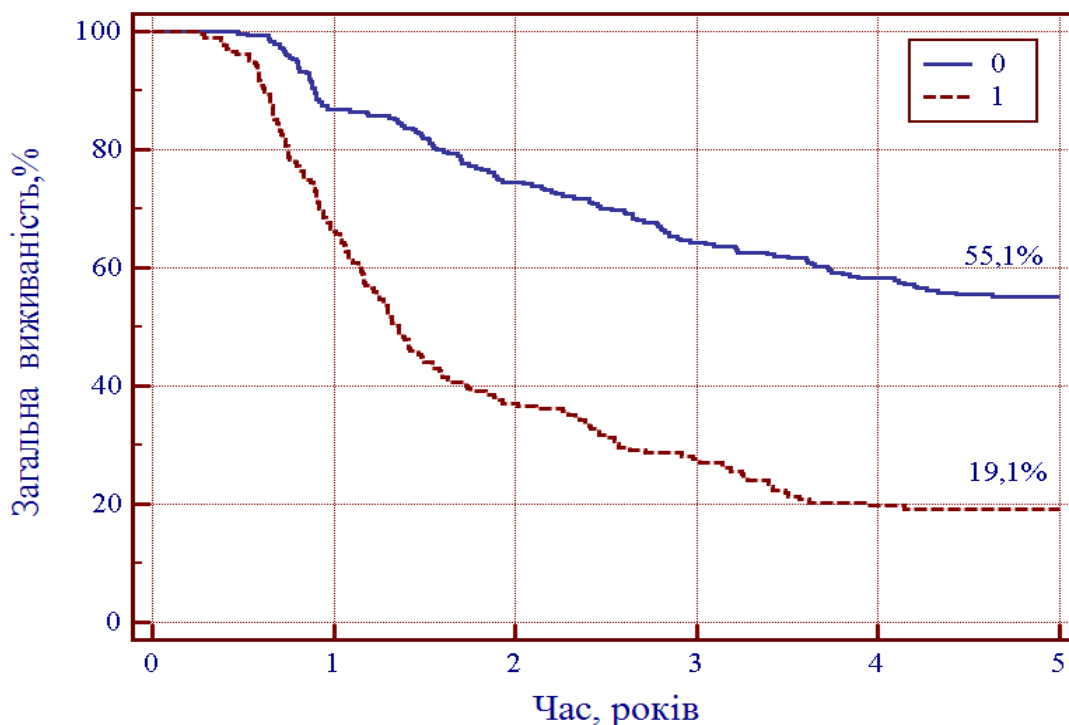


Рис. 5. Віддалені результати лікування хворих (загальна виживаність): 0 – група хірургія + ПТ/ХПТ; 1 – група ХПТ

При порівнянні кривих виживаності встановлено статистично значимо вищу безрецидивну виживаність у групі хірургія + ПТ/ХПТ порівняно з групою ХПТ (BR = 0,26 (95 % ВІ 0,21–0,33), $p < 0,001$ за логранговим критерієм) (рис. 6).

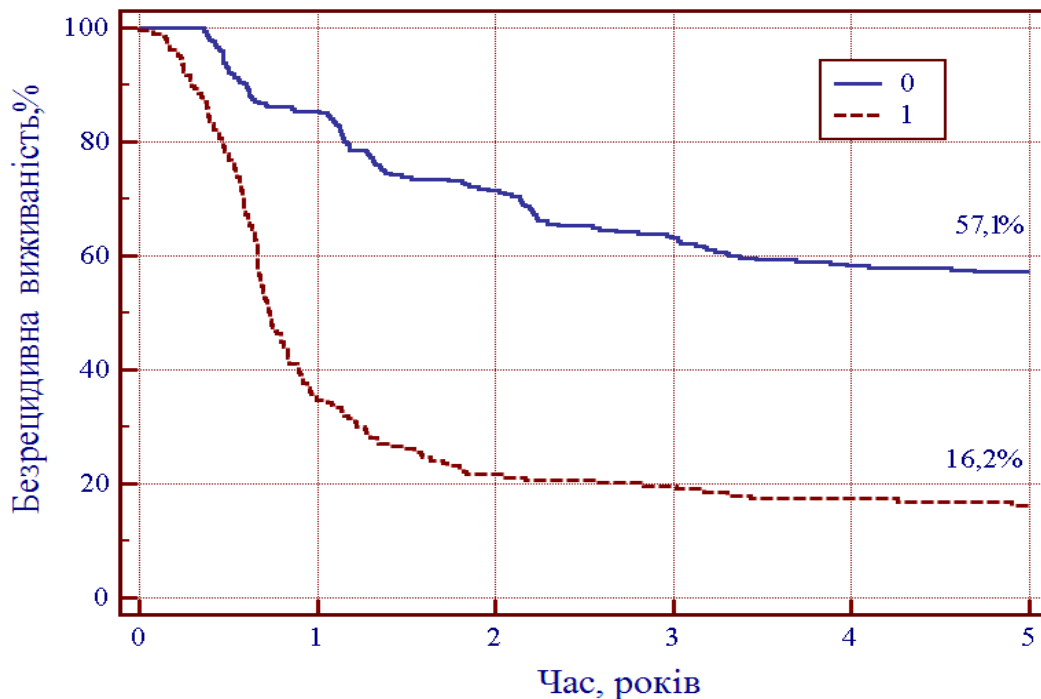


Рис. 6. Віддалені результати лікування хворих (безрецидивна виживаність): 0 – група хірургія + ПТ/ХПТ; 1 – група ХПТ

Багатофакторним аналізом встановлено достовірний вплив методу лікування на загальну та безрецидивну виживаність хворих (BR = 0,19 (95 % ВІ 0,14–0,25), $p < 0,001$) та (BR = 0,21 (95 % ВІ 0,16–0,27), $p < 0,001$) відповідно.

Хірургічні ускладнення констатовані у 21,0 % пацієнтів групи хірургія + ПТ/ХПТ та у 60,6 % пацієнтів після паліативної хірургії у групі ХПТ. Встановлено достовірно нижчий ризик виникнення хірургічних ускладнень у групі хірургія + ПТ/ХПТ порівняно з групою ХПТ (BR = 0,35 (95 % ВІ 0,27–0,45), $p < 0,001$).

Клінічні та патогістологічні прогностичні фактори у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини, яким проведено хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ. Аналіз базується на результатах вивчення клінічних і патогістологічних прогностичних факторів у 295 хворих на ПРРП III–IV стадій, яким проведено хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ/ХПТ.

Для вивчення впливу клінічних та патогістологічних факторів ризику на виживаність було використано регресійну модель пропорційних ризиків за методом Кокса. Клінічні прогностичні фактори, що оцінювались: стать, вік, локалізація пухлини, клінічна поширеність первинної пухлини, стадія, наявність хірургічних ускладнень.

Оцінені патогістологічні фактори: позитивний край резекції, екстракапсулярне поширення пухлинних клітин у лімфовузлах, метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів, периневральна інвазія, лімфоваскулярна інвазія, товщина пухлини, ступінь диференціювання пухлини.

Позитивний край резекції констатовано у 21 (7,1 %) хворого. Екстракапсулярне поширення пухлинних клітин у метастатичних лімфовузлах виявлено у 84 (28,5 %), метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів – у 98 (33,2 %), периневральна інвазія – у 150 (50,8 %), лімфоваскулярна інвазія – у 183 (62,0 %) хворих. Товщина пухлини 6–10 мм встановлена у 106 (35,9 %), 11–20 мм – у 133 (45,1 %), більше 20 мм – у 56 (19,0 %) пацієнтів. Ступінь диференціювання пухлини G1 встановлено у 75 (25,4 %), G2 – у 184 (62,4 %), G3 – у 36 (12,2 %) хворих.

При проведенні багатофакторного аналізу встановлено прогностичну значущість таких клінічних факторів: IV стадія захворювання та наявність хірургічних ускладнень. Стадія IV захворювання та наявність хірургічних ускладнень мали вірогідний вплив як на загальну виживаність (ВР = 3,44 (95 % ВІ 2,33–5,06), $p < 0,001$ та ВР = 2,50 (95 % ВІ 1,76–3,56), $p < 0,001$ відповідно), так і на безрецидивну виживаність (ВР = 3,57 (95 % ВІ 2,42–5,28), $p < 0,001$ та ВР = 2,46 (95 % ВІ 1,73–3,50), $p < 0,001$ відповідно). Не виявлено прогностичної значимості наступних клінічних факторів – статі, віку, локалізації та клінічної поширеності первинної пухлини.

Багатофакторним аналізом встановлено вірогідний вплив на загальну та безрецидивну виживаність хворих позитивного краю резекції, екстракапсулярного поширення пухлинних клітин у лімфовузлах, метастатичного ураження множинних лімфовузлів та низького ступеня диференціювання пухлини (ВР = 4,00 (95 % ВІ 2,36–6,78), $p < 0,001$ та ВР = 3,87 (95 % ВІ 2,29–6,56), $p < 0,001$ відповідно; ВР = 2,57 (95 % ВІ 1,75–3,79), $p < 0,001$ та ВР = 2,43 (95 % ВІ 1,65–3,58), $p < 0,001$ відповідно; ВР = 2,41 (95 % ВІ 1,63–3,55), $p < 0,001$ та ВР = 2,53 (95 % ВІ 1,71–3,73), $p < 0,001$ відповідно; ВР = 1,48 (95 % ВІ 1,10–1,98), $p = 0,009$ та ВР = 1,58 (95 % ВІ 1,18–2,12), $p = 0,003$ відповідно).

Не встановлено прогностичної значущості периневральної інвазії, лімфоваскулярної інвазії та товщини пухлини.

Прогностичне значення молекулярно-біологічних маркерів (мікроРНК) у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини, яким проведено хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ. Аналіз базується на результатах вивчення молекулярно-біологічних маркерів (мікроРНК 21 та мікроРНК 375) в пухлинній тканині 30 з 295 хворих на ПРРП III–IV стадій, яким проведено хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ.

Виявлено, що характерною ознакою досліджених зразків пухлинної тканини хворих на місцево поширений ПРРП були високі рівні експресії мікроРНК 21 ($> 0,26$ у.о.) та мікроРНК 375 ($> 0,36$ у.о.), які визначались у 72,0 % ($p < 0,05$) та 63,0 % ($p < 0,05$) випадків (рис. 7).

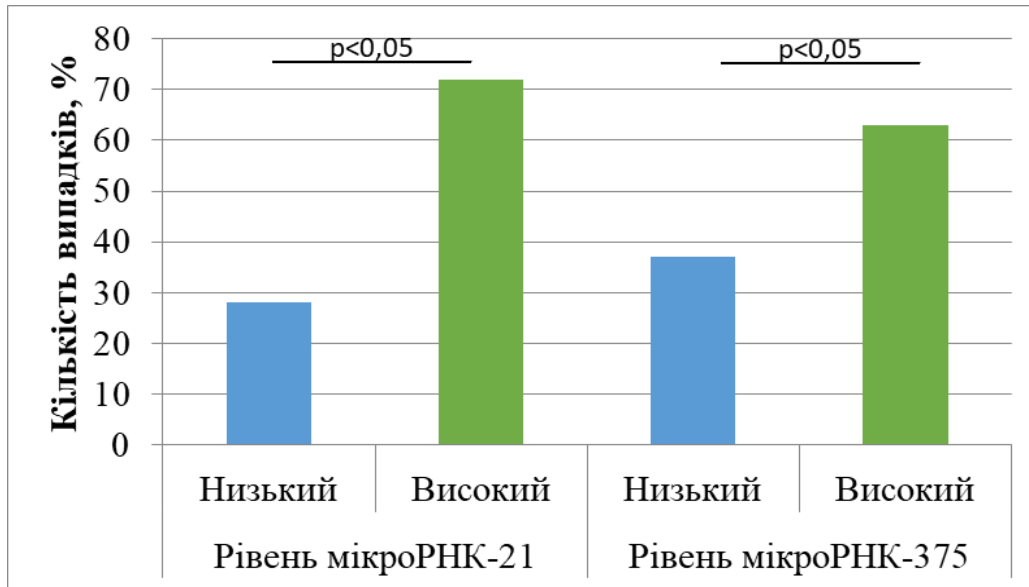


Рис. 7. Розподіл досліджуваних випадків за рівнем експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375 в пухлинній тканині хворих на місцево поширений ПРРП

Аналіз рівнів мікроРНК 21 та мікроРНК 375 в пухлинній тканині виявив зв'язок експресії мікроРНК 21 із поширеністю первинної пухлини ($r=-0,58$; $p<0,05$) та метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів ($r=-0,55$; $p<0,05$). Встановлено асоціативний зв'язок експресії мікроРНК 375 із ступенем диференціювання пухлин ($r=0,58$; $p<0,05$) та метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів ($r=-0,54$; $p<0,05$).

Залежно від тривалості безрецидивного періоду хворих на місцево поширений ПРРП було розподілено на 2 групи: першу групу склали 14 хворих, тривалість безрецидивного періоду у яких була < 12 міс.; другу групу – 16 хворих, у яких тривалість безрецидивного періоду була ≥ 12 міс. після проведення комбінованого лікування.

При аналізі показників експресії мікроРНК 21 у пухлинній тканині хворих на місцево поширений ПРРП залежно від тривалості безрецидивного періоду виявлено, що у 1 групі її середній рівень становив $(0,30 \pm 0,05)$ у.о. і був у 1,56 ($p<0,05$) раза нижчим порівняно з пацієнтами 2 групи – $(0,47 \pm 0,08)$ у.о. Середній рівень експресії мікроРНК 375 у хворих 1 групи становив $(0,22 \pm 0,11)$ у.о. і був у 2,4 ($p<0,05$) раза нижчим порівняно з пацієнтами 2 групи – $(0,53 \pm 0,13)$ у.о.

Пластичне заміщення половинних дефектів язика. Реконструкція язика із застосуванням вільного ШФПКП та регіонарного ШЖСК виконана у 62 хворих. У 30 пацієнтів проведено реконструкцію язика із застосуванням вільного шкірно-фасціального променевого клаптя передпліччя (група ШФПКП), у 32 – із застосуванням регіонарного шкірно-жирового субментального клаптя (група ШЖСК).

Статистично значущих відмінностей між групами за віком, статтю, TNM, стадією захворювання, ад'ювантним лікуванням не встановлено ($p>0,05$ для усіх порівнянь).

Середня тривалість операції у пацієнтів групи ШФПКП становила $(9,14 \pm 0,54)$ год, у хворих групи ШЖСК – $(6,17 \pm 0,30)$ год ($p < 0,001$). Застосування ШФПКП для заміщення половинних дефектів язика вірогідно збільшує тривалість хірургічного втручання в середньому на 3,5 год (95 % ВІ 3,3–3,7 год). Середній термін стаціонарного лікування хворих групи ШФПКП склав $(13,2 \pm 1,7)$ діб, групи ШЖСК – $(12,7 \pm 1,5)$ діб ($p=0,24$). Частота розвитку ускладнень після пересадки клаптів у пацієнтів групи ШФПКП становила 3,3 %, у пацієнтів групи ШЖСК – 9,4 % ($p=0,65$). Частота ускладнень у реципієнтній ділянці у хворих групи ШФПКП склала 13,3 %, а групи ШЖСК – 12,5 % ($p=0,78$). Частота розвитку ускладнень у донорській ділянці у хворих групи ШФПКП становила 40,0 %, у пацієнтів групи ШЖСК – 6,3 % ($p=0,004$).

Встановлено вірогідно ($p=0,03$ за W-критерієм Вілкоксона) вищий функціональний результат за показником повноцінності дієти шкали PSS-HN через 12 міс. після хірургічного лікування у хворих групи ШФПКП порівняно з групою ШЖСК ($85,6 \pm 9,3$) та ($80,4 \pm 8,1$) балів відповідно). Статистично значущих відмінностей за показниками харчування на людях та зрозумілості мови шкали PSS-HN між групами не виявлено ($p > 0,05$ для обох порівнянь).

При проведенні порівняльного аналізу якості життя за опитувальником UW-QOL v4 через 12 міс. після хірургічного лікування було виявлено вірогідно ($p=0,03$ за W-критерієм Вілкоксона) вище значення показника ковтання у хворих групи ШФПКП порівняно з групою ШЖСК ($83,3 \pm 12,0$) та ($69,6 \pm 23,6$) балів відповідно) та вірогідно ($p=0,04$ за W-критерієм Вілкоксона) вище значення показника жування у хворих групи ШФПКП порівняно з групою ШЖСК ($78,7 \pm 24,7$) та ($62,2 \pm 30,2$) балів відповідно). Статистично значущих відмінностей за показниками болю, зовнішнього вигляду, активності, відпочинку, мовлення, плеча, смаку, слини, настрою, занепокоєння та загальних питань опитувальника UW-QOL v4 між групами хворих не встановлено ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

П'ятирічна загальна виживаність хворих групи ШФПКП склала $(70,0 \pm 8,4)$ %, групи ШЖСК – $(70,1 \pm 8,2)$ %. При порівнянні кривих загальної виживаності статистично значущих відмінностей між групами не встановлено ($p=0,83$ за логранговим критерієм). Таким чином, застосування вільного ШФПКП для заміщення половинних дефектів язика достовірно покращує функціональний результат за показником повноцінності дієти та якість життя хворих за показниками ковтання і жування, проте збільшує тривалість хірургічного втручання та частоту ускладнень у донорській ділянці порівняно із застосуванням регіонарного ШЖСК.

Пластичне усунення субтотальних дефектів язика. Пластичне усунення субтотальних дефектів язика із застосуванням вільного ШФПКП та регіонарного модифікованого ШМКВГМ виконано у 69 хворих: у 31 – із застосуванням вільного ШФПКП (група ШФПКП), у 38 – із застосуванням регіонарного модифікованого ШМКВГМ (група ШМКВГМ). Статистично значущих відмінностей між групами за віком, статтю, TNM, стадією, ад'ювантним лікуванням не встановлено ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

Реконструкцію язика вільним ШФПКП виконували за стандартною методикою. Формування язика регіонарним модифікованим ШМКВГМ у пацієнтів із субтотальними дефектами проводили за розробленою методикою (рис. 8): шкірну частину тканинного клаптя викроювали за формою дефекту язика (А); м'язову частину клаптя викроювали на 1,5 см ширшою за шкірну для заповнення «мертвих» просторів дна ротової порожнини (Б); забір клаптя виконували з гіперкоррекцією 40,0 %, враховуючи його усадку; м'язову частину проксимальних відділів модифікованого клаптя великого грудного м'яза підшивали до глибоких м'язів кореня язика вузловими швами з матеріалу, що розсмоктується, 2.0 (В); м'язову частину бічних та дистальних відділів клаптя підшивали до залишків м'язів дна ротової порожнини вузловими швами з матеріалу, що розсмоктується, 3.0; слизову дна ротової порожнини або перехідної складки (у разі крайової резекції нижньої щелепи) підшивали до підшкірної жирової клітковини клаптя безпосередньо над м'язовою його частиною вузловими швами з матеріалу, що розсмоктується, 3.0 (Г); підшкірну жирову клітковину клаптя над лінією шва лишали під вторинну епітелізацію (Д); шкірну частину клаптя підшивали до культі язика вузловими швами з матеріалу, що розсмоктується, 2.0 (Е); язик моделювали випуклої форми для забезпечення його контакту з твердим піднебінням.

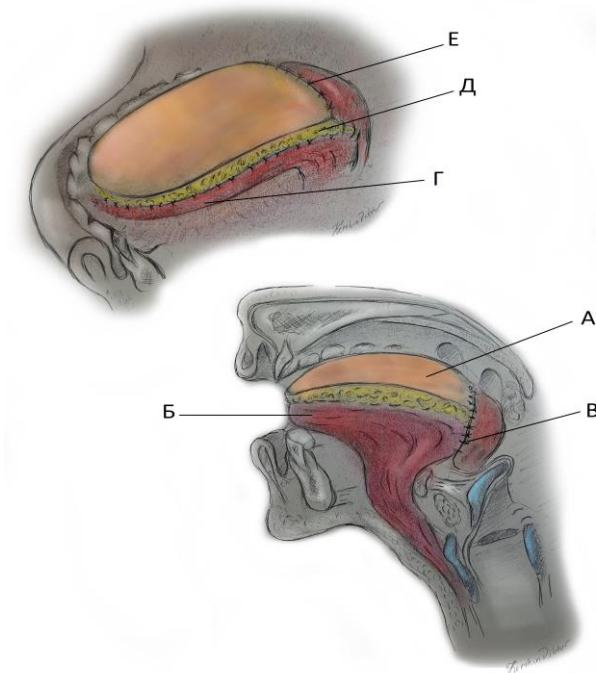


Рис. 8. Методика пластичного формування язика після субтотальної резекції регіонарним модифікованим ШМКВГМ (А – шкірна частина тканинного клаптя; Б – м'язова частина тканинного клаптя; В – шви між м'язовою частиною тканинного клаптя та глибокими м'язами кореня язика; Г – шви між слизовою дна ротової порожнини та підшкірною жировою клітковиною тканинного клаптя; Д – підшкірна жирова клітковина тканинного клаптя; Е – шви між шкірною частиною тканинного клаптя та коренем язика)

Середня тривалість операції у пацієнтів групи ШФПКП становила $(9,91 \pm 0,21)$ год, у хворих групи ШМКВГМ – $(6,03 \pm 0,19)$ год, ($p < 0,001$). Застосування регіонарного модифікованого ШМКВГМ порівняно з вільним ПКП для заміщення субтотальних дефектів язика дозволяє вірогідно скоротити час хірургічного втручання у середньому на 3,9 год (95 % ВІ 3,8–4,0 год). Середній термін стаціонарного лікування хворих групи ШФПКП склав $(15,8 \pm 1,3)$ діб, групи ШМКВГМ – $(14,5 \pm 1,5)$ діб ($p = 0,002$).

Отже, використання регіонарного модифікованого ШМКВГМ дозволяє скоротити термін стаціонарного лікування у середньому на 1,3 доби (95 % ВІ 0,6–1,9 доби). Частота розвитку ускладнень після пересадки клаптів у пацієнтів групи ШФПКП становила 6,5 %, у пацієнтів групи ШМКВГМ – 7,9 % ($p = 0,81$).

Частота ускладнень в реципієнтній ділянці у пацієнтів групи ШФПКП склала 16,2 %, у хворих групи ШМКВГМ – 7,8 % ($p = 0,49$). Частота розвитку ускладнень у донорській ділянці у пацієнтів групи ШФПКП становила 42,0 %, у пацієнтів групи ШМКВГМ – 7,9 % ($p = 0,002$).

Статистично значущих відмінностей функціонального статусу за усіма показниками шкали PSS-HN через 12 міс. після хірургічного лікування між групами хворих не виявлено ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

Порівняльний аналіз якості життя хворих через 12 міс. після хірургічного лікування також не виявив вірогідних відмінностей між групами за усіма показниками опитувальника UW-QOL v4 ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

П'ятирічна загальна виживаність хворих групи ШМКВГМ склала $(54,3 \pm 8,2)$ %, групи ШФПКП – $(54,8 \pm 8,9)$ %. При порівнянні кривих загальної виживаності статистично значущих відмінностей між групами не встановлено ($p = 0,9$ за логранговим критерієм).

Отже, застосування регіонарного модифікованого ШМКВГМ для усунення субтотальних дефектів язика достовірно скорочує тривалість хірургічного втручання, термін стаціонарного лікування та зменшує частоту ускладнень у донорській ділянці порівняно із застосуванням вільного ШФПКП, забезпечуючи зіставні показники функціональної реабілітації та якості життя.

Пластичне заміщення тотальних дефектів язика без збереження гортані. Пластичне заміщення тотальних дефектів язика без збереження гортані регіонарним модифікованим ШМКВГМ виконано у 17 хворих на занедбаний рак язика. Усі 17 (100,0 %) пацієнтів були чоловіки; середній вік хворих склав $(58,9 \pm 6,7)$ років. Стадію III діагностовано у 1 (5,9 %) хворого, стадію IV – у 16 (94,1 %). За критерієм T розподіл був наступний: T3 встановлено у 2 (11,8 %) хворих, T4 – у 15 (88,2 %). Розподіл за критерієм N: N0 діагностовано у 4 (23,5 %) хворих, N1 – у 4 (23,5 %), N2 – у 7 (41,2 %), N3 – у 2 (11,8 %) випадках.

Формування глотки регіонарним модифікованим ШМКВГМ у пацієнтів з тотальними дефектами язика без збереження гортані проводили за розробленою методикою (рис. 9): шкірну частину тканинного клаптя викроювали ширшою дистально зі звуженням проксимально для пластичного

формування глотки у вигляді лійки (А); м'язову частину клаптя апроксимально викроювали на 2,5 см ширшою за шкірну (Б); м'язову частину дистальних відділів модифікованого клаптя великого грудного м'яза підшивали до залишків м'язів дна ротової порожнини вузловими швами з матеріалу, що розсмоктується, 2.0; шкірну частину дистальних відділів клаптя зшивали із слизовою дна ротової порожнини вузловими швами з матеріалу, що розсмоктується, 3.0 (В); шкірну частину бічних та проксимальних відділів клаптя зшивали із слизовою ротоглотки та гортаноглотки вузловими швами з матеріалу, що розсмоктується, 3.0 (Г); м'язову частину бічних та проксимальних відділів клаптя фіксували до залишків глоткових м'язів або глибоких фасцій шиї допереду сонних артерій (Д) для укріплення глоткового шва другим шаром тканин.

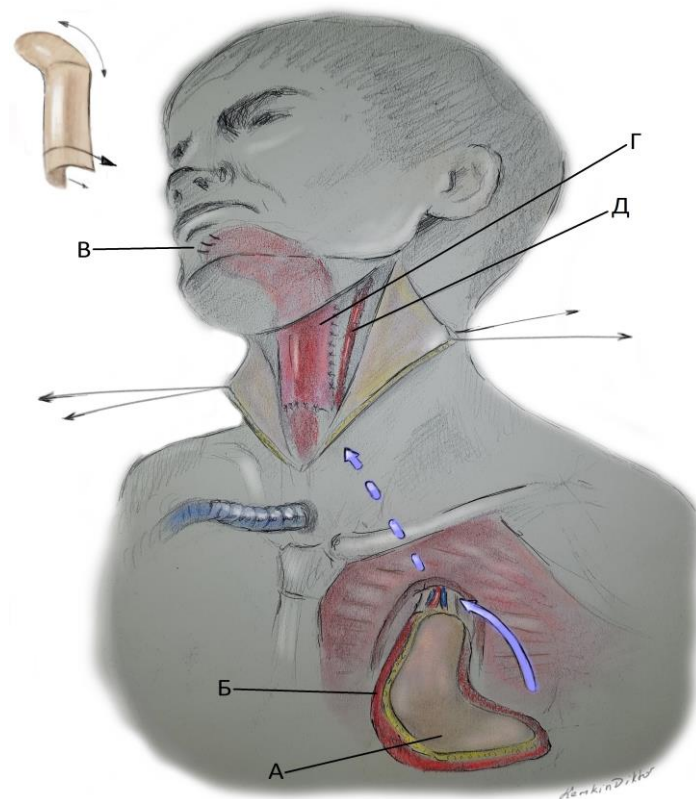


Рис. 9. Методика пластичного формування глотки після глосектомії без збереження гортані регіонарним модифікованим ШМКВГМ (А – шкірна частина тканинного клаптя; Б – м'язова частина тканинного клаптя; В – шви між шкірною частиною тканинного клаптя та слизовою дна ротової порожнини; Г – шви між шкірною частиною тканинного клаптя та слизовою ротоглотки і гортаноглотки; Д – загальна сонна артерія)

Застосування регіонарного модифікованого ШМКВГМ для пластичного заміщення тотальних дефектів язика без збереження гортані дозволило відновити харчування природним шляхом у 16 (94,1 %) хворих.

Лише 1 (5,9 %) хворий використовував для харчування назогастральний зонд, а в подальшому гастростому. Враховуючи тотальне видалення язика та гортані, реабілітація мовної функції у даної групи пацієнтів неможлива. Ускладнення після пересадки тканинних клаптів спостерігались у 2 (11,8 %) хворих, ускладнення у реципієнтній ділянці – у 4 (23,5 %), ускладнення у донорській ділянці – у 1 (5,9 %). Загальна 5-річна виживаність пацієнтів даної групи склала $(35,3 \pm 11,6)$ %, що свідчить про доцільність та необхідність проведення розширених хірургічних втручань у хворих на занедбаний рак язика.

Пластичне усунення поверхневих дефектів дна ротової порожнини.

Пластичне усунення поверхневих дефектів дна ротової порожнини із застосуванням локального ШЖНГК та регіонарного модифікованого ШМКП виконано у 29 хворих. У 14 пацієнтів проведено реконструкцію дна ротової порожнини із застосуванням локального ШЖНГК (група ШЖНГК), у 15 – із застосуванням регіонарного модифікованого ШМКП (група ШМКП).

Статистично значущих відмінностей між групами за віком, статтю, TNM, стадією захворювання, ад'ювантним лікуванням не встановлено ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

Середня тривалість операції у пацієнтів групи ШЖНГК становила $(4,10 \pm 0,18)$ год, у хворих групи ШМКП – $(4,31 \pm 0,16)$ год ($p = 0,002$). Середній термін стаціонарного лікування хворих групи ШЖНГК склав $(9,36 \pm 0,84)$ діб, групи ШМКП – $(9,73 \pm 0,88)$ діб ($p = 0,25$). Частота розвитку ускладнень після пересадки клаптів у пацієнтів групи ШЖНГК становила 7,1 %, у пацієнтів групи ШМКП – 13,3 % ($p = 0,95$). Частота ускладнень в реципієнтній ділянці у пацієнтів групи ШЖНГК склала 7,1 %, у пацієнтів групи ШМКП – 6,7 % ($p = 0,50$). Частота розвитку ускладнень у донорській ділянці в пацієнтів групи ШЖНГК становила 21,4 %, у пацієнтів групи ШМКП – 6,7 % ($p = 0,54$).

У дослідженні встановлено вірогідно ($p = 0,006$ за W-критерієм Вілкоксона) вищий функціональний результат за показником повноцінності дієти шкали PSS-HN через 12 міс. після хірургічного лікування у хворих групи ШМКП порівняно з групою ШЖНГК ($75,7 \pm 13,4$) та ($60,8 \pm 9,0$) балів відповідно) та вірогідно ($p = 0,04$ за W-критерієм Вілкоксона) вищий функціональний результат за показником харчування на людях у хворих групи ШМКП порівняно з групою ШЖНГК ($80,4 \pm 14,5$) та ($68,8 \pm 11,3$) балів відповідно). Статистично значущих відмінностей за показником зрозумілості мови шкали PSS-HN між групами хворих не виявлено ($p > 0,05$).

При проведенні порівняльного аналізу якості життя за опитувальником UW-QOL v4 через 12 міс. після хірургічного лікування було виявлено вірогідно ($p = 0,02$ за W-критерієм Вілкоксона) вище значення показника зовнішнього вигляду у хворих групи ШМКП порівняно з групою ШЖНГК ($82,1 \pm 11,7$) та ($70,8 \pm 9,7$) балів відповідно) та вірогідно ($p = 0,03$ за W-критерієм Вілкоксона) вище значення показника жування у хворих групи ШМКП порівняно з групою ШЖНГК ($78,6 \pm 25,7$) та ($54,2 \pm 25,7$) балів відповідно).

Статистично значущих відмінностей за показниками болю, активності, відпочинку, мовлення, плеча, смаку, слини, настрою, занепокоєння та загальних питань опитувальника UW-QOL v4 між групами хворих не встановлено ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

П'ятирічна загальна виживаність хворих групи ШЖНГК склала $(74,9 \pm 13,0) \%$, групи ШМКП – $(58,4 \pm 14,6) \%$. При порівнянні кривих загальної виживаності статистично значущих відмінностей між групами не встановлено ($p = 0,3$ за логранговим критерієм).

Отже, застосування регіонарного модифікованого ШМКП для пластичного усунення поверхневих дефектів дна ротової порожнини достовірно покращує функціональний результат за показниками повноцінності дієти і харчування на людях та якість життя хворих за показниками зовнішнього вигляду і жування, однак збільшує тривалість хірургічного втручання порівняно із застосуванням локального ШЖНГК.

Пластичне усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини. Пластичне усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини із застосуванням регіонарного шкірно-м'язового клаптя кивального м'яза та регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза виконано у 65 хворих: у 31 проведено реконструкцію дна ротової порожнини із застосуванням регіонарного шкірно-м'язового клаптя кивального м'яза (група ШМККМ), у 34 – регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза (група ШМКВГМ).

Статистично значущих відмінностей між групами за віком, статтю, локалізацією, TNM, стадією захворювання, ад'ювантним лікуванням не встановлено ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

Середня тривалість операції у пацієнтів групи ШМККМ становила $(5,47 \pm 0,23)$ год, у хворих групи ШМКВГМ – $(5,77 \pm 0,23)$ год ($p < 0,001$). Середній термін стаціонарного лікування хворих групи ШМККМ склав $(16,0 \pm 1,1)$ діб, групи ШМКВГМ – $(15,4 \pm 1,2)$ діб ($p = 0,01$). Частота розвитку ускладнень після пересадки клаптів у пацієнтів групи ШМККМ становила $9,7 \%$, у пацієнтів групи ШМКВГМ – $8,8 \%$ ($p = 0,76$). Частота ускладнень в реципієнтній ділянці у пацієнтів групи ШМККМ склала $12,9 \%$, у пацієнтів групи ШМКВГМ – $11,7 \%$ ($p = 0,81$). Частота розвитку ускладнень у донорській ділянці в пацієнтів групи ШМККМ становила $6,5 \%$, у пацієнтів групи ШМКВГМ – $8,8 \%$ ($p = 0,92$).

Встановлено вірогідно ($p < 0,001$ за W-критерієм Вілкоксона) вищий функціональний результат за показником повноцінності дієти шкали PSS-HN через 12 міс. після хірургічного лікування у хворих групи ШМКВГМ порівняно з групою ШМККМ $(56,9 \pm 9,3)$ та $(44,0 \pm 8,2)$ балів відповідно) та вірогідно ($p = 0,005$ за W-критерієм Вілкоксона) вищий функціональний результат за показником харчування на людях у хворих групи ШМКВГМ порівняно з групою ШМККМ $(72,4 \pm 12,2)$ та $(62,0 \pm 12,7)$ балів відповідно).

Статистично значущих відмінностей за показником зрозумілості мови шкали PSS-HN між групами хворих не виявлено ($p > 0,05$).

При проведенні порівняльного аналізу якості життя за опитувальником UW-QOL v4 через 12 міс. після хірургічного лікування було встановлено: вірогідно ($p=0,01$ за W -критерієм Вілкоксона) вище значення показника зовнішнього вигляду у хворих групи ШМКВГМ порівняно з групою ШМККМ ($68,1 \pm 11,4$) та ($57,0 \pm 17,0$) балів відповідно); вірогідно ($p=0,01$ за W -критерієм Вілкоксона) вище значення показника жування у хворих групи ШМКВГМ порівняно з групою ШМККМ ($56,9 \pm 17,5$) та ($44,0 \pm 16,6$) балів відповідно); вірогідно ($p<0,001$ за W -критерієм Вілкоксона) вище значення показника настрою у хворих групи ШМКВГМ порівняно з групою ШМККМ ($76,7 \pm 6,4$) та ($65,4 \pm 12,4$) балів відповідно); вірогідно ($p=0,01$ за W -критерієм Вілкоксона) вище значення показника загальної якості життя у хворих групи ШМКВГМ порівняно з групою ШМККМ ($60,0 \pm 12,0$) та ($52,0 \pm 10,0$) балів відповідно).

Статистично значущих відмінностей за показниками болю, активності, відпочинку, мовлення, плеча, смаку, слини, занепокоєння та загальних питань (стану здоров'я) опитувальника UW-QOL v4 між групами хворих не встановлено ($p>0,05$ для усіх порівнянь).

П'ятирічна загальна виживаність хворих групи ШМККМ склала ($48,4 \pm 9,0$) %, групи ШМКВГМ – ($50,0 \pm 8,8$) %. При порівнянні кривих загальної виживаності статистично значущих відмінностей між групами не встановлено ($p=0,9$ за логранговим критерієм).

Таким чином, застосування регіонарного модифікованого ШМКВГМ для пластичного усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини достовірно покращує функціональний результат за показниками повноцінності дієти та харчування на людях, якість життя хворих за показниками зовнішнього вигляду, жування, настрою та загальної якості життя; скорочує термін стаціонарного лікування, однак збільшує тривалість хірургічного втручання порівняно із застосуванням регіонарного ШМККМ.

Пластичне заміщення дефектів слизової щоки. Пластичне заміщення дефектів слизової щоки із застосуванням фасціальних та комбінованих шкірних клаптів виконано у 56 хворих: у 26 пацієнтів проведено реконструкцію щоки із застосуванням фасціальних клаптів – КЖТЩ та ФАСТК (група ФК), у 30 – із застосуванням комбінованих шкірних клаптів – модифікованого ШМКП та ШФКНА (група ШК). У групі ФК середні дефекти слизової щоки після видалення первинної пухлини заміщали КЖТЩ, великі – ФАСТК. У групі ШК середні дефекти слизової щоки після видалення первинної пухлини заміщали ШМКП, великі – ШФКНА. Статистично значущих відмінностей між групами за віком, статтю, локалізацією, типом дефекту, TNM, стадією захворювання, ад'ювантним лікуванням не встановлено ($p>0,05$ для усіх порівнянь).

Середня тривалість операції у пацієнтів групи ФК становила ($4,2 \pm 0,8$) год, у хворих групи ШК – ($4,3 \pm 0,7$) год ($p=0,88$). Середній термін стаціонарного лікування хворих групи ФК склав ($10,3 \pm 2,1$) діб, групи ШК – ($10,7 \pm 2,1$) діб ($p=0,48$). Частота розвитку ускладнень після пересадки клаптів у пацієнтів групи ФК становила 7,7 %, у пацієнтів групи ШК – 10,0 % ($p>0,99$).

Частота розвитку ускладнень у реципієнтній ділянці у пацієнтів групи ФК склала 11,5 %, у пацієнтів групи ШК – 13,3 % ($p > 0,99$). Частота розвитку ускладнень у донорській ділянці в пацієнтів групи ФК становила 34,6 %, у пацієнтів групи ШК – 10,0 % ($p = 0,047$).

У дослідженні встановлено вірогідно ($p = 0,007$ за W-критерієм Вілкоксона) вищий функціональний результат за показником повноцінності дієти шкали PSS-HN через 12 міс. після хірургічного лікування у хворих групи ШК порівняно з хворими групи ФК ($71,9 \pm 14,4$) балів та ($61,7 \pm 15,0$) балів відповідно).

Статистично значущих відмінностей за показниками харчування на людях та зрозумілості мови шкали PSS-HN між групами хворих не виявлено ($p > 0,05$ для обох порівнянь).

При проведенні порівняльного аналізу якості життя за опитувальником UW-QOL v4 через 12 міс. після хірургічного лікування було виявлено вірогідно ($p = 0,03$ за W-критерієм Вілкоксона) вище значення показника жування у хворих групи ШК порівняно з групою ФК – ($72,2 \pm 25,3$) балів та ($52,2 \pm 31,9$) балів відповідно) та вірогідно ($p = 0,002$ за W-критерієм Вілкоксона) вище значення показника занепокоєння у хворих групи ШК порівняно з групою ФК – ($75,9 \pm 19,1$) балів та ($55,2 \pm 24,1$) балів відповідно).

Статистично значущих відмінностей за показниками болю, зовнішнього вигляду, активності, відпочинку, мовлення, плеча, смаку, слини, настрою та загальних питань опитувальника UW-QOL v4 між групами хворих не встановлено ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

П'ятирічна загальна виживаність хворих групи ФК склала ($46,7 \pm 9,1$) %, групи ШК – ($53,8 \pm 9,8$) %. При порівнянні кривих загальної виживаності статистично значущих відмінностей між групами не встановлено ($p = 0,6$ за логранговим критерієм).

Отже, застосування ШК для пластичного заміщення дефектів слизової щоби достовірно покращує функціональний результат за показником повноцінності дієти, якість життя хворих за показниками жування і занепокоєння; знижує частоту ускладнень у донорській ділянці порівняно із застосуванням ФК.

Алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРРП. Підсумовуючи результати реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРРП, на підставі обґрунтованих вірогідних переваг порівнюваних реконструктивних методик, нами визначені оптимальні тканинні клапти та тканинні клапти резерву для пластичного заміщення післяопераційних дефектів язика, дна ротової порожнини та слизової щоби залежно від типу операційного дефекту (рис. 10).

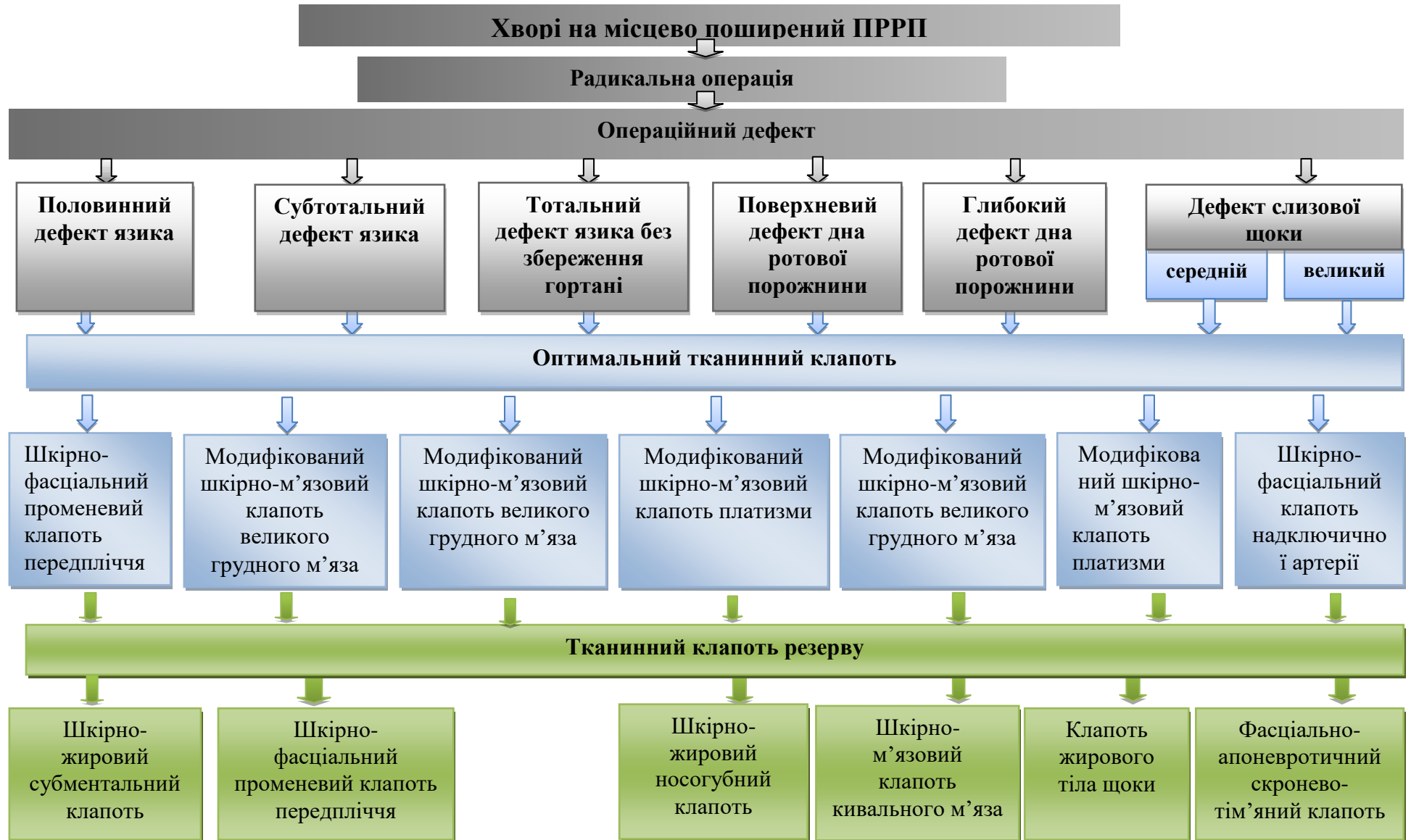


Рис. 10. Алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРРП

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології, проблеми – покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування та якості життя хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини шляхом оптимізації підходів комбінованого лікування та розробки нових методик реконструктивно-відновних хірургічних втручань.

1. Науковим дослідженням доведено переваги застосування хірургічного підходу з ад'ювантною променевою або хіміопроменевою терапією порівняно з хіміопроменевою терапією у лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини, що дозволяє вірогідно підвищити 5-річну загальну виживаність з $(19,1 \pm 2,8) \%$ до $(55,1 \pm 2,9) \%$; $p < 0,001$ та 5-річну безрецидивну виживаність з $(16,2 \pm 2,6) \%$ до $(57,1 \pm 2,9) \%$; $p < 0,001$ відповідно.

2. Встановлено, що паліативна хірургія порівняно з паліативною хіміотерапією після проведеної хіміопроменевої терапії у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини підвищує 5-річну загальну та безрецидивну виживаність з $(16,2 \pm 3,1) \%$ до $(26,4 \pm 5,8) \%$ та з $(13,3 \pm 2,9) \%$ до $(18,3 \pm 5,2) \%$ відповідно. Проведений однофакторний аналіз виявив зв'язок паліативної хірургії із загальною виживаністю (BR = 0,61 (95 % BI 0,43–0,87), $p = 0,006$). За результатами багатфакторного аналізу на загальну виживаність хворих впливають поширеність первинної пухлини T3 ($p < 0,01$), T4 ($p < 0,001$) та метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів N1 ($p < 0,05$), N2 ($p < 0,001$), N3 ($p < 0,001$), а на безрецидивну виживаність, – метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів N2 ($p < 0,001$), N3 ($p < 0,01$).

3. Проведеним багатфакторним аналізом встановлено, що у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини після проведення хірургічного лікування з ад'ювантною променевою або хіміопроменевою терапією прогностично значимими клінічними факторами є IV стадія захворювання ($p < 0,001$) та наявність хірургічних ускладнень ($p < 0,001$). Незалежними патогістологічними факторами є позитивний край резекції ($p < 0,001$), екстракапсулярне поширення пухлинних клітин у лімфовузлах ($p < 0,001$), метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів ($p < 0,001$) та низький ступінь диференціювання пухлини ($p < 0,01$).

4. Характерною ознакою досліджених зразків пухлинної тканини хворих на місцево поширений ПРРП були високі рівні експресії мікроРНК 21 ($> 0,26$ у.о.) та мікроРНК 375 ($> 0,36$ у.о.), які визначались у 72,0 % ($p < 0,05$) та 63,0 % ($p < 0,05$) випадків відповідно. Рівні експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375 були вірогідно нижчими у хворих з тривалістю безрецидивного періоду < 12 міс. після проведення комбінованого лікування порівняно з хворими, у яких безрецидивний період був ≥ 12 міс.: $(0,30 \pm 0,05)$ у.о. і $(0,47 \pm 0,08)$ у.о.; $p < 0,05$ та $(0,22 \pm 0,11)$ у.о. і $(0,53 \pm 0,13)$ у.о.; $p < 0,05$ відповідно. Встановлено зв'язок експресії мікроРНК 21 із поширеністю

первинної пухлини ($r=-0,58$; $p < 0,05$) та метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів ($r=-0,55$; $p < 0,05$); експресії мікроРНК 375 – із ступенем диференціювання пухлин ($r=0,58$; $p < 0,05$) та метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів ($r=-0,54$; $p < 0,05$).

5. Встановлено, що застосування вільного шкірно-фасціального променевого клаптя передпліччя порівняно із регіонарним шкірно-жировим субментальним клаптем для заміщення половинних дефектів язика у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини достовірно підвищує функціональний результат за показником повноцінності дієти з $(80,4 \pm 8,1)$ до $(85,6 \pm 9,3)$ балів; якість життя хворих за показниками ковання з $(69,6 \pm 23,6)$ до $(83,3 \pm 12,0)$ балів та жування з $(62,2 \pm 30,2)$ до $(78,7 \pm 24,7)$ балів ($p < 0,05$ за W -критерієм Вілкоксона для усіх порівнянь), однак збільшує ризик розвитку ускладнень у донорській ділянці з 6,3 % до 40,0 %; $p < 0,01$, при відсутності статистично значущих відмінностей між групами за показником 5-річної загальної виживаності $(70,0 \pm 8,4)$ % та $(70,1 \pm 8,2)$ % відповідно), терміном стаціонарного лікування, частотою ускладнень після пересадки тканинних клаптів, ускладнень у реципієнтній ділянці ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

6. Після радикальної субтотальної резекції язика розроблено нову методику пластичного формування язика регіонарним модифікованим шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза та встановлено переваги заміщення субтотальних дефектів язика регіонарним модифікованим шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза порівняно з вільним шкірно-фасціальним променевим клаптем передпліччя у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини: вірогідно зменшується ризик розвитку ускладнень у донорській ділянці з 42,0 % до 7,9 %; $p < 0,01$; скорочується термін стаціонарного лікування у середньому на 1,3 доби (95 % ВІ 0,6–1,9 доби); скорочується тривалість операції у середньому на 3,9 год (95 % ВІ 3,8–4,0 год), при відсутності статистично значущих відмінностей між групами за показником 5-річної загальної виживаності $(54,3 \pm 8,2)$ % та $(54,8 \pm 8,9)$ % відповідно), показниками функціонального статусу, якості життя пацієнтів, частотою ускладнень після пересадки тканинних клаптів, ускладнень у реципієнтній ділянці ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

7. Доведена доцільність та необхідність проведення розширених хірургічних втручань у хворих на занедбаний рак язика – глосектомії з ларингектомією та пластичного формування глотки за розробленою новою методикою модифікованим шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза, оскільки це надає можливість відновити харчування природним шляхом у 94,1 % хворих та досягти 5-річної загальної виживаності у $(35,3 \pm 11,6)$ % хворих.

8. Встановлено переваги застосування модифікованого шкірно-м'язового клаптя платизми порівняно з локальним шкірно-жировим носогубним клаптем для усунення поверхневих дефектів дна ротової порожнини у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової

порожнини: достовірно покращується функціональний результат за показниками повноцінності дієти з $(60,8 \pm 9,0)$ до $(75,7 \pm 13,4)$ балів та харчування на людях з $(68,8 \pm 11,3)$ до $(80,4 \pm 14,5)$ балів; якість життя хворих за показниками зовнішнього вигляду з $(70,8 \pm 9,7)$ до $(82,1 \pm 11,7)$ балів та жування з $(54,2 \pm 25,7)$ до $(78,6 \pm 25,7)$ балів ($p < 0,05$ за W -критерієм Вілкоксона для усіх порівнянь), при відсутності статистично значущих відмінностей між групами за показником 5-річної загальної виживаності $(58,4 \pm 14,6) \%$ та $(74,9 \pm 13,0) \%$ відповідно), терміном стаціонарного лікування, частотою ускладнень після пересадки тканинних клаптів, ускладнень у реципієнтній і донорській ділянках ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

9. Досліджено, що застосування регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза порівняно з регіонарним шкірно-м'язовим клаптем кивального м'яза для пластичного усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини у хворих на місцево поширений ПРРП достовірно підвищує функціональний результат за показниками повноцінності дієти з $(44,0 \pm 8,2)$ до $(56,9 \pm 9,3)$ балів та харчування на людях з $(62,0 \pm 12,7)$ до $(72,4 \pm 12,2)$ балів; якість життя хворих за показниками зовнішнього вигляду з $(57,0 \pm 17,0)$ до $(68,1 \pm 11,4)$ балів, жування з $(44,0 \pm 16,6)$ до $(56,9 \pm 17,5)$ балів, настрою з $(65,4 \pm 12,4)$ до $(76,7 \pm 6,4)$ балів та загальної якості життя з $(52,0 \pm 10,0)$ до $(60,0 \pm 12,0)$ балів ($p < 0,05$ за W -критерієм Вілкоксона для усіх порівнянь); скорочує термін стаціонарного лікування ($p < 0,05$), при відсутності статистично значущих відмінностей між групами за показником 5-річної загальної виживаності $(50,0 \pm 8,8) \%$ та $(48,4 \pm 9,0) \%$ відповідно), частотою ускладнень після пересадки тканинних клаптів, ускладнень у реципієнтній і донорській ділянках ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

10. Доведено переваги реконструкції щоки комбінованими шкірними клаптями (модифікованим шкірно-м'язовим клаптем платизми та шкірно-фасціальним клаптем надключичної артерії) порівняно з фасціальними клаптями (клаптем жирового тіла щоки та фасціально-апоневротичним скронево-тім'яним клаптем) у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини: достовірно покращується функціональний результат за показником повноцінності дієти з $(61,7 \pm 15,0)$ до $(71,9 \pm 14,4)$ балів; якість життя хворих за показниками жування з $(52,2 \pm 31,9)$ до $(72,2 \pm 25,3)$ балів та занепокоєння з $(55,2 \pm 24,1)$ до $(75,9 \pm 19,1)$ балів ($p < 0,05$ за W -критерієм Вілкоксона для усіх порівнянь); знижується частота ускладнень у донорській ділянці з $34,6 \%$ до $10,0 \%$ ($p < 0,05$), при відсутності статистично значущих відмінностей між групами за показником 5-річної загальної виживаності $(53,8 \pm 9,8) \%$ та $(46,7 \pm 9,1) \%$ відповідно), тривалістю операцій, терміном стаціонарного лікування, частотою ускладнень після пересадки тканинних клаптів, ускладнень у реципієнтній ділянці ($p > 0,05$ для усіх порівнянь).

11. Розроблено алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини залежно від типу операційного дефекту, визначено оптимальні тканинні клапті та тканинні клапті резерву, що дозволяє покращити функціональний результат операції і якість життя хворих та надає підстави рекомендувати даний алгоритм для впровадження в практику онкологічних диспансерів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини слід надавати перевагу хірургічному втручанню з одномоментною реконструкцією та ад'ювантній променевої або хіміопроменевої терапії, що дозволяє досягти істотно вищих показників виживаності, ніж при застосуванні хіміопроменевої терапії.

2. При визначенні прогнозу захворювання у хворих на місцево поширений ПРРП слід враховувати наступні прогностичні фактори: клінічні – IV стадію захворювання, наявність хірургічних ускладнень; патогістологічні – позитивний край резекції, екстракапсулярне поширення пухлинних клітин у лімфовузлах, метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів, низький ступінь диференціювання пухлини; молекулярно-біологічні маркери – зниження експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375.

3. Вибір реконструктивної методики у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини необхідно здійснювати з урахуванням типу операційного дефекту та очікуваного кращого функціонального результату і якості життя пацієнтів.

4. При формуванні модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза слід зберігати ключичну та грудинно-реброву частини великого грудного м'яза, а судинну «ніжку» виділяти селективно під збереженою частиною м'яза до місця її відходження від пахвових судин, що дозволить збільшити дугу ротачії та мобільність тканинного клаптя, уникнути прив'язки реконструйованого язика до м'язової ніжки клаптя та деформації донорської ділянки.

5. Формування язика після радикальної субтотальної резекції потрібно проводити з гіперкорекцією, з урахуванням усадки тканинного клаптя, та випуклої форми для забезпечення контакту язик-піднебіння, що дозволить покращити реабілітацію функцій мовлення та ковтання.

6. З метою покращення функції ковтання та зменшення частоти утворення слинних нориць при реконструкції глотки у пацієнтів з тотальними дефектами язика без збереження гортані, шкірну частину шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза слід викроювати ширшою дистально, зі звуженням проксимально для пластичного формування глотки у вигляді лійки; м'язову частину клаптя апроксимально рекомендовано викроювати ширшою за шкірну – для укріплення глоткового шва другим шаром тканин.

7. З метою покращення кровопостачання та зменшення частоти некрозів шкірно-м'язового клаптя платизми, з його частини, яка при транспозиції буде знаходитись у підшкірному тунелі, слід видаляти лише епідерміс для збереження внутрішньодермального судинного сплетення. Модифікація клаптя

забезпечує його кровопостачання за рахунок двох джерел одночасно: артеріальних перфорантів судинного сплетення глибокого жирового шару та внутрішньодермального судинного сплетення.

8. Для реконструкції язика після половинної резекції рекомендовано застосування шкірно-фасціального променевого клаптя передпліччя; після субтотальної резекції та глосектомії без збереження гортані – модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза.

9. Для пластичного заміщення поверхневих дефектів дна ротової порожнини рекомендовано застосування модифікованого шкірно-м'язового клаптя платизми; для усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини – модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза.

10. Пластичне заміщення середніх дефектів слизової щоки доцільно проводити модифікованим шкірно-м'язовим клаптем платизми, а усунення великих дефектів слизової щоки – шкірно-фасціальним клаптем надключичної артерії.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Performance status and quality of life after reconstructions of buccal mucosal and retromolar trigone defects by skin and fascial flaps in oncological patients / O.V. Kravets, I.P. Fedzhaga, V.I. Pivtorak, O.P. Fedzhaga, I.V. Bulko // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – V. 73, issue 7. – P. 1510–1515. (*Особистий внесок: планування дослідження, добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.*)

2. Вплив хірургічного лікування на виживаність пацієнтів з місцево-поширеним плоскоклітинним раком порожнини рота / О.В. Кравець, І.П. Феджага, В.І. Півторак, О.П. Феджага // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – Вип. 2 (156). – С. 107–112. (*Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.*)

3. Kravets O.V. The prognostic role of histopathological grade factor in patients with resectable advanced oral squamous cell carcinoma / O.V. Kravets, V.V. Cherniienko, O.V. Burtyn // East Eur. Scientific J. – 2020. – № 4 (56). – P. 27–32. (*Особистий внесок: планування дослідження, добір матеріалу, оцінка та узагальнення результатів лікування пацієнтів, підготовка статті.*)

4. Реконструктивно-відновні операції у хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак слизової оболонки дна ротової порожнини та щоки / О.В. Кравець, О.О. Колеснік, В.В. Чернієнко, О.В. Хлинін // Клін. онкологія. – 2020. – Т. 10, № 1–2 (37–38). – С. 60–64. (*Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.*)

5. Шкірно-фасціальний клапоть басейну надключичної артерії в реконструктивній хірургії голови та шиї / І.П. Феджага, О.В. Кравець, В.А. Шамрай, В.І. Півторак, О.П. Феджага, І.М. Плахотнюк, А.О. Ковальчук // Запорозький мед. журн. – 2019. – Т. 21, № 1 (112). – С. 129–136. *(Особистий внесок: аналіз літератури та результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

6. Clinical and pathological prognostic factors in patients with stage III–IV A–B oral squamous cell carcinoma / O.V. Kravets, V.S. Protsyk, O.V. Burtyn, O.V. Hlynin, V.N. Hurianov // Exp. Oncol. – 2019. – V. 41, № 2. – P. 144–147. *(Особистий внесок: планування дослідження, добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

7. Первинна хірургія проти хіміопроменевої терапії у хворих на плоскоклітинний рак ротової порожнини III–IV стадій / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Буртин, О.В. Хлинін, В.Г. Гур'янов // Світ медицини та біології. – 2019. – № 3 (69). – С. 77–82. *(Особистий внесок: планування дослідження, добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

8. Kravets O.V. Comparison of the effectiveness of the use of submental island flap and radial forearm free flap for tongue reconstruction after hemiglossectomy / O.V. Kravets, V.V. Cherniienko, O.V. Burtyn // East Eur. Scientific J. – 2019. – № 9 (49). – P. 48–54. *(Особистий внесок: планування дослідження, добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)*

9. Кравець О.В. Вживаність хворих на резектабельний місцево-поширений рак ротової порожнини різних локалізацій / О.В. Кравець, В.В. Чернієнко // Оториноларингологія. – 2019. – № 6 (2). – С. 45–52. *(Особистий внесок: планування дослідження, добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

10. Ефективність застосування регіонарного модифікованого клаптя великого грудного м'яза та вільного променевого клаптя передпліччя для заміщення субтотальних дефектів язика в онкологічних хворих / О.В. Кравець, А.В. Копчак, О.В. Хлинін, О.В. Буртин, В.Г. Гур'янов // Клін. хірургія. – 2019. – Т. 86, № 2. – С. 38–42. *(Особистий внесок: планування дослідження, добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)*

11. Кравець О.В. Роль шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза у реконструктивно-відновній хірургії хворих на рак порожнини рота / О.В. Кравець // Сучасні медичні технології. – 2018. – № 3. – С. 40–47.

12. Порівняльний аналіз результатів заміщення половинних дефектів язика у онкологічних хворих при застосуванні різних реконструктивних підходів / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.О. Колеснік, О.В. Хлинін, В.Г. Гур'янов // Онкологія. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 281–286. *(Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)*

13. Кравець О.В. Шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза у пластичному закритті фарингостом / О.В. Кравець, І.П. Феджага // Вісник Вінницького націон. мед. ун-ту. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 62–66. *(Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)*

14. Кравець О.В. Застосування підборідного клаптя в реконструкції дефектів порожнини рота та шкіри обличчя / О.В. Кравець, І.П. Феджага, О.І. Місюрко // Вісник Вінницького націон. мед. ун-ту. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 655–659. *(Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)*

15. Кравець О.В. Клапоть надключичної артерії в реконструктивній хірургії порожнини рота / О.В. Кравець // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 2. – С. 29–36.

16. Кравець О.В. Пластичне заміщення половинних дефектів язика регіонарним субментальним клаптем у онкологічних хворих / О.В. Кравець // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – № 5. – С. 60–66. *(Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)*

17. Кравець О.В. Пластичне усунення дефектів дна порожнини рота шкірно-м'язовим клаптем підшкірного м'яза шиї / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Хлинін // Клін. онкологія. – 2017. – № 3 (27). – С. 32–34.

18. Кравець О.В. Вибір реконструктивної методики у хворих на рак слизової оболонки ретромолярного трикутника / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Хлинін // Клін. онкологія. – 2014. – № 3 (15). – С. 46–49. *(Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)*

19. Кравець О.В. Крайова резекція нижньої щелепи: показання та протипоказання / О.В. Кравець, В.С. Процик // Клін. онкологія. – 2013. – № 3 (11). – С. 78–83. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)*

20. Кравець О.В. Досвід використання носогубного клаптя в хірургії раку порожнини рота / О.В. Кравець, В.С. Процик, Є.В. Коробко // Клін. онкологія. – 2012. – № 8 (4). – С. 90–92. *(Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)*

21. Шийна лімфодисекція з виявленням сторожового лімфатичного вузла у хворих на рак порожнини рота та ротоглотки / В.С. Процик, О.В. Кравець, О.М. Трембач, Є.В. Коробко, Д.М. Руденко, Л.І. Петренко, Р.Є. Чичула // Клин. онкологія. – 2013. – № 4 (12). – С. 58–61. *(Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів.)*

22. Використання підгіюдного шкірно-м'язового клаптя в хірургії раку порожнини рота / О.В. Кравець, В.С. Процик, Є.В. Коробко, О.В. Хлинін // Клин. онкологія. – 2012. – № 7 (3). – С. 54–56. *(Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)*

23. Пат. UA 140848 U, МПК: А61В 17/00. Спосіб заміщення дефекту ретромоллярної ділянки / Кравець О.В., Хлинін О.В., Буртин О.В. ; Національний інститут раку. – № у 2019 09189 ; заявл. 08.08.2019 ; опубл. 10.03.2020. – Бюл. 5. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.)*

24. Пат. UA 130379 U, МПК: А61В 17/00. Спосіб пластичного заміщення наскрізного дефекту щоки / Кравець О.В., Хлинін О.В., Мосін О.А., Буртин О.В. ; Національний інститут раку. – № у 2018 05320 ; заявл. 15.05.2018 ; опубл. 10.12.2018. – Бюл. 23. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.)*

25. Пат. UA 131292 U, МПК: А61В 17/00, А61В 17/22. Спосіб заміщення післяопераційного дефекту при хірургічному лікуванні пухлин голови та ший / Кравець О.В., Хлинін О.В., Буртин О.В. ; Національний інститут раку. – № у 2018 07522 ; заявл. 05.07.2018 ; опубл. 10.01.2019. – Бюл. 1. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.)*

26. Пат. UA 132191 U, МПК: А61В 17/00. Спосіб заміщення післяопераційного дефекту дна ротової порожнини / Кравець О.В., Хлинін О.В., Буртин О.В. ; Національний інститут раку. – № у 2018 09890 ; заявл. 04.10.2018 ; опубл. 11.02.2019. – Бюл. 3. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.)*

27. Пат. UA 137387 U, МПК: А61В 17/00. Спосіб заміщення дефекту слизової щоки / Кравець О.В., Хлинін О.В., Буртин О.В. ; Національний інститут раку. – № у 2019 00681 ; заявл. 23.01.2019 ; опубл. 25.10.2019. – Бюл. 20. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.)*

28. Пат. UA 132383 U, МПК: А61В 17/00. Спосіб заміщення половинного дефекту язика / Кравець О.В., Процик В.С., Хлинін О.В., Буртин О.В. ; Національний інститут раку. – № у 2018 09326 ; заявл. 13.09.2018 ; опубл. 25.02.2019. – Бюл. 4. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.)*

29. Основний грудний шкірно-м'язовий клапоть в реконструкції великих дефектів у хворих на злоякісні пухлини голови та шиї : метод. рекомендації / В.С. Процик, О.О. Галай, О.В. Кравець, О.М. Трембач, Є.В. Коробко. – Київ, 2012. – 21 с.

30. Використання основного шкірно-м'язового клаптя в реконструкції великих дефектів у хворих на злоякісні пухлини голови та шиї : метод. рекомендації / В.С. Процик, О.О. Галай, О.В. Кравець, О.М. Трембач, Є.В. Коробко. – Київ, 2013. – 20 с.

31. Процик В.С. Використання підгіюдного шкірно-м'язового лоскута у хірургічному лікуванні хворих на рак порожнини рота : інформ. лист / В.С. Процик, О.В. Кравець, Є.В. Коробко. – Київ, 2013. – 4 с.

32. Процик В.С. Застосування носогубного клаптя при хірургічному лікуванні хворих на рак слизової оболонки альвеолярного відростку нижньої щелепи та дна порожнини рота : інформ. лист / В.С. Процик, О.В. Кравець. – Київ, 2015. – 4 с.

33. Кравець О.В. Застосування клаптя надключичної артерії в реконструктивній хірургії порожнини рота та ротоглотки : інформ. лист / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Хлинін. – Київ, 2019. – 6 с.

34. Kravets O.V. The prognostic role of multiple lymph node involvement in patients with resectable advanced oral squamous cell carcinoma / O.V. Kravets, V.V. Cherniienko // Topical issues of the development of modern science : abstr. IX International Scientific and Practical Conference, 6–8 May 2020, Sofia. – Sofia, 2020. – P. 90–97.

35. Kravets O. Comparative analysis of the efficacy of primary surgery versus definitive chemoradiation therapy in advanced oral cavity cancer / O. Kravets, O. Burtyn // X International Scientific and Practical Conference : abstr. 27–29 May 2020, Liverpool. – Liverpool, 2020. – P. 108.

36. Kravets O. Definitive chemoradiation therapy versus surgery followed by adjuvant radiation therapy in locally advanced oral tongue cancer / O. Kravets, O. Burtyn // Eurasian Scientific Congress : abstr. V International Scientific and Practical Conference, 17–19 May 2020, Barcelona. – Barcelona, 2020. – P. 67–68.

37. Шкірно-фасціальний клапоть надключичної артерії при заміщенні дефектів порожнини рота / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Хлинін, О.А. Мосін // VI з'їзд Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів : матеріали з'їзду, 17 травня 2019 р., м. Київ. – Київ, 2019. – С. 179.

38. Вільний променеий аутотрансплантат передпліччя проти регіонарних клаптів при усуненні дефектів язика у онкологічних хворих / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Буртин, О.В. Хлинін, І.І. Смоланка // Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України : матеріали VIII Міжнар. мед. конгресу, 17–19 квітня 2019. – Київ, 2019. – С. 118.

39. Комплексне лікування хворих на місцево поширений рак язика з первинним хірургічним втручанням та заміщенням дефектів шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Хлинін, О.А. Мосін, Л.І. Петренко // Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології : тези доп. конф. Українського наук. мед. товариства лікарів-оториноларингологів з міжнар. участю, 14–15 травня 2018 р., м. Одеса. – Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 3-с. – С. 57.

40. Кравець О.В. Комбіноване лікування хворих на рак слизової дна порожнини рота з первинним хірургічним втручанням та заміщенням дефектів шкірно-м'язовим клаптем платизми / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Хлинін // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : матеріали VII Міжнар. мед. конгресу, 25–27 квітня 2018 р. – Київ, 2018. – С. 67.

41. Вибір реконструктивної методики при заміщенні половинних дефектів язика / О.В. Кравець, В.С. Процик, Є.В. Коробко, О.В. Хлинін, А.В. Ситник // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : матеріали VI Міжнар. мед. конгресу, 25–27 квітня 2017 р. – Київ, 2017. – С. 116.

42. Кравець О.В. Заміщення дефектів дна порожнини рота шкірно-м'язовим клаптем платизми / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Хлинін // Таврійська онкологічна школа. Онкологічна допомога: можливості і переваги мультидисциплінарного підходу : матеріали наук.-практ. конф., 21–22 вересня 2017 р., м. Херсон. – Херсон, 2017. – С. 61.

43. Кравець О.В. Пластичне заміщення половинних дефектів язика з використанням регіонарних та вільних клаптів / О.В. Кравець, О.В. Хлинін, А.В. Ситник // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : матеріали з'їзду, 26–28 травня 2016 р., м. Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 26.

44. Вибір методики пластики у хворих на рак слизової оболонки ретромолярного трикутника / О.В. Кравець, В.С. Процик, О.В. Хлинін, А.В. Ситник // Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих : матеріали Всеукраїн. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 21–22 травня 2015 р., м. Вінниця. – Вінниця, 2015. – С. 96–97.

45. Реконструктивно-відновні операції в хірургії злоякісних пухлин голови та шиї / В.С. Процик, О.В. Кравець, О.М. Трембач, О.А. Мосін, Є.В. Коробко, Л.І. Петренко, Д.М. Руденко // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : матеріали II Міжнар. мед. конгресу, 16–19 квітня 2013 р. – Київ, 2013. – С. 36.

АНОТАЦІЯ

Кравець О.В. Оптимізація лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – Національний інститут раку, Київ, 2021.

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології, проблеми – покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування та якості життя хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини шляхом оптимізації підходів комбінованого лікування та реконструктивно-відновних хірургічних втручань.

Встановлено, що застосування хірургічного підходу з ад'ювантною променевою або хіміопроменевою терапією у лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини вірогідно підвищує 5-річну загальну та 5-річну безрецидивну виживаність порівняно з хіміопроменевою терапією.

Виявлено вірогідно нижчі рівні експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375 у хворих з тривалістю безрецидивного періоду < 12 міс. порівняно з хворими, у яких безрецидивний період склав ≥ 12 міс.

Розроблені методики реконструктивно-відновного лікування із застосуванням локальних, регіонарних та вільних тканинних клаптів, надана їх порівняльна характеристика, з дослідженням функціонального результату і якості життя хворих, та визначені оптимальні тканинні клапті для різних типів післяопераційних дефектів язика, дна ротової порожнини та щоки.

Ключові слова: місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини, променева терапія, хіміопроменева терапія, хірургічне лікування, виживаність хворих, мікроРНК, клапоть, функціональний результат, якість життя.

АННОТАЦІЯ

Кравець О.В. Оптимизация лечения больных с местно распространенным плоскоклеточным раком ротовой полости. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 «Онкология». – Национальный институт рака, Киев, 2021.

В диссертационной работе представлены научное обоснование и новое решение актуальной для современной медицины, в частности онкологии, проблемы – улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения и качества жизни больных с местно распространенным плоскоклеточным раком ротовой полости путем оптимизации подходов комбинированного лечения и реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств.

Установлено, что применение хирургического подхода с ад'ювантной лучевой или химиолучевой терапией в лечении больных с местно распространенным плоскоклеточным раком ротовой полости достоверно

увеличивает 5-летнюю общую и 5-летнюю безрецидивную выживаемость по сравнению с химиолучевой терапией.

Выявлено достоверно более низкие уровни экспрессии микроРНК 21 и микроРНК 375 у больных с длительностью безрецидивного периода < 12 мес. по сравнению с больными, у которых безрецидивный период составил ≥ 12 мес.

Разработаны методики реконструктивно-восстановительного лечения с применением локальных, регионарных и свободных тканевых лоскутов, представлена их сравнительная характеристика, с исследованием функционального результата и качества жизни больных, и определены оптимальные тканевые лоскуты для различных типов послеоперационных дефектов языка, дна полости рта и щеки.

Ключевые слова: местно распространенный плоскоклеточный рак ротовой полости, лучевая терапия, химиолучевая терапия, хирургическое лечение, выживаемость больных, микроРНК, лоскут, функциональный результат, качество жизни.

ANNOTATION

Kravets O.V. Optimized treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.07 «Oncology». – National Cancer Institute, Kyiv, 2021.

The dissertation presents a scientific rationale and a new solution to the problem that is relevant for modern medicine, in particular oncology, namely the issue of improved immediate and long-term outcomes of treatment and the quality of life in patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma by optimizing the approaches of combined treatment and reconstructive restorative surgery.

While comparing to definitive chemoradiotherapy, it has been found that the primary surgical approach with adjuvant radiation or chemoradiation therapy in the management of locally advanced oral squamous cell carcinoma significantly increases the 5-year overall survival rate from $(19,1 \pm 2,8) \%$ to $(55,1 \pm 2,9) \%$ ($p < 0,001$) and the 5-year disease-free survival from $(16,2 \pm 2,6) \%$ to $(57,1 \pm 2,9) \%$ ($p < 0,001$).

The performed multivariable analysis has revealed that the stage IV of the disease ($p < 0,001$) and the presence of surgical complications ($p < 0,001$) were significant prognostic clinical factors. Independent pathological factors were as follows: a positive margin of resection ($p < 0,001$), extracapsular extension of tumour cells in the lymph nodes ($p < 0,001$), multiple cervical lymph node involvement ($p < 0,001$), and a high-grade disease ($p < 0,01$).

miRNA 21 and miRNA 375 expression levels have been established to be significantly lower in patients with a disease-free period of less than 12 months after the combined treatment as compared with those whose disease-free period was

≥ 12 months: $(0,30 \pm 0,05)$ conventional units (c.u.) and $(0,47 \pm 0,08)$ c.u.); $p < 0,05$ and $(0,22 \pm 0,11)$ c.u. and $(0,53 \pm 0,13)$ c. u.; $p < 0,05$, respectively.

When compared to the submental island flap, repairing half-tongue defects with the free radial forearm flap has been found to significantly increase the functional outcome in terms of the full-value of the diet from $(80,4 \pm 8,1)$ to $(85,6 \pm 9,3)$ scores; the quality of life in terms of swallowing from $(69,6 \pm 23,6)$ to $(83,3 \pm 1,2)$ scores and chewing $(62,2 \pm 30,2)$ to $(78,7 \pm 24,7)$ scores ($p < 0,05$ according to the Wilcoxon W-value for all comparisons). However, it increases the risk of complications in the donor site from 6,3 % to 40,0 %.

Comparing to the free radial forearm flap, repair of subtotal tongue defects with the pectoralis major regional modified flap can significantly reduce the risk of complications in the donor site from 42,0 % to 7,9 % ($p = 0,002$); reduce the inpatient length of stay by an average of 1,3 days (95 % CI 0,6–1,9 days) and the duration of surgery by an average of 3,9 hours (95 % CI 3,8–4,0 hours).

While comparing to the nasolabial flap, plastic replacement of surface defects of the oral fundus with a modified platysma myocutaneous flap has been shown to significantly improve the functional outcomes in terms of the full-value of the diet from $(60,8 \pm 9,0)$ to $(75,7 \pm 13,4)$ scores and eating in the presence of other people from $(68,8 \pm 11,3)$ to $(80,4 \pm 14,5)$ scores; the quality of life in terms of appearance from $(70,8 \pm 9,7)$ to $(82,1 \pm 11,7)$ scores and chewing from $(54,2 \pm 25,7)$ to $(78,6 \pm 25,7)$ scores ($p < 0,05$ according to the Wilcoxon W-value for all comparisons).

Plastic repair of deep defects of the oral fundus with the pectoralis major regional modified flap in comparison with the sternocleidomastoid muscle myocutaneous flap significantly increases the functional outcome in terms of the full-value diet from $(44,0 \pm 8,2)$ to $(56,9 \pm 9,3)$ scores and eating in the presence of other people from $(62,0 \pm 12,7)$ to $(72,4 \pm 12,2)$ scores; quality of life of patients in terms of appearance from $(57,0 \pm 17,0)$ to $(68,1 \pm 11,4)$ scores, chewing from $(44,0 \pm 16,6)$ to $(56,9 \pm 17,5)$ scores, moods from $(65,4 \pm 12,4)$ to $(76,7 \pm 6,4)$ scores and overall quality of life from $(52,0 \pm 10,0)$ up to $(60,0 \pm 12,0)$ scores ($p < 0,05$ according to the Wilcoxon W-value for all comparisons); it reduces the inpatient length of stay ($p = 0,01$).

It has been found that the reconstruction of the cheek with skin flaps compared with fascial flaps significantly improves the functional outcomes in terms of the full-value diet from $(61,7 \pm 15,0)$ to $(71,9 \pm 14,4)$ scores; quality of life in terms of chewing from $(52,2 \pm 31,9)$ to $(72,2 \pm 25,3)$ scores and decreased anxiety from $(55,2 \pm 24,1)$ to $(75,9 \pm 19,1)$ scores ($p < 0,05$ according to the Wilcoxon W-value for all comparisons); reduced incidence of complications in the donor site from 34,6 % to 10,0 % ($p = 0,047$).

Key words: oral squamous cell carcinoma, radiation therapy, chemoradiation therapy, surgery, patient survival, miRNA, flaps, functional outcome, quality of life.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

PSS-HN	– Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients
TNM	– tumor-node-metastasis класифікація
UW-QOL v4	– University of Washington Quality of Life questionnaire, version 4
ВІ	– вірогідний інтервал
ВР	– відношення ризиків
КЖТЩ	– клапоть жирового тіла щоки
мікроРНК	– мікро-рибонуклеїнова кислота
ПРРП	– плоскоклітинний рак ротової порожнини
ПТ	– променева терапія
СВД	– сумарна вогнищева доза
ФАСТК	– фасціальнo-апоневротичний скронево-тім'яний клапоть
ФК	– фасціальний клапоть
ХПТ	– хіміопротенева терапія
ХТ	– хіміотерапія
ШЖНГК	– шкірно-жировий носогубний клапоть
ШЖСК	– шкірно-жировий субментальний клапоть
ШК	– шкірний клапоть
ШМКВГМ	– шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза
ШМККМ	– шкірно-м'язовий клапоть кивального м'яза
ШМКП	– шкірно-м'язовий клапоть платизми
ШФКНА	– шкірно-фасціальний клапоть надключичної артерії
ШФПКП	– шкірно-фасціальний променевий клапоть передпліччя