

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**РАХМАНОВ ВАСІФ ВАГІФ ОГЛИ**

УДК: 616.321/.328-006.6-008.6-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ШЛЯХИ ПОКРАЩЕННЯ ВІДДАЛЕНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ**  
**РЕЗУЛЬТАТІВ У ХВОРИХ НА РАК**  
**РОТОВОЇ ЧАСТИНИ ГЛОТКИ III-IV СТАДІЇ**

22 Охорона здоров'я

222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ В. В. Рахманов

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – **Шпонька Ігор Станіславович**, доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України

Дніпро – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Рахманов В. В.* Шляхи покращення віддалених функціональних результатів у хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за направленням 22 – Охорона здоров'я, 222 – Медицина. – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2025.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології Дніпровського державного медичного університету.

Рак ротової частини глотки є однією з найпоширеніших форм злоякісних новоутворень голови та шиї, що характеризується тенденцією до зростання, високим рівнем виявлення на пізніх стадіях, що обумовлює низьку виживаність, погіршення якості життя (ЯЖ) пацієнтів та суттєві функціональні розлади після лікування.

За останні десятиліття спостерігається зростання захворюваності на плоскоклітинний рак ротоглотки (ПР РРГ), яке зумовлене інфекцією віруса папіломи людини (ВПЛ). ВПЛ-асоційовані пухлини характеризуються вищою чутливістю до хіміо- та променевої терапії, кращими прогнозами і показниками виживаності, відмінними клініко-морфологічними та молекулярно-біологічними характеристиками, що обумовлює необхідність удосконалення діагностичних та прогностичних підходів із урахуванням ВПЛ-статусу для підвищення ефективності лікування та покращення якості життя пацієнтів.

Необхідність покращення не лише онкологічних результатів, а й функціонального відновлення хворих на рак ротоглотки пізніх стадій, сприяння їх якості життя (ЯЖ) після завершення лікування і обумовило актуальність проведеного дослідження.

З метою визначення шляхів покращення функціональних результатів у

хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії через оптимізацію вибору тактики лікування на основі комплексного клініко-морфологічного обстеження, імуногістохімічних досліджень та оцінки якості життя, проведено комплексне дослідження, що включало клініко-морфологічне обстеження, патогістологічний та імуногістохімічний аналіз вибірових біоптатів, оцінку якості життя у 120 пацієнтів з раком ротоглотки III – IV стадій ( $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ ), які проходили стаціонарне лікування у ЛОР-2 (онкологічному) відділенні КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради» в період з 2018 по 2023 роки.

Використовувалися загальноклінічні, морфологічні, гістологічні, імуногістохімічні (ІГХ) методи, флюоресцентна гібридизація *in situ* (Fluorescence In Situ Hybridization – FISH), оцінка якості життя хворих за спеціалізованим модулем опитувальника для оцінки ЯЖ пацієнтів з раком голови та шиї (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck 43 – EORTC QLQ – H & N43) та біостатистичні методи аналізу результатів дослідження. Оцінка якості життя проводилася тричі (під час лікування та через 3 і 6 місяців після лікування) з дотриманням біоетичних принципів.

Морфологічні та гістологічні дослідження проводилася із застосуванням світлового мікроскопом ZEISS «Primo Star» (об'єктиви  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ). Цифрові зображення отримані камерою мікроскопу Zeiss Primo Star - AxioCam ERC 5s з програмним забезпеченням ZEN 2 blue edition.

При імуногістохімічних дослідженнях використовувались антитіла до p16 (RTU), p53 (RTU), EGFR (RTU), Cyclin D1 (EP12, RTU), Ki-67 (sp6, RTU), p27 (sp1, RTU) та система візуалізації UltraVision Quanto (LabVision). Реакцію ідентифікували розчином хромогену 3-діамінобензидин тетрахлориду (Quanto, LabVision), контрольованим мікроскопом, з проявом коричневого забарвлення. Ядра додатково забарвлювали гематоксилином Майєра протягом 1-3 хвилин.

Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали візуально напівкількісним методом, шляхом підрахунку позитивно забарвлених клітин із

різною інтенсивністю. Імуногістохімія для онкопротеїну p16 використовувалася для визначення статусу ВПЛ – p16(+) говорить про ВПЛ(+) статус. Експресію біомаркерів оцінювали у діапазонах від негативної реакції до високого (сильного) рівня експресії згідно загальноприйнятим підходам. Рівень p53 вважався підвищеним (позитивним), якщо 25 % пухлинних клітин демонстрували ядерну експресію маркера, Cyclin D1 – при забарвленні 10 % клітин та більше, Ki-67 – більше 50 % клітин, високий рівень експресії рецептору епідермального фактору росту (Epidermal growth factor receptor – EGFR) та p27 визначався при оцінках (+2,+3). Гомозиготна делеція CDKN2A вивчалася як аномалія гена інгібітора циклін-залежної кінази 2a.

Статистична обробка результатів проводилася із застосуванням R командера (version 4.2.1 – <https://www.R-project.org>) і включала параметричну, непараметричну описову і аналітичну біостатистику, розрахунок відносних ризиків і відношення шансів (ВШ), логістичний регресійний та ROC аналізи. Значення  $p < 0,05$  вважалося критично значущим при перевірці усіх статистичних гіпотез.

Під час дослідження було проаналізовано результати обстеження та лікування 120 пацієнтів із плоскоклітинним раком ротоглотки віком від 37 до 80 років, середній вік – 59,3 (95 % ДІ 57,6 - 61,1) років. Чоловіки склали більшість (67,5 %) обстежених. Найчастішими скаргами хворих були біль у горлі (45,0 %), однобічний біль (26,7 %) та зміни голосу (16,7 %). Середній термін від появи симптомів до звернення становив 5,9 місяців (95 % ДІ 2,1 – 9,6). За класифікацією TNM, серед T3–T4 найбільш поширеною формою була T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> (20,8 % випадків).

У всіх випадках (100 %) рак був представлений плоскоклітинною карциномою ротоглотки (ПККР), у 78 (65,5 %) випадках плоскоклітинною помірнодиференційованою формою раку, у 80 (66,7 %) випадках спостерігався незроговілий тип раку. ВПЛ-негативний рак (p16 -) зустрічався у 76 випадках (63,3 %), ВПЛ-позитивний рак – у 44 (36,7 %).

Частота метастазування у обстежених хворих складала 50,8 % (95 % ДІ

41,5–60,0 %), рецидивів пухлинного процесу – 6,7 % (95 % ДІ 2,9–12,8 %), тризму жувальної мускулатури – 12,5 % (95 % ДІ 7,2–19,8 %). Несприятливі онкологічні результати частіше виникали у пацієнтів із ВПЛ-негативним статусом (55,3 % метастазів та 7,9 % рецидивів, без статистично значущих розбіжностей порівняно з ВПЛ(+) пацієнтами;  $p > 0,05$ ).

Було встановлено, що ВПЛ-асоційовані пухлини мають переважно помірну диференціацію (59,1 %) та значно рідше є зроговілими (4,4 % проти 43,4 % у ВПЛ-негативних;  $p = 0,002$ ), а також характеризуються низькою експресією p53 (>25 % лише у 13,0 %;  $p = 0,004$ ), Cyclin D1 (> 10 % – 19,2 %;  $p < 0,001$ ) та EGFR (високий score у 30,2 % випадків;  $p = 0,054$ ), що узгоджується з їх вірусною етіологією. Натомість, у ВПЛ-негативних пухлинах переважає зроговіння, висока експресія p53 (87,0 %), EGFR (69,8 %), Cyclin D1 (80,9 %) та виявляється гомозиготна делеція CDKN2A у 66,7 % випадків ( $p < 0,001$ ), що вказує на альтернативні механізми канцерогенезу, зокрема тютюнову або алкогольну етіологію.

Кореляційний аналіз експресії біомаркерів підтвердив багатокомпонентний характер канцерогенезу ротоглотки. Експресія p16 середньо зворотно корелювала з p53, EGFR та Cyclin D1, що свідчить про їх участь у різних механізмах регуляції клітинного циклу. Прямі середньої сили кореляційні зв'язки було виявлено між EGFR, p53, p27 та Cyclin D1, що вказує на узгодженість їх участі в регуляції клітинної проліферації. Гомозиготна делеція гена CDKN2A, який кодує білок p16, асоціювалася зі зниженням експресії p16 ( $r_s = -0,72$ ;  $p < 0,001$ ) та прямо корелювала з підвищенням рівня Ki-67 ( $r_s = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про зв'язок втрати CDKN2A із посиленням проліферативної активності пухлинних клітин.

За даними проведеного ROC аналізу, статистично значущу прогностичну здатність щодо метастазування виявлено для Ki-67 (AUC=0,603;  $p = 0,048$ ) і гомозиготної делеції гена CDKN2A (AUC=0,735;  $p = 0,013$ ). Поява гомозиготної делеції CDKN2A при ВПЛ-негативному раку збільшує шанси метастазування у 27 разів (95 % ДІ 1,26–578,39).

Прогностичну здатність щодо рецидивів при ВПЛ-негативному раку мали Cyclin D1 (AUC=0,792;  $p=0,030$ ), EGFR (AUC=0,756;  $p=0,009$ ) та Ki-67 (AUC=0,650;  $p=0,049$ ), з найкращими характеристиками для Cyclin D1 у загальній вибірці (AUC=0,805;  $p<0,001$ ). Підвищення експресії Ki-67 понад 40,4 % збільшує шанси рецидиву у 8,4 рази (95 % ДІ 1,27–55,39), понад 15 % – у 12,0 разів (95 % ДІ 1,13–153,89) при ВПЛ-негативному статусі.

Найкращі прогностичні характеристики для тризму жувальної мускулатури продемонстрував EGFR: AUC=0,710 ( $p=0,036$ ) у загальній вибірці та AUC=0,721 ( $p=0,048$ ) при ВПЛ-позитивному статусі, що свідчить про його роль у локальній агресії пухлини.

Множинний логістичний регресійний аналіз показав, що вибір комбінованого лікування новоутворень ротоглотки на пізніх стадіях асоціюється з експресією Cyclin D1 та Ki-67. На кожну одиницю збільшення експресії цикліну D1, шанс проведення комплексного лікування зростає у 4,42 рази, а при збільшенні експресії Ki-67 – на 25 % ( $p<0,05$ ). Модель пояснює 60,4 % варіації у виборі лікувальної тактики залежно від рівня експресії цих біомаркерів.

Усі хворі отримували лікування згідно актуальної клінічної настанови та національних нормативних документів. Переважно хірургічне лікування застосовувалося у 17 (14,2 %) випадках, променева та хіміопроменева терапія (ХПТ) у 67 (55,8 %) випадках та комплексне лікування, що включало комбінацію хірургічного лікування, променевої терапії та/або хіміотерапії й інших методів – у 36 (30,0 %). Для оцінки віддалених результатів і ЯЖ пацієнтів розподілили на дві групи: 1 група (n=84) – монотерапія (один метод або обмежена комбінація), 2 група (n=36) – комплексне лікування кількома методами.

Аналіз показників якості життя обстежених хворих показав, що проблеми зі зниженням ЯЖ були наявні ще до лікування. Найбільш вираженими були труднощі з ковтанням – медіана 100,0 (58,3; 100,0) балів, тривогою – 50,0 (33,3;

66,7), помірним болем – 25,0 (8,3; 41,7) балів. Інші сфери, такі як мовлення, відчуття, соціальні контакти та образ тіла, значущих порушень не мали.

У короткостроковому періоді (через 3 місяці після лікування) пацієнти 2 групи, які отримували комплексну терапію (хірургічне втручання, променеву та/або хіміотерапію), мали вищі показники загальної якості життя порівняно з тими, хто проходив лише монотерапію (65,3 проти 58,7 балів;  $p=0,031$ ). Водночас у хворих 2 групи відзначався підвищений рівень тривожності.

Через 6 місяців найбільше покращення було зафіксовано в аспектах болю, ковтання, мовлення, харчування у соціальних ситуаціях і набряку шиї. Водночас такі аспекти, як сексуальність та тривожність, залишилися стабільними. Єдиним симптомом, що погіршився, була тривожність, що може бути обумовлено, як перебігом хвороби, так й іншими чинниками. Висока тривожність була асоційована зі збільшенням проблем соціального харчування у 2-й групі ( $r_s=0,65$ ;  $p=0,007$ ).

У пацієнтів 2 групи через півроку зберігалися вищі рівні проблем із соціальним харчуванням, тривожністю та станом шкіри ( $p<0,01$ ), що вказує на тривалі функціональні обмеження після більш інтенсивного лікування.

У пацієнтів з ВПЛ-позитивним статусом та однокомпонентним лікуванням рівень тривожності був значно нижчим – 33,3 (33,3; 50,0) бали проти 50,0 (33,3; 66,7) бали у ВПЛ-негативних хворих ( $p=0,014$ ).

Встановлено, що високі рівні експресії p27, EGFR та Ki-67 були пов'язані зі зниженням показників якості життя у пацієнтів. Серед біомаркерів регулятор клітинного циклу p27 мав найбільше кореляцій із показниками якості життя ( $r_s$  від -0,45 до -0,68;  $p<0,05$ ), зокрема з мовленням, болем, відчуттями, неврологічними симптомами, образом тіла та соціальним харчуванням. Кореляції між шкалами якості життя та експресії біомаркерів свідчать про складну взаємодію клініко-морфологічними характеристик карцином, перебігу хвороби, стратегії лікування, та їх кінцевого впливу на різні аспекти ЯЖ, що слід враховувати при розробці персоналізованих стратегій лікування і реабілітації пацієнтів з раком ротоглотки.

При монолікуванні тризм виникав у 8,3 % пацієнтів, тоді як при комплексному лікуванні – у 22,2 % ( $p=0,035$ ). Отримані дані свідчать про вищий ризик тризму жувальної мускулатури при комбінованому підході до лікування раку ротоглотки: відносний ризик 2,7 (95 % ДІ 1,1–6,8).

Пацієнти з підвищеною експресією EGFR демонстрували вищу частоту тризму, що асоціювалося з агресивним ростом пухлини та її інвазією в навколишні тканини, що підтверджує її значення як прогностичного фактору розвитку ускладнень. У пацієнтів з позитивним ВПЛ статусом частота тризму була нижчою, хоча статистично значущих розбіжностей між ВПЛ-позитивними і ВПЛ-негативними групами щодо частоти тризму, метастазування та рецидивів не було виявлено ( $p>0,05$ ).

Аналіз якості життя пацієнтів показав, що наявність тризму корелювала з обмеженням відкривання рота ( $r_s=0,44$ ,  $p=0,013$ ) та труднощами з мовленням ( $r_s=0,40$ ,  $p=0,028$ ). Це значно впливало на повсякденну діяльність пацієнтів, що потребувало додаткових заходів реабілітації, спрямованих на покращення функціональних можливостей і ЯЖ.

У хворих із тризмом жувальної мускулатури застосовувалася комплексна терапія, що включала медикаментозне лікування, психосоціальну підтримку та фізичну реабілітацію із поступовим механічним розтягуванням м'язів шляхом регулярного виконання спеціальних вправ із використанням системи реабілітації руху щелепи.

У 66,7 % пацієнтів з тризмом спостерігався позитивний ефект через 1 місяць після реабілітації: розкриття щелепи збільшилося у середньому на 5,0 (95 % ДІ 3,0 – 8,0) см за медіанним значенням ( $p<0,001$ ).

Перевагами такого підходу до реабілітації, на думку пацієнтів, було самостійне застосування приладу у домашніх умовах, індивідуальний підбір налаштувань та швидкий результат у вигляді активного розтягнення м'язів, що полегшувало пацієнтам процедуру жування і в цілому поліпшувало їх якість життя.

Отримані дані обґрунтовують необхідність впровадження персоналізованих підходів до лікування пацієнтів із раком ротоглотки пізніх стадій, із урахуванням молекулярно-біологічних характеристик пухлини, факторів ризику ускладнень та індивідуальних функціональних потреб. Визначені прогностичні біомаркери забезпечують можливість ефективної стратифікації ризиків рецидиву та ускладнень, а також формування програм ранньої реабілітації, спрямованих на збереження ключових функцій – жування, мовлення та ковтання. Комплексні реабілітаційні заходи мають стати інтегрованою складовою маршруту пацієнта.

**Ключові слова:** Онкологія, оториноларингологія, рак ротоглотки, плоскоклітинний рак, орофарінгеальна ділянка, p16, вірус папіломи людини (ВПЛ), імуногістохімічне дослідження, біомаркери, p53, рецептор епідермального фактора росту (EGFR), Cyclin D1, Ki-67, p27, ген інгібітор циклін-залежної кінази 2a, гібридизація *in situ*, прогноз, лікування раку, якість життя, опитувальник Європейської організації з дослідження та лікування раку EORTC QLQ-HN43, тривожність, тризм.

## ANNOTATION

Rakhmanov V.V. Ways to improve the long-term functional outcomes in patients with stage III-IV oropharyngeal cancer. – Qualification scientific work in manuscript form.

Dissertation for obtaining the academic degree of Doctor of philosophy in the field of 22 – Healthcare, 222 – Medicine. – Dnipro state medical university, Dnipro, 2025.

The dissertation was conducted at the Department of pediatric surgery, orthopedics, traumatology, and otorhinolaryngology of Dnipro state medical university.

Oropharyngeal cancer is among the most common malignancies of the head and neck, characterized by increasing incidence and a high rate of late-stage diagnosis, leading to low survival rates, deterioration in quality of life (QoL), and significant post-treatment functional impairments. Over recent decades, a growing incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) has been observed, primarily associated with human papillomavirus (HPV) infection. HPV-positive tumors are characterized by greater sensitivity to chemo- and radiotherapy, more favorable prognosis and survival outcomes, and distinct clinicopathological and molecular-biological features. These aspects necessitate the refinement of diagnostic and prognostic strategies based on HPV status to enhance treatment efficacy and improve patient QoL.

The urgency of improving not only oncological outcomes but also functional recovery and post-treatment QoL in patients with advanced-stage oropharyngeal cancer substantiates the relevance of this research. The study aimed to identify strategies for improving functional outcomes in stage III-IV oropharyngeal cancer patients by optimizing treatment strategies based on a comprehensive clinico-morphological assessment, immunohistochemical profiling, and quality of life evaluation.

A comprehensive investigation was conducted involving clinical and morphological assessment, histopathological and immunohistochemical examination of biopsy specimens, and QoL evaluation among 120 patients with stage III-IV oropharyngeal cancer ( $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ ) treated at the ENT-2 (oncological) unit of the Municipal Non-Profit Enterprise «Dnipro Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov» between 2018 and 2023.

The applied methods included general clinical assessment, morphological and histological studies, immunohistochemistry (IHC), fluorescence in situ hybridization (FISH), QoL assessment using the EORTC QLQ-H&N43 module, and biostatistical analysis. QoL was assessed three times: during treatment, and 3- and 6-months post-treatment, adhering to bioethical standards.

Microscopy was performed using a ZEISS Primo Star light microscope with  $\times 10$ ,  $\times 20$ , and  $\times 40$  objectives. Digital images were acquired with a Zeiss Primo Star - AxioCam ERC 5s camera and processed using ZEN 2 blue edition software.

IHC was conducted using antibodies against p16 (RTU), p53 (RTU), EGFR (RTU), Cyclin D1 (EP12, RTU), Ki-67 (sp6, RTU), and p27 (sp1, RTU), visualized via the UltraVision Quanto system (LabVision). Detection was performed using 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (Quanto, LabVision), with nuclei counterstained using Mayer's hematoxylin for 1–3 minutes. IHC results were semi-quantitatively evaluated by visually counting positively stained cells. p16 IHC served as a surrogate marker for HPV status: p16(+) indicated HPV (+).

Biomarker expression was categorized from negative to strong, following established protocols. Overexpression thresholds were set at  $>25\%$  for p53 nuclear staining,  $>10\%$  for Cyclin D1,  $>50\%$  for Ki-67, and a score of +2/+3 for EGFR and p27. Homozygous deletion of CDKN2A, the gene encoding p16, was analyzed as an indicator of cell cycle dysregulation.

Statistical analysis was performed using R Commander (version 4.2.1), including both parametric and non-parametric methods for descriptive and inferential biostatistical analysis, relative risk and odds ratio (OR) calculations, logistic

regression, and ROC analysis. A p-value  $<0.05$  was considered statistically significant.

The cohort included 120 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma, aged 37 - 80 years, mean age 59.3 (95% CI 57.6 - 61.1). Males comprised 67.5 % of the sample. The most common complaints were sore throat (45.0 %), unilateral pain (26.7 %), and voice changes (16.7 %). The average time from symptom onset to clinical consultation was 5.9 months (95% CI 2.1 - 9.6). The most frequent TNM stage was T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> (20.8 %).

All cases (100 %) involved squamous cell carcinoma, with 65.5 % classified as moderately differentiated and 66.7 % as non-keratinizing. HPV-negative (p16-) tumors were identified in 63.3% (n=76), and HPV-positive in 36.7% (n=44).

The metastasis rate was 50.8 % (95% CI 41.5 - 60.0 %), recurrence 6.7 % (95% CI 2.9 - 12.8 %), and trismus of the masticatory muscles 12.5 % (95% CI 7.2 - 19.8 %). Poor oncological outcomes were more frequent in HPV-negative cases (55.3 % metastasis and 7.9 % recurrence), although the differences were not statistically significant ( $p>0.05$ ).

HPV-positive tumors were predominantly moderately differentiated (59.1 %), rarely keratinizing (4.4 % vs. 43.4 %;  $p=0.002$ ), and exhibited lower expression of p53 ( $>25$  % in 13.0 %;  $p=0.004$ ), Cyclin D1 ( $>10$  % in 19.2 %;  $p<0.001$ ), and EGFR (high score in 30.2 %;  $p=0.054$ ). In contrast, HPV-negative tumors were more often keratinizing, showed high p53 (87.0 %), EGFR (69.8 %), and Cyclin D1 (80.9 %) expression, and had CDKN2A homozygous deletions in 66.7% of cases ( $p<0.001$ ), indicating alternative carcinogenic pathways such as tobacco or alcohol exposure.

Correlation analysis demonstrated that p16 expression inversely correlated with p53, EGFR, and Cyclin D1, indicating their involvement in distinct regulatory pathways of the cell cycle. Moderate positive correlations were observed among EGFR, p53, p27, and Cyclin D1, indicating coordinated activity in cell proliferation. CDKN2A homozygous deletion was associated with reduced p16 expression ( $r_s=-0.72$ ;  $p<0.001$ ) and elevated Ki-67 levels ( $r_s=0.75$ ;  $p<0.001$ ), supporting its link to tumor cell proliferation.

ROC analysis revealed significant predictive potential for metastasis using Ki-67 (AUC=0.603; p=0.048) and CDKN2A deletion (AUC=0.735; p=0.013). In HPV-negative tumors, CDKN2A deletion increased metastasis risk 27-fold (95% CI 1.26 - 578.39).

Cyclin D1 (AUC=0.792; p=0.030), EGFR (AUC=0.756; p=0.009), and Ki-67 (AUC=0.650; p=0.049) predicted recurrence in HPV-negative cancer, with Cyclin D1 having the highest overall predictive accuracy (AUC=0.805; p<0.001). Ki-67 expression above 40.4 % increased recurrence risk 8.4-fold (95 % CI 1.27 - 55.39), and above 15 % increased risk 12-fold (95 % CI 1.13 - 153.89).

EGFR demonstrated the highest prognostic value for trismus: AUC=0.710 (p=0.036) overall and AUC=0.721 (p=0.048) in HPV-positive patients. Multivariate logistic regression identified Cyclin D1 and Ki-67 as significant predictors of treatment strategy: each unit increase in Cyclin D1 raised the odds of combined therapy 4.42 times, and Ki-67 by 25 % (p<0.05). The model explained 60.4 % of treatment strategy variance based on biomarker expression.

Treatment was administered according to national guidelines. Surgery alone was performed in 14.2 %, chemoradiation in 55.8 %, and combined modalities in 30.0 %. For long-term outcome assessment, patients were grouped into monotherapy (n=84) and combined therapy (n=36).

QoL evaluation showed pre-treatment impairments, particularly in swallowing (median 100.0), anxiety (50.0), and pain (25.0). Short-term (3-month) outcomes favored combined therapy (QoL 65.3 vs. 58.7; p=0.031), though anxiety remained elevated.

After 6 months, improvements were noted in pain, swallowing, speech, social eating, and neck edema. Anxiety persisted and correlated with impaired social eating ( $r_s=0.65$ ; p=0.007). Combined therapy was associated with ongoing issues in social eating, anxiety, and skin condition (p<0.01).

HPV-positive patients receiving monotherapy had lower anxiety scores (33.3 vs. 50.0; p=0.014). High expression of p27, EGFR, and Ki-67 correlated with reduced QoL; p27 showed the strongest associations ( $r_s=-0.45$  to  $-0.68$ ; p<0.05).

Trismus occurred in 8.3% with monotherapy and 22.2 % with combined treatment (RR=2.7, 95% CI 1.1 - 6.8). Higher EGFR expression correlated with trismus, confirming its role in tumor invasiveness. HPV-positive status was linked to lower trismus incidence, though differences were not statistically significant ( $p>0.05$ ).

Trismus was associated with restricted mouth opening ( $r_s=0.44$ ;  $p=0.013$ ) and speech difficulties ( $r_s=0.40$ ;  $p=0.028$ ), emphasizing the need for targeted rehabilitation to restore key functions and improve quality of life.

Patients with trismus received a multimodal rehabilitation program including pharmacotherapy, psychosocial support, and physical therapy involving gradual mechanical stretching using a jaw mobility device. One-month post-intervention, 66.7 % showed improvement, with mean mouth opening increasing by 5.0 cm (95 % CI 3.0 - 8.0;  $p<0.001$ ).

Patients noted the benefits of home-based, individually adjustable therapy with rapid functional gains that improved chewing and overall QoL.

The findings justify the implementation of personalized treatment strategies for advanced oropharyngeal cancer, incorporating tumor biology, complication risk factors, and individual functional needs. Prognostic biomarkers enable effective risk stratification and early rehabilitation planning to preserve essential functions such as chewing, speech, and swallowing. Comprehensive rehabilitation should be a standard element of patient care pathways.

**Key words:** Oncology, otolaryngology, oropharyngeal cancer, squamous cell carcinoma, oropharyngeal area, p16, human papillomavirus (HPV), immunohistochemical study, biomarkers, p53, epidermal growth factor receptor (EGFR), Cyclin D1, Ki-67, p27, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A gene, in situ hybridization, prognosis, cancer treatment, quality of life, European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-HN43 questionnaire, anxiety, trismus.

## Список публікацій здобувача

### Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Рахманов ВВ, Шпонька ІС. Дослідження експресії онкопротеїну p53 та EGFR в плоскоклітинних карциномах ротоглотки з позитивним і негативним p16 статусом. *Morphologia*. 2022;16(4):19-25. <https://doi:10.26641/1997-9665.2022.4.19-25> (Дисертантом розроблено дизайн дослідження, здійснено аналіз та узагальнення його результатів).
2. Рахманов ВВ, Шпонька ІС. Особливості експресії Cyclin D1 та онкопротеїну p27 в плоскоклітинних карциномах ротоглотки з різним проліферативним потенціалом. *Morphologia*. 2023;17(2):52-60. <https://doi:10.26641/1997-9665.2023.2.52-60> (Дисертантом зібрано матеріал, проведений його аналіз та узагальнення, підготовлено матеріал для друку).
3. Shponka IS, Bondarenko OO, Kovtunenکو OV, Rakhmanov VV. Deletion of cyclin dependent kinase inhibitor 2a gene as a marker of oropharyngeal carcinomas non-associated with human papillomavirus and its prognostic value. *Med Perspekt*. 2024;29(2):56-61. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.2.307479> (Дисертантом зібрано матеріал, проведений його аналіз та узагальнення).
4. Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal cancer. *Med. perspekt*. 2025;30(1):29-38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325236> (Дисертанту належить ідея, збір, аналіз та узагальнення даних, оформлення статті до друку).
5. Рахманов ВВ. Оцінка функціональних результатів лікування пацієнтів з раком ротоглотки III-IV стадії. *Клінічна та профілактична медицина*. 2025;(2):14–22. doi:10.31612/2616-4868.2.2025.02.

### Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Рахманов ВВ. Реабілітація при тризмі жувальної мускулатури у хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії. У: Тези доповідей учасників науково-практичної конференції з міжнародною участю «Організаційні та клінічні аспекти пацієнт-орієнтованого підходу до лікування та реабілітації в сучасних умовах»; 2024 травня 29–30; Київ, Україна. Клінічна та профілактична медицина. 2024;4(34):153.
2. Рахманов ВВ. Функціональні ускладнення у пацієнтів з раком ротової частини глотки III-IV стадій: тризм та його прогностичні маркери. У: Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах»; 2024 вересня 30 – жовтня 1; Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ: ДУ «Інститут оториноларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМНУ»; 2024. С. 105.
3. Рахманов В. Епідеміологічні особливості раку ротової частини глотки. In: Abstracts of XV International Scientific and Practical Conference «Modern problems of science development: scope and causes»; 2025 April 14–16; Bergen, Norway. p. 94-9. Available from: <https://eu-conf.com/en/events/modern-problems-of-science-development-scope-and-causes/>.
4. Rakhmanov VV. Assessing clinically meaningful quality of life shifts after late-stage oropharyngeal cancer treatment. In: Abstracts of XVI International Scientific and Practical Conference «Innovative development models: trends and innovations»; 2025 April 22-25; Athens, Greece. p. 115-2. Available from: <https://isg-konf.com/innovative-development-models-trends-and-innovations/>.

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ	
СКОРОЧЕНЬ .....	19
ВСТУП .....	21
.....	21
РОЗДІЛ 1	
ДОСЯГНЕННЯ ТА ВИКЛИКИ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК	
РОТОВОЇ ЧАСТИНИ ГЛОТКИ (ОГЛЯД	
ЛІТЕРАТУРИ) .....	30
1.1 Новоутворення ротоглотки: загальні і епідеміологічні	
характеристики, роль вірусу папіломи	
людини .....	30
1.2 Морфологічні й імуногістохімічні особливості	
плоскоклітинних карцином	
ротоглотки .....	36
1.3 Сучасні стратегії профілактики, діагностики, лікування і	
прогнозування раку	
ротоглотки .....	41
1.4 Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, як показник	
функціональних результатів лікування хворих на рак	
ротоглотки .....	50
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	
ДОСЛІДЖЕННЯ .....	59
2.1 Дизайн, матеріали та обсяг	
дослідження .....	59
2.2	
дослідження .....	66
Методи	
РОЗДІЛ 3	
ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО КЛІНІКО-	
МОРФОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ	
ХВОРИХ .....	74
3.1 Загальні демографічні та клініко-морфологічні	
характеристики обстежених	
	74

хворих .....	
3.2 Дослідження експресії онкопротеїну p53 в плоскоклітинних раках ротоглотки .....	81
3.3 Дослідження маркера рецепторів епідермального фактору росту EGFR у плоскоклітинних раках ротоглотки .....	85
3.4 Дослідження експресії Cyclin D1 у плоскоклітинних раках ротоглотки .....	88
3.5 Дослідження експресії онкопротеїну p27 у плоскоклітинних раках ротоглотки .....	92
3.6 Дослідження маркера клітинної проліферації Ki-67 у плоскоклітинних раках ротоглотки .....	95
3.7 Дослідження делеції гена інгібітора циклін-залежної кінази 2a .....	99
<b>РОЗДІЛ 4</b>	
<b>ПРОГНОСТИЧНІ ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛОСКОКЛІТИННИХ РАКІВ РОТОГЛОТКИ .....</b>	<b>106</b>
4.1 Застосування біомаркерів для прогнозування несприятливих онкологічних подій та функціональних результатів .....	106
4.2 Вплив прогностичних біомаркерів та вибір стратегій лікування пацієнтів .....	114
<b>РОЗДІЛ 5</b>	
<b>АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК РОТОГЛОТКИ III-IV СТАДІЇ І ШЛЯХИ ЇХ ОПТИМІЗАЦІЇ .....</b>	<b>120</b>

5.1	Аналіз функціональних результатів лікування на підставі оцінки якості життя хворих та шляхи їх покращення .....	120	
5.2	Тризм жувальної мускулатури у хворих на рак ротоглотки та підходи до реабілітації таких пацієнтів .....	140	
РОЗДІЛ 6			
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....			150
ВИСНОВКИ .....			166
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....			169
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....			171
ДОДАТКИ .....			198

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПЛ	–	Вірус папіломи людини
(HPV)		human papillomavirus
ВПЛ 16	–	Вірус папіломи людини 16 типу
(HPV16)		human papillomavirus 16
ВПЛ+	–	Рак, асоційований з ВПЛ
ВПЛ-	–	Рак, неасоційований з ВПЛ
ВР	–	Відносний ризик
ВШ	–	Відношення шансів
ДІ	–	Довірчий інтервал
ДДМУ	–	Дніпровський державний медичний університет
ІГХ	–	Імуногістохімія, імуногістохімічне дослідження
ЛФК	–	Лікувальна фізична культура
МКХ-10	–	Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10 перегляду
НДР	–	Науково-дослідна робота
ПККР	–	Плоскоклітинна карцинома ротоглотки
ПЛР	–	Полімеразна ланцюгова реакція
ПР	–	Плоскоклітинний рак
ПР РРГ	–	Плоскоклітинний рак ротової частини глотки
РРГ	–	Рак ротової частини глотки
ХПТ	–	Хіміопроменева терапія
ЯЖ	–	Якість життя
AUC	–	Area Under Curve (площа під ROC-кривою)
CDKN2A	–	Ген інгібітора циклін-залежної кінази 2a
EGFR	–	Epidermal growth factor receptor (рецептор епідермального фактору росту)

EORTC QLQ-HN43	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Head and Neck Cancer Module 43 (Модуль для пухлин голови та шиї Європейського опитувальника дослідження якості життя – 43 пункта)
FISH	– Fluorescence in situ hybridization (флюоресцентна гібридизація in situ)
IMRT	– Intensity-modulated radiotherapy treatment (променева терапія з модуляцією інтенсивності)
Se	– Sensitivity (чутливість)
Sp	– Specificity (специфічність)
TORS	– Trans-oral robotic surgery (трансоральна роботизована хірургія)

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Злоякісні новоутворення глотки належать до 10-ти найбільш поширених онкологічних захворювань серед чоловіків у світі та в Україні [1 - 3]. Рак ротової частини глотки, який складає значну частину серед злоякісних новоутворень, як глотки (50 - 60 %), так і голови та шиї загалом (до 30 %), демонструє тенденцію до зростання [1 - 5].

Підтвердженням є вплив вірусу папіломи людини, як основної причини зростання захворюваності на рак орофаринксу [6]. Специфічні інфекції, викликані вірусом папіломи людини, є основним фактором ризику ПР РРГ, особливо генотипів 16 і 18 [6, 7]. При цьому ерадикація ВПЛ може запобігти розвитку плоскоклітинного раку (ПР) ротоглотки [9, 10], який, як і для інших новоутворень голови та шиї, становить від 80-90 % усіх злоякісних новоутворень глотки [11].

Рівень смертності від раку ротової порожнини, в тому числі і ротоглотки, асоційованого з ВПЛ продовжує зростати у всьому світі в середньому на 2 % на рік [12]. При цьому ВПЛ-асоційований рак ротоглотки має кращий прогноз, ніж ВПЛ-негативний рак ротоглотки [13 - 15].

Біля 70 % випадків новоутворень ротової частини глотки діагностується на пізніх стадіях (в Україні у 2022 році – 82,0 %), коли можливості для лікування обмежені, що впливає на несприятливий прогноз захворювання та негативно відбивається на якості життя хворих [16 - 20].

Попри вдосконалення методів діагностики і лікування, зокрема комбінованих підходів, п'ятирічна виживаність пацієнтів із раком ротової частини глотки III-IV стадії залишається низькою [21, 22]. Крім того, значні функціональні порушення після радикального лікування негативно впливають на якість життя пацієнтів. Основними проблемами залишаються порушення ковтання, мовлення, дихання, тризм жувальної мускулатури та соціальна

дезадаптація [23], що обумовлює необхідність пошуку шляхів покращення віддалених функціональних результатів.

Значну роль у прогнозуванні результатів лікування відіграють біомаркери, що можуть бути використані для стратифікації пацієнтів, вибору оптимальних схем лікування та оцінки ризиків рецидиву. Вивчення нових прогностичних та предиктивних маркерів, зокрема молекулярно-генетичних, може сприяти персоналізації клінічних підходів та підвищенню ефективності лікування [6].

Незважаючи на збільшення кількості досліджень біомаркерів, як діагностичних та прогностичних параметрів, до поки не знайдено індикаторів, які б могли перевершити класичні прогностичні фактори клінічної практики, такі як стадія TNM та інфікування ВПЛ [24]. Тому виникає потреба у подальшому дослідженні біомаркерів, які мають потенціал для підвищення результативності лікування новоутворень ротоглотки з урахуванням ВПЛ статусу пухлини та впливу на віддалені функціональні результати.

Зростаюча група ВПЛ-позитивних пацієнтів відрізняється від традиційної групи пацієнтів із захворюваннями, пов'язаними з курінням і вживанням алкоголю (ВПЛ-негативні пацієнти), молодшим віком, меншою кількістю супутніх захворювань та кращою реакцією на лікування. Проте на пізніх стадіях ВПЛ-позитивного захворювання часто необхідне інтенсивне лікування із застосуванням променевої терапії та/або хіміотерапії, що несе ризик серйозних ускладнень, таких як дисфагія, ксеростомія тощо. ВПЛ-позитивним пацієнтам може загрожувати суттєве погіршення якості життя. Для прийняття обґрунтованих рішень щодо варіантів ведення таких пацієнтів необхідні знання про вплив сучасних методів лікування на віддалені функціональні результати, якість життя хворих на рак ротоглотки з різним ВПЛ статусом [7].

Останнім часом ЯЖ стала важливим критерієм для контролю клінічного процесу та оцінки функціональних результатів лікування онкохворих. Оцінка ЯЖ і віддалених функціональних результатів слугує показником успішності лікування та допомагає визначити аспекти, де пацієнту може знадобитися

додаткова підтримка [16]. Оптимізація віддалених функціональних станів у пацієнтів з раком ротоглотки дозволяє скорегувати цільовий план лікування, підвищити його ефективність та мінімізувати негативні наслідки, забезпечити адекватний довгостроковий догляд за пацієнтами [25].

Іноземними [8, 9] та українськими вченими [26 - 33] проводилися дослідження щодо шляхів підвищення ефективності лікування новоутворень ротоглотки, в тому числі з урахуванням можливості застосування прогностичних біомаркерів, однак робіт які б розглядали це питання з позицій впливу на віддалені функціональні результати лікування до теперішнього часу бракує.

Наявність серйозних довгострокових наслідків для якості життя пацієнтів із раком ротової частини глотки на пізніх стадіях, необхідність їх корекції, оптимізація індивідуального підходу до лікування через пошук прогностичних біомаркерів, генетичних та епігенетичних змін, пошук шляхів поліпшення функціональних результатів лікування зумовили актуальність проведеного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) кафедри дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) «Розробка нових методів діагностики та лікування захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха», номер держреєстрації - 0118U006634, термін виконання - 2019-2025 рр.

**Мета:** Визначити шляхи покращення функціональних результатів у хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії через оптимізацію вибору тактики лікування на основі комплексного клініко-морфологічного обстеження, імуногістохімічних досліджень та оцінки якості життя.

Для виконання поставленої мети були поставлені наступні завдання:

1. Узагальнити на основі аналізу наукової літератури, сучасні підходи до покращення віддалених функціональних результатів лікування та якості життя хворих на пізні стадії раку ротоглотки.

2. Оцінити загальні клініко-морфологічні характеристики хворих, зв'язок між ВПЛ-статусом та гістологічними характеристиками (ступенем диференціації, наявністю зроговіння тощо) плоскоклітинного раку ротоглотки.
3. Дослідити зміни експресії біомолекулярних маркерів (p16, p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67) відповідно до клінічних даних та гістологічних особливостей злоякісних новоутворень ротоглотки.
4. Проаналізувати зміни гена інгібітора циклін-залежної кінази 2a (CDKN2A) при карциномах ротоглотки відповідно до клінічних даних та гістологічних особливостей.
5. Проаналізувати ефективність застосування біомаркерів (p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67, гену CDKN2A) для прогнозування несприятливих онкологічних подій (рецидивів і метастазування) та функціональних результатів (тризм жувальної мускулатури).
6. Оцінити підходи до вибору варіантів лікування хворих на рак ротоглотки на пізніх стадіях на підставі визначення біомаркерів (p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67, гену CDKN2A) з урахуванням ВПЛ статусу.
7. Визначити особливості клінічних проявів та несприятливих подій (рецидивів, метастазування), значущих для покращення функціональних результатів лікування хворих на пізні стадії раку ротоглотки.
8. Провести динамічне проспективне дослідження якості життя хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії для оцінки віддалених функціональних результатів лікування та розробити стратегію щодо їх покращення.
9. Проаналізувати віддалені функціональні результати лікування щодо тризму жувальної мускулатури, оцінити чинники, що на нього впливають та підходи до реабілітації таких пацієнтів.

**Об'єкт дослідження:** злоякісне новоутворення ротоглотки III – IV стадії (T<sub>3-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub>), шифр діагнозу C.10 за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я (МКХ-10).

**Предмет дослідження:** результати клінічних, морфологічних, гістологічних, імуногістохімічних, молекулярно-цитогенетичних (FISH) обстежень, ВПЛ статус (за p16), біомаркери (p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67, гену CDKN2A), якість життя за спеціалізованим модулем опитувальника EORTC QLQ - H & N43, тризм жувальної мускулатури.

**Дизайн дослідження.** Поперечне одноцентрове дослідження з лонгітудинальним компонентом щодо обстеження якості життя хворих.

**Методи дослідження:** загальноклінічні для характеристики хворих та визначення функціональних результатів лікування, інструментальні для оцінки ступеню тризму жувальної мускулатури, морфологічні (гістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-цитогенетичні – FISH) методи для характеристики карцином ротоглотки, виявлення особливостей клінічного перебігу й обґрунтування підходів до лікування хворих, оцінки якості життя хворих за спеціалізованим модулем опитувальника EORTC QLQ - H & N43 для оцінки функціональних результатів у динаміці та біостатистичні для аналізу результатів дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає у тому, що *вперше*:

- застосовувалося дослідження патологічних тканин методикою флуоресцентної гібридизації in-situ (FISH), з оцінкою результатів лікування на основі генетичних змін у пухлинній тканині, для можливості вибору більш доцільного методу лікування на первинному етапі;

- досліджувалися віддалені функціональні результати у хворих на рак ротової частини глотки занедбаних стадій злоякісного процесу та визначався їх зв'язок із експресією біомаркерів (p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67, гену CDKN2A);

- прогностичними критеріями метастазування при злоякісних новоутвореннях ротоглотки визначено Ki-67 та гомозиготну делецію CDKN2A, для передбачення рецидиву – Ki-67 і Cyclin D1, для прогнозу тризму жувальної мускулатури – EGFR;

- доведено, що підвищена експресія Cyclin D1 та Ki-67 при пізніх стадіях раку ротоглотки асоціюється з комбінованим лікуванням, збільшуючи шанси на його застосування в 4,42 рази та на 25 % відповідно ( $p < 0,05$ );

- проведено проспективне дослідження якості життя хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії за спеціалізованим модулем опитувальника EORTC QLQ - H & N43;

- досліджено, що пацієнти, які отримують комплексне лікування (хірургічне втручання, променеву та/або хіміотерапію), мають кращі короткострокові показники якості життя через 3 місяці після лікування порівняно з пацієнтами, у яких застосовується лише монотерапія;

*уточнені наукові дані:*

- щодо клінічних та морфологічних особливостей проявів раку ротоглотки на пізніх пізні стадіях, які обумовлюють функціональні результати лікування хворих;

- щодо особливості експресії біомолекулярних маркерів (p16, p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67) в залежності від клініко-морфологічних характеристик злоякісних новоутворень ротоглотки III-IV стадії;

*дістало подальшого розвитку:*

- застосування системи реабілітації руху щелепи TheraBite у хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії з тризмом жувальної мускулатури як методу реабілітації у домашніх та амбулаторних умовах.

**Теоретичне значення одержаних результатів** полягає у тому, що вони стали підставою для доповнення наукових знань у галузі медицини, оториноларингології, онкології щодо ролі біомолекулярних маркерів p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67 та делеції гену CDKN2A, як предикторів вибору оптимального підходу до лікування хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії та прогностичних критеріїв несприятливих подій і віддалених функціональних розладів.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у тому, що вони стали підставою для:

- *удосконалення* способу проведення комплексної діагностики для вибору індивідуальної схеми лікування за рахунок застосування методу флуоресцентної гібридизації in-situ (FISH) з аналізом генетичних змін у пухлинній тканині;
- *підвищення* ефективності лікування раку ротової частини глотки на пізніх стадіях за рахунок визначення прогностичних біомаркерів (Ki-67, CDKN2A, Cyclin D1, EGFR) як критеріїв метастазування, рецидиву та функціональних ускладнень;
- *удосконалення* реабілітаційних заходів після лікування у хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії з тризмом жувальної мускулатури за допомогою індивідуальної програми та спеціальних приладів;
- *проведення* оцінки якості життя хворих на злоякісні новоутворення ротоглотки за спеціалізованим опитувальником EORTC QLQ-H&N43, як засобу оцінки довгострокових функціональних розладів;
- *оцінки* довгострокового впливу різних методів лікування на функціональний стан та якість життя пацієнтів з новоутвореннями ротоглотки на пізніх стадіях, що дозволяє розробити оптимальні лікувальні стратегії, мінімізувати побічні ефекти та покращити віддалені результати реабілітації.

Отримані результати можуть бути застосовані у клінічній практиці лікарів-отоларингологів та онкологів, а також слугувати додатковим теоретичним матеріалом для навчального процесу на кафедрах оториноларингології та онкології.

**Результати проведеного дослідження впроваджено** у практику охорони здоров'я та рівні 3-х закладів охорони здоров'я – у КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», КП «Дніпропетровське обласне патолого-анатомічне бюро» ДОР», КП «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради (додаток В).

Теоретичні і практичні положення дослідження використовуються у навчальному процесі кафедр патологічної анатомії і судової медицини та оториноларингології Запорізького державного медико-фармацевтичного

університету, кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету (Закти впровадження, додаток В).

**Особистий внесок здобувача.** Вибір напряму напрям наукового дослідження, його дизайн та програму було визначено спільно з науковим керівником – д.мед.н., професором Шпонькою І.С. Також разом з керівником обговорювалися основні результати дослідження.

Здобувачем самостійно було проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою дисертації, розроблено план та організовано збір первинного матеріалу. Він особисто здійснював підбір хворих, їх клінічне обстеження, направлення на додаткові дослідження, проводив перевірку дотримання протоколів лікування, здійснював оцінку якості життя хворих. Ним самостійно було проведено статистичний аналіз результатів дослідження, узагальнення отриманих даних, написання наукових публікацій та розділів дисертаційної роботи.

Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці та лікарі, які брали участь у проведенні досліджень. За участю наукового керівника відбувалося редагування фінальних варіантів наукової продукції. У публікаціях, підготовлених у співавторстві, дисертант є автором фактичного матеріалу та основного творчого внеску, йому належить провідна роль у підготовці наукових публікацій, виступах на конференціях з доповідями.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дослідження представлено й обговорено на з'їздах, конгресах, науково-практичних конференціях різного рівня: XIII з'їзді оториноларингологів України (Одеса, 19 - 22 вересня 2021 р.); науково-практичній конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах» (Івано-Франківськ, 30 вересня – 01 жовтня 2024 р.); 45th Turkish National Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery (Cyprus, Turkey, 23.10.2024 - 27.10.2024); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Організаційні та клінічні аспекти пацієнт-орієнтованого

підходу до лікування та реабілітації в сучасних умовах» (Київ, 29 – 30 травня 2024 р.); XV International Scientific and Practical Conference «Modern problems of science development: scope and causes» (Norway, Bergen. 14.04.2024 - 16.04.2025); XVI міжнародній науково-практичній конференції «Innovative development models: trends and innovations» (Греція, Афіни, 22-25 квітня 2025 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 5-ть наукових праць, у тому числі 2-ві статті у рекомендованих МОН України наукових журналах категорії В, 2-ві статті у журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, 1-ну статтю у журналі, що входить до наукометричної бази Scopus та 4-ри тези доповідей у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій, з'їздів і конгресів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 208 сторінках машинописного друкованого тексту, в тому числі на 141 сторінці основного тексту, складається із анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів з результатами власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 4-ма додатками. Робота ілюстрована 18 таблицями, 35-ма рисунками та супроводжується 6-ма формулами. Список використаних джерел на 27 сторінках містить 219 джерел, з них 13 кирилицею та 206 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### ДОСЯГНЕННЯ ТА ВИКЛИКИ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК РОТОВОЇ ЧАСТИНИ ГЛОТКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### **1.1 Новоутворення ротоглотки: загальні і епідеміологічні характеристики, роль вірусу папіломи людини**

Рак ротоглотки є різновидом раку голови та шиї і охоплює такі локалізації, як корінь язика, мигдалики, м'яке піднебіння та задні й бічні стінки глотки. Як і для інших новоутворень голови та шиї, плоскоклітинний рак ротової частини глотки (ПР РРГ) становить понад 80-90 % усіх злоякісних новоутворень [34].

За даними звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), РРГ у країнах, що розвиваються, є шостим за поширеністю раком у чоловіків і десятим найпоширенішим раком у жінок [35].

Класифікація ВООЗ пухлин голови та шиї п'ятого перегляду включає зміни щодо пухлинних утворень ротоглотки і носоглотки. Пухлини в цих двох анатомічних місцях пов'язані з різними факторами ризику, серед яких вірусні інфекції відіграють центральну роль [36 - 38]. Робиться чітке розмежування між ВПЛ-асоційованими і ВПЛ-неасоційованими ПР РРГ. Існування окремої термінології для цих двох типів пухлин підкреслює різницю в їх канцерогенезі на основі потенціалу залучення транскрипційно активного ВПЛ високого ризику [36].

Ротоглотку було визнано самостійним субсайтом через значне поширення в цій ділянці плоскоклітинних карцином, пов'язаних з вірусом папіломи людини високого онкогенного ризику [37 - 39].

Гістологічні особливості епітелію тонзиллярних крипт і поверхневого епітелію чітко відрізняються. Поверхня багат шарового неороговеваючого епітелію є зрілою та поляризованою, в той час як епітелій тонзиллярної крипти має ретикулярну структуру з переривчастою базальною мембраною. Мигдалики та основа язика є частиною лімфатичного кільця Вальдейера, і їх

епітелій має лімфоепітеліальну природу. Окрім того, виявлено значну взаємодію між вірусом папіломи людини, базальними кератиноцитами та імунним мікрооточенням [40]. Клітини крипт демонструють надмірну експресію PD-L1, що сприяє імунотолерантності та стимулює клітинну проліферацію [41].

Питання дисплазії або карциноми *in situ* залишаються суперечливими при ВПЛ-асоційованих пухлинах ротоглотки. Багато уражень, які традиційно класифікувалися як обмежені епітеліальним компонентом, насправді нерідко супроводжуються метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів. Гістологічна оцінка сітчастого епітелію мигдаликів є діагностично складною через наявність великої кількості інфільтративних лімфоцитів, що значно ускладнює морфологічне розмежування між неопластичними змінами в епітелії та реактивною лімфоїдною інфільтрацією. Тому незроговілі передракові пухлини орофарингсу, пов'язані з ВПЛ і розташовані в епітелії, слід розглядати як інфільтруючі. Це пояснюється тим, що ці карциноми виникають із епітелію крипт, де є пориста базальна мембрана, як у язикових і піднебінних мигдаликах [36].

За даними останніх досліджень, онкогенна природа ВПЛ базується на трансформуючих властивостях онкобілків E6 і E7, які відповідно впливають на супресори p53 і Rb, і роблять інфіковані клітини сприйнятливими до мутацій і розвитку онкогенної трансформації. Але онкогенна природа ВПЛ може бути пов'язана і з аномаліями білків клітинного циклу [42].

Отже, на сьогоднішній день виділяють два типи раку ротоглотки: асоційований з ВПЛ (ВПЛ+), спричинений інфікуванням вірусом папіломи людини в порожнині рота, і неасоційований з ВПЛ (ВПЛ-), головним чином через куріння тютюну та вживання алкоголю [34]. Серед інших, загальновідомих чинників ризику визначають вживання тютюну, алкоголю, ультрафіолетове випромінювання, спосіб життя, незбалансована дієта та погана гігієна [11]. Інші, менш поширені фактори ризику раку ротоглотки, включають

жування бетелю, куріння марихуани, вплив азбесту та певні генетичні мутації P53, ген інгібітора циклін-залежної кінази 2a (CDKN2A) [43 - 45].

Вірус папіломи людини 16 типу (ВПЛ 16) є одним з найбільш поширених ініціюючих типів вірусу папіломи людини, який асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку голови та шиї загалом та раку ротоглотки зокрема. Він є причиною майже 90 % ВПЛ-позитивних раків ротоглотки. Вірус передається переважно статевим шляхом і може довгий час існувати в організмі без явних симптомів. У деяких випадках він може викликати зміни в клітинах, що з часом можуть призвести до ракових новоутворень [34, 46, 47].

Рак ротоглотки частіше зустрічається у людей старшого віку, зазвичай після 50 років. Однак останніми роками спостерігається зростання захворюваності серед пацієнтів молодших вікових груп, що пов'язують з інфекцією вірусу папіломи людини, особливо типу ВПЛ 16 [11].

Підтвердженням впливу ВПЛ, як основної причини зростання захворюваності на рак орофаринксу, є результати проведеного нещодавно мета-аналізу, який показав, що поширеність плоскоклітинних карцином ротоглотки, спричинених вірусом папіломи людини становить 42 % (95 % ДІ 36,0 % - 49,0 %) [46].

Аналіз глобальних тенденцій захворюваності на рак ротоглотки у 1983–2002 роках показав, що серед чоловіків у розвинених країнах хвороба частіше реєструвалася у молодших вікових групах (<60 років). Це супроводжувалося зменшенням захворюваності на інші види раку, пов'язані з курінням, що підкреслює важливу роль ВПЛ. У жінок зростання випадків раку ротоглотки спостерігалось переважно в європейських країнах, паралельно зі збільшенням захворюваності на рак легенів і рак ротової порожнини, що свідчить про провідний вплив тютюнопаління на ці зміни [48].

Останніми десятиліттями дослідники відзначають значну зміну епідеміологічної картини раку ротоглотки. Якщо протягом більшої частини ХХ століття основними факторами ризику було тютюнопаління та зловживання алкоголем, то в останні роки зростання захворюваності пов'язують із

поширенням вірусу папіломи людини. Зміни в сексуальній поведінці та збільшення частоти ВПЛ-інфекцій спричинили зростання випадків раку ротоглотки, пов'язаного з ВПЛ, тоді як захворюваність на пухлини, спричинені курінням, у тих самих популяціях поступово знижується [4].

Незважаючи на прогрес у діагностичних методиках, ПР РРГ має високу захворюваність у багатьох частинах світу, включаючи Азію та Західну Європу. Групу ризику складають білі чоловіки старше 40 років з доволі високим соціальним статусом, і з віком захворюваність на рак ротоглотки збільшується [49 - 52].

За даними Global Cancer Observatory захворюваність на рак ротоглотки займає 24-те місце серед усіх видів раку у світовому рейтингу захворюваності, з 106 400 новими випадками на рік. Стандартизований середньорічний світовий показник захворюваності складає 1,1 на 100 тисяч населення. За рівнем смертності орофаренгіальний рак посідає 23-тє місце, спричиняючи 52 305 смертей щорічно. Стандартизований середньорічний світовий показник смертності складає 0,53 на 100 тисяч населення. Найбільша кількість нових випадків реєструється в Азії, на другому місці – Європейський регіон [2].

В Європейському регіоні, за даними Інтернаціональної агенції з дослідження раку, у 2022 році стандартизований за віком (світовий стандарт) показник захворюваності на рак ротоглотки коливався в діапазоні від 0,4 на 100. тис. населення в Албанії до 5,1 на 100. тис. населення у Словаччині (рис. 1.1). В Україні показник стандартизованої захворюваності складав в 2,0 на 100 тис. населення, смертності – 1,2 на 100 тис. населення; відповідні показники у чоловіків (4,0 та 2,5 на 100 тис. населення) суттєво перевищували показники серед жінок (0,48 та 0,19 на 100 тис. населення), захворюваність у 8,3 рази, смертності в 13,2 рази (рис. 1.2).

Зростання захворюваності на рак ротоглотки спостерігається в низці країн по всьому світу. У чоловіків збільшення випадків раку ротоглотки поширюється на старші вікові групи, ймовірно, під впливом ефектів когорт народження, асоційованих із вірусом папіломи людини. У жінок спостерігалися

більш різноманітні патерни, що свідчить про складну взаємодію факторів ризику, яка змінюється залежно від країни, зокрема в кількох країнах, де зростання захворюваності на рак ротоглотки у жінок може бути зумовлене ВПЛ [4].

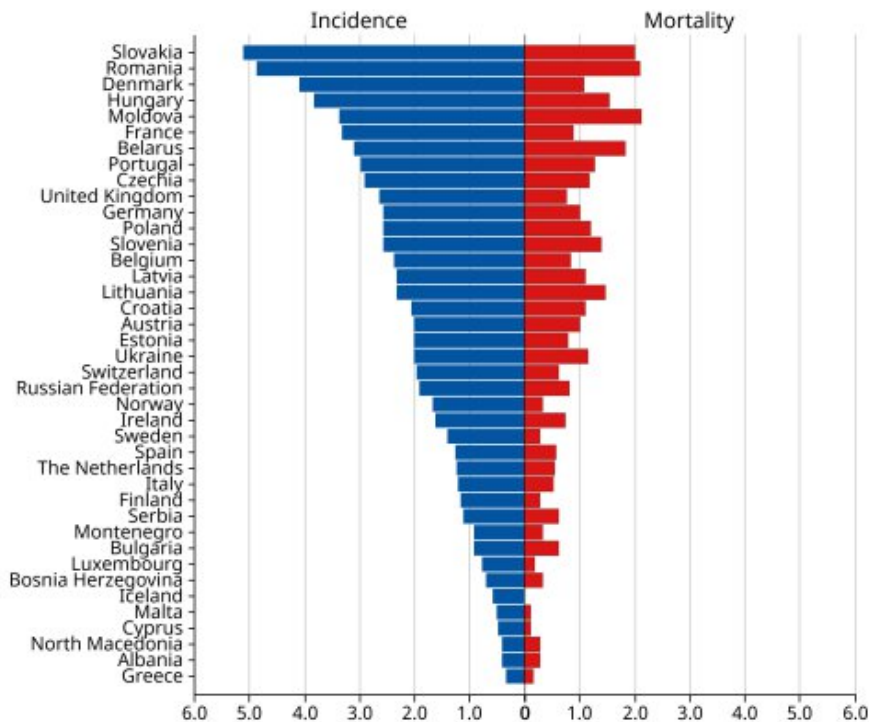


Рис. 1.1 Стандартизовані за віком (світовий стандарт) показники захворюваності та смертності від раку ротоглотки на 100 000 населення обох статей у 2022 році (за даними <https://gco.iarc.who.int/today/en>)

Взагалі чоловіки більш схильні до раку голови та шиї, ніж жінки, незалежно від вживання алкоголю чи куріння. Щодо раку ротоглотки, то коефіцієнт ризику його розвитку у чоловіків більше ніж у жінок в 4,4 рази. Варто зазначити, що співвідношення чоловіків і жінок збільшується до 70 років, після чого гендерні розбіжності зменшуються [53].

Ці особливості характерні і для раку ротоглотки, спричиненого ВПЛ, із співвідношенням чоловіків і жінок приблизно 4:1. Також характерним є зміщення у бік старших вікових груп, понад 60 % раку ротоглотки, пов'язаного з ВПЛ, виникають у віці 50-69 років [54].

У таких країнах, як США, захворюваність на рак ротоглотки, асоційований з ВПЛ (ВПЛ+), перевищує частоту раку шийки матки, асоційованого з ВПЛ. У всьому світі, як епідеміологія раку ротоглотки, асоційованого з ВПЛ, так і політика щодо вакцинації проти ВПЛ відрізняються [55].

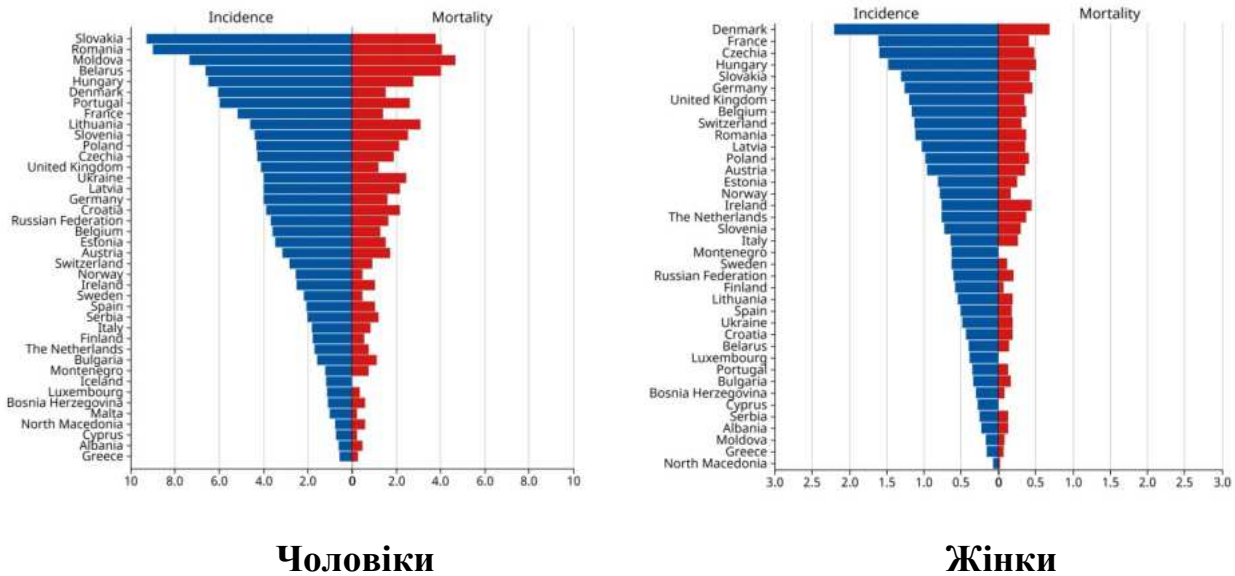


Рис. 1.2 Стандартизовані за віком (світовий стандарт) показники захворюваності та смертності від раку ротоглотки на 100 000 населення у 2022 році серед чоловіків та жінок (за даними <https://gco.iarc.who.int/today/en>)

В Україні при аналізі Національного канцер-реєстру не виділяються окремо показники щодо раку різних відділів глотки, в тому числі і ротоглотки. Разом аналізуються злоякісні новоутворення глотки (C09-C14) [1, 56].

Злоякісні новоутворення глотки входять до числа 10-ти найбільш частих онкологічних захворювань чоловічого населення України, при цьому в 2010-2019 роках спостерігалось достовірне зростання захворюваності на цю патологію з середнім приростом на 1,4% щорічно. Кількість захворювань у чоловіків і жінок в Україні співвідноситься як 7,5:1 [1].

В Україні у 2022 році злоякісних новоутворень глотки (C09 - C14) зареєстровано на 110 випадків (4,8 %) менше порівняно з попереднім, смертей – на 350 випадків (23,3%). Більшість захворювань було виявлено у Дніпропетровській, Львівській, Одеській областях та м. Київ [56].

В 2023 році рак глотки у занедбаній стадії виявили у 44,9 % хворих в Україні, спеціальним лікуванням було охоплено понад 76,0 % первинних захворювань. Високий рівень занедбаності спричиняє і високий рівень дорічної летальності, який перевищив 40% у більшості областей країни [56].

## **1.2 Морфологічні й імуногістохімічні особливості плоскоклітинних карцином ротоглотки**

Плоскоклітинна карцинома становить понад 95 % випадків раку ротоглотки [57]. Плоскоклітинна карцинома ротоглотки (ПККР) є гетерогенним захворюванням, яке проявляється різними морфологічними ознаками залежно від асоціації з вірусом папіломи людини. ВПЛ-інфекція наявна від 20 % до 90 % ПККР і має окрім епідеміологічних, клінічних і прогностичних відмінностей, ще й генетичні, епігенетичні та молекулярні особливості [36, 38, 45, 58].

ВПЛ-асоційовані ПККР зазвичай мають неороговілий тип, характеризуються скупченнями клітин з великими овальними або веретеноподібними ядрами, нечіткими межами та мінімальною кількістю кератину. Ці пухлини часто виникають у криптах мигдаликів і можуть поширюватися на лімфоїдну тканину, навіть якщо поверхня слизової оболонки виглядає інтактною. На відміну від цього, ВПЛ-негативні ПККР зазвичай мають ороговільний тип, з вираженою кератинізацією та більш агресивним перебігом. Ці пухлини демонструють поступове прогресування від дисплазії до інвазивного раку та часто мають гірший прогноз [59].

Серед ВПЛ-асоційованих карцином розрізняють папілярну, аденосквамозну, в'їчасту, лімфоепітеліальну (недиференційовану), саркоматоїдну/веретенноклітинну та базалоїдну карциноми. Нейроендокринні карциноми цієї локалізації мають специфічну морфологію дрібно-синьо-круглоклітинних клітин і значно відрізняються від ПР, на додаток до специфічної гістології, позитивною є експресія нейроендокринних маркерів (хромограніну, синаптофізину або INSM1) [36].

Онкогенні штами ВПЛ високого ризику (переважно тип 16) експресують білки E6 та E7. Білок E6 інгібує функцію p53, тоді як E7 дезактивує білок ретинобластоми (pRb), що зумовлює гіперекспресію p16<sup>INK4a</sup> – важливого маркера для імуногістохімічної діагностики ВПЛ-позитивних пухлин [60]. Сучасна класифікація ВООЗ визначає позитивний результат p16 за умови вираженого ядерного та цитоплазматичного забарвлення  $\geq 70\%$  пухлинних клітин [14, 36, 38, 59 - 63].

Для підтвердження ВПЛ-статусу можуть використовуватись додаткові методи, такі як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) для виявлення ДНК ВПЛ, а також гібридизація *in situ* на ДНК або РНК. Однак імуногістохімічне фарбування на p16 залишається основним методом скринінгу завдяки своїй доступності та ефективності [64].

Генетичні профілі ВПЛ-позитивних та ВПЛ-негативних ПККР суттєво відрізняються. У ВПЛ-позитивних пухлинах частіше виявляються мутації в гені РІК3СА, тоді як ВПЛ-негативні пухлини характеризуються високою частотою мутацій гена TP53. Ці відмінності відображають різні механізми канцерогенезу та можуть впливати на вибір тактики лікування [65].

Плоскоклітинні карциноми ротоглотки, пов'язані з ВПЛ, частіше демонструють метастазування до лімфатичних вузлів II–III рівнів, нерідко з кістозною трансформацією, що має прогностичну цінність. Екстранодальне поширення у таких пацієнтів зустрічається частіше, ніж при ВПЛ-незалежних формах, однак його вплив на прогноз є менш вираженим [14].

З клінічного боку, ВПЛ-асоційовані ПККР мають кращий прогноз, з вищою чутливістю до хіміо- та променевої терапії і вищими показниками виживаності [14, 15]. Ці дані обґрунтовують необхідність рутинного визначення ВПЛ-статусу при діагностиці ПККР.

ВПЛ-неасоційовані плоскоклітинні карциноми ротоглотки найчастіше виникають у ділянці мигдаликів, хоча можуть виявлятися й у нелімфоїдних структурах, зокрема в м'якому піднебінні. Основними етіологічними чинниками є тютюнокуріння та надмірне споживання алкоголю. Ключову роль

у канцерогенезі відіграють тютюнові нітрозаміни та поліциклічні ароматичні вуглеводні, які спричиняють мутагенні зміни. Алкоголь самостійно також підвищує ризик розвитку раку верхніх відділів травного тракту, включаючи ротоглотку. Дані свідчать про дозозалежне зростання ризику. Взаємодія тютюну й алкоголю чинить синергічну дію, посилюючи онкогенний ефект [5, 66].

Для таких пухлин характерні специфічні молекулярні особливості, зокрема часті мутації TP53, гіпоксичний профіль експресії генів та відмінне імунне мікросередовище. Ці параметри вивчаються з огляду на потенціал імунотерапії та для кращого розуміння патогенетичних відмінностей між ВПЛ-асоційованими та ВПЛ-неасоційованими формами [65].

Найбільш поширеною гістологічною формою є зроговілий рак, хоча описані також базалоїдні, папілярні, веретеноподібні, аденосквамозні та лімфоепітеліальні варіанти. Для підтвердження епітеліального походження застосовуються імуногістохімічні маркери, зокрема p40, p63, CK5/6. На відміну від ВПЛ+ карцином, для ВПЛ- форм рекомендовано морфологічну градацію за ступенем диференціювання (G1–G3) [36].

За даними останніх досліджень, онкогенна природа ВПЛ базується на трансформуючих властивостях онкобілків E6 і E7, які відповідно впливають на супресори p53 і Rb, і роблять інфіковані клітини сприйнятливими до мутацій і розвитку онкогенної трансформації. Але онкогенна природа ВПЛ може бути пов'язана з аномаліями білків клітинного циклу. Таким чином, великого значення набуває визначення зав'язків ПККР з ВПЛ, а саме з характеристикою імунопрофілів ВПЛ-позитивних та ВПЛ-негативних варіантів з фокусом на експресії білків, пов'язаних з клітинним циклом [67, 68].

Розвиток злоякісних пухлин пов'язують з серією змін у діяльності регуляторів клітинного циклу, які можна розглядати як позитивні та негативні регулятори. Позитивними регуляторами клітинного циклу можна вважати cyclin A і Cyclin D1, які сприяють переходу клітинного циклу від однієї фази до

іншої; інші, такі як онкогени – супресори Rb, p16, p53, p21 і p27 є негативними регуляторами, які зупиняють клітинний цикл в фазі S [69].

Зокрема, p27 є залежним від клітинного циклу інгібітором кінази, присутність якого в ядрі асоціюється з хорошим прогнозом. До того ж є дослідження, які враховують субклітинну локалізацію експресії p27: в ядрі, де має бути його нормальне розташування, p27 працює дійсно як супресор, але в цитоплазмі p27 функціонує як онкоген і дає гірший прогноз [51, 52, 70, 71].

Аномальна експресія білків, пов'язаних із клітинним циклом, часто зустрічається при різних видах раку. Наприклад, коли позитивні регулятори (наприклад, циклін A, циклін D1) демонструють надекспресію в ракових клітинах, негативні регулятори, такі як p21 і p27, можуть демонструвати низьку експресію [72 - 74].

Білок p16<sup>INK4a</sup> (CDKN2A) інгібує фосфорилування Rb та блокує перехід клітин з фази G1 у фазу S. Втрата експресії p16 через делецію, мутацію або гіперметилування є поширеними при ПР голови та шиї. У випадку ВПЛ-асоційованого раку, експресія p16 зростає внаслідок інактивзації pRb вірусним онкопротеїном E7, що дозволяє розглядати p16 як надійний сурогатний маркер ВПЛ інфекції. Подібним чином, білок ВПЛ E6 може інактивувати p53; таким чином, спостерігається нижча частота мутацій p53 у ВПЛ-позитивних пухлинах [50 - 52, 70 - 75]. У ВПЛ-неасоційованих пухлинах часто виявляється втрата p16 внаслідок мутацій, делецій або гіперметилування промотора [76].

Онкопротеїн p53 часто мутує, надмірно експресується у ПР голови та шиї різних локалізацій та пов'язаний з поганим прогнозом [50 - 52]. Інактивация p53 вірусним білком E6 також є характерною ознакою ВПЛ-позитивних пухлин, що пояснює низьку частоту мутацій TP53 у таких випадках. Водночас у ВПЛ-негативних формах ПККР мутації p53 залишаються частими і пов'язані з гіршим прогнозом [77].

Epidermal growth factor receptor (EGFR) – рецептор епідермального фактора росту, який часто експресується у плоскоклітинних карциномах голови та шиї, а його аномальна функція впливає на прогресування клітинного циклу,

апоптозу, ангиогенезу, мобільності пухлинних клітин і метастазів і корелює з агресивнішим перебігом пухлин, підвищеною проліферацією, інвазією і метастазуванням [78, 79].

Дослідження Singla S. et al. (2018) показують високу експресію EGFR пухлин та асоціацію з нижчою виживаністю у випадках ПР голови та шиї [74], тоді як інші дослідження не виявили асоціацій між експресією EGFR і виживанням пацієнтів [67, 68].

Отже, існують суперечливі дані щодо впливу EGFR на виживаність: деякі дослідження виявили асоціацію з нижчою виживаністю, тоді як інші не зафіксували статистично значущої залежності [80, 81]. Таким чином, залишається остаточно не визначеним прогностичне значення p53 та EGFR в ПР ротоглотки, а тим більше в залежності від ВПЛ статусу.

Передбачення перебігу хвороби та ефективності лікування при вже сформованих карциномах, особливо невірусної етіології, залишається невирішеною проблемою, де надія покладається на розшифрування молекулярних механізмів ПР з метою розробки таргетної терапії.

На сьогодні достеменно відомо, що невірусні ПР РРГ характеризуються широким спектром генетичних мутацій, зокрема порушеннями в генах-супресорах пухлин, онкогенах, а також у генах, відповідальних за репарацію ДНК та регуляцію клітинного циклу. Типовими мутаціями для неасоційованих із ВПЛ ПККР є зміни в TP53 (p53), CDKN2A (p16), NOTCH1, PIK3CA та EGFR [82, 83]. Ці мутації порушують ключові клітинні шляхи, які регулюють проліферацію, апоптоз і диференціацію клітин, що призводить до їх неконтрольованого росту та утворення пухлин [84]. Варто зазначити, що хоча TP53 і CDKN2A є найчастіше мутованими генами при невірусних ПККР, частота їх змін у різних випадках варіює від 1 до 23 % [85].

Делеція CDKN2A вважається однією з ранніх подій пухлинного переродження в багатьох типах раку, включно з ПККР, де вона сприяє ініціації та розвитку злякисного процесу. Виявлення делеції CDKN2A при ПККР може

мати клінічне значення, оскільки здатне виступати як прогностичний маркер і потенційно впливати на вибір лікувальної тактики [86 - 89].

Крім того, терапії, спрямовані на корекцію молекулярних порушень, пов'язаних із CDKN2A, зокрема інгібітори циклінзалежних кіназ (CDK) або стратегії відновлення функції p53, активно досліджуються і можуть мати перспективу для лікування ПККР у майбутньому [87].

Метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) є молекулярною технікою, що дозволяє виявляти та візуалізувати специфічні послідовності ДНК у хромосомах. У контексті ПККР аналіз FISH може бути застосований для оцінки певних генетичних змін у CDKN2A, які спостерігаються у цих пухлинах [88]. FISH-зонди, специфічні до цього гена, можуть використовуватися для виявлення змін кількості копій, зокрема делецій, що мають прогностичне чи терапевтичне значення [87 - 90].

### **1.3 Сучасні стратегії профілактики, діагностики, лікування і прогнозування раку ротоглотки**

ВПЛ високого ризику є важливим етіологічним фактором у ротоглотці і вважається причиною зростання захворюваності на цей тип раку, особливо серед молодших пацієнтів. Вважається, що ВПЛ-позитивний ПР РРГ зазвичай має більш сприятливий прогноз, ніж ВПЛ-негативний ПР [51, 52, 70]. Така етіологічна неоднорідність проявляється на генетичному/геномному, епідеміологічному та клінічному рівнях. Тютюн і алкоголь залишаються основними етіологічними факторами раку ротової порожнини, тоді як ВПЛ є основною причиною раку ротоглотки. Таким чином, боротьба з тютюном і алкоголем і профілактична вакцинація проти ВПЛ залишаються найбільш перспективними засобами профілактики раку ротової порожнини і ротоглотки на даний момент [70, 72]. Важливо, що постійно з'являються альтернативні тютюнові вироби, такі як бездимний тютюн і кальян, електронні сигарети, ароматизовані сигари та сигарили, а також вироби, що розчиняються в ротовій порожнині, становлять ключову проблему для громадського здоров'я, а

канцерогенний вплив цих продуктів залишається активною областю досліджень [39, 51, 70, 91].

Вакцинація проти ВПЛ наразі є основним профілактичним підходом до раку ротової порожнини, спричиненого ВПЛ. Серед ВПЛ-позитивних випадків раку ротоглотки 86,7 – 92,5 % можна було б запобігти за допомогою своєчасної вакцинації проти ВПЛ [54]. Очікується, що захворюваність на рак ротоглотки, асоційований з вірусом папіломи людини, продовжуватиме зростати протягом наступних десятиліть, поки не почнуть проявлятися переваги гендерно-нейтральної профілактичної вакцинації проти ВПЛ [10, 61].

До 46 % випадків раку ротової порожнини можна запобігти, якщо уникати факторів ризику та виявляти на ранній стадії передракові ураження. Застосування новітніх діагностичних підходів, зокрема методів оптичної візуалізації, ексфолюативної цитології порожнини рота та інших інноваційних технологій, сприяє підвищенню чутливості виявлення передракових уражень. Терапевтичні стратегії при злоякісних новоутвореннях порожнини рота, включно з хірургічним втручанням, променевою терапією, хіміотерапією та імунотерапією, постійно удосконалюються завдяки впровадженню нових технологічних рішень [92].

Незважаючи на широкі знання про патогенез і нові підходи до діагностики ПР РРГ, лікування їх залишається незадоволеним у більшості пацієнтів [39, 50, 51].

Рак ротоглотки діагностується переважно на пізніх стадіях із гіршим прогнозом. Незважаючи на значне вдосконалення діагностичних процедур і методів лікування за останні роки, рівень летальності істотно не знизився і складає біля 50 % випадків. Основна причина такої високої летальності пов'язана з великою часткою раку ротової порожнини, діагностованого на пізніх III і IV стадіях, коли лікування малоефективне, що призводить до медичних ускладнень, каліцтв або інвалідності [93].

Один із сучасних підходів до оцінки характеру та прогнозу розвитку злоякісних новоутворень полягає у визначенні показника відносної кількості

метастатичних лімфатичних вузлів до загальної кількості виявлених лімфовузлів. За результатами численних досліджень, цей показник є важливим прогностичним фактором для пацієнтів з раком голови та шиї. Він може бути використаний разом із TNM класифікацією для оцінки прогнозу захворювання, вибору ад'ювантної терапії та моніторингу її ефективності [94].

Українськими та закордонними вченими доведено, що у пацієнтів із плоскоклітинним раком ротової порожнини прогностичними факторами є стадія TNM, метастази в шию, глибина інвазії, диференціювання клітин, лімфосудинна інвазія та післяопераційна променева терапія [27, 95].

У мета-аналізі Marrero-Gonzalez A.R et al. (2024) було доведено, що стать не є несприятливим прогностичним фактором при ВПЛ-асоційованому ПР РРГ. У разі стратифікації за географічним розташуванням результати свідчать про те, що пацієнтки зі США з ВПЛ+ раком ротоглотки мають схожу виживаність, як і пацієнти чоловічої статі, але в міжнародних дослідженнях було показано, що пацієнти чоловічої статі мають гіршу загальну виживаність при злоякісних новоутвореннях орофарингсу [96].

На теперішній час одну з ключових ролей у виявленні, моніторингу раку ротоглотки, вибору тактики лікування та прогнозування його результатів відіграють біомаркери. Виділяють маркери для виявлення, діагностики та класифікації раку, для прийняття рішень щодо лікування, для характеристики імунної відповіді тощо. Прогностичні біомаркери стають важливими інструментами для оптимізації стратегій лікування, гарантуючи, що терапія не тільки ефективна, але і спеціально адаптована до молекулярних профілів окремих пацієнтів, таким чином максимізуючи переваги та мінімізуючи ризики [97, 98].

Маркери пов'язані з клінічним результатом використовуються для ідентифікації пацієнтів із більш агресивним перебігом захворювання. На теперішній час більше 75 біомаркерів вивчалися у якості індикаторів прогнозування результатів раку голови та шиї, серед яких основна увага приділялась онкомаркеру p16, як індикатору ВПЛ інфекції, оскільки за новою

класифікацією ВООЗ, ВПЛ-позитивний плоскоклітинний рак ротоглотки є окремим онкозахворюванням, яке має свої критерії стадіювання та кращий прогноз, порівняно з ВПЛ-негативним плоскоклітинним раком [5].

Вивчаються біомаркери, які регулюють клітинний цикл, відіграють ключову роль у розвитку та прогресуванні пухлини, зокрема маркер проліферації клітин Ki-67 що відображає швидкість росту пухлин; матриксні металопротеїнази (MMPs) як ферменти, що сприяють інвазії та метастазуванню пухлинних клітин; фактор росту ендотелію судин (VEGF), пов'язаний з неоангіогенезом пухлини; циклін D1 (Cyclin D1), як важливий регулятор клітинного циклу; рецептор епідермального фактору росту (epidermal growth factor receptor – EGFR) – важливий мембранний протеїн, що відіграє ключову роль у регуляції росту, виживання, проліферації та диференціації клітин; онкопротеїни p53, p27, Bcl-2 та інші, що відіграють важливу роль у регуляції клітинного циклу; ген інгібітора циклін-залежної кінази 2a (CDKN2A), ген TP53 та інші [99 - 102].

Hussein A.A. et al. (2018) стверджують, що біомаркери плоскоклітинного раку голови та шиї у біологічних рідинах або у тканинних біопсіях мусять пройти валідацію клінічної значущості у щонайменше двох незалежних дослідженнях. Подальше вивчення цих перспективних маркерів або їх комбінацій у мультицентрових дослідженнях може відкрити нові можливості для створення специфічних панелей для ранньої діагностики, прогнозу та персоналізованого лікування [103].

Біомаркери при раку ротоглотки походять із різних біологічних сфер, що відображають складні молекулярні процеси, пов'язані з канцерогенезом, прогресією пухлини та відповіддю на терапію. До ключових сфер належить геноміка, яка досліджує генетичні мутації, делеції, ампліфікації та інші зміни у ДНК, зокрема в онкогенах (TP53, EGFR) або супресорах пухлинного росту. Транскриптоміка фокусується на змінах у рівнях експресії генів, включаючи транскрипти вірусних онкогенів (наприклад, Е6/Е7 вірусу папіломи людини) та мікроРНК, що можуть служити як діагностичними, так і прогностичними

маркерами. Протеоміка дозволяє ідентифікувати зміни в експресії та структурі білків, таких як p16, p53, Ki-67, Cyclin D1, що є маркерами проліферації, диференціації та апоптозу. Метаболоміка досліджує зміни метаболічного профілю клітин, що супроводжують розвиток пухлинного процесу і можуть бути виявлені в біологічних рідинах, таких як слина, кров або сеча. Імуноміка охоплює комплексний аналіз імунної відповіді організму, зокрема визначення рівнів антитіл до вірусних онкобілків (наприклад, HPV16 E6/E7), а також оцінку експресії імунорегуляторних контрольних точок, таких як PD-1 та PD-L1. Все більшої актуальності набувають епігенетичні маркери, зокрема зміни у метиляції ДНК і експресії регуляторних мікроРНК, які можуть вказувати на ранні події у пухлинному розвитку. Мікробіоміка відкриває новий напрям у пошуку біомаркерів – зміни в складі ротоглоткової мікробіоти можуть мати діагностичне та прогностичне значення, особливо у ВПЛ-асоційованих випадках [104 - 108].

Гістологічне дослідження тканинної біопсії, яке наразі є «золотим стандартом» при раку порожнини рота, є технічно складним, інвазивним і дорогим. Рідинна біопсія, що базується на аналізі біомаркерів у біологічних рідинах, відкриває перспективи неінвазивного підходу до ведення таких пацієнтів. У систематичному огляді Lee S.C. та співавт. (2022), присвяченому дослідженню біомаркерів у контексті ВПЛ-асоційованого статусу, наголошено на перспективності ряду молекулярних маркерів, які можуть сприяти ранній діагностиці, точнішому стадіюванню та прогнозуванню перебігу хвороби. Їх використання розглядається як доповнення до традиційних прогностичних чинників, таких як ВПЛ-статус, споживання алкоголю та тютюнокуріння. Зокрема, рідинні біопсії визнано багатообіцяючим інструментом персоналізованої медицини, що здатен знизити бар'єри для раннього скринінгу, а також сприяти реалізації стратегій деескалації лікування. Водночас для їх широкого впровадження необхідні подальші дослідження, зокрема із поєднанням рідинної біопсії з традиційними методами, такими як візуалізація *in vivo* та інвазивні втручання, зокрема шийна лімфодисекція [109].

Серед перспективних підходів своєчасного виявлення захворювання активно досліджуються серологічні тести на онкогенні типи вірусу папіломи людини високого ризику. Прогностичні моделі, що включають специфічні серологічні маркери, демонструють високу чутливість, специфічність та точність, особливо у випадках, коли зразки пухлинної тканини недоступні [42].

Budhathoki S., Diergaard B., Liu G. et al. (2023) було створено нову прогностичну модель для ПР РРГ, яка поєднує дані про серологічний статус ВПЛ, генетичні особливості та фактори ризику. Зокрема, точність прогнозування орофарингеального плоскоклітинного раку при включенні серостатусу ВПЛ високого ризику перевищує 90 % [110].

Ren J. et al. (2020) було розроблено кілька прогностичних моделей ВПЛ-статусу і прогнозу, що поєднують клініко-епідеміологічні показники з серологічними тестами або методом множинної імпутації. Найвищу прогностичну точність продемонструвала модель, яка поєднує рівень антитіла до HPV16 E6 з чотирма клінічними показниками. Усі моделі, що включали серологічні або імуногістохімічні маркери (p16 ІНС), демонстрували значуще покращення загальної та безрецидивної виживаності у ВПЛ-позитивних хворих. Автори підкреслюють, що за наявності зразків крові, модель з антитілом до HPV16 E6 і клінічними факторами є ефективним інструментом для оцінки ВПЛ-статусу та прогнозу. У разі відсутності як тканини, так і сироватки, можлива, хоч і менш точна, імпутація ВПЛ-статусу з урахуванням локальних характеристик популяції [111].

Водночас, незважаючи на обнадійливі результати серологічні тести на онкогенні типи вірусу папіломи людини високого ризику поки що не отримали широкого клінічного застосування. Проте з огляду на їхню доступність, чутливість, специфічність і точність, такі моделі мають значний потенціал у скринінгу раку ротоглотки [42].

Зростання ВПЛ+ орофарингеальних карцином, особливо мигдаликів і кореня язика, може бути пов'язано з імунним контролем за пухлинним процесом. Імунна супресія в мікрооточенні пухлини розглядається як фактор,

що впливає на ефективність лікування. Розуміння ролі імунних чинників в мікрооточенні пухлини відкриває перспективи для пошуку прогностичних біомаркерів і нових терапевтичних стратегій. Хворі на ПР РРГ на ранніх стадіях зазвичай отримують хірургічне лікування або променеву терапію, однак більшість пацієнтів звертаються вже з локально-поширеним процесом, що потребує мультимодальної терапії з ризиком ускладнень. Серед нових підходів перспективним є використання інгібіторів імунних контрольних точок (PD-1/PD-L1), особливо при ВПЛ-асоційованими ПР РРГ, оскільки вони можуть бути менш токсичними й ефективнішими. Водночас, хоча експресія PD-1/PD-L1 у мікрооточенні пухлини широко досліджується як біомаркер відповіді, вона поки не забезпечує надійного стратифікаційного підходу [112].

Українськими вченими Lukach E.V. et al. (2024) було досліджено, що показники три- та п'ятирічної виживаність хворих із злоякісними новоутвореннями ротової частини глотки після проведеного лікування складуть 40,8 % (95 % ДІ 33,7 - 47,9) та 27,0 % (95 % ДІ 20,6 - 33,4) років відповідно з медіанним значенням виживання 36 місяців з 95 % ДІ (35,5 - 40,2). При цьому при наявності реакції з онкосупресором p16<sup>INK4</sup> шанси досягнення повного регресу пухлини збільшувалися у 4,2 рази порівняно з її відсутністю [26].

Кравець О.В. (2021) дослідив зв'язок експресії мікроРНК 21 із поширеністю первинної пухлини, метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів та експресії мікроРНК 375 із ступенем диференціювання пухлин та метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів [113].

Попри суттєвий прогрес у розробці терапії, орієнтованої на біомаркери, все ще залишаються виклики в ефективному виявленні та веденні раку ротоглотки. Необхідна точна верифікація ВПЛ-позитивного статусу, що дозволить сформувати цілісну модель, яка враховуватиме молекулярні особливості, імунне мікрооточення та клінічні наслідки, відкриваючи нові перспективи щодо прогнозування та вибору лікувальної тактики. Методи високої чутливості, зокрема цифрова полімеразна ланцюгова реакція (ddPCR),

секвенування нового покоління та новітні CRISPR-діагностичні платформи, демонструють високу точність у виявленні ВПЛ-асоційованих пухлин [114].

Раннє виявлення асоціюється з меншою захворюваністю та кращою виживаністю хворих з орофарингеальними карциномами. Істотно кращий прогноз для пацієнтів із ВПЛ+ раку ротоглотки порівняно з пацієнтами з ВПЛ- (90 % п'ятирічна виживаність при ВПЛ+ і 40 % для ВПЛ- ротоглоткових карцином) був визнаний у рекомендаціях Американського об'єднаного комітету з раку щодо визначення стадії, якими рекомендується стратифікація за статусом ВПЛ для покращення визначення стадії та оптимізації лікування [61].

Незважаючи на відмінності між ВПЛ-позитивними та ВПЛ-негативними формами раку щодо факторів ризику, клінічного перебігу та молекулярного профілю, стандартні методи лікування залишаються подібними. Вибір тактики залежить від стадії TNM, супутніх захворювань, переваг пацієнта тощо. На ранніх стадіях можливе монотерапевтичне лікування (хірургія або променева терапія). Локально-поширені форми зазвичай лікують комбіновано: трансоральна хірургія + променева терапія (з або без хіміотерапії), або хіміо-променево лікування [115]. При раку мигдалин і основи язика хіміопротонна терапія використовується частіше [116]. Трансоральна роботизована хірургія (TORS – trans-oral robotic surgery) показує схожі онкологічні результати з променевою терапією з модуляцією інтенсивності (IMRT – intensity-modulated radiotherapy treatment), але з кращими функціональними показниками [115, 117].

За останні 10 - 15 років було досягнуто значного прогресу в хірургії, променевій та системній терапії при ПР РРГ. Широко впроваджено малоінвазивні методи, зокрема трансоральну роботизовану хірургію та лазерну мікрохірургію. Методи IMRT і протонної терапії дозволили точно націлювати опромінення, зберігаючи здорові тканини та знижуючи пізні ускладнення. У системному лікуванні з'явилися імунотерапія та таргетні препарати, на кшталт цетуксимаба [118]. Поєднання променевої терапії та

системної терапії раку ротоглотки показує покращені результати лікування раку ротоглотки [119].

Кравець О.В. та співав. (2020) довели 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 ( $p < 0,001$ ) п'ятирічну безрецидивну виживаність з 16,2 % до 57,1 % [120].

Зниження інтенсивності лікування у ВПЛ-позитивних пацієнтів з низьким ризиком є головним напрямом сучасних досліджень [115, 121, 122]. У Великій Британії проводиться проспективне рандомізоване дослідження раку ротоглотки, ВПЛ+ порівняно з іншими видами раку голови та шиї – PATNOS (post-operative adjuvant treatment for HPV-positive tumours), яке має на меті продемонструвати, що тривалу дисфагію можна зменшити шляхом зменшення інтенсивності ад'ювантного лікування без негативного впливу на клінічні результати. Дослідження стандартизує трансоральну хірургію та протоколи післяопераційної променевої терапії з модуляцією інтенсивності [121, 122]. Для дескалації лікування проводяться також рандомізовані дослідження, які порівнюють звичайну та знижену дозу післяопераційної променевої терапії, заміну цисплатину менш токсичними препаратами, зниження доз IMRT та оцінку відповіді на індукційну хіміотерапію. Тестуються нові агенти імунотерапії та таргетні препарати, зокрема вакцинація на основі *Listeria monocytogenes*, адаптивну Т-клітинну терапію (переливання власних Т-клітин, активованих проти ВПЛ16), інгібітори PD-L1 у поєднанні з хіміо-променевою терапією [115].

Не зважаючи на те, що у клінічних випробуваннях проводиться деінтенсифікація лікування, було виявлено, що біля 15 % пацієнтів з ВПЛ+ мають рецидиви захворювання, і тому потребують більш інтенсивного лікування [61].

Майбутнє лікування раку ротоглотки буде дедалі більше орієнтуватися на індивідуальні характеристики пухлини, зокрема її генетичний та молекулярний

профіль. Завдяки досягненням у галузі геномного аналізу та виявлення специфічних біомаркерів стає можливим застосування більш цілеспрямованих і результативних терапевтичних методів. Подальший розвиток цих технологій дозволить точніше підбирати лікування для кожного пацієнта, що сприятиме підвищенню ефективності терапії та зниженню ризику побічних ефектів, забезпечуючи персоналізований підхід до ведення захворювання [119].

Незважаючи на затвердження у 2023 році Клінічної настанови, заснованої на доказах «Рак ротової порожнини, ротоглотки, гортаноглотки, гортані та занедбаний рак голови та ший» та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Рак ротоглотки» [123], лікування хворих на пізніх стадіях орофарингеального раку залишається надзвичайно важливою проблемою в Україні через потребу у комбінованому підході, включаючи хірургічні втручання, променеву терапію та хіміотерапію; розповсюдженість функціональних порушень у хворих (труднощі з ковтанням, мовленням, диханням тощо); недостатню якість життя пацієнтів, що погіршується з прогресуванням захворювання [124]; високий показник летальності та низьку виживаність [20]; а також збільшення витрат на медичне обслуговування та необхідність довготривалої соціальної підтримки [125].

#### **1.4 Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, як показник функціональних результатів лікування хворих на рак ротоглотки**

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, все більше визнається важливим завданням в онкології, оскільки є важливим індикатором результатів лікування та все частіше використовується як кінцева точка у клінічних дослідженнях. Ця багатовимірна концепція, яка включає чотири основні області: фізичне і психологічне функціонування, соціальну взаємодію та симптоми, пов'язані з хворобою та лікуванням [17, 18].

ЯЖ вважається надзвичайно важливою для оцінки результатів лікування раку голови та ший. Естетичні і функціональні наслідки хірургічного втручання та лікування часто змінюють самосприйняття пацієнта та його здатність

взаємодіяти з іншими у повсякденному соціальному житті [126]. Оцінка якості життя допомагає з'ясувати фактори, пов'язані з прогресуванням захворювання та відповіддю на лікування, виявити вразливі групи пацієнтів [127].

Пацієнти з раком голови та шиї схильні до психологічних труднощів, оскільки соціальна взаємодія та емоційне вираження тісно пов'язані з функціональною та структурною цілісністю даної анатомічної області. Це особливо актуально для пацієнтів з раком ротової порожнини та ротоглотки. Їм доводиться не лише боротися з небезпечною для життя хворобою, але й справлятися з впливом захворювання та його лікування на зовнішній вигляд і важливі функції, такі як прийом їжі, ковтання та мовлення. Такі зміни можуть призвести до зниження фізичного та рольового функціонування, а також викликати труднощі у спілкуванні та соціальній взаємодії. У цих пацієнтів часто розвивається депресія, що погіршує їх загальний стан [17].

До 60 % пацієнтів із раком голови та шиї відчують підвищений рівень психосоціального дистресу, тривоги та депресії порівняно з пацієнтами з іншими формами раку. Зведена оціночна поширеність депресії серед пацієнтів з раком голови та шиї, які отримували променеву терапію, становила 63 % (95 % ДІ 42 – 83 %). Посилення тенденції спостерігається разом із прогресуванням лікування. Прогностичними факторами депресії були визнані фізичні симптоми, образ тіла, низька соціальна підтримка, специфічні схеми променевої терапії, пов'язані з втомою тощо [128].

Чисельні дослідження намагалися з'ясувати провідні чинники, що впливають на якість життя пацієнтів із раком голови та шиї. Серед них виділяють соціально-демографічні та психологічні фактори, спосіб життя пацієнтів (куріння, вживання алкоголю), наявність супутньої патології, специфічні характеристики захворювання (локалізація та розмір пухлини, її гістологічні характеристики, стадія раку, рецидиви тощо) та лікування (хірургічний підхід, радіотерапія, хіміотерапія тощо) [18, 129 - 131].

Особи з встановленим діагнозом раку ротової порожнини можуть мати низьку якість життя ще до лікування. Найбільше ризику зниження якості життя

знають літні люди, особи з низькими доходами та пацієнти на пізніх стадіях раку [129]. Дослідження підкреслюють важливість психосоціальних чинників у формуванні якості життя [130], а також показують, що вузлові метастази, гістологічна диференціація та біль є значущими предикторами якості життя хворих [131].

Факторами, пов'язаними з гіршими показниками якості життя, можуть бути також жіноча стать, відсутність партнерства, рівень освіти та ВПЛ статус [132].

Певна кількість досліджень повідомляють про зв'язок між статусом ВПЛ та функціональними результатами та/або якістю життя при ПР РРГ [7]. Дослідження 177 пацієнтів Вашингтонського університету показало вищі показники якості життя у пацієнтів із позитивним р16 до та після лікування [133]. Інше дослідники зазначають вищі бали ЯЖ перед лікуванням у ВПЛ+ проти ВПЛ- плоскоклітинних карцином ротоглотки, однак цей зв'язок не простежується через рік після лікування [134].

Marzouki H.Z. et al. (2018) порівнюючи різні сфери якості життя після хірургічного лікування карциноми ротоглотки не знайшли клінічно значущих відмінностей у загальній ЯЖ залежно від статусу ВПЛ, однак спостерігали кращі показники соціального харчування та сексуального життя при ВПЛ+ порівняно з пацієнтами з негативним ВПЛ статусом. Також дослідники стверджують, що первинна хірургія ПР РРГ може забезпечити чудові онкологічні та функціональні результати без статистично або клінічно значущих відмінностей у мовленні, здатності до ковтання, безпеці ковтання в залежності від ВПЛ статусу [135].

Stephens E.M. et al. (2023), оцінюючи результати щодо якості життя пацієнтів з раком ротоглотки, асоційованим з вірусом папіломи людини після оперативного лікування, визнали ЯЖ достатньо високою. При цьому зазначається, що у деяких пацієнтів може продовжуватись легка дисфункція смаку та нюху [136].

Порівнюючи хірургічне та нехірургічне лікування, дослідники переважно не виявляють відмінностей у показниках якості життя. При ретроспективному аналізі пацієнтів з ПР РРГ, які отримували хіміопроменеву терапію (ХПТ), пацієнти з ВПЛ+ статусом мали вищі початкові показники якості життя, але після лікування спостерігалися більші темпи їх зниження [137]. Порівняльне дослідження трансоральної роботизованої хірургії та ХПТ показало, що пацієнти, проліковані за первинним хірургічним підходом TORS, мали суттєво кращу якість життя, що було пов'язане із слиновиділенням [138].

Функціональні порушення, пов'язані із ротовою порожниною, такі як сухість у роті, дисфагія, ковтання тощо суттєво впливають на якість життя пацієнтів із раком голови та шиї [139, 140], що вказує на необхідність розробки більш ефективних методів реабілітації для покращення ЯЖ цих пацієнтів після лікування [141].

Серед функціональних порушень, що суттєво впливають на якість життя пацієнтів із раком голови та шиї виділяють тризм жувальної мускулатури.

Тризм є добре відомим ускладненням, яке визначається як нездатність відкрити рот або труднощі з відкриванням рота внаслідок спазму жувальних м'язів. Максимальний міжрізцевий отвір у здорової популяції становить 36–55 мм; розміри  $\leq 35$  мм при відкриванні щелеп вважаються тризмом [142, 143].

Повідомлення про поширеність тризму у пацієнтів хворих на злоякісні пухлини голови та шиї значно відрізняються в літературі та коливаються від 5 % до 65 % (в середньому у чверті пацієнтів) залежно від локалізації пухлини, її поширення та інших чинників [144, 145]. Локалізація злоякісних новоутворень в ротоглотці є прогностичним чинником тризму [145].

Обмеження відкривання рота у хворих на рак ротоглотки може мати різні причини, такі як інвазія пухлини у жувальні м'язи або скронево-нижньощелепний суглоб, запалення слизової оболонки, фіброз, спричинений променевою терапією, інфекції ротової порожнини, набряк після операції або біль [146, 147]. Серед інших чинників, пов'язаних з тризмом: похилий вік, стать, великі слинні залози, локалізація пухлини, її розмір та стадія, вільне

перенесення м'яких тканин після операції, доза опромінення пухлини і хіміотерапія [144, 148]. До значущих факторів ризику розвитку тризму відноситься також використання шкірно-м'язових клаптів для реконструкції, затримка з початком променевої терапії після операції, а також низький рівень дотримання пацієнтами призначеної фізіотерапії [149].

Тризм може погіршуватися або залишатися незмінним з часом, його симптоми можуть зменшуватися навіть за відсутності лікування. Коли у пацієнта з'являється тризм після лікування пухлини, важливо визначити, чи є тризм результатом лікування чи першою ознакою рецидиву [150].

Тризм є поширеним та клінічно значущим ускладненням при злоякісних новоутвореннях порожнини рота, пов'язаним як із самою пухлиною, так і з методами її лікування – хірургічним втручанням та променевою терапією [11549].

Основним підходом до лікування тризму є консервативна терапія, яка включає медикаментозні засоби та/або фізіотерапію. Провідну роль відіграє лікувальна фізична культура (ЛФК), яку рекомендовано розпочинати якнайшвидше після завершення променевої терапії. Водночас більшість авторів сходяться на думці, що ключовим завданням є не лише ефективне лікування тризму, а й його профілактика, яка має бути інтегрованою частиною реабілітаційного процесу [150].

Тризм є одним із частих ускладнень після променевої терапії в онкопацієнтів. У середньому амплітуда відкривання рота після променевої терапії зменшується приблизно на 20 % порівняно з вихідним рівнем. Частота розвитку тризму прямо корелює з дозою опромінення, яку отримують жувальні м'язи та прилеглі структури [150].

Застосування методів інтенсивно-модульованої променевої терапії асоціюється зі зниженням як частоти, так і вираженості тризму [150].

Однак Owosho A.A. et al. (2016) повідомляють, що тризм залишається ускладненням променевої терапії з модуляцією інтенсивності при лікуванні пацієнтів із раком порожнини рота та ротоглотки. Пацієнти з природним

невеликим відкриванням рота або обмеженим його відкриванням в результаті хірургічного втручання або через пухлину, що інфільтрує жувальний м'яз, нерви або скронево-нижньощелепний суглоб, мають підвищений ризик розвитку тризму. Ці пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом і розпочинати ЛФК щелепи на початку променевої терапії [148]. Рання діагностика тризму є критично важливою для своєчасного втручання, що дає змогу не лише полегшити симптоми, а й реалізувати ефективні стратегії профілактики [149].

Окрім тризму, лікування раку орофарингеальної зони може супроводжуватися іншими численними побічними ефектами з боку ротової порожнини, що суттєво впливають як на якість життя пацієнтів, так і на загальну виживаність. До найбільш поширених ускладнень належать як гострі, так і хронічні стани, зокрема мукозит, інфекції, ксеростомія, порушення смаку (дисгевзія), променевий карієс, остеонекроз та інші. Ускладнення, що виникають у результаті лікування мають багатовекторний вплив на функціональний стан пацієнтів, загальне здоров'я та якість життя. Особливу увагу слід приділяти ранньому виявленню очікуваних побічних ефектів, впровадженню профілактичних заходів (за можливості), а також належному менеджменту після завершення терапії [151].

Порівняльну оцінку віддалених функціональних результатів та ЯЖ пацієнтів проводять при порівняльному аналізі різних стратегій лікування. Так у проспективному когортному дослідженні Scott S.I. et al. (2021) було здійснено порівняльний аналіз функціональних результатів і показників якості життя ЯЖ у пацієнтів з плоскоклітинним раком орофарингеальної зони, яких лікували методом первинної трансоральної роботизованої хірургії (TORS) або променевої терапії. Через 12 місяців після лікування у групі променевої терапії було зафіксовано істотне зниження швидкості слиновиділення, а також найвищий рівень скарг на сухість у роті та «липку» слину. Хоча об'єктивні дані з інструментальних досліджень свідчили про загалом задовільну ковтальну функцію (відсутність тяжкої дисфагії), в обох групах спостерігалось

погіршення ковтання відносно базового рівня, ураження плеча було незначним в обох групах через рік після лікування. Загалом через рік після терапії як TORS, так і променева терапія асоціювалися з прийнятними функціональними результатами та оцінками ЯЖ [152].

Існує декілька опитувальників, які використовуються для оцінки якості життя пацієнтів з раком ротоглотки та іншими онкологічними захворюваннями голови та шиї, серед найбільш поширених виділяють: FACT-H&N (Functional Assessment of Cancer Therapy - Head & Neck), який є частиною набору інструментів FACT і включає додаткові питання, специфічні для пацієнтів з раком голови та шиї; спеціалізований опитувальник якості життя Вашингтонського університету UW-QOL (University of Washington Quality of Life Questionnaire) та опитувальник Європейської організації з дослідження та лікування раку EORTC QLQ-H&N (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head & Neck Module) [153].

Опитувальник якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку представляє собою спеціалізований модуль для оцінки ЯЖ пацієнтів з раком голови та шиї, який додається до основного інструменту. Попередня версія опитувальника містила 35 пунктів, сучасна оновлена модифікація EORTC QLQ-H&N43 включає 43 питання, які охоплюють специфічні симптоми та проблеми, функціональні результати, зокрема біль, дисфагію, порушення мовлення, сексуальну дисфункцію, а також вплив захворювання на соціальні й емоційні аспекти життя [154]. У низці досліджень наголошується, що EORTC QLQ-H&N43 містить ширший спектр питань, пов'язаних зі станом ротової порожнини, що може зумовлювати його вищу чутливість до потреб у стоматологічній допомозі та клінічну доцільність у відповідній практиці [154].

Дослідники підкреслюють, що EORTC QLQ-H&N43 містить більше елементів, що стосуються здоров'я ротової порожнини і може бути більш адекватним для оцінки потреби в стоматологічній терапії і клінічній практиці [155]. Обґрунтоване застосування опитувальника у довготривалих

проспективних дослідженнях – через 1, 5 та 10 років після лікування раку голови та шиї [155, 156].

Кравець О.В. (2021), обґрунтовуючи покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування та якості життя хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини розробив методики реконструктивно-відновного лікування із застосуванням локальних, регіонарних та вільних тканинних клаптів та визначив оптимальні тканинні клапті для різних типів післяопераційних дефектів язика, дна ротової порожнини та щоки [113].

Результати сучасних досліджень свідчать про те, що стадія пухлини та вибір лікувальної тактики мають суттєвий вплив на сприйняття якості життя пацієнтами з раком ротоглотки. Найгірші показники ЯЖ спостерігалися у пацієнтів із більш поширеними стадіями захворювання, які отримували лише променеву терапію або в сполученні з хіміотерапією. У пацієнтів, які перенесли відкриту хірургічну операцію, рівень фізичного та рольового функціонування є нижчим порівняно з тими, хто лікувався шляхом трансорального хірургічного втручання [157].

Дослідження підкреслюють тривалий негативний вплив раку ротоглотки на якість життя пацієнтів і наголошують на важливості подальших досліджень, спрямованих на вивчення ефективних інтервенцій, здатних забезпечити стійке покращення показників функціональних результатів та ЯЖ [158]. Особливу увагу рекомендується приділяти персоналізованому, комплексному підходу до лікування захворювання, що враховує морфологічні й імуногістохімічні особливості ПР РРГ [119]., а також фізичні, емоційні та соціальні потреби пацієнтів [130, 158].

### **Висновки до розділу 1**

Аналіз сучасної наукової літератури засвідчив, що, незважаючи на значний прогрес у діагностичних та лікувальних підходах, проблема оптимізації тактики лікування пацієнтів з плоскоклітинними карциномами ротоглотки III–IV стадії залишається актуальною у зв'язку з високим рівнем

занедбаності, поганою виживаністю, недостатніми функціональними результатами та зниженими показниками якості життя хворих.

У структурі етіологічних факторів раку ротоглотки ключову роль відіграє вірус папіломи людини, особливо висококонкогенного 16-го типу. Виділення ВПЛ-асоційованих та ВПЛ-неасоційованих форм пухлин дозволяє охарактеризувати відмінності у морфологічній будові, молекулярному профілі, клінічному перебігу, прогнозі та відповіді на лікування. Це створює підґрунтя для диференційованого підходу до ведення таких пацієнтів.

Аналіз імуногістохімічних характеристик пухлин ротоглотки, зокрема експресії білків p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67 та визначення статусу гена CDKN2A, свідчить про потенціал зазначених біомаркерів у прогнозуванні клінічного перебігу захворювання, розвитку рецидивів, метастазування, а також функціональних ускладнень, зокрема тризму. Водночас остаточною прогностичною цінністю окремих маркерів, особливо у взаємозв'язку з ВПЛ-статусом, потребує подальшого вивчення.

Проведений огляд літератури підтверджує, що визначення біомолекулярних характеристик новоутворень ротоглотки має важливе значення для обґрунтування персоналізованих підходів до вибору лікувальної тактики. З урахуванням стадії захворювання, морфологічного типу пухлини, ВПЛ-статусу та функціональних результатів лікування можливе підвищення ефективності терапевтичних втручань і покращення якості життя пацієнтів.

#### **За матеріалами розділу опубліковано:**

Рахманов В. Епідеміологічні особливості раку ротової частини глотки. In: Abstracts of XV International Scientific and Practical Conference «Modern problems of science development: scope and causes»; 2025 April 14–16; Bergen, Norway. p. 94–9. Available from: <https://eu-conf.com/en/events/modern-problems-of-science-development-scope-and-causes/> [159].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн, матеріали та обсяг дослідження

Програму дисертаційного дослідження сформульовано з урахуванням визначених мети та завдань, а також з огляду на специфіку об'єкта і предмета дослідження.

За дизайном (рис. 2.1) дослідження відноситься до поперечного одноцентрового, оскільки основні обстеження пацієнтів (клініко-морфологічні, імуногістохімічні та молекулярно-цитогенетичні) проводили в момент лікування на базі одного медичного закладу. При цьому оцінка якості життя проводилася, як під час лікування, так і в динаміці через 3 та 6 місяців після лікування, тому у роботі наявний лонгітудинальний компонент. Такий підхід дозволив одночасно оцінити стан пацієнтів під час лікування та простежити динаміку їх якості життя у віддаленому періоді.

У ході дослідження після проведення аналітичного огляду наукової літератури, присвяченої діагностиці та лікуванню пацієнтів із плоскоклітинним раком ротоглотки III–IV стадії було визначено біомаркери для подальшого застосування у дослідженні. До переліку відібраних біомаркерів увійшли: p16 та ген CDKN2A (для визначення ВПЛ-статусу), p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67.

Наступним етапом була оцінка клініко-морфологічних характеристик пацієнтів. Було обстежено 120 пацієнтів, частині з яких додатково проведено гістологічні та імуногістохімічні дослідження біоптатів з урахуванням ВПЛ-статусу. ІГХ-аналіз включав вивчення експресії p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67 (у 90 пацієнтів) та гена CDKN2A (у 26 пацієнтів).

Для оцінки ефективності лікування та якості життя пацієнтів у віддаленому періоді було сформовано дві групи залежно від типу терапії. Перша група включала 84 пацієнти, які отримували однокомпонентне (моно) лікування, тоді як до другої групи увійшли 36 пацієнтів, яким було призначено

комплексне лікування з використанням поєднання різних методів. Оцінка якості життя проводилася проспективно у динаміці – через 3 та 6 місяців після завершення лікування.

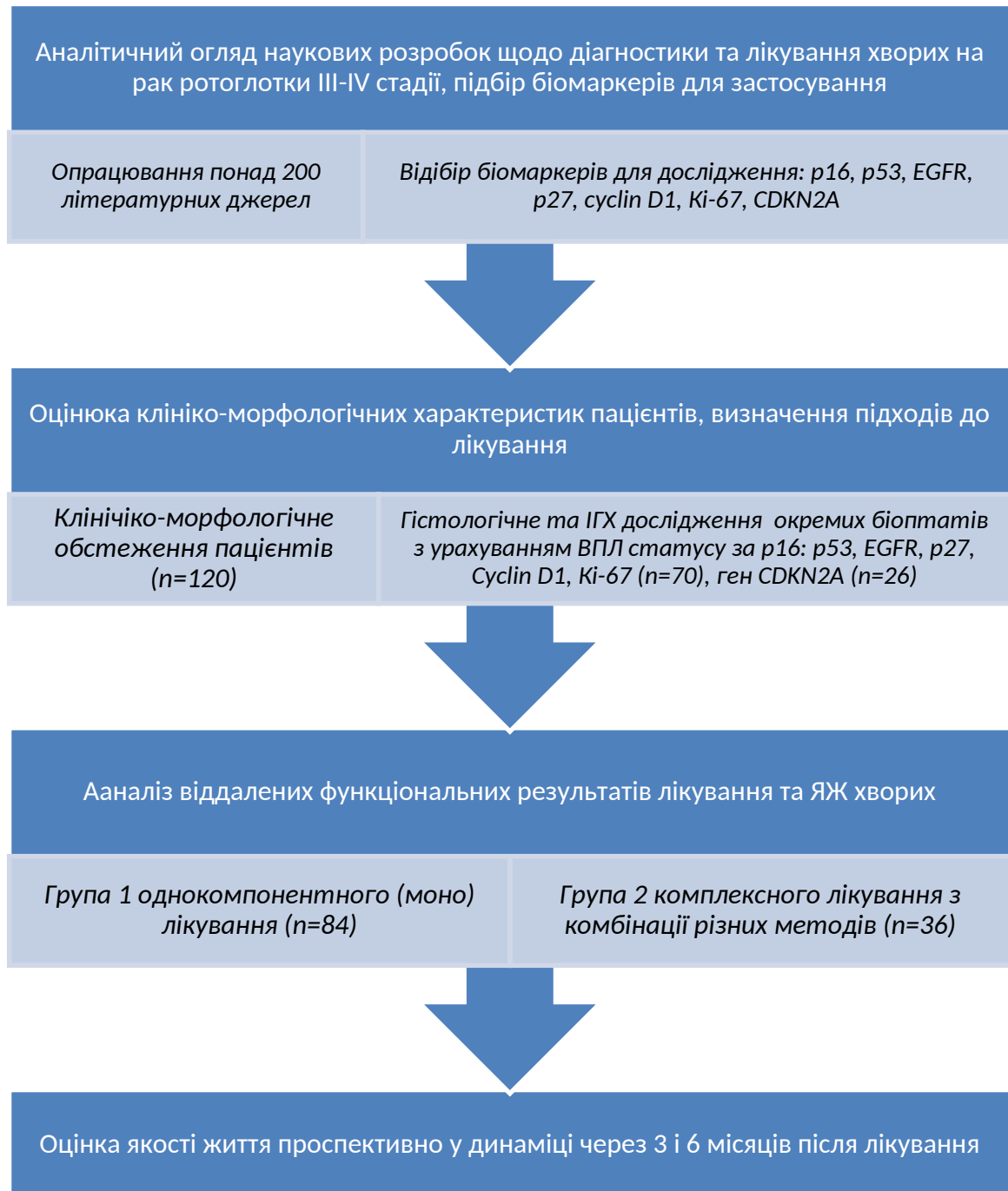


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

У роботі наведено аналіз результатів обстеження та лікування 120 пацієнтів віком від 37 до 80 років, 81-го чоловіка та 39 жінок хворих на рак ротоглотки III – IV стадії (T<sub>3-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub>), які перебували у ЛОР-2 (онкологічному) відділенні КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова»

Дніпропетровської обласної ради» у період 2018 - 2023 рр. Стадії захворювання оцінювалися згідно класифікації TNM Міжнародного протиракового союзу (Union for International Cancer Control – UICC) 2016 р. [160].

Критеріями включення у дослідження були: хворі на рак ротової частини глотки III-IV стадії, які отримали на первинному етапі хірургічне лікування з послідуєчим хіміо-променеєим лікуванням. Хворі на рак ротової частини глотки III-IV стадії які отримали на первинному етапі хіміо-променеєе лікування без хірургічного лікування із-за неможливості абластичного видалення пухлини. Хворі на рак ротової частини глотки III-IV стадії, які отримали усі методи лікування, з послідуєчим рецидивом захворювання у порожнині ротоглотки.

Критерії виключення з дослідження були: хворі на рак ротової частини глотки I-II стадії. Хворі, які не отримали або відмовились від усіх запропоєованих методів лікування. Хворі з ускладненнями (ерозивні кровотечі). Хворі з пролонгацією захворювання у ранньому періоді після лікування (6 місяців після проходження лікування).

Дослідження проводилось відповідно до сучасних біоеєичних норм. Усі обстежені були включені до дослідження після надання особистої інформованої письмової згоди. Дослідження проведено у відповідності з вимогами Гельсінської декларації «Єєичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальної декларації про біоеєтику та права людини (ЮНЕСКО)» та інших міжнародних і національних документів щодо біоеєичних принципів наукових досліджень (протокол засідання комісії з питань біомедичної еєики ДДМУ №9 від 26.10.2021 р.).

Оцієувалися клініко-морфологічні характеристики пацієєтів, такі як вік, стать, стадія захворювання, ступінь диференцієування та оєогоєіння пухлини, морфологічні варіанти новоутворення, онкологічні події у вигляді рециєивів та метастазування, функціональні результати у вигляді наявності чи відсутності триєму жувальної мускулатури.

Усі хворі отримували лікування згідно Клінічної настанови, заснованої на доказах «Рак ротової порожнини, ротоглотки, гортаноглотки, гортані та занедбаний рак голови та ший» та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Рак ротоглотки» [123].

Для аналізу віддалених функціональних результатів лікування хворих було розподілено на 2 групи аналізу: 1 група – група однокомпонентного (моно) лікування, що включала пацієнтів, які отримували переважно лише один вид лікування або обмежену комбінацію методів – тільки хірургічне лікування, променеву терапію або ХПТ без інших додаткових втручань; 2 група – група комплексного лікування, яка включала пацієнтів, що отримували комплексне лікування з комбінації різних методів.

Методи лікування були обрані на підставі комплексного клініко-морфологічного обстеження пацієнтів, з урахуванням ВПЛ статусу (за p16) із застосуванням імуногістохімічних досліджень низки біомаркерів (p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67 та флуоресцентної гібридизації *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization – FISH) гену CDKN2A).

У роботу включено аналіз результатів морфологічного дослідження усіх пацієнтів, гістологічного, імуногістохімічного дослідження біопсійного та операційного матеріалу плоскоклітинних карцином ротоглотки 70 пацієнтів (22 жінок і 48 чоловіків), результати флуоресцентної гібридизації *in situ* гістологічних зразків 26 хворих.

Репрезентативність вибірових сукупностей забезпечувалася типологічними властивостями вибірки (хворі на рак ротоглотки III-IV стадій) та розрахунком необхідного обсягу вибірки.

Обсяг генеральної сукупності визначався наступним чином. За даними національного канцер-реєстру, у Дніпропетровській області у 2021 році показник захворюваності на рак глотки серед дорослого населення складав 6,8 на 100 тисяч населення [20].

В цей період, за даними Державного центру статистики [161], на території Дніпропетровської області проживало 3142,0 тисяч осіб. Отже

розрахункова кількість випадків захворювання на рак глотки у регіоні становила близько 214 осіб. При цьому, за даними канцер-реєстру кількість зареєстрованих випадків захворювання на злоякісні новоутворення глотки у Дніпропетровській області у 2022 р. складала 166 осіб [20].

Враховуючи те, що дані національного канцер-реєстру показують новоутворення глотки (C09-C14) разом [1, 56], і те що рак ротової частини глотки складає в середньому біля 50 % - 60 % її новоутворень [1 - 5], ми можемо припустити, що кількість випадків раку ротоглотки коливалася у діапазоні від 107 ( $214 \cdot 0,5$ ) до 128 осіб ( $214 \cdot 0,6$ ). Тобто наша вибірка для клініко-морфологічного обстеження у 120 осіб є генеральною сукупністю хворих на рак ротоглотки Дніпропетровського регіону.

Для визначення обсягу вибіркової сукупності при проведенні окремих ІГХ досліджень, ми враховували, що 89,8 % випадків новоутворень ротової частини глотки діагностується на пізніх стадіях або стадії не відомі (дані по Україні за 2021 рік) [20].

Необхідний обсяг вибіркової сукупності розраховувався за формулою Schaeffer R.L. et al. (2007) [162]:

$$n = def f \times \frac{N \times p \times q}{\frac{d^2}{Z_\alpha^2} (N-1) + p \times q}, \quad (2.1),$$

де  $n$  – необхідна кількість спостережень для вибіркового дослідження;

$N$  – розмір генеральної сукупності;

$def f$  – ефект дизайну, у випадку даного дослідження це 1, оскільки у роботі вивчається проста випадкова вибірка сукупність;

$p$  – значення відносного показника (дріб або відсоток);

$q$  – зворотна до  $p$  величина ( $1-p$  у дробах або  $100-p$  у відсотках);

$d$  – максимальна прийнятна помилка спостереження (0,5 або 5 %);

$Z_\alpha$  – значення довірчого коефіцієнту  $t$ , необхідне для розрахунку довірчого інтервалу  $1-\alpha$  ( $Z_{95}=1,96$ ;  $Z_{99}=2,58$ ).

За нашими підрахунками генеральна сукупність складає  $N=120$  осіб. Використовуючи значення змінних:  $p=89,8$  % (частка виявлення пізніх стадій),

$q=100\%-89,8\%=10,2\%$ ,  $Z_{0,5}=1,96$ ,  $d=5\%$  розрахунок необхідного обсягу вибірових спостережень складає:

$$n = 1 \times \frac{120 \times 89,8 \times 10,2}{\frac{5^2}{1,96^2} (120-1) + 89,8 \times 10,2} = 65,0 \text{ (випадків)} \quad (2.2).$$

Отже, для досягнення та мінімального рівня помилки I типу ( $\alpha=5\%$ ) обсяг вибірки повинен перевищувати 65 спостережень. Тому вибірка у 70 зразків біопсійного та операційного матеріалу відповідної кількості пацієнтів, хворих на рак ротової частини глотки на пізніх стадіях є репрезентативною за кількістю спостережень.

Для визначення мінімального обсягу групи для порівняння груп за способом лікування та проведення FISH аналізу, ми застосовували формулу Р. Лера для відносних величин [163]:

$$n = 16 \times \frac{\bar{p} \times (100 - \bar{p})}{(p_1 - p_2)^2} \quad (2.3),$$

де  $n$  – необхідне число спостережень для кожної з груп порівняння;

$p_1$  і  $p_2$  – очікувані частки (у відсотках) у групах порівняння;

$\bar{p}$  – середнє значення часток;

16 – коефіцієнт, що враховує заданий рівень значущості ( $\alpha=0,05$ ) і бажану потужність тесту ( $1-\beta \approx 0,80 - 0,85$ ).

Використовуючи дані, що у деяких дослідженнях позитивний результат CDKN2A(p16) наближається до 100% при орофарингеальному плоскоклітинному раку, пов'язаному з ВПЛ [164], а в багатьох інших дослідженнях ПККР є позитивним від 56% [165], для потужності 80% та двостороннього рівня значущості 0,05, мінімальна кількість групи порівняння складатиме:

$$n = 16 \times \frac{68 \times (100 - 68)}{(100 - 56)^2} = 14 \text{ осіб} \quad (2.4).$$

Отже, необхідна для отримання достовірних висновків мінімальна група порівняння складатиме 14 осіб, що суттєво більше за залучену до FISH аналізу групу зі зразків 26 пацієнтів.

Порівняння залучених у дослідження вибірових сукупностей між собою (табл. 2.1), показали відсутність між ними статистично значущою різниці за основними демографічним і клінічними параметрами ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2.1

**Загальні характеристики вибірок обстежених хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії**

Показники	Клініко-морфологічне обстеження	Вибірка ІГХ обстеження	Вибірка FISH обстеження	<i>p</i>
Кількість хворих, <i>n</i> (%)	120 (100)	70 (100,0)	26 (100,0)	-
<i>Стать, n (%)</i>				
Чоловіки	81 (67,5)	48 (68,6)	23 (88,5)	0,097
Жінки	39 (32,5)	22 (32,4)	3 (11,5)	
<i>Вік хворих, n (%)</i>				
до 40 років	3 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0,630
40 – 49 років	19 (15,8)	11 (15,7)	8 (30,8)	
50 – 59 років	35 (29,2)	22 (31,4)	6 (23,1)	
60 – 69 років	44 (36,7)	27 (38,6)	8 (30,8)	
70 – 80 років	19 (15,8)	10 (14,3)	4 (15,4)	
<i>Стадія захворювання, n (%)</i>				
III	40 (33,3)	23 (32,9)	7 (26,9)	0,815
IV	80 (66,7)	47 (67,1)	19 (73,1)	
<i>ВПЛ статус, p16 (-) або p16 (+), n (%)</i>				
ВПЛ-негативний рак	76 (63,3)	44 (62,9)	15 (57,7)	0,863
ВПЛ-позитивний рак	44 (36,7)	26 (37,1)	11 (42,3)	

Примітка. *p* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса

Також не було визначено розбіжностей між групами клініко-морфологічного обстеження, ІГХ та FISH досліджень за ВПЛ статусом ( $p=0,863$ ), який потенційно міг впливати на результати порівняння. Отже, як

за кількісним, так і за якісним складом, залучені до дослідження вибірки були репрезентативними сукупностями, відповідно до мети та завдань дослідження.

Для статистичного аналізу випадки ПККР групували за віком пацієнтів у десятирічні інтервали: 40–49, 50–59, 60–69 та 70–77 років. Дані порівнювали між групами з різним ВПЛ статусом (p16-позитивна проти p16-негативної експресії та гомозиготна делеція CDKN2A проти інших варіантів). Аналіз експресії біомаркерів проводився також в залежності від наявності метастазів та рецидивів й інших клініко-морфологічних характеристик.

## 2.2 Методи дослідження

Усім включеним до дослідження хворим було проведено клінічне обстеження: збір скарг і анамнезу, об'єктивне обстеження, лабораторно-інструментальні дослідження, ендоскопічний контроль пухлини до початку лікування та на різних етапах лікування.

Проводилося комплексне дослідження, яке включало клініко-морфологічне обстеження, гістологічний та імуногістохімічний аналізи вибірових біоптатів, оцінку матеріалу пухлинної тканини за допомогою методики гістологічного дослідження флуоресцентної гібридизації *in-situ* (FISH), визначення якості життя пацієнтів. Анкетування хворих при вивченні якості життя проводилося на початку лікування, та через 3 і 6 місяців після закінчення усіх етапів хірургічного та/або хіміо-променевого лікування.

*Гістологічний метод.* Зразки пухлин ПР РРГ фіксованих у формаліні і залиті парафіном були взяті з архіву КЗ «Дніпровське обласне патологоанатомічне бюро». Парафінові зрізи 4-5 мкм були отримані на мікротомі Microm HM-340 і забарвлені за стандартною методикою гематоксиліном й еозином. За внутрішній контроль приймали багат шаровий плоский епітелій, що потрапляв в зріз поруч з плоскоклітинною карциномою. Мікроскопія проводилась за допомогою світлового мікроскопу ZEISS «Primo Star» (об'єктиви  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ). Цифрові зображення були отримані камерою мікроскопу Zeiss Primo Star - AxioCam ERC 5s з ліцензованим програмним

забезпеченням ZEN 2 blue edition [166].

*Імуногістохімічний метод.* Парафінові зрізи наносили на адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus. Після депарафінізації, регідратації, температурного демаскування антигенів та пригнічення активності ендогенної пероксидази, проводили інкубацію зрізів з первинними антитілами у вологих камерах при температурі 23 – 25<sup>0</sup>С на протязі 30 хвилин. Використовувались первинні моноклональні антитіла до CK 5/6 (sp1, RTU), p63 (sp1, RTU), p16 (sp1, RTU), p53 (RTU), EGFR (RTU), Cyclin D1 (EP12, RTU), Ki-67 (sp6, RTU), p27 (sp1, RTU) та система візуалізації UltraVision Quanto, (LabVision). Для ідентифікації реакції наносився розчин хромогену 3-діамінобензидин тетрахлориду (Quanto, LabVision) під контролем мікроскопу протягом від 20 секунд до 3 хвилин, з проявом у вигляді коричневого забарвлення. Ядра додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1-3 хвилини [167].

*Оцінка імуногістохімічного забарвлення.* За рекомендаціями Chrystiano de C. Ferreira et al. (2021) [91], експресія маркеру p16, що була розцінена нами як еквівалент позитивності ПР РРГ на ВПЛ, вважалась позитивною тільки якщо демонструвала сильне дифузне ядерно-цитоплазматичне забарвлення в більше ніж 75 % клітин (рис. 2.2 (А-Б)).

Експресія маркеру p53 вважалась позитивною, якщо щонайменше або більше 25 % пухлинних клітин демонстрували ядерну експресію маркера (рис. 2.2 (В-Г)), за рекомендаціями Plath M. et al. (2018) [72].

Фарбування на EGFR вважалось позитивним, якщо щонайменше 10 % або більше пухлинних клітин виявляли мембранну експресію маркера зі слабкою до помірної або сильною інтенсивністю фарбування. Інтенсивність EGFR оцінювали за шкалою від 1 до 3, де 1 – слабке, 2 – помірне і 3 – сильне однорідне або нерівне фарбування (рис. 2.3), за рекомендаціями Mohanapure N.S. et al. (2022) [68]. Варіанти експресії EGFR (0, 1+, 2+, 3+) при статистичному аналізі об'єднувались в 2 групи: низький score (EGFR 0,+1) та високий score (EGFR +2,+3).

За рекомендацією Yadav P. et al. (2019) [168], оцінка індексу проліферації була проведена за експресію Ki-67, відповідно до відсотка позитивно забарвлених клітин на 1000 підрахованих клітин у полі мікроскопа  $\times 40$ : 0 (<10 % забарвлених клітин), 1 (10 % - 50 %) і 2 (>50 %) Тільки оцінки 1 або 2 вважались позитивною імуноекспресією, 0 балів вважались негативними.

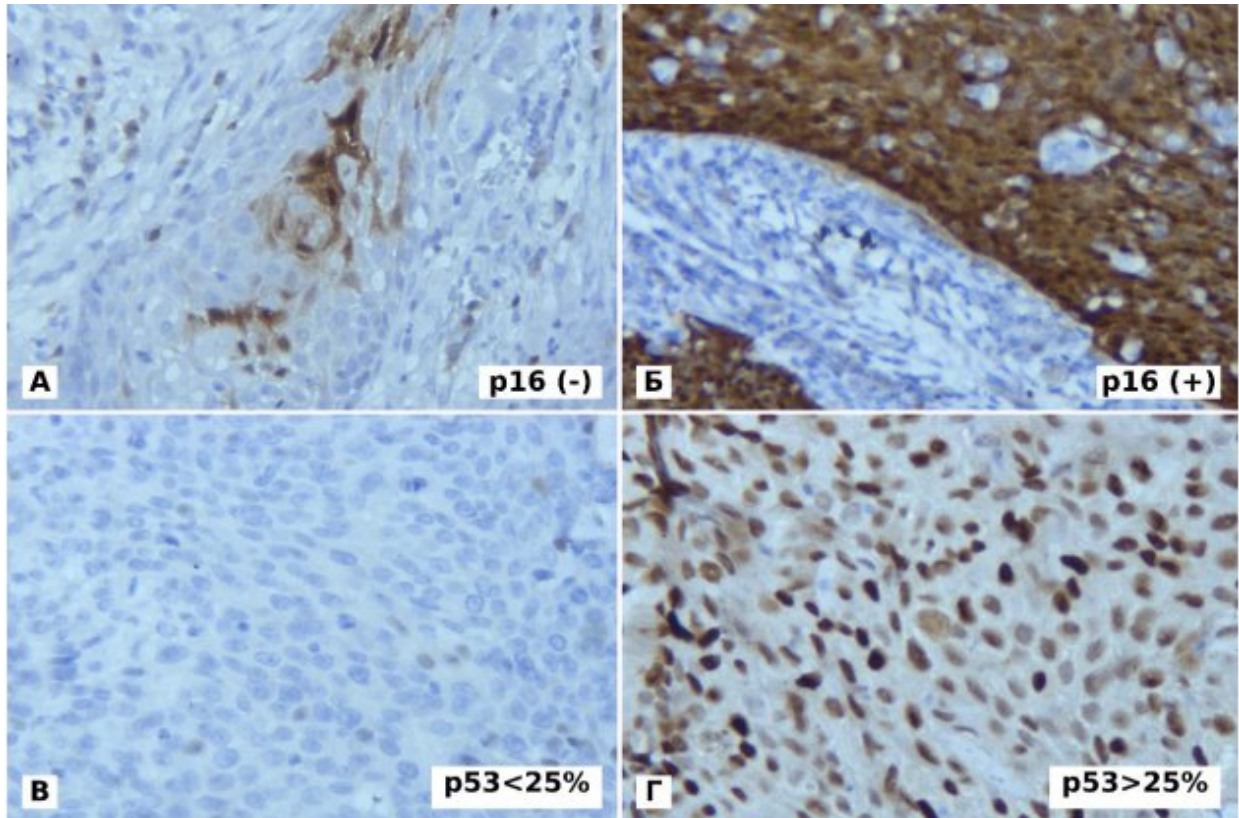


Рис. 2.2 Плоскоклітинний рак ротоглотки, імуногістохімічний метод забарвлення з гематоксилином Майєра ( $\times 400$ ). А. Негативна експресія маркеру p16 (ядерне, ядерно-цитоплазматичне забарвлення поодиноких клітин). Б. Позитивна експресія маркеру p16 (сильне дифузне ядерно-цитоплазматичне забарвлення в більше ніж 75 % клітин). В. Інтрануклеарна експресія p53 на рівні 1,5% (дикий тип). Г. Інтрануклеарна експресія p53 на рівні 80% (мутантний тип)

Відсоток p27 позитивних клітин класифікували наступним чином: негативні, немає пофарбованих клітин; осередково позитивний, менше 25 % пофарбованих клітин (+); помірно позитивний, більше 25 % і менше 50 % забарвлених клітинки (++); дифузно позитивний, більше 50 % пофарбованих

клітин (+++), за рекомендаціями Queiroz A.V. et al. (2010) [169]. Для зручності статистичного аналізу виділялися групи з низьким score p27 (0, 1+;  $\leq 50\%$ ) та з високим score p27 (2+, 3+;  $>50\%$ ).

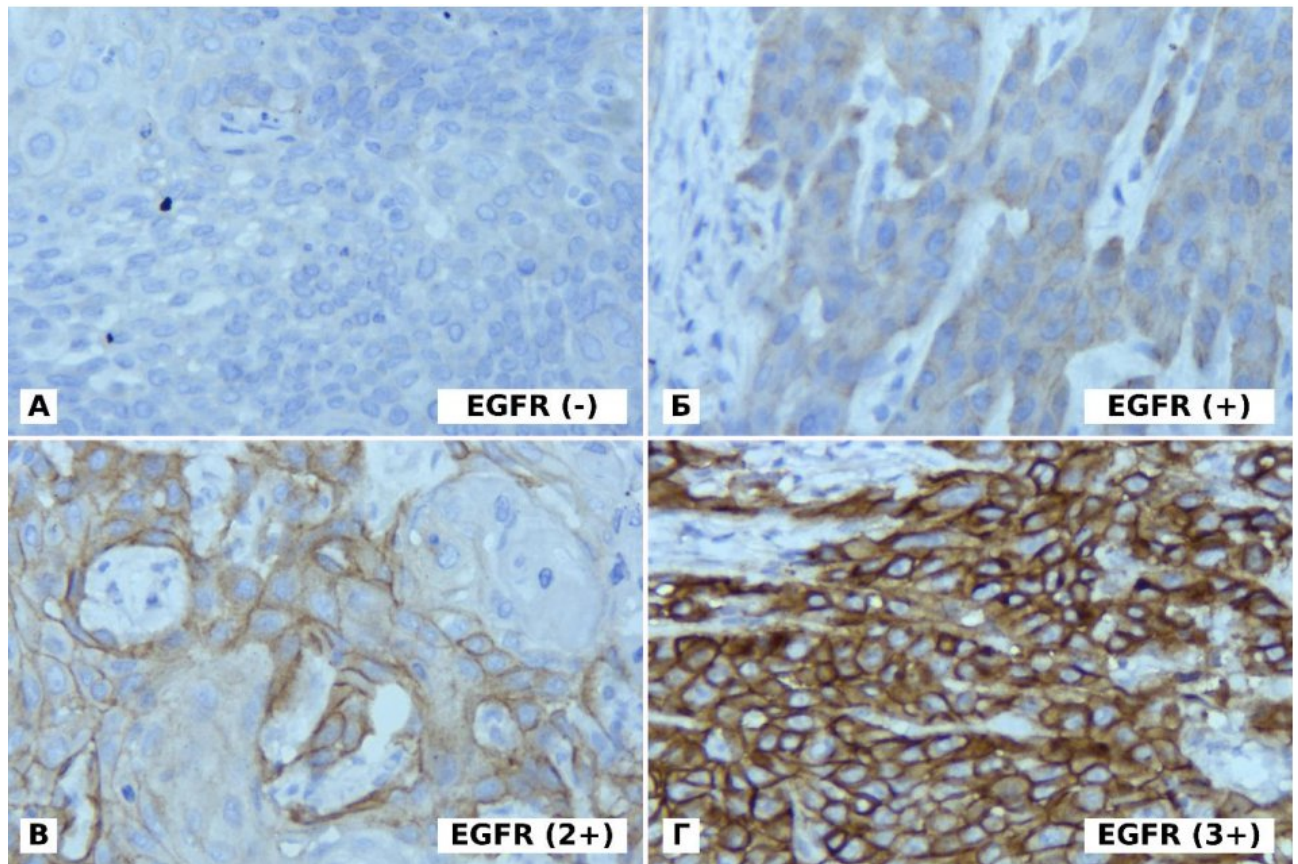


Рис. 2.3 Варіанти експресії маркера EGFR в плоскоклітинних карциномах ротоглотки, імуногістохімічний метод забарвлення з гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ ). А. Score експресії 0 (-): менше 10% пухлинних клітин виявляли мембранну експресію маркера EGFR вважалось позитивним. Б. Score експресії 1+: більше 10% пухлинних клітин виявляли мембранну експресію маркера EGFR слабкої інтенсивності. В. 25-50% мічених мембран пухлинних клітин (2) високої інтенсивності (3). Б. Score експресії 2+:  $>10\%$  мічених мембран пухлинних клітин помірної інтенсивності. Г. Score експресії 3+:  $>10\%$  мічених мембран пухлинних клітин високої інтенсивності

Картина фарбування Cyclin D1 була класифікована як негативна (-), коли  $\leq 10\%$  клітин були забарвлені на Cyclin D1 і позитивна (+), коли було більше

10 % забарвлених клітин на Cyclin D1, за рекомендацією Moharil R.V. et al. (2020) [170].

*Молекулярно-цитогенетичний метод. Флуоресцентна гібридизація in situ (FISH).* Флуоресцентна гібридизація in situ (FISH) – це молекулярний метод, що дозволяє виявляти та візуалізувати специфічні послідовності ДНК у хромосомах. У контексті ПККР метод FISH може бути застосований для оцінки генетичних змін у CDKN2A, які можуть зустрічатися у цих пухлинах [88]. За допомогою специфічних FISH-зондів до цього гена можна оцінити зміни кількості копій, зокрема делеції, що можуть мати прогностичне значення або терапевтичну релевантність [87 - 90].

Флуоресцентну гібридизацію in situ (FISH) проводили для оцінки гена CDKN2A (локалізованого в 9p21) із використанням двокольорового зонду ZytoLight SPEC CDKN2A/CEN 9 Dual Color Probe (ZytoVision, GmbH, Німеччина), який містить полінуклеотиди (~10 нг/мкл), що гібридизуються з ділянками 9p21.3 (chr9:21,742,629-22,056,853), які охоплюють ген CDKN2A, мічені флуорохромом ZyGreen (збудження 503 нм / емісія 528 нм), та полінуклеотиди (~1,5 нг/мкл), що гібридизуються з ділянками 9q12, специфічними для регіону D9Z3 хромосоми 9, мічені ZyOrange (збудження 547 нм / емісія 572 нм). Оцінювання проводили за такою схемою: сигнал двох червоних і двох зелених точок – інтактні два локуси CDKN2A; один червоний і два зелені сигнали – гетерозиготна делеція CDKN2A; відсутність червоних і два зелені сигнали – гомозиготна делеція CDKN2A. Для кожного зразка підраховували 100 пухлинних клітин [171].

*Оцінка якості життя.* Для оцінки віддалених функціональних результатів та ЯЖ хворих використовувався спеціалізований модуль для пухлин голови та шиї Європейського опитувальника дослідження якості життя – EORTC QLQ-HN43 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Head and Neck Cancer Module), доступний для скачування за попереднім замовленням на сайті розробника (<https://qol.eortc.org/>) – Європейської організації з дослідження та лікування

раку. Аналіз і звітність EORTC QLQ здійснюється відповідно до вказівок щодо оцінювання групи EORTC (додаток Г).

Ми віддали перевагу саме цьому опитувальнику через його доступність, специфічність та міжнародну валідацію [154].

EORTC QLQ-H&N43 є додатковим модулем до загального опитувальника щодо ЯЖ онкохворих – EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30), який вимірює якість життя пацієнтів із раком голови та шиї. Він складається із 43 пунктів (запитань), які поділяються на 12 багатопунктових шкал: біль (pain – PA); ковтання (swallowing – SW); проблеми із зубами (problems with teeth – TE); сухість у роті та липка слина (dry mouth and sticky saliva – DR); проблеми із нюхом та смаком (problems with senses – SE); проблеми з мовленням (speech problems – SP); сприйняття образу тіла (body image – BI); харчування в соціальних ситуаціях (social eating – SO); сексуальність (sexuality – SX); проблеми з плечем / біль у плечі (shoulder problems – SH); проблеми з шкірою (skin problems – SK); тривожність (anxiety – AX) та 7 однопунктових субшкал, серед яких: відкривання рота (opening mouth – OM); кашель (coughing – CO); соціальні контакти (social contact – SC); набряк шиї (swelling in the neck – SN); втрата ваги (weight loss – WL); проблеми з загоєнням ран (problems with wound healing – WO); неврологічні проблеми (neurological problems – NE). Кожен пункт оцінюється за 4-х бальною шкалою Лайкерта, середні сирі бали переводяться у стандартизовані, оцінки для кожної шкали коливаються від 0 до 100, де вищі бали вказують на сильніші (гірші) симптоми та прояви [18].

Оцінка якості життя хворих на рак ротової частини глотки проводилася тричі: у процесі лікування (1 обстеження) та через 3 (2 обстеження) і 6 місяців (3 обстеження) після закінчення усіх етапів хірургічного та/або хіміо-променевого лікування.

*Біостатистичні методи.* Статистичний аналіз результатів проводився за допомогою R командера (version 4.2.1 – <https://www.R-project.org>), що поширюється безкоштовно за ліцензією GNU General Public License. Також

застосовувалося програмне середовище GraphPad Prism 8.0.2 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)). ROC-аналіз та побудова ROC-кривих здійснювалася у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version version 22.030 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org/download/>).

Статистична обробка результатів включала використання стандартних методів описової й аналітичної (параметричної та непараметричної) біостатистики, а також багатовимірний аналіз.

Перевірка гіпотези щодо нормальності розподілу кількісних ознак проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка, перевірка рівності дисперсій – за критерієм Левіна. Для описання варіації кількісних ознак при нормальному розподілі використовували середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD) та 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ); при асиметричному – медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25 %; 75 %) [172]. Для якісних ознак розраховувалися відносні показники та 95 % ДІ за методом нормальної апроксимації Вальда [173].

Оцінка статистичної значущості відмінностей середніх для кількісних ознак у непов'язаних групах проводилася за критерієм Ст'юдента (t) за умов нормального розподілу та рівності дисперсій, у випадках ненормального розподілу – за критерієм Манна-Уїтні. Оцінку достовірності розбіжностей кількісних показників у пов'язаних вибірках проводили за T критерієм Вілкоксона із поправкою Бонферроні на множинні порівняння. Оцінку достовірності розбіжностей номінальних ознак здійснювали за критерієм Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона (в тому числі з поправкою Йейтса на безперервність для малих частот (значеннях показника близьких до 0 або 100) та за точним двостороннім критерієм Фішера.

Для оцінки зв'язків між ознаками проводився ранговий кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Визначення відносного ризику (BP, relative risk – RR) проводилося за асимптотичною оцінкою Коупмана (Коорман, 1984) [174] та супроводжувалося розрахунком

95 % ДІ [175,176].

Проводився простий та множинний логістичний регресійний аналіз з розрахунком відношення шансів (ВШ, OR – odds ratio) із 95% ДІ та ROC-аналіз (ROC – Receiver Operating Characteristic) з розрахунком стандартних операційних характеристик: чутливості (sensitivity – Se), специфічності (specifity – Sp) та площі під ROC-кривою (area under ROC curve - AUC) з 95 % ДІ [176]. Значення площі під ROC-кривою інтерпретували наступним чином: 0,9-1,0 – відмінна точність; 0,8-0,9 – дуже добра; 0,7-0,8 – добра; 0,6-0,7 – середня; 0,5-0,6 – незадовільна; 0,5 – метод непридатний [177, 178].

Критичне значення рівня статистичної значимості ( $p$ ) для всіх видів аналізу приймалося  $<5\%$  ( $p < 0,05$ ).

## **Висновки до розділу 2**

Застосований дизайн дослідження, використані матеріали та набір методів дозволяють виконати поставлену мету і завдання дослідження. Використання достатніх за обсягом вибірок, сучасних методів дослідження, адекватних підходів статистичного аналізу отриманих результатів, дозволило отримати репрезентативні результати.

**Підходи до проведення досліджень та оцінки їх результатів описані у публікаціях здобувача:**

1. Shponka IS, Bondarenko OO, Kovtunenکو OV, Rakhmanov VV. Deletion of cyclin dependent kinase inhibitor 2a gene as a marker of oropharyngeal carcinomas non-associated with human papillomavirus and its prognostic value. Med Perspekt. 2024;29(2):56-61. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.2.307479> [179].
2. Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal cancer. Med. perspekt. 2025;30(1):29-38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325236> [180].

## РОЗДІЛ 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ****3.1 Загальні демографічні та клініко-морфологічні характеристики обстежених хворих**

Нами було проаналізовано результати обстеження та лікування 120 пацієнтів віком від 37 до 80 років, в середньому 59,3 (95 % ДІ 57,6 - 61,1; SD=9,9) років, обох статей (67,5 % чоловіків та 32,5 % жінок).

Найбільша частка хворих перебувала у віковому діапазоні 50 – 69 років, як серед усіх обстежених (65,9 %), так і окремо серед чоловіків (70,4 %) та жінок (56,4 %), без статистично значущих розбіжностей за статтю ( $p=0,133$ ). Співвідношення обстежених жінок до чоловіків серед хворих на рак ротоглотки становило 1 : 2,1, що відповідає епідеміологічним особливостям розповсюдження захворювання.

Найбільш частою скаргою у пацієнтів з раком ротоглотки III–IV стадії був тривалий біль у горлі або при ковтанні, на що вказували 54 хворих (45,0 %; 95 % ДІ 35,9 – 54,4 %). Один бік ураження (відчуття стороннього тіла або біль з одного боку горла) згадували 32 пацієнта (26,7 %; 95 % ДІ 19,0 – 35,5 %). Зміни голосу або охриплість мали місце у 20 осіб (16,7 %; 95 % ДІ 10,5 – 24,6 %). Порушення ковтання (дисфагія) фіксувалася у 17 хворих (14,2 %; 95 % ДІ 8,5 – 21,7 %). Втрата ваги зазначалась як супутня скарга у 11 пацієнтів (9,2 %; 95 % ДІ 4,7 – 15,9 %). Інші менш поширені симптоми включали гнилісний запах із рота, кровохаркання, припухлість або болючість у ділянці шиї, які спостерігалися в поодиноких випадках.

Середня тривалість від появи симптомів до моменту звернення пацієнтів по допомогу складала 5,9 місяців (95 % ДІ 2,1 – 9,6). Більшість пацієнтів звернулися за медичною допомогою у термін від 3 до 6 місяців від появи перших симптомів – 35 осіб (29,2 %), ще 27 пацієнтів (22,5 %) звернулись через 6–12 місяців, що загалом становить 51,7 %. Затримка звернення понад 1 рік

відзначалась у 23 пацієнтів (19,2 %), що, ймовірно, пов'язано із неспецифічністю перших проявів, які часто імітують хронічний тонзиліт або фарингіт.

Середній термін перебування пацієнтів у стаціонарі становив 10,6 днів (95 % ДІ 6,8 – 14,4), що обумовлено, як необхідністю передопераційної підготовки, так і обсягом хірургічного втручання (при його проведенні) з урахуванням локалізації пухлини в ротоглотці. Серед 120 обстежених оперативні втручання у якості моно- чи комплексного лікування проводилися у 45 (37,5 %) хворих.

Було обстежено 40 хворих з III стадією захворювання (33,3 %), та 80 – з IV стадією (66,7 %). Стадію пухлинного процесу, окрім стандартної, визначали згідно з Міжнародною класифікацією TNM 8-го видання (2017), враховуючи розмір пухлини, її поширеність, наявність регіональних та віддалених метастазів [160]. За оцінками згідно Міжнародної класифікації TNM, розповсюдженість пухлинного процесу стадії T<sub>3</sub> та T<sub>4</sub> була в однаковій кількості – у 60 пацієнтів (50,0 %); N<sub>0</sub> визначалося у 39-ти пацієнтів (32,5 %), N<sub>1</sub> – у 24-ти (20,0 %), N<sub>2</sub> – у 47-ми (39,2 %), N<sub>3</sub> – у 10-ти (8,3 %); M<sub>0</sub> фіксувалося у 112-ти пацієнтів (93,3 %), M<sub>1</sub> – у 4-х (3,3 %), M<sub>0x</sub> – у 2-х (1,7 %) та M<sub>x</sub> – у 2-х (1,7 %). Найбільш частою стадією пухлинного процесу виступала T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>, яка спостерігалася у 25-ти хворих (20,8 %) (рис. 3.1). Узагальнено обстеження хворих на рак ротоглотки III – IV стадії згідно Міжнародної класифікації TNM – T<sub>3-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub>.

За гістологічною будовою всі спостереження були представлені плоскоклітинними карциномами (100,0 %) з незроговілими 80 (66,7 %) та зроговілими 40 (33,3 %) гістологічними формами.

За ВПЛ статусом, який визначався за імуногістохімією p16, ВПЛ-негативний рак (p16 -) зустрічався у 76 випадках (63,3 %), ВПЛ-позитивний рак – у 44 (36,7 %).

При ВПЛ неасоційованих ПККР частка зроговілого раку складала майже половину (43,4 %), тоді як при ВПЛ асоційованих карциномах лише 4,4 % (рис.

3.2), зі статистично значущими розбіжностями між порівнюваними типами раку ( $p=0,002$ ).

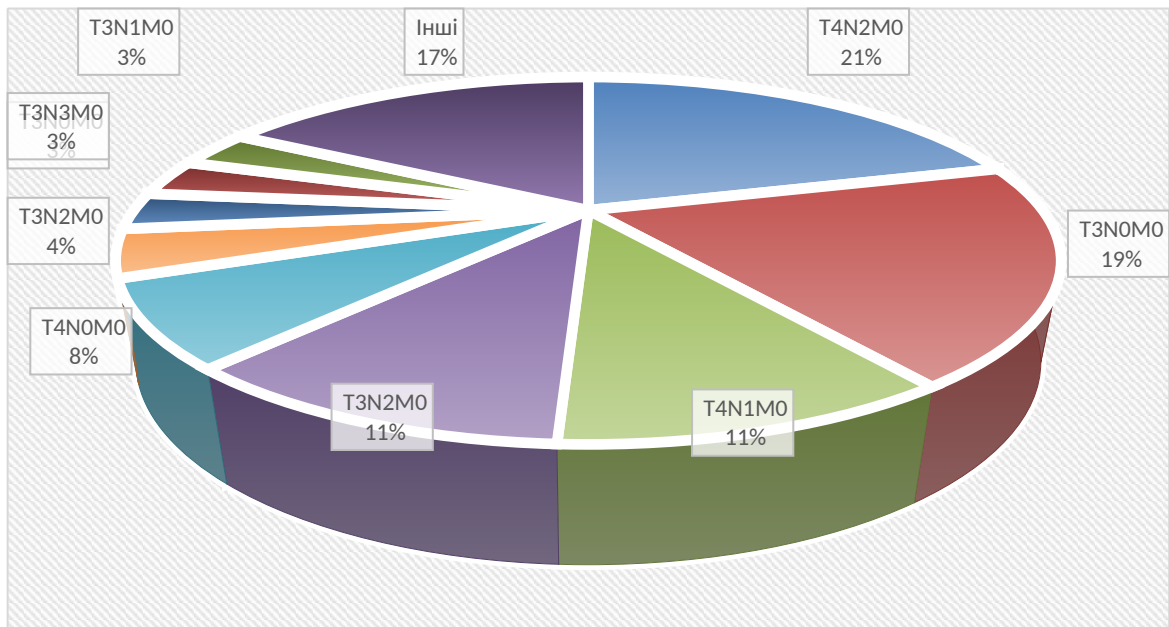


Рис. 3.1 Розподіл обстежених хворих на рак ротоглотки за TNM стадією (у % до загальної кількості обстежених)

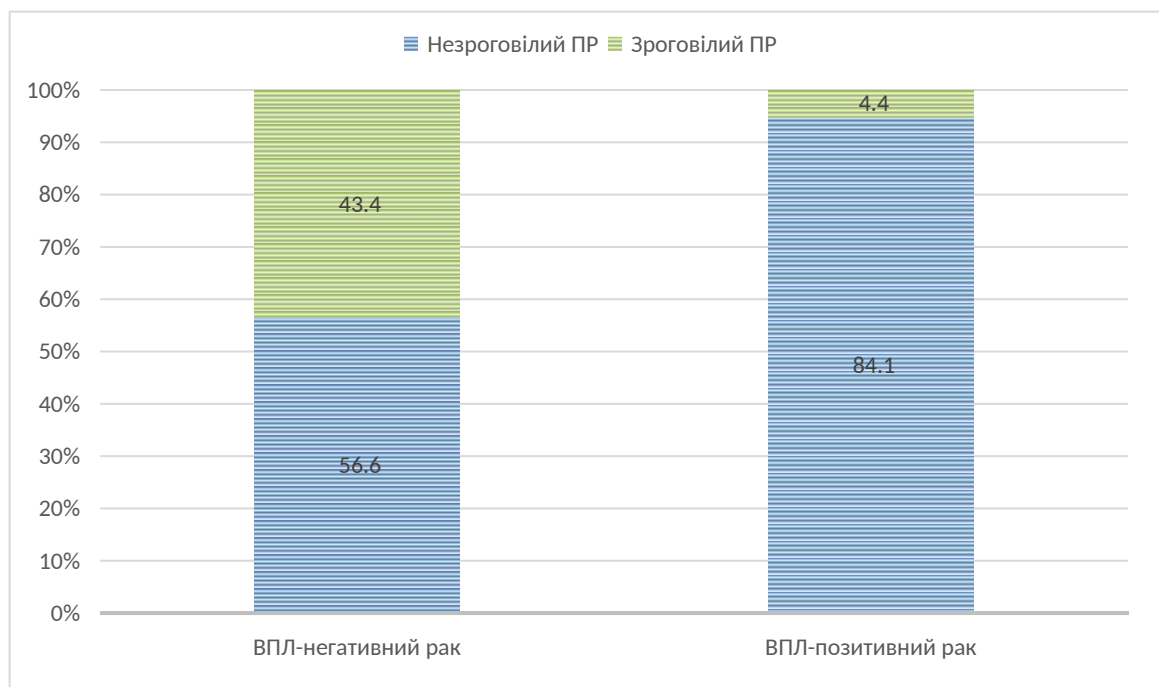


Рис. 3.2 Розподіл обстежених хворих на рак ротоглотки в залежності від зроговілості пухлини за ВПЛ статусом (у % до загального числа обстежених)

За ступенем гістологічної диференціації пухлини (рис. 3.3) високодиференційований рак (G<sub>1</sub>) був визначений у 13-ти пацієнтів (10,8 %), помірnodиференційований (G<sub>2</sub>) у 79-ти (65,3 %), низькодиференційований (G<sub>3</sub>) у 13-ти (10,8 %) та недиференційований (G<sub>4</sub>) у 15-ти (12,5 %).

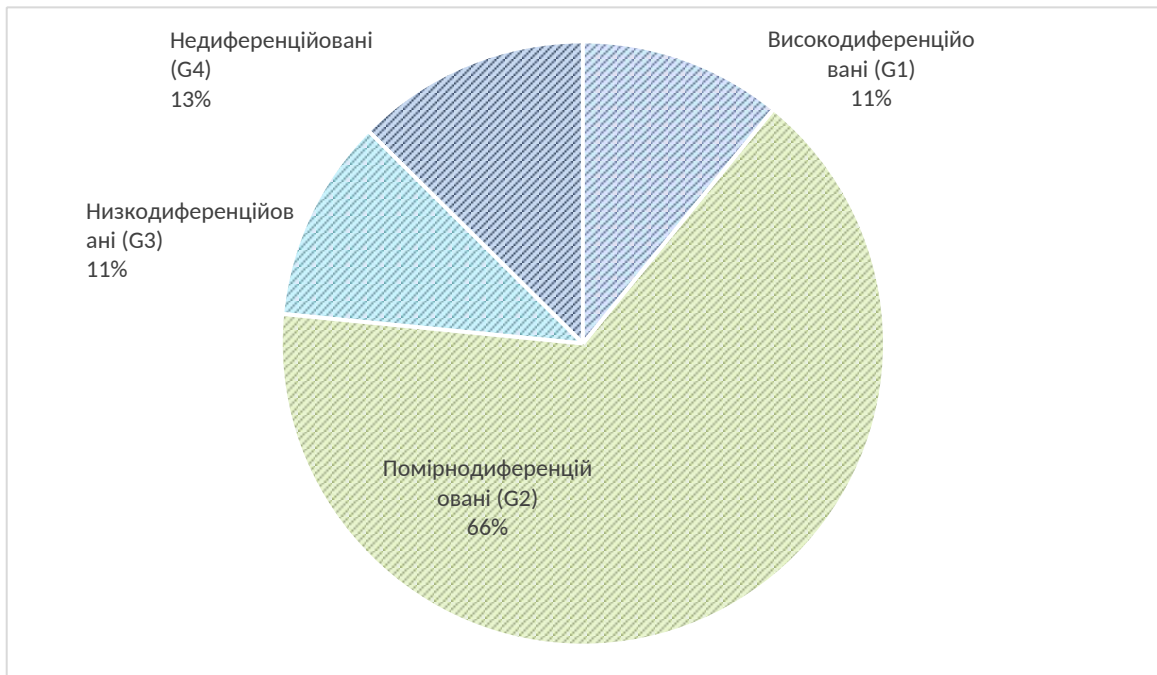


Рис. 3.3 Ступінь гістологічного диференціювання пухлин обстежених хворих на рак ротоглотки (у % до загального числа обстежених)

Розбіжностей між ВПЛ асоційованими та ВПЛ неасоційованими видами ПР РРГ за ступенем диференціювання пухлини не було виявлено ( $p=0,511$ ), більшість випадків була представлена помірnodиференційованими формами – 59,1 % та 69,7 % відповідно, однак потрібно зазначити більшу частку недиференційованих форм (18,2 %) при p16(+) статусі порівняно з 9,2 % при p16(-) статусі ( $p=0,154$ ).

На підставі комплексного клініко-морфологічного обстеження пацієнтів, з урахуванням ВПЛ статусу (за p16) із застосуванням імуногістохімічних досліджень низки біомаркерів були обрані способи лікування хворих. Однокомпонентне лікування, що включало хірургічне втручання (17 пацієнтів – 14,2 %), променеву і хіміопроменеву терапію (67 пацієнтів – 55,8 %)

застосовувалося у 84 пацієнтів (група 1), а комплексне лікування, що включало комбінацію хірургічного втручання, променевої терапії та/або хіміотерапії разом з іншими методами – у 36 пацієнтів (група 2). Середня кількість отриманих пацієнтами курсів ПХТ складала 2,0 (1,0; 4,0) за медіанним значенням.

Аналіз на співставність груп дослідження, сформованих для оцінки якості життя пацієнтів та функціональних результатів у віддаленому періоді (табл. 3.1), показав можливість їх коректного порівняння через відсутність статистично значущих розбіжностей у виділених групах за основними клініко-морфологічними характеристиками ( $p > 0,05$ ).

Серед 120 обстежених хворих, у 61-го пацієнта було виявлено метастази, отже частота метастазування раку ротоглотки на пізніх стадіях склала 50,8 % (95 % ДІ 41,5 - 60,0%). У 8-ми хворих спостерігалися рецидиви, частота рецидивування склала 6,7 % (95 % ДІ 2,9 - 12,8 %). Серед обстежених пацієнтів тризм жувальної мускулатури було виявлено у 15 осіб, частота тризму склала 12,5 % (95 % ДІ 7,2 % - 19,8 %).

Щодо метастазування в залежності від ВПЛ статусу, то у хворих з ВПЛ(+) статусом метастази зустрічалися у 19-ти випадках (43,2 %), при ВПЛ(-) – у 42-х (55,3 %), без статистично суттєвих розбіжностей між порівнюваними групами ( $p = 0,202$ ).

Щодо рецидивів, то вони зустрічалися частіше при ВПЛ(-) статусі у 6-ти осіб (7,9 %) порівняно з ВПЛ(+) випадками – у 2-х осіб (4,6 %), без статистично суттєвих розбіжностей між групами ( $p = 0,478$ ).

У жінок статистично несуттєво ( $p = 0,547$ ) частіше зустрічалися метастази – у 21-ї пацієнтки (53,9 %) порівняно з чоловіками – 40 осіб (49,4 %). Тоді як рецидиви частіше фіксувалися у чоловіків – у 7-ми випадках (8,6 %) порівняно з жінками – у 1-му випадку (2,6 %) при відсутності статистично суттєвих розбіжностей за статтю ( $p = 0,211$ ). Як рецидив, так і метастаз фіксувалися у 65-ти пацієнтів (54,2 %), у 44-х чоловіків (54,3 %) та 21-ї жінки (53,9 %), без статистично суттєвих розбіжностей за статтю ( $p = 0,961$ ).

Таблиця 3.1

**Загальні демографічні та клініко-морфологічні характеристики  
обстежених хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії у групах за  
видом лікування**

Показники	Усі обстежені	Група 1 (моно- лікування)	Група 2 (комплексне лікування)	<i>p</i>
Кількість хворих, <i>n</i> (%)	120 (100)	84 (70,0)	36 (30,0)	-
<i>Стать, n (%)</i>				
Чоловіки	81 (67,5)	57 (67,9)	24 (66,7)	0,898
Жінки	39 (32,5)	27 (32,1)	12 (33,3)	
<i>Вік хворих, n (%)</i>				
до 40 років	3 (2,5)	2 (2,4)	1 (2,8)	0,631
40 – 49 років	19 (15,8)	12 (14,3)	7 (19,4)	
50 – 59 років	35 (29,2)	23 (27,4)	12 (33,3)	
60 – 69 років	44 (36,7)	31 (36,9)	13 (36,1)	
70 – 80 років	19 (15,8)	16 (19,1)	3 (8,3)	
Середній вік – <i>M</i> ( <i>SD</i> )	59,3 (9,89)	60,0 (10,06)	57,8 (9,44)	0,259*
<i>Ступінь гістологічної диференціації пухлини, n (%)</i>				
Високий ( <i>G</i> <sub>1</sub> )	13 (10,8)	8 (9,5)	5 (13,9)	0,469
Помірний ( <i>G</i> <sub>2</sub> )	79 (65,3)	54 (64,3)	25 (69,4)	
Низький ( <i>G</i> <sub>3</sub> )	13 (10,8)	9 (10,7)	4 (11,1)	
Недиференційований ( <i>G</i> <sub>4</sub> )	15 (12,5)	13 (15,5)	2 (5,6)	
<i>Наявність зроговілості пухлини, n (%)</i>				
незроговілий ПР	80 (66,7)	56 (66,7)	24 (66,7)	1,000
зроговілий ПР	40 (33,3)	28 (33,3)	12 (33,3)	
<i>ВПЛ статус, p16 (-) або p16 (+), n (%)</i>				
ВПЛ-негативний рак	76 (63,3)	57 (67,9)	19 (52,8)	0,116
ВПЛ-позитивний рак	44 (36,7)	27 (32,1)	17 (47,2)	

Примітки. *p* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона  
Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса;

\*– за *t* критерієм Ст'юдента

Тризм частіше зустрічався при ВПЛ неасоційованих формах у 8-ми (18,2 %) випадках, тоді як при ВПЛ асоційованих – у 7-ми (9,2 %) випадках ( $p=0,152$ ).

У групах порівняння за видом лікування (табл. 3.2), відзначалася статистично суттєва вища частота рецидивів та тризму ( $p<0,05$ ) у хворих з комплексним лікуванням порівняно з пацієнтами, що отримували монотерапію, тоді як за частотою метастазування розбіжностей не відзначалося ( $p=0,282$ ).

Таблиця 3.2

**Онкологічні та функціональні результати у хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії у групах за видом лікування**

Показники	Усі обстежені	Група 1 (моно-лікування)	Група 2 (комплексне лікування)	<i>p</i>
<i>Рецидив, n (%)</i>				
без рецидиву	112 (93,3)	83 (98,8)	29 (80,6)	<i>&lt;0,001</i>
з рецидивом	8 (6,7)	1 (1,2)	7 (19,4)	
<i>Метастази, n (%)</i>				
без метастазів	59 (49,2)	44 (52,4)	15 (41,7)	<i>0,282</i>
з метастазами	61 (50,8)	40 (47,6)	21 (58,3)	
<i>Тризм жувальної мускулатури, n (%)</i>				
відсутній	105 (87,5)	77 (91,7)	28 (77,8)	<i>0,035</i>
наявний	15 (12,5)	7 (8,3)	8 (22,2)	

Примітка. *p* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса

Подібна частота подій спостерігалася й у вибірці випадків, в якій проводилися додаткові гістологічні та ІГХ дослідження (табл. 3.3).

У групах порівняння пацієнтів за ВПЛ статусом не було виявлено розбіжностей щодо частоти тризму жувальної мускулатури, метастазування та рецидивів ( $p>0,05$ ), проте потрібно відзначити, що частота рецидивування була вищою у хворих з р16 (-) на 5,2 % (95 ДІ -10,8 % - 17,7 %), не досягаючи статистично суттєвого рівня через незначну кількість даних несприятливих подій.

**Клінічні результати у хворих на пізні стадії раку ротоглотки в залежності від ВПЛ статусу**

Результати клінічних та ІГХ досліджень	Усі обстежені	ВПЛ-негативний рак/ p16 (-)	ВПЛ-позитивний рак / p16 (+)	<i>p</i>
Загальна кількість, n (%)	70 (100,0 %)	44 (62,9 %)	26 (37,1 %)	-
Метастази, n (%)	36 (51,4 %)	19 (43,3 %)	17 (65,4 %)	0,072
Рецидив, n (%)	5 (7,1 %)	5 (9,1 %)	1 (3,9 %)	0,410
Тризм жувальної мускулатури, n (%)	11 (15,7 %)	5 (11,4 %)	6 (23,1 %)	0,193

Примітка. *p* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса

**3.2 Дослідження експресії онкопротеїну p53 в плоскоклітинних раках ротоглотки**

Досліджуючи експресію маркера p53 всі зразки ПР РРГ були поділені на дві підгрупи, де спостерігалась ядерна експресія p53 в щонайменше 25 % клітин ( $n_1=47$ ) та більше ніж в 25 % пухлинних клітин ( $n_2=23$ ) (рис. 3.4). В першій підгрупі ( $n_1=49$ ) експресія маркера p53 коливалась в межах від 0 до 18,3 %, при чому зразків з 0 % виявилось більше третини – 38,3 % (18 з 47). В другій групі ПР РРГ ( $n_2=21$ ) експресія маркера p53 коливалась в межах від 26,0 % до 89,5 % та в середньому склала 56,7 (95 % ДІ 47,4 – 66,1 %).

Серед чоловіків кількість p53>25 % зразків ПР РРГ виявилось статистично суттєво більше ( $p=0,028$ ) ніж серед жінок – 87,0 % проти 13,0 % (табл. 3.4). Певна неоднорідність за експресією p53 була знайдена в вікових підгрупах пацієнтів: найбільша кількість випадків ПР РРГ з p53>25 % виявилась в підгрупі 60-69 років (47,8 %), в той час як кількість пацієнтів з ПР РРГ з p53<25 % приблизно однаково розподілилось між підгрупами 50-59 років (34,0 %) та 60-69 років (32,0 %), але без статистично значущої різниці між підгрупами порівняння за віком ( $p=0,825$ ).

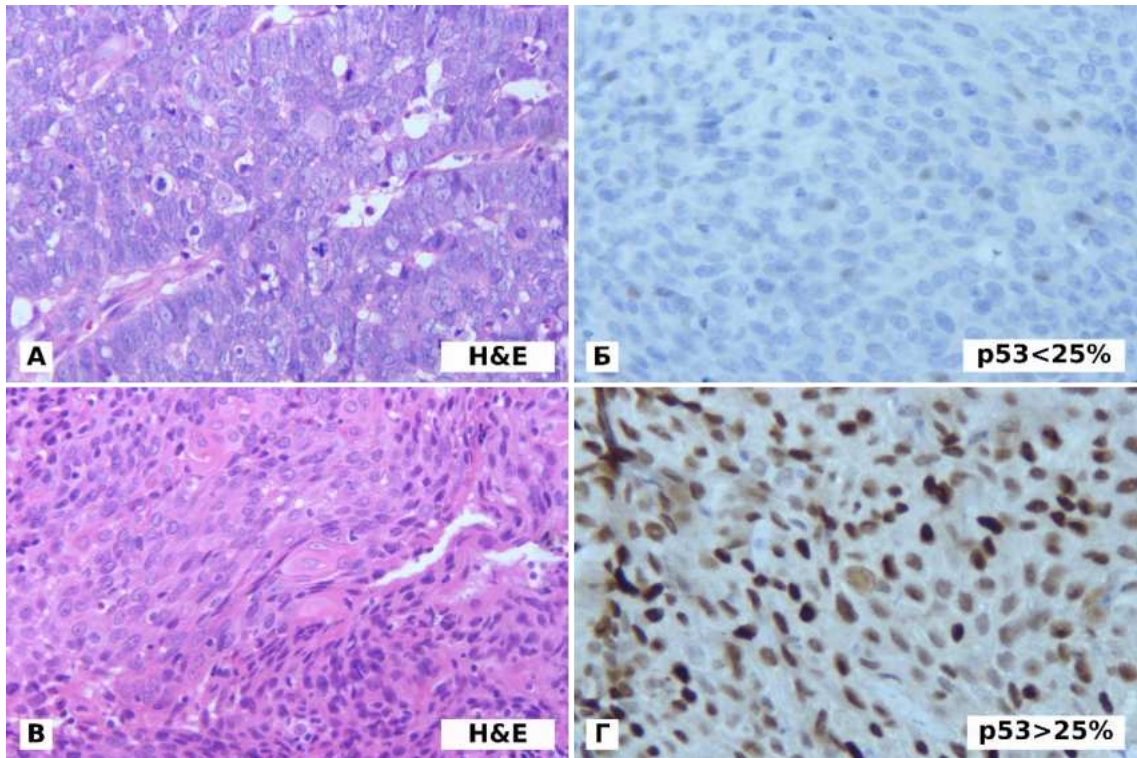


Рис. 3.4 А. ПР РРГ без зроговіння, забарвлення гематоксилін-еозин ( $\times 400$ ). Б. Експресія p53 на рівні менше 25 %, ІГХ з гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ ). В. ПР РРГ без зроговіння, забарвлення гематоксилін-еозин ( $\times 400$ ). Г. Експресія p53 більше ніж 25 % (мутантний тип), ІГХ з гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ )

Випадки ПР РРГ з  $p53 > 25\%$  зустрічались, як серед незроговілих, так і серед зроговілих форм плоскоклітинного раку ротоглотки (рис. 3.5), і серед зроговілих форм ПР РРГ надекспресій p53 виявилось статистично суттєво більше порівняно з незроговілими формами – 73,9 % проти 26,1 % відповідно ( $p=0,002$ ).

Співставлення варіантів експресії онкопротеїну p53 в ПР РРГ з наявністю або відсутністю асоціації з ВПЛ інфекцією показало розподіл зразків ПР РРГ з  $p53 \leq 25\%$  майже навпіл, а саме, у 24-х з 47-ми (51,1 %) випадків p16/ВПЛ (-) та 23-х з 47-ми (48,9 %) випадків p16/ВПЛ (+), при чому зразки з 0-ю експресією p53 зайняли більше половини p16/ВПЛ (-) (14-ть випадків з 24-х – 58,3 %). В той же час, випадки ПР РРГ з  $p53 > 25\%$  мали більшість зразків з p16/ВПЛ (-) статусом (87,0 %), що підтверджує різницю в походженні p16(+)/p53(-) та

p16(-)/p53(+) ПР РРГ через етіологічний вплив ВПЛ у першому випадку та переважно тютюну і алкоголю, як потенційних чинників ризику, у другому, що активно відзначається в дослідженнях багатьох авторів [61, 181].

Таблиця 3.4

**Варіанти експресії онкопротеїну p53 у плоскоклітинних карциномах ротоглотки в залежності від клініко-морфологічних характеристик хворих**

Показники n (%)	Усі випадки	Варіант експресії p53		p
		p53≤25 %	p53>25 %	
Кількість	70 (100)	47 (67,1)	23 (32,9)	-
<i>Стать</i>				
Чоловіки	48 (68,6)	28 (59,6)	20 (87,0)	0,028
Жінки	22 (31,4)	19 (40,4)	3 (13,0)	
<i>Вік хворих</i>				
40 – 49 років	11 (15,7)	7 (15,0)	4 (17,4)	0,825*
50 – 59 років	22 (31,4)	16 (34,0)	6 (26,1)	
60 – 69 років	27 (38,6)	16 (32,0)	11 (47,8)	
70 – 80 років	10 (14,0)	8 (17,0)	2 (8,7)	
<i>Зроговілість раку</i>				
Зроговілий ПР РРГ	32 (45,7)	15 (31,9)	17 (73,9)	0,002
Незроговілий ПР РРГ	38 (54,3)	32 (68,1)	6 (26,1)	
<i>ВПЛ статус</i>				
p16 / ВПЛ (-)	44 (62,9)	24 (51,1)	20 (87,0)	0,004
p16 / ВПЛ (+)	26 (37,1)	23 (48,9)	3 (13,0)	
<i>Метастази</i>				
без метастазів	34 (48,6)	20 (42,6)	14 (60,9)	0,309
з метастазами	36 (51,4)	27 (57,5)	9 (39,1)	
<i>Рецидиви</i>				
без рецидивів	65 (92,9)	44 (93,6)	21 (91,3)	0,593
з рецидивами	5 (7,1)	3 (6,4)	2 (8,7)	
<i>Рівень експресії Ki-67</i>				
<10 %	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,728*
10-50 %	53 (75,7)	35 (74,5)	18 (78,3)	
>50 %	17 (24,3)	12 (25,5)	5 (21,7)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера;

\* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона

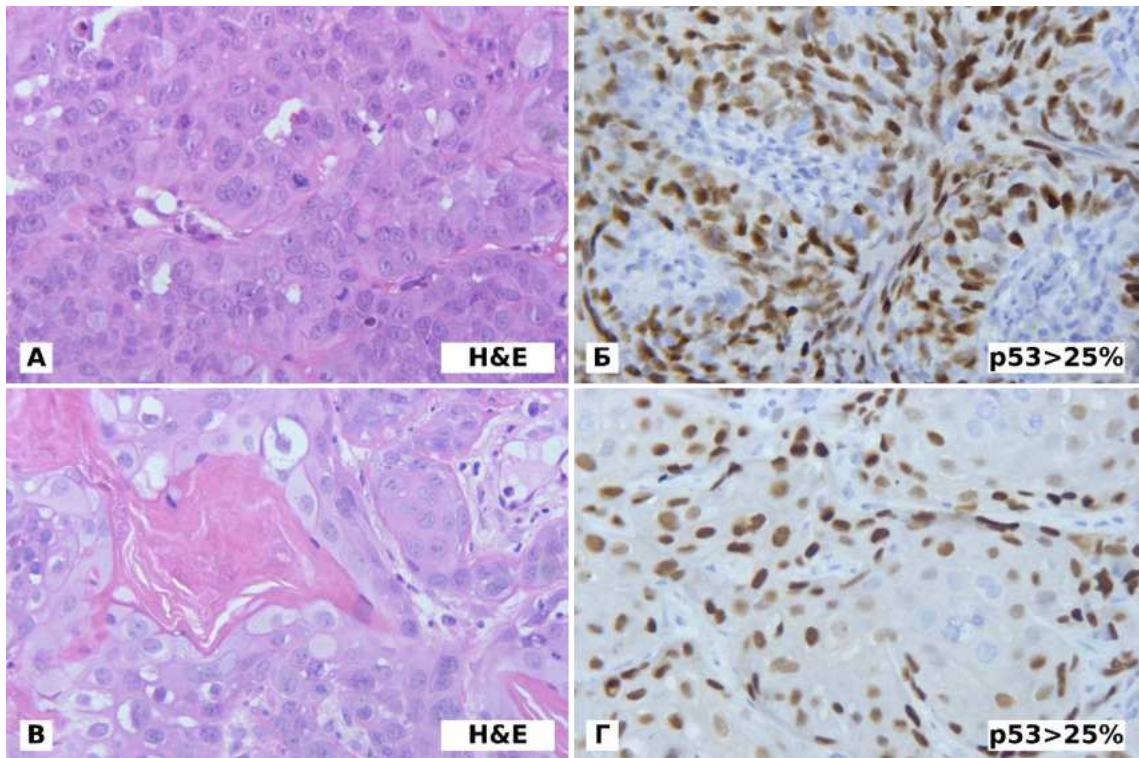


Рис. 3.5 А. ПР РРГ без зроговіння, забарвлення гематоксилін-еозин ( $\times 400$ ). Б. ПР РГ без зроговіння, експресія p53 на рівні 89 % (мутантний тип), ІГХ з гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ ). В. ПР РРГ із зроговінням, забарвлення гематоксилін-еозин ( $\times 400$ ). Г. ПР РРГ із зроговінням, експресія p53 на рівні 80 % (мутантний тип), ІГХ з гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ )

Аналіз розподілу спостережень з різною експресією p53 серед підгруп ПР РРГ з/без метастазів та з/без рецидивів статистично достовірної різниці не показав ( $p > 0,05$ ).

Розподіл випадків ПР РРГ з різним проліферативним потенціалом виявився досить рівномірним: в підгрупу з Ki-67  $< 10$  % не потрапило жодного спостереження з  $p53 \leq 25$  % або з  $p53 > 25$  % ПККР; 74,5 % ПР РРГ (35-ть випадків з 47-х) були із експресією  $p53 \leq 25$  % та 78,3 % ПР РРГ (18-ть випадків з 23-х) були із експресією  $p53 > 25$  % та демонстрували помірний індекс проліферації (10-50 %). В той час як 25,5 % плоскоклітинних карцином (12-ть випадків з 47-ми) із експресією  $p53 \leq 25$  % та 21,7 % ПР РРГ (5-ть випадків з 23-х) були із експресією  $p53 > 25$  % та демонстрували індекс проліферації  $> 50$  % ( $p = 0,728$ ).

### 3.3 Дослідження маркера рецепторів епідермального фактору росту EGFR у плоскоклітинних раках ротоглотки

В підгрупу пацієнтів з низьким score градації експресії EGFR (EGFR 0,+1) потрапило майже чверть обстежених пацієнтів із раком ротоглотки ( $n_1=17$ ; 24,3 %), з високим score (EGFR +2,+3) – три чверті ( $n_2=53$ , 75,7 %). Але треба зазначити, що цілком негативна експресія (0) маркера EGFR мала місце лише в 5 з 70 випадків ПР РРГ (7,1 %), в той час як найбільшу експресію EGFR (3+) продемонстрували 28-м з 70-ти (40,0 %) досліджених карцином (рис. 3.6).

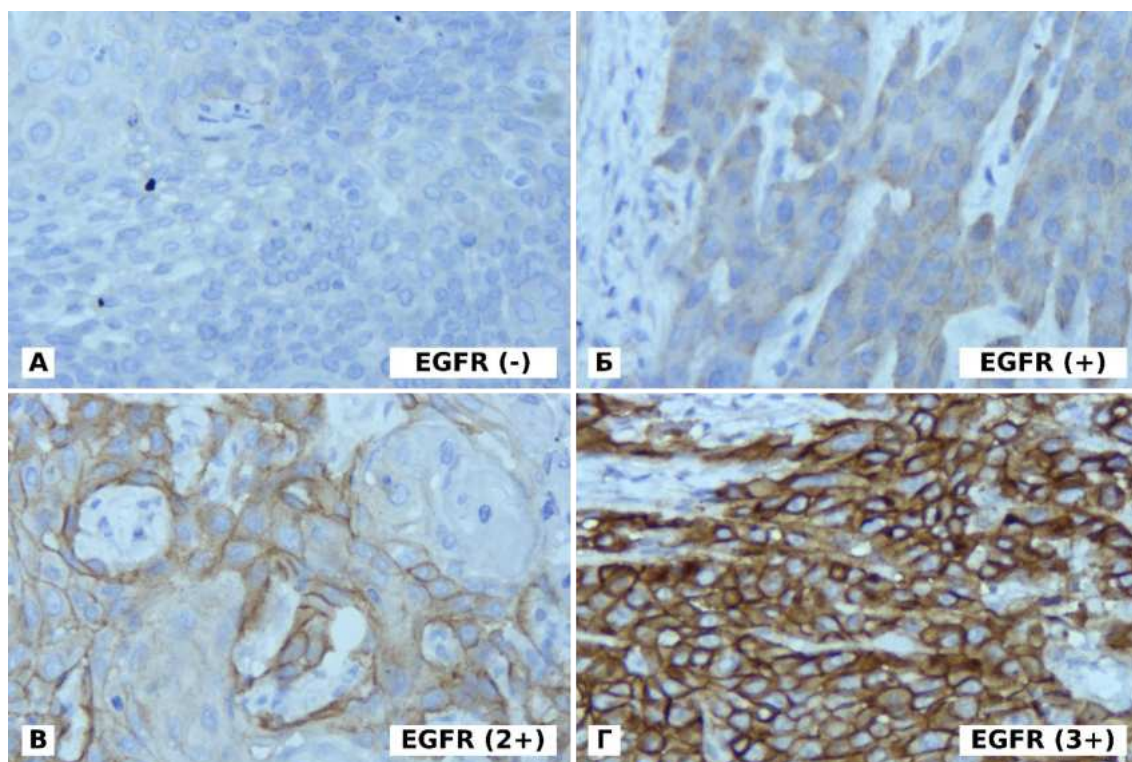


Рис. 3.6 Варіанти експресії маркера EGFR в ПР РРГ, ІГХ з гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ ). А. Score експресії 0 (-): менше 10 % пухлинних клітин виявляли мембранну експресію маркера EGFR вважалось позитивним. Б. Score експресії 1+: більше 10 % пухлинних клітин виявляли мембранну експресію маркера EGFR слабкої інтенсивності. В. 25-50 % мічених мембран пухлинних клітин (2) високої інтенсивності (3). Б. Score експресії 2+: >10 % мічених мембран пухлинних клітин помірної інтенсивності. Г. Score експресії 3+: >10 % мічених мембран пухлинних клітин високої інтенсивності

Серед чоловіків випадків ПР РРГ з високим score EGFR (+2, +3) виявилось значно більше ніж з низьким score EGFR (0, +1): 39-ть випадків з 53-х (73,6 %) проти 9-ти з 17-ти (52,4 %), проте статистично значущої різниці ( $p=0,138$ ) знайдено не було (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Варіанти експресії маркера EGFR у плоскоклітинних карциномах ротоглотки в залежності від клініко-морфологічних характеристик хворих**

Показники n (%)	Усі випадки	Варіант експресії EGFR		p
		Score EGFR 0,+1 низький	Score EGFR +2, +3 високий	
Кількість	70 (100)	17 (24,3)	53 (75,7)	-
<i>Стать</i>				
Чоловіки	48 (68,6)	9 (63,2)	39 (83,3)	0,138
Жінки	22 (31,4)	8 (36,8)	14 (16,7)	
<i>Вік хворих</i>				
40 – 49 років	11 (15,7)	3 (17,7)	8 (15,09)	0,537*
50 – 59 років	22 (31,4)	6 (35,3)	16 (30,2)	
60 – 69 років	27 (38,6)	4 (23,5)	23 (43,4)	
70 – 80 років	10 (14,0)	4 (23,5)	6 (11,3)	
<i>Зроговілість раку</i>				
Зроговілий ПР РРГ	32 (45,7)	3 (17,7)	29 (54,7)	0,046
Незроговілий ПР РРГ	38 (54,3)	14 (82,3)	24 (45,3)	
<i>Метастази</i>				
без метастазів	34 (48,6)	6 (35,3)	28 (52,8)	0,265
з метастазами	36 (51,4)	11 (64,7)	25 (47,2)	
<i>Рецидиви</i>				
без рецидивів	65 (92,9)	15 (88,2)	50 (94,3)	0,681
з рецидивами	5 (7,1)	2 (11,8)	3 (5,7)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера;

\* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона

В різних вікових групах пацієнтів за градаціями EGFR спостерігався нерівномірний розподіл. Найбільша частка випадків ПР РРГ з високим score

(EGFR +2,+3) виявилась в підгрупі 60-69 років (47,8 %), в той час як частка пацієнтів з ПР РРГ з низьким score (EGFR 0,+1) була найбільшою серед вікової групи 50-59 років (35,3 %), але статистично значущої різниці між розподілом маркеру за різними віковими категоріями не спостерігалось ( $p=0,537$ ).

Випадки ПР РРГ з EGFR (0,+1) показали перевагу серед незроговілих форм плоскоклітинного раку (82,4 %), в той час коли спостереження з EGFR (+2,+3) розподілились майже навпіл серед зроговілих та незроговілих ПР РРГ (54,7 % та 45,3 % відповідно) зі статистично значущою різницею між групами за зроговілістю пухлини ( $p=0,046$ ).

Треба зазначити, що зразки ПР РРГ з високим score (EGFR +2,+3) переважали також в підгрупах без метастазів та без рецидивів, але різниця не досягла статистично значущого рівня ( $p>0,05$ ).

Кількість p16/ВПЛ (-) зразків ПР РРГ серед підгрупи з високим score (EGFR +2,+3) виявилась більшою, ніж p16/ВПЛ (+) (69,8 % проти 30,2 % відповідно), а серед підгрупи з низьким score (EGFR 0,+1) навпаки більшою виявилась підгрупа p16/ВПЛ (+) зразків ПР РРГ (58,8 %), але різниця не досягла статистично значущого рівня ( $p=0,054$ ), хоча можна констатувати наявність статистично значущої тенденції (табл. 3.6).

Що, не зважаючи на певну тенденцію до негативної асоціацією між ВПЛ статусом та активацією сигнального шляху пухлинної прогресії через рецептори до епідермального фактору росту, говорить про незалежність цього патогенетичного шляху розвитку плоскоклітинної карциноми раку ротоглотки.

Різниця за експресією EGRF була знайдена в підгрупах пацієнтів за онкомаркером p53: в підгрупі ПР РРГ з  $p53 \leq 25$  % виявилась більшість ПР РРГ з низьким score EGFR (0, +1): 15-ть випадків з 17-ти (88,2 %), в той час в підгрупі ПР РРГ з високим score EGFR (+2, +3) частка випадків ПР РРГ з  $p53 \leq 25$  % склала 60,4 % ( $p=0,040$ ). Але розподіл експресії EGRF за індексом проліферації виявився майже однаковим ( $p=0,571$ ).

Таблиця 3.6

**Варіанти експресії маркеру EGFR у плоскоклітинних карциномах ротоглотки в залежності від експресії біомаркерів p16, p53 та Ki-67**

Експресія бімаркерів n (%)	Усі випадки	Варіант експресії EGFR		p
		Score EGFR 0,+1 низький	Score EGFR +2, +3 високий	
Кількість	70 (100)	17 (24,3)	53 (75,7)	-
<i>Експресія p16 (ВПЛ статус)</i>				
p16 / ВПЛ (-)	44 (62,9)	7 (41,2)	37 (69,8)	0,054
p16 / ВПЛ (+)	26 (37,1)	10 (58,82)	16 (30,2)	
<i>Рівень експресії p53</i>				
p53 ≤ 25 %	47 (67,1)	15 (88,2)	32 (60,4)	0,040
p53 > 25 %	23 (32,9)	2 (11,8)	21 (39,6)	
<i>Рівень експресії Ki-67</i>				
<10 %	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,571*
10-50 %	53 (75,7)	12 (70,6)	41 (77,4)	
>50 %	17 (24,3)	5 (29,4)	12 (22,6)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера;

\* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона

### 3.4 Дослідження експресії Cyclin D1 у плоскоклітинних раках ротоглотки

Маркер клітинного циклу Cyclin D1 у зразках ПР РРГ був досліджений в залежності від клініко-морфологічних характеристик обстежених хворих (табл. 3.7) та експресії прогностичних маркерів p16, p53, Ki-67 й EGFR (табл. 3.8).

Більшість зразків ПР РРГ продемонстрували експресію Cyclin D1 на рівні вище ніж 10 % забарвлених клітин – 47-м з 70-ти випадків (67,1 %), до того ж більшість з яких виявились зроговілими формами 27-м випадків з 47-ми (57,5 %) (рис. 3.7).

У вікових підгрупах визначалися розбіжності за часткою зразків з Cyclin D1 (≤10 %) та Cyclin D1 (>10 %) ( $p=0,014$ ) через підвищену частку зразків з

надекспресією Cyclin D1 серед чоловіків – 78,7 % (37-м випадків з 48-ми) проти 21,3 % у жінок (10-ть випадків з 22-х).

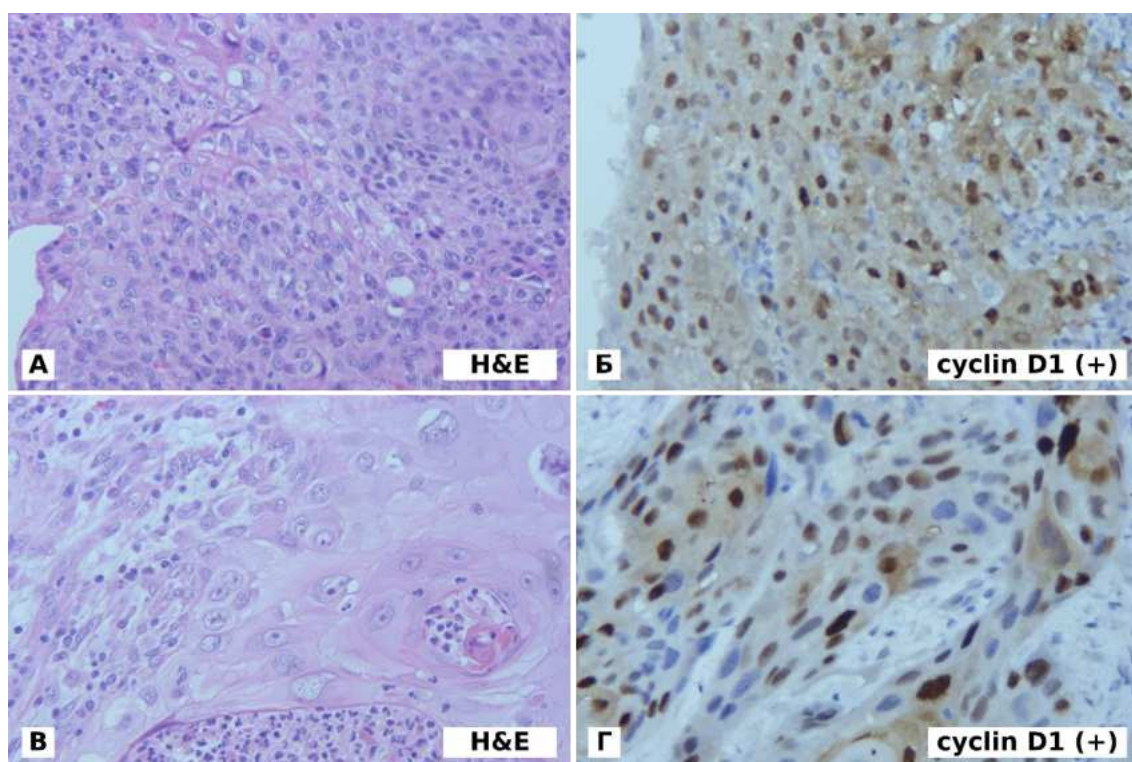


Рис. 3.7 А. ПР РГ без зроговіння, забарвлення гематоксиліном і еозином ( $\times 400$ ). Б. Ядерно-цитоплазматична реакція з маркером Cyclin D1 більше 10%, ІГХ з гематоксиліном Майєра, ( $\times 400$ ). В. ПР РГ із зроговінням, забарвлення гематоксиліном і еозином ( $\times 400$ ). Б. Ядерно-цитоплазматична реакція з маркером Cyclin D1 більше 10 %, ІГХ з гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ )

Аналіз експресії за віковими групами показав найбільшу кількість Cyclin D1 ( $\leq 10\%$ ) ПР РРГ у віці 50-59 років – 9-ть випадків з 23-х (39,1 %), в той час як найбільша кількість зразків з Cyclin D1 ( $>10\%$ ) припала на старший вік 60-69 років – 24-ри випадки з 47-ми (51,1 %). Між розподілом варіантів експресії Cyclin D1 за віковими групами спостерігалися статистично значущі розбіжності ( $p=0,029$ ).

Розподіл спостережень з різною експресією Cyclin D1 серед підгруп ПР РРГ з/без рецидивів статистично значущої різниці не показав ( $p=0,593$ ). У підгрупі з наявністю метастазів вагому частку (69,6 %) склали зразки з

експресією Cyclin D1 $\leq$ 10 %, тоді як при їх відсутності зразки з експресією Cyclin D1 $>$ 10 % ( $p=0,041$ ).

В підгрупі з низькою експресією маркеру Cyclin D1 ( $\leq$ 10 %) спостерігалась більша кількість пухлин з позитивним статусом за p16/ВПЛ (+): 16-ть випадків з 23-х (69,6 %) та з низькою експресією маркеру p53 ( $\leq$ 25 %): 21-н випадок з 23-х (91,3 %), ці розбіжності виявилась статистично значущими ( $p<0,05$ ) (табл. 3.8).

Таблиця 3.7

**Варіанти експресії маркеру Cyclin D1 у плоскоклітинних карциномах ротоглотки в залежності від клініко-морфологічних характеристик хворих**

Показники n (%)	Усі випадки	Варіант експресії Cyclin D1		p
		$\leq$ 10 %	$>$ 10 %	
Кількість	70 (100)	23 (32,9)	47 (67,1)	-
<i>Стать</i>				
Чоловіки	48 (68,6)	11 (47,8)	37 (78,7)	0,014
Жінки	22 (31,4)	12 (52,2)	10 (21,3)	
<i>Вік хворих</i>				
40 – 49 років	11 (15,7)	6 (26,1)	5 (10,6)	0,029*
50 – 59 років	22 (31,4)	9 (39,1)	13 (27,7)	
60 – 69 років	27 (38,6)	3 (13,0)	24 (51,1)	
70 – 80 років	10 (14,0)	5 (21,7)	5 (10,6)	
<i>Зроговілість раку</i>				
Зроговілий ПР РРГ	32 (45,7)	5 (21,7)	27 (57,5)	0,010
Незроговілий ПР РРГ	38 (54,3)	18 (78,3)	20 (42,6)	
<i>Метастази</i>				
без метастазів	34 (48,6)	7 (30,4)	27 (57,5)	0,041
з метастазами	36 (51,4)	16 (69,6)	20 (42,6)	
<i>Рецидиви</i>				
без рецидивів	65 (92,9)	20 (87,0)	45 (95,7)	0,593
з рецидивами	5 (7,1)	3 (13,0)	2 (4,3)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера;

\* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона

Більшість випадків (20-ть з 23-х) – 87,0 % ПР РРГ із експресією Cyclin D1 ( $\leq 10\%$ ) демонстрували помірний індекс проліферації Ki-67 (10-50 %) і 70,2 % ПР РРГ (33-ри з 47-ми) із експресією Cyclin D1 ( $>10\%$ ) мали також помірну експресію Ki-67. Майже третина (29,8 %) карцином з експресією Cyclin D1 ( $>10\%$ ) мала індекс проліферації Ki-67  $>50\%$ . Статистично значущих розбіжностей за півнем експресії Ki-67 у підгрупах з високою та низькою експресією Cyclin D1 визначено не було ( $p=0,125$ )

Таблиця 3.8

**Варіанти експресії маркеру Cyclin D1 у плоскоклітинних карциномах ротоглотки в залежності від експресії біомаркерів p16, p53, Ki-67 та EGFR**

Експресія бімаркерів n (%)	Усі випадки	Варіант експресії Cyclin D1		p
		$\leq 10\%$	$> 10\%$	
Кількість	70 (100)	23 (32,9)	47 (67,1)	-
<i>Експресія p16 (ВПЛ статус)</i>				
p16 / ВПЛ (-)	44 (62,9)	7 (30,4)	38 (80,9)	$<0,001$
p16 / ВПЛ (+)	26 (37,1)	16 (69,6)	9 (19,2)	
<i>Рівень експресії p53</i>				
p53 $\leq 25\%$	47 (67,1)	21 (91,3)	26 (55,3)	$0,003$
p53 $> 25\%$	23 (32,9)	2 (8,7)	21 (44,7)	
<i>Рівень експресії Ki-67</i>				
$<10\%$	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	$0,125^*$
10-50 %	53 (75,7)	20 (87,0)	33 (70,2)	
$>50\%$	17 (24,3)	3 (13,0)	14 (29,8)	
<i>Рівень експресії EGFR</i>				
EGFR (-/+)	17 (24,3)	10 (43,5)	7 (14,9)	$0,016$
EGFR (++/+++)	53 (75,7)	13 (56,5)	40 (85,1)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера;

\* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона

В підгрупі пацієнтів з високою експресією Cyclin D1 ( $>10\%$ ) частка випадків з експресією EGFR (+2, +3) складала 85,1 % (40-ть випадків з 47-ми),

в свою чергу, в підгрупі пацієнтів з низькою експресією Cyclin D1 ( $\leq 10\%$ ) цей рівень (13-ть випадків з 23-х) склав 56,5 % ( $p=0,016$ ).

Отже, можна стверджувати про наявність асоціацій між рівнями експресії Cyclin D1 та p16, p53 і EGFR у хворих на пізні стадії раку ротоглотки.

### 3.5 Дослідження експресії онкопротеїну p27 у плоскоклітинних раках ротоглотки

Інтрануклеарна експресія маркера p27 в зразках ПР РРГ (рис. 3.8) була досліджена в залежності від клініко-морфологічних характеристик обстежених хворих (табл. 3.9) та експресії прогностичних маркерів p16, p53, Ki-67, EGFR і Cyclin D1 (табл. 3.10).

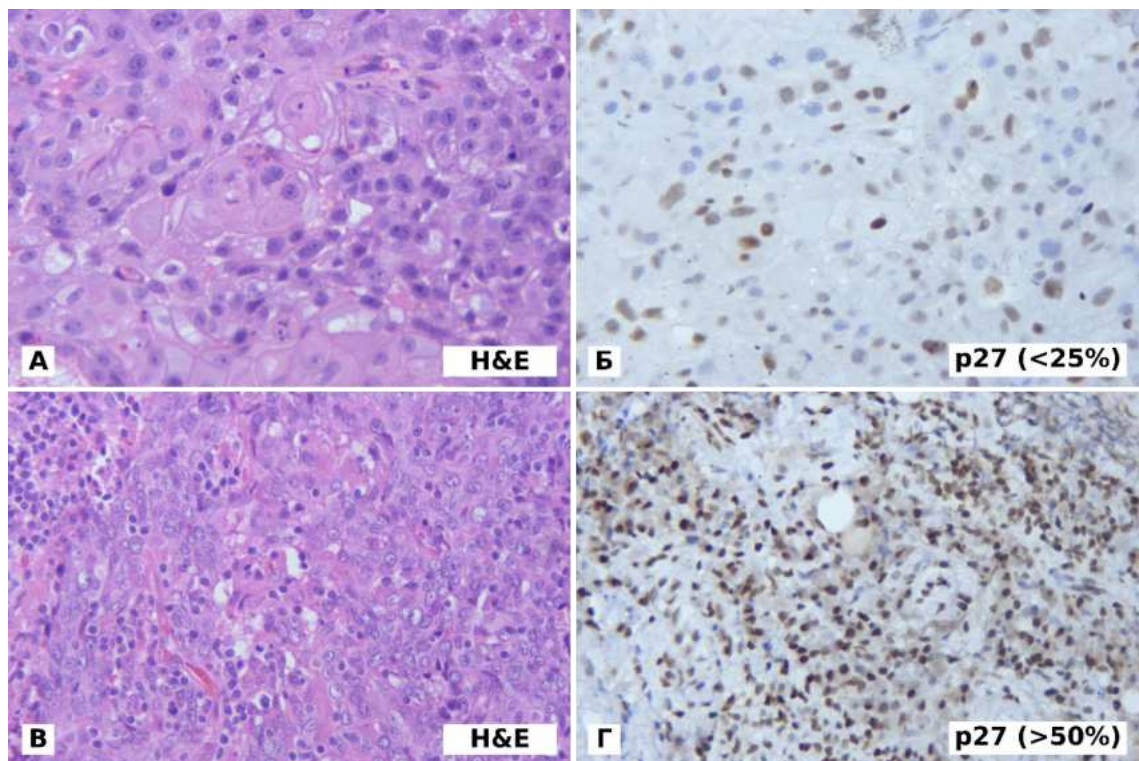


Рис. 3.8 А. ПР РРГ із зроговінням, забарвлення гематоксиліном і еозином ( $\times 400$ ). Б. Ядерне забарвлення з маркером p27, менше 25 %, ІГХ з гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ ). В. ПР РРГ без зроговіння, забарвлення гематоксиліном і еозином ( $\times 400$ ). Б. Ядерна реакція з маркером p27, більше 50 %, ІГХ з гематоксиліном Майєра ( $\times 400$ )

Плоскоклітинна карцинома ротоглотки з низьким score p27 (0, 1+) спостерігалася в 48-ми із 70-ти зразків (68,6 %), а ПККР з високим score p27 (2+, 3+) – в 22-х з 70-ти зразків (31,4 %).

Таблиця 3.9

**Варіанти експресії маркеру p27 у плоскоклітинних карциномах ротоглотки в залежності від клініко-морфологічних характеристик хворих**

Показники n (%)	Усі випадки	Варіант експресії p27		p
		низький score p27≤50 %	високий score p27>50 %	
Кількість	70 (100)	48 (68,6)	22 (31,4)	-
<i>Стать</i>				
Чоловіки	48 (68,6)	31 (64,6)	17 (77,3)	0,407
Жінки	22 (31,4)	17 (35,4)	5 (22,7)	
<i>Вік хворих</i>				
40 – 49 років	11 (15,7)	6 (12,5)	5 (22,7)	0,362*
50 – 59 років	22 (31,4)	18 (37,5)	4 (18,2)	
60 – 69 років	27 (38,6)	17 (35,4)	10 (45,5)	
70 – 80 років	10 (14,0)	7 (14,6)	3 (13,6)	
<i>Зроговілість раку</i>				
Зроговілий ПР РРГ	32 (45,7)	19 (39,6)	13 (59,1)	0,440
Незроговілий ПР РРГ	38 (54,3)	29 (60,4)	9 (40,9)	
<i>Метастази</i>				
без метастазів	34 (48,6)	23 (47,9)	11 (50,0)	1,000
з метастазами	36 (51,4)	25 (52,1)	11 (50,0)	
<i>Рецидиви</i>				
без рецидивів	65 (92,9)	44 (91,7)	21 (95,5)	1,000
з рецидивами	5 (7,1)	4 (8,3)	1 (4,5)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера;

\* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона

Ретельно досліджуючи експресію онкопротеїну p27 в ПР РРГ, треба зазначити, що розподіл низького та високого рівня score p27 в групах за статтю статистично значущої різниці не показав ( $p=0,407$ ). Певна різниця за

експресією p27 була знайдена в вікових підгрупах пацієнтів: найбільша частка випадків ПР РРГ з  $p27 \leq 50\%$  виявилась у підгрупі 50-59 років (37,5%), в той час як більша частина пацієнтів з  $p27 > 50\%$  припала на 60-69 років (45,5%), при цьому статистично суттєвих розбіжностей не спостерігалось ( $p=0,362$ ).

Таблиця 3.10

**Варіанти експресії p27 у плоскоклітинних карциномах ротоглотки в залежності від експресії біомаркерів p16, p53, Ki-67, EGFR та Cyclin D1**

Показники n (%)	Усі випадки	Варіант експресії p27		p
		низький score $p27 \leq 50\%$	високий score $p27 > 50\%$	
Кількість	70 (100)	48 (68,6)	22 (31,4)	-
<i>Експресія p16 (ВПЛ статус)</i>				
p16 / ВПЛ (-)	44 (62,9)	31 (64,6)	13 (59,1)	0,792
p16 / ВПЛ (+)	26 (37,1)	17 (35,4)	9 (40,9)	
<i>Рівень експресії p53</i>				
$p53 \leq 25\%$	47 (67,1)	36 (75,0)	11 (50,0)	0,055
$p53 > 25\%$	23 (32,9)	12 (25,0)	11 (50,0)	
<i>Рівень експресії Ki-67</i>				
<10 %	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,837*
10-50 %	53 (75,7)	36 (75,0)	17 (77,3)	
>50 %	17 (24,3)	12 (25,0)	5 (22,7)	
<i>Рівень експресії EGFR</i>				
EGFR (-/+)	17 (24,3)	10 (43,5)	7 (14,9)	0,232
EGFR (++/+++)	53 (75,7)	13 (56,5)	40 (85,7)	
<i>Рівень експресії Cyclin D1</i>				
Cyclin D1 $\leq 10\%$	23 (32,9)	7 (14,6)	16 (72,7)	<0,001
Cyclin D1 $> 10\%$	47 (67,1)	41 (85,4)	6 (27,3)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера;

\* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона

Серед випадків з низьким score за p27 переважали незроговілі ПР РРГ – 29-ть випадків з 48-ми (60,4%), натомість в підгрупі з високим score ситуація виявилась протилежною – більшість складала саме зроговілі види раку – 13-ть

випадків з 22-х (59,1 %), але розбіжності не набули статистично суттєвого рівня ( $p=0,440$ ).

Для підгруп з різним статусом за наявністю метастазів та рецидивів розподіл випадків з високим та низьким score маркеру p27 виявився практично однаковим і статистично значущої різниці знайдено не було ( $p>0,05$ ).

Аналіз експресії p27 в підгрупах з високим та низьким score не показала статистично значущих відмінностей від експресії інших прогностичних маркерів в зразках ПР РРГ ( $p>0,05$ ), окрім Cyclin D1. Проте виявились певні тенденції: в ПР РРГ ділянок з високим score (2+, 3+) p27 було більше p16/ВПЛ (+), p53>25 % та Ki-67>50 % випадків, порівняно з ПР РРГ з низьким score (табл. 3.10). Щодо розподілу за рівнем експресії Cyclin D1, то в підгрупі низького score p27 в 41-му випадку спостерігалася експресія Cyclin D1>10 % (85,4 %), тоді як у підгрупі високого score p27 у 16-ти випадках (72,7 %) переважала експресія Cyclin D1≤10 % ( $p<0,001$ ).

### **3.6 Дослідження маркера клітинної проліферації Ki-67 у плоскоклітинних раках ротоглотки**

У проаналізованій вибірці рівень експресії маркера Ki-67 виявляв значну варіабельність, що відображає гетерогенність проліферативної активності пухлинних клітин (рис. 3.9). Переважна частина зразків демонструвала помірний індекс Ki-67 у межах 10–50 %, тоді як у майже чверті випадків було зафіксовано високі (>50 %) показники (табл. 3.11). Рівень експресії Ki-67<10 % взагалі не зустрічався, тому дана градація не заносилася в таблиці аналізу маркера клітинної проліферації.

Переважно середній рівень експресії маркеру зустрічався, як у чоловіків, так і у жінок. Серед пацієнтів чоловічої статі високий рівень експресії відзначався частіше ніж у жінок, однак дані відмінності не досягли статистично значущого рівня ( $p=0,133$ ).

Також не відзначалося суттєвих розбіжностей і в залежності від вікових груп хворих, і від морфологічного типу пухлини ( $p>0,05$ ). Хоча потрібно

відзначити, що високий рівень експресії частіше траплявся у зроговілих формах.

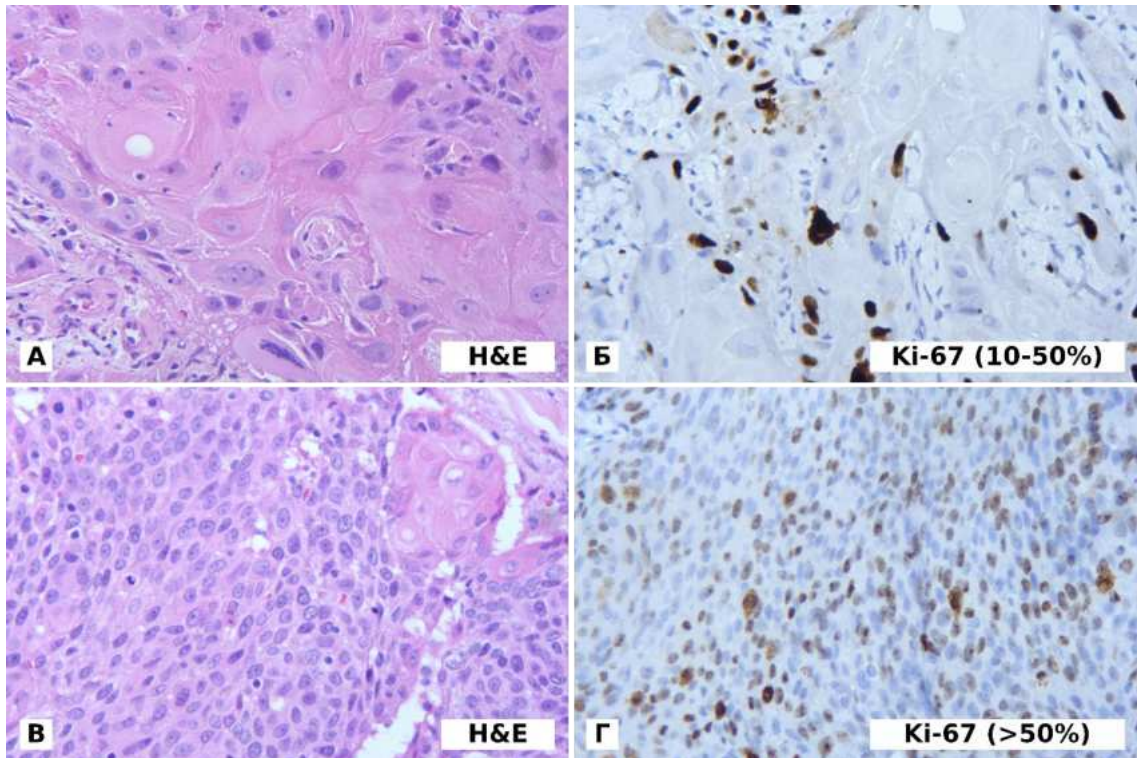


Рис. 3.9 А. ПР РРГ із зроговінням, забарвлення гематоксилином і еозином ( $\times 400$ ). Б. Ядерна експресія маркера Кі-67 у межах 10–50 %, імуногістохімічне забарвлення з гематоксилином Майєра ( $\times 400$ ). В. ПР РРГ без зроговіння, забарвлення гематоксилином і еозином ( $\times 400$ ). Г. Ядерна експресія маркера Кі-67 понад 50 %, імуногістохімічне забарвлення з гематоксилином Майєра ( $\times 400$ )

За наявності метастазів виявлено тенденцію до вищої експресії Кі-67 у пацієнтів без метастатичного ураження (64,7 % проти 43,4 %), однак ця різниця не досягла статистично значущого рівня ( $p=0,166$ ).

Зв'язок рівня експресії Кі-67 з молекулярно-біологічними характеристиками ПР РРГ (табл. 3.12) показав, що серед хворих з високим рівнем експресії Кі-67 ( $>50$  %) частіше зустрічались пухлини, позитивні за p16 (41,2 %), порівняно з групою з помірною експресією (35,8 %), однак розбіжності не досягли статистично суттєвого рівня ( $p=0,452$ ). Рівень експресії білка p53 також не продемонстрував значущої залежності від проліферативної активності пухлин.

Таблиця 3.11

**Експресія маркеру Ki-67 у плоскоклітинних карциномах ротоглотки в залежності від клініко-морфологічних характеристик хворих**

Показники n (%)	Усі випадки	Рівень експресії Ki-67		p
		Ki-67 – 10-50 %	Ki-67>50 %	
Кількість	70 (100)	53 (75,7)	17 (24,3)	-
<i>Стать</i>				
Чоловіки	48 (68,6)	34 (64,2)	14 (82,4)	0,133
Жінки	22 (31,4)	19 (35,8)	3 (17,6)	
<i>Вік хворих</i>				
40 – 49 років	11 (15,7)	8 (15,1)	3 (17,7)	0,986*
50 – 59 років	22 (31,4)	16 (30,2)	6 (35,3)	
60 – 69 років	27 (38,6)	22 (41,5)	5 (29,4)	
70 – 80 років	10 (14,0)	7 (13,2)	3 (17,7)	
<i>Зроговілість раку</i>				
Зроговілий ПР РРГ	32 (45,7)	23 (43,4)	9 (52,9)	0,289
Незроговілий ПР РРГ	38 (54,3)	30 (56,6)	8 (47,1)	
<i>Метастази</i>				
без метастазів	34 (48,6)	23 (43,4)	11 (64,7)	0,166
з метастазами	36 (51,4)	30 (56,6)	6 (35,3)	
<i>Рецидиви</i>				
без рецидивів	65 (92,9)	49 (92,5)	16 (94,1)	1,000
з рецидивами	5 (7,1)	4 (7,5)	1 (5,9)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера;

\* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона

Серед хворих із високим рівнем Ki-67 переважали випадки з сильною експресією EGFR (++/+++), однак частка таких пацієнтів була меншою (70,6 %), ніж у групі з помірною експресією (77,4 %) без наявності статистично значущої різниці ( $p=0,746$ ).

Також без статистично значущої різниці ( $p=0,150$ ) відзначалося більш часте зниження експресії Cyclin D1 ( $\leq 10$  %) у групі з помірним рівнем Ki-67

(37,7 %) порівняно з високим (17,6 %). У більшості випадків, незалежно від рівня проліферації, спостерігався низький рівень експресії p27.

Таблиця 3.12

**Експресія Ki-67 у плоскоклітинних карциномах ротоглотки в залежності від експресії біомаркерів p16, p53, EGFR Cyclin D1 та p27**

Показники n (%)	Усі випадки	Рівень експресії Ki-67		p
		Ki-67 – 10-50 %	Ki-67>50 %	
Кількість	70 (100)	53 (75,7)	17 (24,3)	-
<i>Експресія p16 (ВПЛ статус)</i>				
p16 / ВПЛ (-)	44 (62,9)	34 (64,2)	10 (58,8)	0,452
p16 / ВПЛ (+)	26 (37,1)	19 (35,8)	7 (41,2)	
<i>Рівень експресії p53</i>				
p53 ≤ 25 %	47 (67,1)	35 (66,0)	12 (70,6)	1,000
p53 > 25 %	23 (32,9)	18 (34,0)	5 (29,4)	
<i>Рівень експресії EGFR</i>				
EGFR (-/+)	17 (24,3)	12 (22,6)	5 (29,4)	0,746
EGFR (++/+++)	53 (75,7)	41 (77,4)	12 (70,6)	
<i>Рівень експресії Cyclin D1</i>				
Cyclin D1 ≤ 10 %	23 (32,9)	20 (37,7)	3 (17,6)	0,150
Cyclin D1 > 10 %	47 (67,1)	33 (62,2)	14 (82,4)	
<i>Рівень експресії p27</i>				
p27 ≤ 50 %	48 (68,6)	36 (67,9)	12 (70,6)	1,000
p27 > 50 %	22 (31,4)	17 (32,1)	5 (29,4)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера

Таким чином, отримані дані свідчать про гетерогенність молекулярного профілю плоскоклітинних карцином ротоглотки та потребу в подальшому аналізі можливих патогенетичних взаємозв'язків.

### 3.7 Дослідження делеції гена інгібітора циклін-залежної кінази 2a

Дослідження делеції гена інгібітора циклін-залежної кінази 2a проводилося на зразках 26 пацієнтів (див. табл. 2.1).

Гістологічне дослідження виявило наявність помірно диференційованих плоскоклітинних карцином з кератинізацією у шістнадцяти випадках; решта випадків виглядали як помірно диференційовані ПККР без ознак кератинізації (рис. 3.10, А–В). Імуногістохімічне дослідження показало позитивну дифузну ядерно-цитоплазматичну експресію p16 у більш ніж 75 % клітин в одинадцяти випадках. Решта п'ятнадцять випадків оцінено як негативні щодо експресії p16 (рис. 3.10, С–D). Шість із одинадцяти p16-позитивних ПККР (54,5 %) були некератинізованими і переважно мали гніздову архітектуру пухлинних клітин. У п'яти випадках p16-позитивних ПККР спостерігалася кератинізація. Натомість у групі p16-негативних пухлин співвідношення кератинізованих до некератинізованих склало 11 : 4.

Пацієнти з p16-позитивними ПККР загалом були молодші за пацієнтів із p16-негативними пухлинами: середній вік – 55,3 роки (95 % ДІ 47,8 – 57,9) та 58,9 років (95 % ДІ 56,4 – 69,8) відповідно, однак ця різниця не була статистично значущою ( $p=0,392$ ). Крім того, у п'яти пацієнтів із p16-позитивною плоскоклітинною карциномою ротоглотки чітко виявлено наявність метастазів у лімфатичних вузлах (табл. 3.13).

З решти п'ятнадцяти p16-негативних ПККР у п'яти випадках (33,3 %) було виявлено або дві копії (три випадки), або видалення однієї копії CDKN2A (два випадки). Жодної гомозиготної делеції CDKN2A не було виявлено у пухлинах, які експресували p16; проте, у двох випадках було виявлено делецію однієї копії CDKN2A.

З іншими дослідженими біомаркерами асоціацій делеції CDKN2A не спостерігалось (див. табл. 3.14).

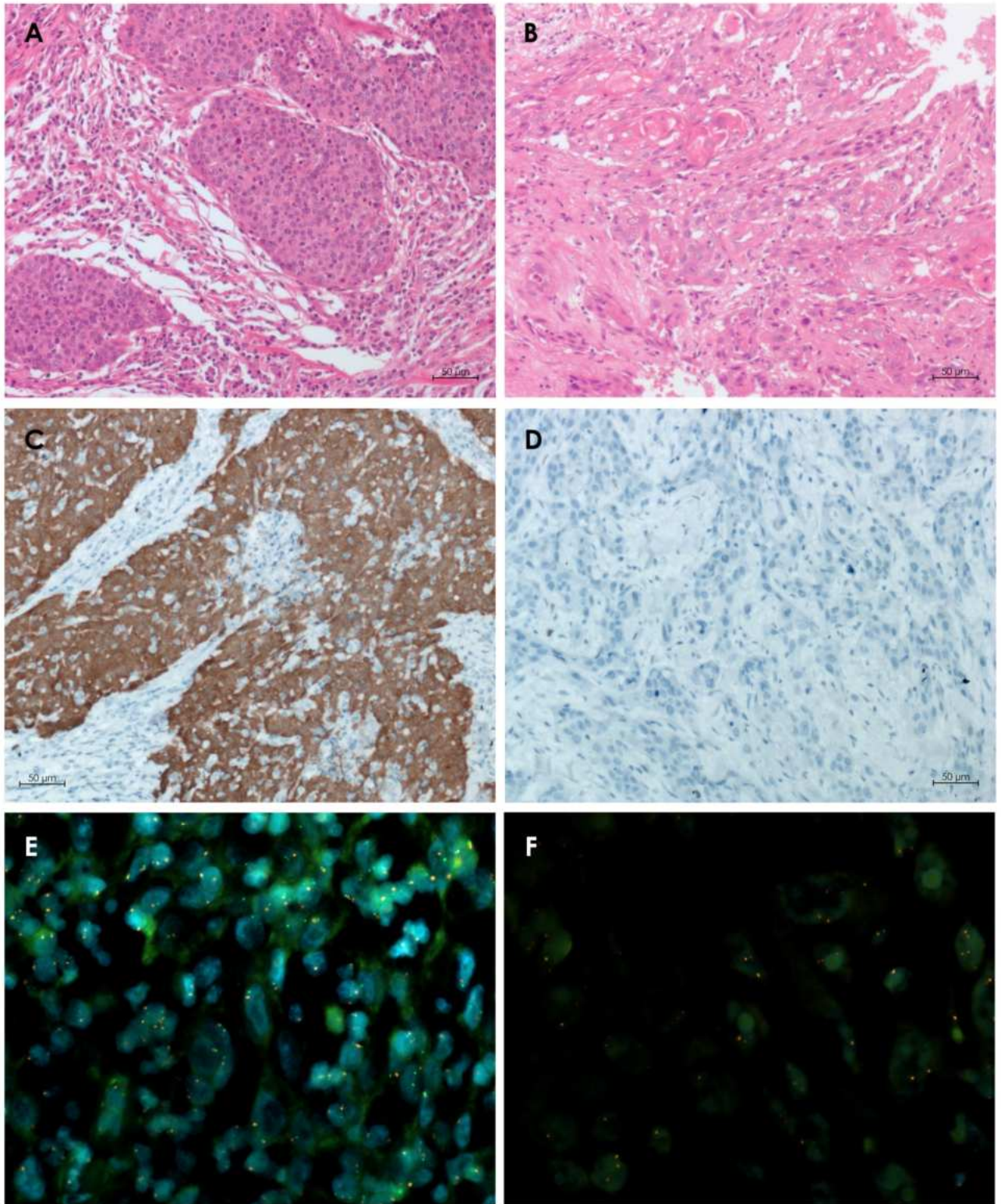


Рис. 3.10 Порівняння гістологічних та гістогенетичних ознак ПККР, асоційованих з ВПЛ та неасоційованих з ВПЛ. А, С, Е – ВПЛ асоційована ПККР з неорнізійною ністевою будовою, позитивністю p16 та нормальною кількістю копій гена CDKN2A; В, D, F – кератинізована ВПЛ неасоційована ПККР без вираженості p16 та гомозиготною делецією гена CDKN2A; А, В –

зabarвлення H&E ( $\times 200$ ); C, D – експресія p16 ( $\times 200$ ); E, F – FISH аналіз CDKN2A/CEN9, оранжевий – мітка хромосоми 9, зелений – мітка CDKN2A: гомозиготну делецію видно через відсутність зелених міток ( $\times 1000$ )

Додатково було оцінено експресію p16 та статус гена CDKN2A у пухлинах ротоглотки залежно від віку пацієнтів та наявності метастазів у лімфатичні вузли. Пацієнти з ПККР без експресії p16 були старшими на момент хірургічного втручання порівняно з пацієнтами, чий пухлини експресували p16, хоча ця різниця також не була статистично значущою: медіана віку – 60,0 років (95 % ДІ 48,0 – 66,0) проти 52 років (95 % ДІ 46,0 – 62,0) ( $p=0,349$ ).

Таблиця 3.13

**Розподіл делецій гена CDKN2A у пацієнтів з ПККР в залежності від клініко-морфологічних характеристик обстежених хворих**

Показники n (%)	Усі випадки	Статус гена CDKN2A		p
		збережений	втрата (гомозиготна делеція)	
Кількість	26 (100)	16 (68,6)	10 (31,4)	-
<i>Вік хворих</i>				
40 – 49 років	8 (30,8)	7 (43,8)	1 (10,0)	0,168*
50 – 59 років	6 (23,1)	4 (25,0)	2 (20,0)	
60 – 69 років	8 (30,8)	4 (25,0)	4 (40,0)	
70 – 80 років	4 (15,4)	1 (6,3)	3 (30,0)	
<i>Зроговілість раку</i>				
Зроговілий ПР РРГ	16 (61,5)	8 (50,0)	8 (80,0)	0,218
Незроговілий ПР РРГ	10 (38,5)	8 (50,0)	2 (20,0)	
<i>Метастази</i>				
без метастазів	9 (34,6)	9 (56,3)	0 (0,0)	0,004
з метастазами	17 (65,4)	7 (43,8)	10 (100,0)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера;

\* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона

Втрата експресії білка p16 асоціювалася із гомозиготною делецією CDKN2A ( $p < 0,001$ ). У всіх десяти випадках гомозиготної делеції CDKN2A експресія p16 була відсутня (табл. 3.12).

Таблиця 3.14

**Розподіл делецій гена CDKN2A у пацієнтів з ПККР в залежності від експресії біомаркерів p16, p27, p53, Ki-67, EGFR та Cyclin D1**

Показники n (%)	Усі випадки	Статус гена CDKN2A		p
		збережений	втрата (гомозиготна делеція)	
Кількість	26 (100)	16 (68,6)	10 (31,4)	-
<i>Експресія p16 (ВПЛ статус)</i>				
p16 / ВПЛ (-)	15 (62,9)	5 (31,3)	10 (100,0)	$< 0,001$
p16 / ВПЛ (+)	11 (37,1)	11 (68,8)	0 (0,0)	
<i>Рівень експресії p27</i>				
p27 ≤ 50 %	16 (61,5)	9 (56,3)	7 (70,0)	0,683
p27 > 50 %	10 (38,5)	7 (43,7)	3 (30,0)	
<i>Рівень експресії p53</i>				
p53 ≤ 25 %	15 (62,5)	9 (64,3)	6 (60,0)	0,831
p53 > 25 %	9 (37,5)	5 (35,7)	4 (40,0)	
<i>Рівень експресії Ki-67</i>				
< 10 %	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,820*
10-50 %	19 (73,1)	11 (68,8)	8 (80,0)	
> 50 %	7 (26,9)	5 (31,3)	2 (20,0)	
<i>Рівень експресії EGFR</i>				
EGFR (-/+)	6 (23,1)	5 (31,3)	1 (10,0)	0,352
EGFR (++/+++)	20 (76,9)	11 (68,7)	9 (90,0)	
<i>Рівень експресії Cyclin D1</i>				
Cyclin D1 ≤ 10 %	11 (42,3)	8 (50,0)	3 (30,0)	0,428
Cyclin D1 > 10 %	15 (57,7)	8 (50,0)	7 (70,0)	

Примітки. p – розбіжності між групами порівняння за точним критерієм Фішера;

\* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона

В цілому, пацієнти хворі на рак ротоглотки пізніх стадій з ВПЛ неасоційованими формами, які мали гомозиготну делецію CDKN2A (n=10), були загалом старшими на момент операції порівняно з пацієнтами, в яких не виявлено втрати CDKN2A (n=5): медіана віку – 65,5 років (95 % ДІ 57,5 – 71,0) проти 49 років (95 % ДІ 46,5 – 58,0) ( $p=0,026$ ).

У вибірці пацієнтів з ПККР втрата експресії p16 асоціювалася з вищим ризиком метастазування у лімфатичні вузли порівняно з p16-позитивними пацієнтами: відносний ризик для p16-позитивних проти p16-негативних пацієнтів складав ВР=0,682 (95 % ДІ 0,34 - 1,17), без статистично значущого рівня ( $p=0,218$ ). У групі p16-негативних ПККР пацієнти з гомозиготною делецією CDKN2A мали вищий ризик метастазування до лімфатичних вузлів порівняно з пацієнтами, які мали принаймні одну копію CDKN2A: відносний ризик для втрати CDKN2A проти пацієнтів з  $\geq 1$  копією складав ВР=2,5 (95 % ДІ 2,18 – 2,56) зі статистично значущим рівнем ( $p=0,022$ ).

### **Висновки до розділу 3**

Найчастіші скарги при зверненні пацієнтів із плоскоклітинним раком ротоглотки пізніх (III–IV) стадій – тривалий біль у горлі (45,0 %) та відчуття стороннього тіла з одного боку (26,7 %). При цьому більшість пацієнтів зверталися до лікаря із затримкою понад 3 місяці (51,7 %), що свідчить про низьку настороженість як пацієнтів, так і лікарів щодо онкологічної патології ротоглотки.

Гістологічно всі пухлини були плоскоклітинними карциномами, переважна більшість з них мала ознаки незроговілого плоскоклітинного раку (66,7 %) та була класифікована як помірнодиференційована (G2 – 65,3 %). Позитивну експресію p16 (показник ВПЛ-асоційованості) виявлено у 36,7 % випадків. У цих випадках значно рідше зустрічалися зроговілі форми (лише 4,4 %), тоді як у ВПЛ-негативних пухлинах зроговілість фіксувалась у 43,4 % випадків ( $p=0,002$ ).

Вивчення експресії білка p53 показало, що підвищена експресія (>25 %) спостерігається у чоловіків (87,0 %;  $p=0,028$ ), у віковій групі 60–69 років (47,8 %;  $p>0,05$ ) при зроговілих формах ПККР (73,9 %;  $p=0,002$ ). У зразках з високою експресією онкопротеїну p53 (>25 %) переважали ВПЛ-негативні пухлини (87,0 %,  $p=0,004$ ), що підтверджує різну патогенетичну природу пухлин залежно від p16-статусу.

Подібна тенденція спостерігалася і при оцінці EGFR: високий рівень експресії (score +2/+3) виявлено у 75,7 % випадків, з найбільшою часткою серед чоловіків та у зразках з  $p53 \geq 25\%$  ( $p=0,040$ ), переважно у зроговілих формах ( $p=0,046$ ), із тенденцією до асоціації з p16(-) статусом.

Експресія Cyclin D1 (>10 %) встановлена у 67,1 % випадків і була достовірно пов'язана зі старшим віком (особливо 60–69 років;  $p=0,029$ ), чоловічою статтю ( $p=0,014$ ), зроговілим типом ПККР ( $p=0,010$ ). Надекспресія Cyclin D1 (>10 %) суттєво частіше траплялася у ВПЛ-негативних пухлинах (80,9 %,  $p<0,001$ ), а також асоціювалася з високим рівнем p53 ( $p=0,003$ ) та EGFR ( $p=0,016$ ).

Висока експресія p27 (>50 %) фіксувалась у третини випадків (31,4 %) і достовірно асоціювалася із низькою експресією Cyclin D1 ( $p<0,001$ ), але не виявляла чітких зв'язків з іншими біомаркерами або клінічними параметрами.

Найбільш вагомим молекулярним маркером стала гомозиготна делеція гена CDKN2A, яка виявлялася лише у ВПЛ-негативних пухлинах (100 %,  $p<0,001$ ) та супроводжувалася повною втратою експресії p16, що ще раз підтверджує молекулярну гетерогенність ВПЛ-негативного раку ротоглотки. Втрата CDKN2A асоціювалася з старшим віком пацієнтів ( $p=0,026$ ) та підвищеним ризиком метастазів у лімфатичні вузли ( $p=0,004$ ).

**За матеріалами розділу опубліковано:**

1. Shponka IS, Bondarenko OO, Kovtunenکو OV, Rakhmanov VV. Deletion of cyclin dependent kinase inhibitor 2a gene as a marker of oropharyngeal carcinomas non-associated with human papillomavirus and its prognostic value. Med Perspekt. 2024;29(2):56-61. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.2.307479> [179].
2. Рахманов ВВ, Шпонька ІС. Дослідження експресії онкопротеїну p53 та EGFR в плоскоклітинних карциномах ротоглотки з позитивним і негативним p16 статусом. Morphologia. 2022;16(4):19-25. <https://doi:10.26641/1997-9665.2022.4.19-25> [182].
3. Рахманов ВВ, Шпонька ІС. Особливості експресії Cyclin D1 та онкопротеїну p27 в плоскоклітинних карциномах ротоглотки з різним проліферативним потенціалом. Morphologia. 2023;17(2):52-60. <https://doi:10.26641/1997-9665.2023.2.52-60> [183].

## РОЗДІЛ 4

### ПРОГНОСТИЧНІ ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛОСКОКЛІТИННИХ РАКІВ РОТОГЛОТКИ

#### 4.1 Застосування біомаркерів для прогнозування несприятливих онкологічних подій та функціональних результатів

Узагальнена інформація щодо підвищеної експресії досліджених біомаркерів в залежності від ВПЛ статусу наведена у таблиці 4.1.

*Таблиця 4.1*

#### Рівень експресії досліджених біомаркерів у хворих на пізні стадіями раку ротоглотки в залежності від ВПЛ статусу

Результати клінічних та ІГХ досліджень	Усі обстежені	ВПЛ-негативний рак/ p16 (-)	ВПЛ-позитивний рак / p16 (+)	<i>p</i>
Підвищена експресія p53>25 %, n (%)	23 (32,9 %)	20 (45,5 %)	3 (11,5 %)	0,004
Підвищена експресія Cyclin D1>10 %, n (%)	47 (67,1 %)	38 (86,4 %)	9 (34,6 %)	<0,001
Висока експресія EGFR (+2,+3), n (%)	53 (75,7 %)	37 (84,1 %)	16 (61,5 %)	0,033
Висока експресія p27 (2+, 3+), n (%)	22 (31,4 %)	13 (29,6 %)	9 (34,6 %)	0,659
Висока експресія Ki-67>50 %, n (%)	17 (24,3 %)	10 (22,7 %)	7 (26,9 %)	0,692
Гомозиготна делеція CDKN2A, n, (n, %)	n=26 10 (38,5 %)	n=14 10 (71,4 %)	n=12 0 (0,0 %)	0,001

Примітка. *p* – розбіжності між групами порівняння за  $\chi^2$  Пірсона Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса

Було визначено, що рак ротоглотки на пізніх стадіях характеризується переважно підвищеним рівнем експресії Cyclin D1 (67,1 % випадків), EGFR (75,7 %) та зниженою кількістю випадків з підвищеним рівнем експресії p53, p27 і Ki-67.

Щодо підвищеної експресії біомаркерів в залежності від ВПЛ статусу, то для p27 і Ki-67 її не було виявлено, тоді як для p53, Cyclin D1 та EGFR визначався статистично суттєво ( $p < 0,05$ ) вищий рівень експресії у групі ВПЛ-негативних випадків порівняно з ВПЛ позитивними. Тільки у ВПЛ-негативних випадках раку з p16 (-) спостерігалася гомозиготна делеція CDKN2A, тоді як при p16 (+) вона була відсутня ( $p < 0,001$ ).

Встановлено, що підвищена експресія онкопротеїну p53 ( $>25$  %) значно частіше виявлялася у ВПЛ-негативних пухлинах – у 45,5 % випадків, порівняно з 11,5 % при ВПЛ-позитивному статусі ( $p = 0,004$ ), що підтверджує його патогенетичну специфіку. Подібна тенденція простежується і для експресії Cyclin D1: високі рівні маркера ( $>10$  %) відзначені у 86,4 % ВПЛ-негативних пухлин проти 34,6 % у ВПЛ-позитивних ( $p < 0,001$ ), що підкреслює його потенціал як прогностичного маркера саме у p16-негативних пацієнтів.

Висока експресія EGFR (+2/+3) також вірогідно частіше фіксувалася при ВПЛ-негативному статусі – 84,1 % проти 61,5 % ( $p = 0,033$ ), що узгоджується з раніше встановленими особливостями цього біомаркера як незалежного від ВПЛ шляху прогресії пухлини.

На відміну від зазначених маркерів, експресія p27 (2+/3+) та індекс проліферації Ki-67  $>50$  % не продемонстрували статистично значущих відмінностей між порівнюваними групами ( $p = 0,659$  та  $p = 0,692$  відповідно), що може свідчити про обмежене прогностичне значення цих маркерів щодо ВПЛ-статусу.

Особливу увагу заслуговує аналіз гомозиготної делеції гена CDKN2A: у 10 з 14 досліджених випадків ВПЛ-негативного раку (71,4 %) виявлено цю зміну, тоді як серед ВПЛ-позитивних жодного випадку не зафіксовано ( $p = 0,001$ ). Цей факт свідчить про можливе використання втрати CDKN2A як молекулярного маркера несприятливого прогнозу саме у p16-негативних пацієнтів з ПККР.

Проведені оцінки демонструють не лише узгодженість результатів з попереднім морфо-біологічним аналізом, але й підкреслює доцільність підходу

до стратифікації хворих за рівнем онкологічного ризику та потенційними функціональними наслідками лікування на основі молекулярного профілю пухлин.

Кореляційний аналіз експресії досліджених біомаркерів (рис. 4.1) підтвердив, що канцерогенез новоутворень ротоглотки є багатокомпонентним процесом. Кожній фазі цього процесу відповідає специфічний набір білків та метаболітів, які діють як тригери формування, прогресування пухлини, її локального поширення та метастазування.

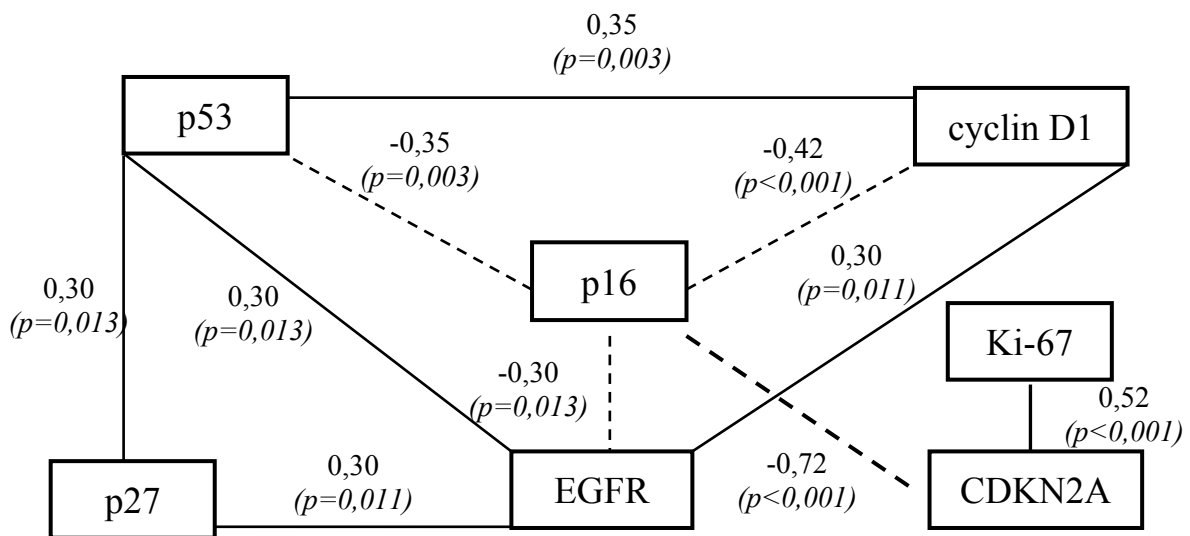


Рис. 4.1 Кореляційні зв'язки експресії досліджених біомаркерів хворих на рак ротоглотки у пізніх стадіях

Примітки. Цифри – коефіцієнти рангової кореляції ( $r_s$ ):

$0,25 \leq |r_s| < 0,70$  – зв'язки середньої сили;

суцільні лінії – прямі зв'язки; пунктирні – зворотні

Експресія p16 корелювала зворотними зв'язками середньої сили з біомаркерами p53, EGFR, Cyclin D1, що вказує на можливу взаємодію цих білків при канцерогені та участь у різних механізмах регуляції клітинного циклу.

Прямі середньої сили кореляції визначаються між EGFR, p53, p27 та Cyclin D1, що вказує на те, що підвищення рівня одного біомаркера

супроводжується підвищенням рівня іншого, і може свідчити про координацію між ними у процесі регуляції клітинного циклу та проліферації.

Ген CDKN2A, який кодує білок p16, веде до зниження або відсутності його експресії, що ілюструється сильним зворотнім ранговим зв'язком між експресією p16 та гомозиготною делецією CDKN2A ( $r_s = -0,72$ ;  $p < 0,001$ ), при цьому останній прямо корелює з рівнем Ki-67 ( $r_s = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ), що є свідченням того, що втрата гена CDKN2A асоціюється з підвищеним рівнем проліферації клітин.

Такі асоціативні зв'язки можуть свідчити про можливість застосування задіяних біомаркерів у якості прогностичних індикаторів визначення агресивності пухлини та прогнозу захворювання. Для визначення експресії біомаркерів, що можуть допомогти в оцінці ризику негативного прогнозу та виборі оптимальної стратегії лікування, було проведено ROC-аналіз, в тому числі з урахуванням ВПЛ статусу (табл. 4.2, табл. 4.3. та табл. 4.4).

Щодо тризму жувальної мускулатури, то найкращі прогностичні властивості з досліджених маркерів виявив епідермальний фактор росту, як серед усіх обстежених, так і у вибірці ВПЛ-позитивного статусу – площі під ROC кривою мали добрі характеристики – відповідно  $AUC = 0,710$  ( $p = 0,036$ ) та  $AUC = 0,721$  ( $p = 0,048$ ). Підвищена експресія EGFR асоціюється з агресивним ростом пухлини та її інвазією в навколишні тканини, що може спричинити тризм.

Треба зазначити, що для багатьох маркерів показник чутливості тестів наближається або дорівнює максимальним 100% при прогнозі тризму жувальної мускулатури: p53, EGFR, гомогенної делеції гену CDKN2A – для усіх обстежених; p53, EGFR, p27, Ki-67 – для ВПЛ негативних, що вказує на те, що відповідні тести майже завжди правильно ідентифікують осіб з цим функціональним порушенням та підкреслює їх важливість у загальному контексті незалежно від інших факторів.

**Оцінка прогностичних можливостей досліджених біомаркерів щодо передбачення несприятливих результатів онкопроцесу в усіх обстежених хворих (операційні характеристики за даними ROC аналізу)**

Маркери	Тризм жувальної мускулатури		Метастази		Рецидив	
	AUC (95 % ДІ), <i>p</i>	Se / Sp, %	AUC (95 % ДІ), <i>p</i>	Se / Sp, %	AUC (95 % ДІ), <i>p</i>	Se / Sp, %
p16	0,601 (0,478 - 0,714) <i>p</i> =0,193	54,6 / 65,6	0,597 (0,475 - 0,711) <i>p</i> =0,086	47,2 / 72,2	0,566 (0,444 - 0,683) <i>p</i> =0,607	75,0 / 38,2
p53	0,547 (0,423 - 0,666) <i>p</i> =0,600	100,0 / 17,0	0,567 (0,443 - 0,685) <i>p</i> =0,338	74,3 / 51,4	0,578 (0,454 - 0,695) <i>p</i> =0,685	25,0 / 100,0
Cyclin D1	0,558 (0,434 - 0,676) <i>p</i> =0,553	54,6 / 71,2	0,595 (0,471 - 0,711) <i>p</i> =0,173	40,0 / 85,7	0,805 (0,694 - 0,890) <i>p</i> <0,001	100,0 / 64,6
EGFR	0,710 (0,500 - 0,869) <i>p</i> =0,036	90,9 / 66,7	0,570 (0,446 - 0,688) <i>p</i> =0,281	31,4 / 82,9	0,640 (0,517 - 0,751) <i>p</i> =0,036	75,0 / 60,6
p27	0,520 (0,397 - 0,641) <i>p</i> =0,836	36,4 / 76,3	0,505 (0,383 - 0,627) <i>p</i> =0,945	77,1 / 31,4	0,509 (0,387 - 0,631) <i>p</i> =0,937	100,0 / 25,8
Ki-67	0,508 (0,386 - 0,630) <i>p</i> =0,932	18,2 / 91,5	0,603 (0,479 - 0,718) <i>p</i> =0,048	71,4 / 51,4	0,650 (0,526 - 0,760) <i>p</i> =0,042	50,0 / 90,9
Делеція CDKN2A	0,615 (0,491 - 0,729) <i>p</i> =0,149	80,0 / 27,1	0,735 (0,527 - 0,887) <i>p</i> =0,013	52,9 / 88,9	н/в	н/в

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;

Se (Sensitivity) – чутливість;

Sp (Specificity) – специфічність;

н/в – не визначається через недостатню кількість даних

Таблиця 4.3

**Оцінка прогностичних можливостей досліджених біомаркерів щодо передбачення несприятливих результатів онкопроцесу в обстежених хворих з ВПЛ-негативним статусом – p16 (-) (операційні характеристики за даними ROC аналізу)**

Маркери	Тризм жувальної мускулатури		Метастази		Рецидив	
	AUC (95 % ДІ), <i>p</i>	Se / Sp, %	AUC (95 % ДІ), <i>p</i>	Se / Sp, %	AUC (95 % ДІ), <i>p</i>	Se / Sp, %
p53	0,621 (0,462 - 0,762) <i>p</i> =0,304	100,0 / 28,2	0,566 (0,408 - 0,715) <i>p</i> =0,452	61,1 / 61,5	0,593 (0,435 - 0,739) <i>p</i> =0,653	33,3 / 100,0
Cyclin D1	0,574 (0,416 - 0,722) <i>p</i> =0,653	60,0 / 74,4	0,561 (0,403 - 0,710) <i>p</i> =0,513	61,1 / 61,5	0,792 (0,532 - 0,823) <i>p</i> =0,030	100,0 / 57,5
EGFR	0,579 (0,421 - 0,727) <i>p</i> =0,509	100,0 / 18,0	0,544 (0,387 - 0,695) <i>p</i> =0,629	22,2 / 88,5	0,756 (0,603 - 0,873) <i>p</i> =0,009	100,0 / 51,2
p27	0,574 (0,416 - 0,722) <i>p</i> =0,512	100,0 / 25,6	0,549 (0,392 - 0,699) <i>p</i> =0,589	83,3 / 34,6	0,585 (0,427 - 0,732) <i>p</i> =0,581	66,7 / 68,3
Ki-67	0,554 (0,397 - 0,704) <i>p</i> =0,667	100,0 / 25,6	0,590 (0,431 - 0,736) <i>p</i> =0,297	100,0 / 26,9	0,650 (0,492 - 0,788) <i>p</i> =0,049	66,7 / 87,80
Делеція CDKN2A	0,625 (0,335 - 0,861) <i>p</i> =0,588	50,0 / 75,0	0,825 (0,535 - 0,971) <i>p</i> =0,023	90,0 / 75,0	н/в	н/в

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;

Se (Sensitivity) – чутливість;

Sp (Specificity) – специфічність;

н/в – не визначається через недостатню кількість даних

**Оцінка прогностичних можливостей досліджених біомаркерів щодо передбачення несприятливих результатів онкопроцесу в обстежених хворих з ВПЛ-позитивним статусом – p16 (+) (операційні характеристики за даними ROC аналізу)**

Маркери	Тризм жувальної мускулатури		Метастази		Рецидив	
	AUC (95 % ДІ), <i>p</i>	Se / Sp, %	AUC (95 % ДІ), <i>p</i>	Se / Sp, %	AUC (95 % ДІ), <i>p</i>	Se / Sp, %
p53	0,646 (0,435 - 0,822) <i>p</i> =0,337	66,7 / 75,0	0,520 (0,317 - 0,718) <i>p</i> =0,872	41,2 / 77,8	н/в	н/в
Cyclin D1	0,621 (0,411 - 0,802) <i>p</i> =0,298	100,0 / 35,0	0,575 (0,368 - 0,765) <i>p</i> =0,533	58,8 / 77,8	н/в	н/в
EGFR	0,721 (0,512 - 0,877) <i>p</i> =0,048	50,0 / 85,0	0,503 (0,302 - 0,704) <i>p</i> =0,979	0 / 88,9	н/в	н/в
p27	0,500 (0,299 - 0,701) <i>p</i> =0,986	66,7 / 15,0	0,520 (0,317 - 0,718) <i>p</i> =0,889	70,6 / 55,6	н/в	н/в
Ki-67	0,517 (0,314 - 0,715) <i>p</i> =0,916	33,3 / 90,0	0,709 (0,509 - 0,869) <i>p</i> =0,050	70,6 / 77,8	н/в	н/в
Делеція CDKN2A	0,621 (0,411 - 0,802) <i>p</i> =0,298	100,0 / 35,0	0,575 (0,368 - 0,765) <i>p</i> =0,533	58,8 / 77,8	н/в	н/в

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;

Se (Sensitivity) – чутливість;

Sp (Specificity) – специфічність;

н/в – не визначається через недостатню кількість даних

Статистично значущі площі під ROC кривими і відповідну прогностичну здатність передбачення метастазування було отримано для Ki-67 (середні прогностичні характеристики: AUC=0,603; *p*=0,048) та гомогенної делеції гену CDKN2A (добрі прогностичні характеристики: AUC=0,735; *p*=0,013). При p16 (-) для останнього маркеру прогностична здатність підвищується до доброї (рис. 4.2), для Ki-67 не досягає клінічного та статистично значущого рівня хоча

чутливість дослідження білка при цьому сягає 100 %. Маркер проліферації клітин зберігає свої прогностичні здатності щодо метастазування при p16 (+).

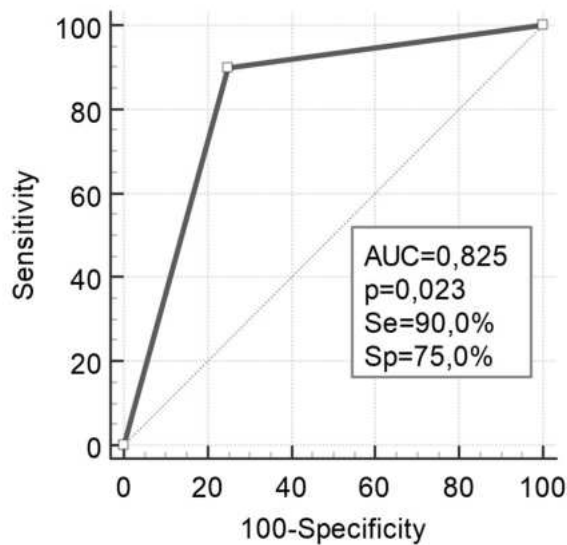


Рис. 4.2 Оцінка прогностичних можливостей щодо передбачення метастазування за гомогенною делецією гену CDKN2A при ВПЛ-негативному раку ротоглотки на пізніх стадіях

Скореговане відношення шансів, визначене за простим логістичним регресійним аналізом показало що поява гомозиготної делеції гену CDKN2A при ВПЛ-негативному раку збільшує шанси метастазування в 27 разів: ВШ=27,0 (95 % ДІ 1,26 - 578,39;  $p=0,035$ ).

При ВПЛ позитивному статусі прогностичну здатність біомаркерів щодо передбачення рецидиву не вдалося визначити через недостатню кількість зазначеної несприятливої події у дані групі. Статистичну значущу прогностичну здатність щодо рецидивів при ВПЛ-негативному раку було визначено для Cyclin D1 (AUC=0,792;  $p=0,030$ ), EGFR (AUC=0,756;  $p=0,009$ ) та Ki-67 (AUC=0,650;  $p=0,049$ ). Як при p16 (-) статусі, так і серед усіх досліджених випадків, при цьому найкращі, добрі прогностичні властивості виявлено для Cyclin D1: AUC=0,805 ( $p<0,001$ ). Для EGFR та Ki-67 операційні характеристики хоч і досягнули статистично значущого рівня, не мали

клінічного значення – площі під ROC кривими були  $AUC < 0,700$  (рис. 4.3).

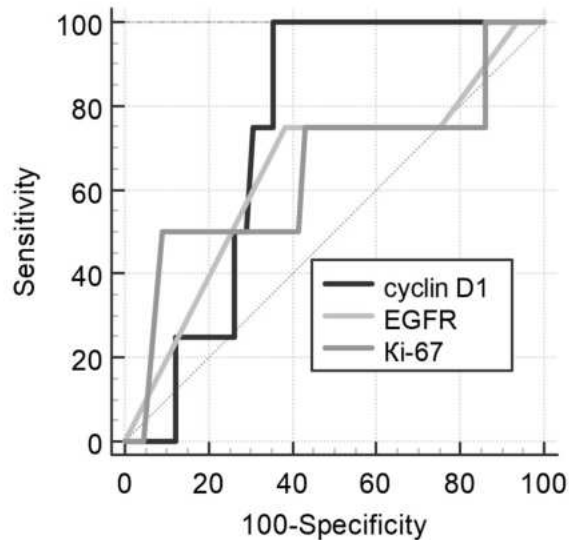


Рис. 4.3 Оцінка прогностичних можливостей щодо передбачення метастазування за Cyclin D1, EGFR та Ki-67 для раку ротоглотки на пізніх стадіях

При ВПЛ негативному статусі збільшення експресії біомаркера Ki-67 вище за 15 % (точка відсікання знайдена за ROC аналізом) шанси рецидиву підвищуються в 12,0 разів (95 % ДІ 1,13 - 153,89;  $p=0,046$ ); без урахування ВПЛ статусу, у всіх досліджених випадках, при збільшенні експресії Ki-67 вище за 40,4 % шанси рецидиву підвищуються в 8,4 рази (95 % ДІ 1,27 - 55,39;  $p=0,027$ ).

#### **4.2 Вплив прогностичних біомаркерів та вибір стратегій лікування пацієнтів**

Визначення інформативних біомаркерів дозволяє відбирати контингент хворих з підвищеним ризиком несприятливого перебігу раку ротоглотки та визначити оптимальну тактику лікування із застосуваннями для групи підвищеного ризику комплексного лікування [102].

У підтвердження такого підходу було проведено множинний логістичний регресійний аналіз з покроковим включенням незалежних змінних.

Досліджували біомаркери для визначення тактики лікування, розглядаючи наступні варіанти: монотерапія (стандартна хіміопроменева терапія чи оперативне хірургічне лікування) або комплексна терапія (комбінація хірургічного лікування, променевої терапії, хіміотерапії та інших методів).

За основу використовувалося логістичне рівняння, яке передбачає, що результат (варіант лікування) пов'язаний із чинниками відповідно до формули:

$$y = \exp(\beta_0 + \beta_1 * x_1 + \dots + \beta_n * x_n) / [1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 * x_1 + \dots + \beta_n * x_n)] \quad (4.1),$$

де –  $y$  – ймовірність вибору конкретного варіанту лікування (від 0 – стандартна практика до 1 – комплексне лікування);

$\beta_0$  – вільний член рівняння регресії;

$\beta_1 - \beta_n$  – коефіцієнти регресії для незалежних змінних, що описують зміну ймовірності результату при зміні на одиницю рівня предиктору;

$x_1 - x_n$  – предиктори (чинники впливу).

Для рівня експресії біомаркерів показники у рівняння заноситься у отриманих значеннях одиниць виміру (%).

В результаті покрокового включення незалежних змінних отримані параметри рівняння логістичної регресії, представлені у таблиці 4.5, які показують що статистично суттєвий прогноз щодо вибору стратегії лікування у обстеженій групі хворих мали Cyclin D1 та Ki-67.

Враховуючі отримані дані, рівняння вибору виду лікування у хворих хворих на рак ротоглотки на пізніх стадіях має вигляд:

$$y = \exp(-2,67 - 0,08 * x_1 + 0,225 * x_2) / [1 + \exp(-2,67 - 0,08 * x_1 + 0,225 * x_2)] \quad (4.2),$$

де –  $y$  – результат, що змінюється у діапазоні від 0 (стандартне лікування: ХПТ або оперативне втручання) до 1 (комплексне лікування);

$\beta_0 = -2,67$  – вільний член рівняння логістичної регресії;

$x_1$  – Cyclin D1 (%);

$x_2$  – Ki-67 (%).

Незалежно від регресійних коефіцієнтів чи значень предикторів, спрогнозоване значення ( $y$ ) завжди буде в діапазоні від 0 до 1. Якщо

розрахований за рівнянням результат перевищатиме 0,5, можна рекомендувати комплексне лікування.

Таблиця 4.5

**Оцінка підходів до вибору варіантів лікування хворих на рак ротоглотки на пізніх стадіях на підставі визначення біомаркерів (за даними покрокового множинного логістичного регресійного аналізу)**

Прогностичні змінні	$\beta$	m ( $\beta$ )	$\chi^2$ Вальда	$p \chi^2$ Вальда	ВШ	95 % ДІ
Вільний член рівняння	-2,670					
Cyclin D1 (%) – $x_1$	-0,080	0,040	3,99	0,042	4,42	1,15 - 11,91
Ki-67 (%) – $x_2$	0,225	0,103	4,763	0,029	1,25	1,02 - 1,53

Примітки.  $\beta$  – коефіцієнти регресії;  
 m ( $\beta$ ) – помилки коефіцієнтів регресії  $\beta$ ;  
 $\chi^2$  ( $p$ ) – статистика  $\chi^2$  Вальда;  
 ВШ (95 % ДІ) – скориговані відношення шансів;  
 у таблицю представлені статистично значущі предиктори

Коефіцієнт детермінації Нейджелкерке ( $R^2=0,604$ ), що вказує на частку впливу предикторів моделі на дисперсію залежної змінної, означає, що 60,4% варіації у виборі лікувальної тактики при раку ротоглотки пояснюється експресією біомаркерів, включених до моделі (Cyclin D1 та Ki-67). Решта 39,6% зумовлені іншими факторами, які не були враховані у моделі.

Згідно скоригованих, очищених від впливу інших факторів, відношення шансів, факторами впливу на вибір виду лікування серед досліджених біомаркерів є експресія Cyclin D1 (ВШ=4,42; 95 % ДІ 1,15 - 11,91) та експресія Ki-67 (ВШ=1,25; 95 % ДІ 1,02 - 1,53), що показує, що на кожен одиницю збільшення експресії цикліну D1, шанс проведення комплексного лікування зростає в 4,42 рази, при збільшенні експресії Ki-67 – на 25 % (в 1,25 рази).

Оцінка логістичної регресійної моделі здійснювалася за допомогою значення Хі-квадрат ( $\chi^2$ ); відсотка конкордації, який представляє частку

правильно перекласифікованих спостережень за допомогою рівняння (чим ближче цей показник до 100%, тим краща модель); тесту відповідності Хосмера-Лемешова та ROC-аналізу.

Оцінка рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) показала його адекватність:  $\chi^2=13,68$  ( $p<0,033$ ). Частка правильних передбачень становила 83,3 %. Загальна оцінка відповідності реальних і розрахункових даних за тестом Хосмера-Лемешова показала значний збіг:  $\chi^2=4,03$  ( $p=0,946$ ), що дозволяє прийняти нульову гіпотезу щодо узгодженості теоретичних і фактичних результатів.

За допомогою ROC-аналізу було оцінено прогностичну точність рівняння логістичної регресії. Логістична модель має наступні операційні характеристики: чутливість – 83,3%, специфічність – 88,9%, площа під ROC-кривою – 0,889 (95% ДІ 0,790 - 0,952), що свідчить про дуже добру прогностичну здатність отриманого регресійного рівняння (рис. 4.4).

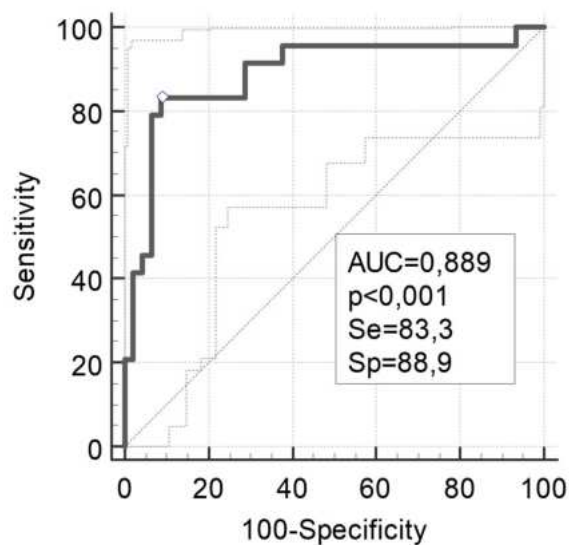


Рис. 4.4 Операційні характеристики прогнозування на підставі логістичного регресійного рівняння щодо вибору варіантів лікування хворих на рак ротоглотки у пізніх стадіях (за даними ROC-аналізу)

Щодо вибору варіанта лікування в залежності від онкологічних подій і функціональних результатів, то простежується закономірність більш частого

застосування комплексного лікування при наявності рецидивів (рис. 4.5).

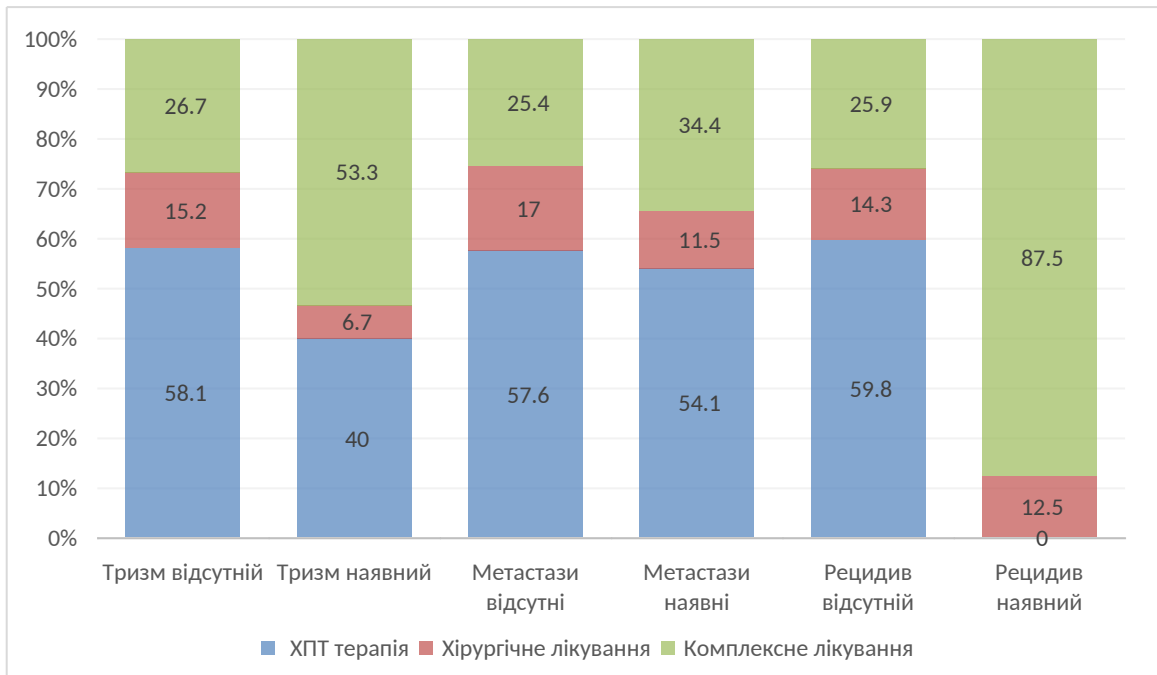


Рис. 4.5 Структура застосованих методів лікування в залежності від наявності метастазів, рецидиву та тризму жувальної мускулатури (у %)

Пацієнти з рецидивом майже завжди отримували комплексне лікування (87,5%), що статистично суттєво відрізняється від ситуації з пацієнтами без рецидиву, які у 59,8 % випадків отримують ХПТ ( $p=0,008$ ).

Загалом, наявність тризму, метастазів або рецидиву впливає на вибір лікувальної стратегії, причому комплексне лікування частіше застосовується у випадках з негативними прогностичними чинниками.

#### Висновки до розділу 4

Оцінка кореляційних зв'язків між біомаркерами показала, що ВПЛ-негативний статус – p16 (-), асоційований з гомогенною делецією гену CDKN2A, який в свою чергу корелює з підвищеною активністю проліферації клітин (підвищенням рівню Ki-67). Спостерігається зворотна кореляція p16 з p53, EGFR, Cyclin D1 та пряма між EGFR, p53, p27 та Cyclin D1, що може сприяти агресивнішому перебігу раку ротоглотки.

У якості прогностичних критеріїв онкологічних подій були визначені для прогнозу метастазування: Ki-67 та гомогенна делеція гену CDKN2A (при ВПЛ-негативному раку підвищує шанси метастазування в 27 разів;  $p=0,035$ ); для передбачення рецидиву: Ki-67 (перевищення експресії 40,4 % підвищує шанси рецидиву в 8,4 рази;  $p=0,027$ ), при ВПЛ-негативному статусі – Cyclin D1 (AUC=0,805;  $p<0,001$ ), EGFR та Ki-67, з найкращими прогностичними характеристиками Cyclin D1; функціональних результатів у вигляді тризму жувальної мускулатури: епідермальний фактор росту у загальній вибірці та при ВПЛ-позитивному статусі.

При множинному логістичному регресійному аналізі було виявлено, що вибір лікувальної стратегії при новоутвореннях ротоглотки на пізніх стадіях асоціюються з Cyclin D1 та Ki-67, підвищена експресія яких підвищує шанси щодо комбінованого лікування відповідно у 4,42 рази та 25 % ( $p<0,05$ ).

Сучасна стратегія лікування раку ротоглотки потребує комплексного мультимодального підходу, з поглибленим розумінням механізмів канцерогенезу і прогресування пухлини. Оцінка біомаркерів, включаючи p16, EGFR, Cyclin D1 і Ki-67, є інформативною для прогнозу перебігу захворювання та потенційної відповіді на проведене лікування. Ці біомаркери можуть допомогти у стратифікації ризиків, плануванні лікування та розробці цільової терапії для хворих на рак ротоглотки.

**За матеріалами розділу опубліковано:**

Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal cancer. Med. perspekt. 2025;30(1):29-38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325236> [180].

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК РОТОГЛОТКИ III- IV СТАДІЇ І ШЛЯХИ ЇХ ОПТИМІЗАЦІЇ

#### **5.1 Аналіз функціональних результатів лікування на підставі оцінки якості життя хворих та шляхи їх покращення**

З метою аналізу віддалених функціональних результатів лікування пацієнтів було розподілено на дві групи: 1 група – хворі, які отримували монотерапію, що передбачала застосування одного основного методу лікування (хірургічне втручання, променева терапія або хіміопроменева терапія) без додаткових втручань; 2 група – хворі, яким проводилося комбіноване лікування із використанням різних терапевтичних підходів у поєднанні (див. табл. 3.1).

Показники ЯЖ в обстежених хворих, визначені під час лікування (табл. 5.1), свідчать що у хворих на рак ротоглотки у пізніх стадіях проблеми зі зниженням якості життя існували ще до лікування. Як для усієї вибірки, так і окремо для кожної групи дослідження пріоритетними в порядку убутання є такі проблеми з ЯЖ як ковтання – медіанне значення інтенсивності прояву серед усіх обстежених 100,0 (58,3; 100,0) балів; тривога – 50,0 (33,3; 66,7) та біль помірного рівню –25,0 (8,3; 41,7) балів. Також на середньому рівні хворих турбували проблеми із зубами, відкриванням рота, набряк шиї та сприйняття образу тіла. Найменше турбували обстежених хворих питання сексуальності, соціальних контактів та проблеми із загоєнням ран – за всіма шкалами 5,9 (0; 5,9) балів серед усіх обстежених.

Пацієнти з 1 групи порівняно з пацієнтами 2 групи під час лікування мали вищий рівень болю, більше проблем з нюхом та смаком, з мовленням, з плечем, з соціальними контактами і соціальним харчуванням та неврологічних проблем ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2 групи спостерігався менший рівень проблем з відкриванням рота, загоєнням ран, втратою ваги, менший набряк шиї та краще сприйняття образу тіла ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.1

**Середні оцінки ЯЖ хворих на рак роглотки III-IV стадії під час лікування  
за модулем EORTC QLQ-H&N43 (медіанні значення в балах)**

Оцінки за шкалами Me (25 %;75 %)	Усі обстежені (n=120)	Група 1 (n=84)	Група 2 (n=36)	<i>p</i>
<i>Багатопунктові шкали</i>				
Біль (Pain – PA)	25 (8,3; 41,7)	25 (8,3; 50)	12,5 (4,2; 25)	0,002
Ковтання (Swallowing – SW)	100 (58,3; 100)	100 (41,7; 100)	100 (100; 100)	0,899
Проблеми із зубами (Problems with teeth – TE)	33,3 (0; 58,3)	33,3 (0; 66,7)	16,7 (0; 50)	0,091
Сухість у роті та липка слина (Dry mouth and sticky saliva – DR)	7,7 (0; 50)	16,7 (0; 66,7)	7,7 (7,7; 7,7)	0,977
Проблеми із нюхом та смаком (Problems with senses – SE)	11,8 (6,4; 11,8)	11,8 (11,8; 16,7)	6,4 (6,4; 6,4)	<0,001
Проблеми з мовленням (Speech problems – SP)	3,6 (0; 20)	13,3 (0; 20)	3,6 (3,6; 3,6)	0,027
Сприйняття образу тіла (Body image – BI)	20,6 (16,7; 33,3)	20,6 (20,6; 33,3)	10,3 (10,3; 16,7)	<0,001
Харчування в соціальних ситуаціях (Social eating – SO)	14,2 (3,2; 16,7)	14,2 (14,2; 25)	3,2 (3,2; 3,2)	<0,001
Сексуальність (Sexuality – SX)	5,9 (0; 5,9)	5,9 (5,9; 5,9)	0 (0; 0)	0,061
Проблеми з плечем (Shoulder problems – SH)	5,9 (5,9; 10,3)	5,9 (5,9; 5,9)	10,3 (10,3; 10,3)	<0,001
Проблеми зі шкірою (Skin problems – SK)	8,8 (8,8; 16,7)	8,8 (8,8; 16,7)	7,7 (7,7; 7,7)	0,056
Тривожність (Anxiety – AX)	50 (33,3; 66,7)	50 (33,3; 66,7)	50 (33,3; 66,7)	0,808
<i>Однопунктові субшкали</i>				
Відкривання рота (Opening mouth – OM)	27,5 (27,5; 33,3)	27,5 (27,5; 66,7)	10,3 (10,3; 33,3)	<0,001
Кашель (Coughing – CO)	13,7 (13,7; 33,3)	13,7 (13,7; 13,7)	12,8 (12,8; 33,3)	0,051
Соціальні контакти (Social contact – SC)	5,9 (0; 5,9)	5,9 (5,9; 5,9)	0 (0; 0)	<0,001
Набряк шиї (Swelling in the neck – SN)	27,5 (27,5; 33,3)	27,5 (27,5; 66,7)	10,3 (10,3; 10,3)	<0,001
Втрата ваги (Weight loss – WL)	9,8 (5,1; 9,8)	9,8 (9,8; 9,8)	5,1 (5,1; 5,1)	0,026
Проблеми з загоєнням ран (Problems with wound healing – WO)	5,9 (0; 5,9)	5,9 (5,9; 5,9)	0 (0; 0)	<0,001
Неврологічні проблеми (Neurological problems – NE)	7,8 (7,8; 17,9)	7,8 (7,8; 7,8)	17,9 (17,9; 17,9)	<0,001

Примітка. *p* – розбіжності між групами порівняння за критерієм Манна-Уїтні (U)

Загалом, пацієнти з групи 2, що отримували комплексне лікування, мали кращі показники порівняно з монотерапією за більшістю шкал модулю EORTC QLQ-H&N43 при першому обстеженні, що свідчить про менш виражену симптоматику у них під час лікування раку ротоглотки III-IV стадії.

У короткостроковому періоді після лікування, при обстеженні через 3 місяці (табл. 5.2), визначалося менше розбіжностей між групами за шкалами при збереженні пріоритетів проблем щодо ЯЖ (рис. 5.1; рис. 5.2; рис 5.3). Проте серед усіх обстежених спостерігається статистичне значуще підвищення рівню сухості у роті, проблем зі шкірою та тривожністю ( $p < 0,05$ ); статистично незначуще підвищення рівню болю і проблеми з мовленням ( $p > 0,05$ ). Відзначалося статистично суттєве зменшення оцінок за шкалами сприйняття образу тіла, відкриванням рота та кашлю ( $p < 0,05$ ), що свідчить про позитивні зрушення щодо даних функціональних станів. За іншими шкалами суттєвих статистичних і клінічних змін не відзначалося.

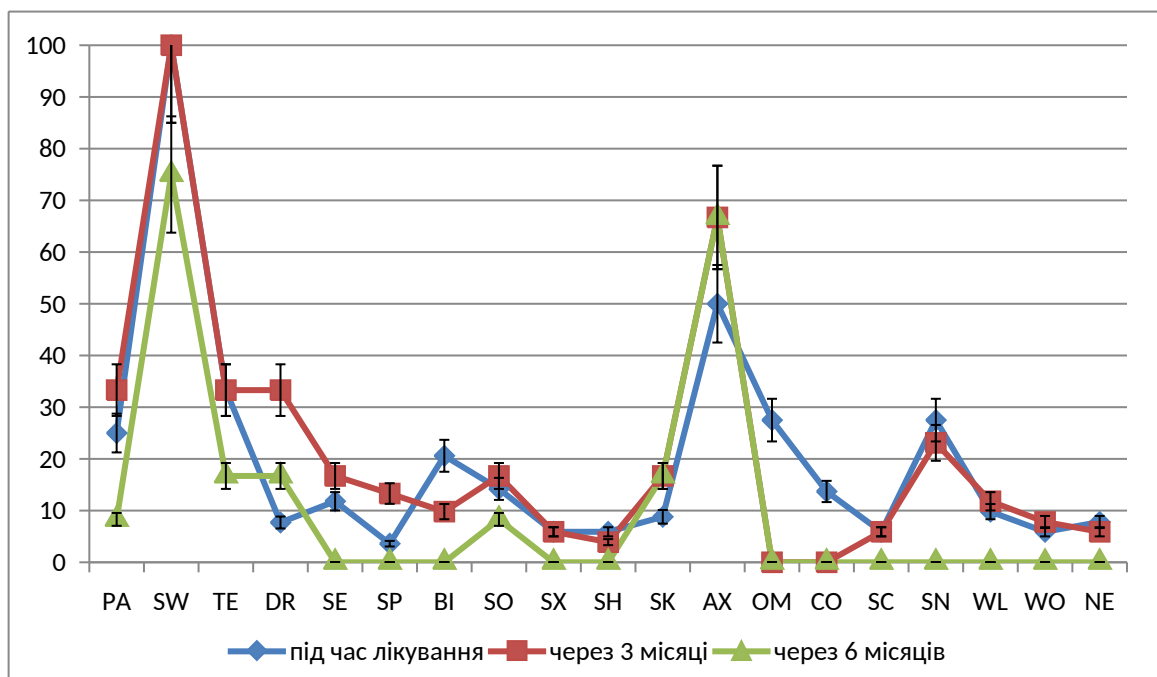


Рис. 5.1 Узагальнений профіль якості життя усіх обстежених хворих на рак роглотки III-IV стадії за модулем EORTC QLQ-H&N43 (медіани бальної оцінки та 95 % ДІ медіани)

Примітка. позначення шкал див. у табл. 5.1

Таблиця 5.2

**Середні оцінки ЯЖ хворих на рак роглотки III-IV стадії через 3 місяці після лікування за модулем EORTC QLQ-H&N43 (медіанні значення в балах)**

Оцінки за шкалами Me (25 %;75 %)	Усі обстежені (n=120)	Група 1 (n=84)	Група 2 (n=36)	<i>p</i>
<i>Багатопунктові шкали</i>				
Біль (PA)	33,3 (16,7; 45,8)	33,3 (16,7; 41,7)	41,7 (16,7; 50)	0,635
Ковтання (SW)	75 (66,7; 91,7)	75 (66,7; 91,7)	66,7 (66,7; 75)	0,047
Проблеми із зубами (TE)	33,3 (16,7; 50)	33,3 (16,7; 50)	33,3 (16,7; 50)	0,848
Сухість у роті та липка слина (DR)	33,3 (16,7; 50)	33,3 (16,7; 50)	33,3 (33,3; 66,7)	0,151
Проблеми із нюхом та смаком (SE)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 16,7)	33,3 (16,7; 50)	<0,001
Проблеми з мовленням (SP)	13,3 (0; 20)	13,3 (0; 20)	13,3 (6,7; 20)	0,398
Сприйняття образу тіла (BI)	9,8 (9,8; 16,7)	9,8 (9,8; 16,7)	16,7 (0; 33,3)	0,911
Харчування в соціальних ситуаціях (SO)	16,7 (0; 33,3)	8,3 (0; 25)	33,3 (16,7; 37,5)	<0,001
Сексуальність (SX)	5,9 (5,9; 5,9)	5,9 (5,9; 5,9)	5,1 (5,1; 10,9)	0,387
Проблеми з плечем (SH)	3,9 (3,9; 9)	3,9 (3,9; 3,9)	9 (9; 16,7)	<0,001
Проблеми зі шкірою (SK)	16,7 (5,9; 33,3)	16,7 (5,9; 33,3)	16,7 (0; 33,3)	0,203
Тривожність (AX)	66,7 (50; 83,3)	50 (50; 66,7)	75 (58,3; 83,3)	<0,001
<i>Однопунктові субшкали</i>				
Відкривання рота (OM)	0 (0; 5,9)	0 (0; 5,9)	0 (0; 5,9)	0,870
Кашель (CO)	0 (0; 10,3)	0 (0; 0)	10,3 (10,3; 33,3)	<0,001
Соціальні контакти (SC)	5,9 (0; 5,9)	5,9 (5,9; 5,9)	0 (0; 0)	<0,001
Набряк шиї (SN)	23,1 (19,6; 33,3)	19,6 (19,6; 33,3)	33,3 (23,1; 33,3)	<0,001
Втрата ваги (WL)	11,8 (5,1; 11,8)	11,8 (11,8; 11,8)	5,1 (5,1; 5,1)	<0,001
Проблеми з загоєнням ран (WO)	7,8 (7,8; 33,3)	7,8 (7,8; 7,8)	12,8 (12,8; 33,3)	<0,001
Неврологічні проблеми (NE)	5,9 (5,9; 7,7)	5,9 (5,9; 5,9)	7,7 (7,7; 7,7)	<0,001

Примітки. *p* – розбіжності між групами порівняння за критерієм Манна-Уїтні (U);  
позначення шкал див. у табл. 5.1

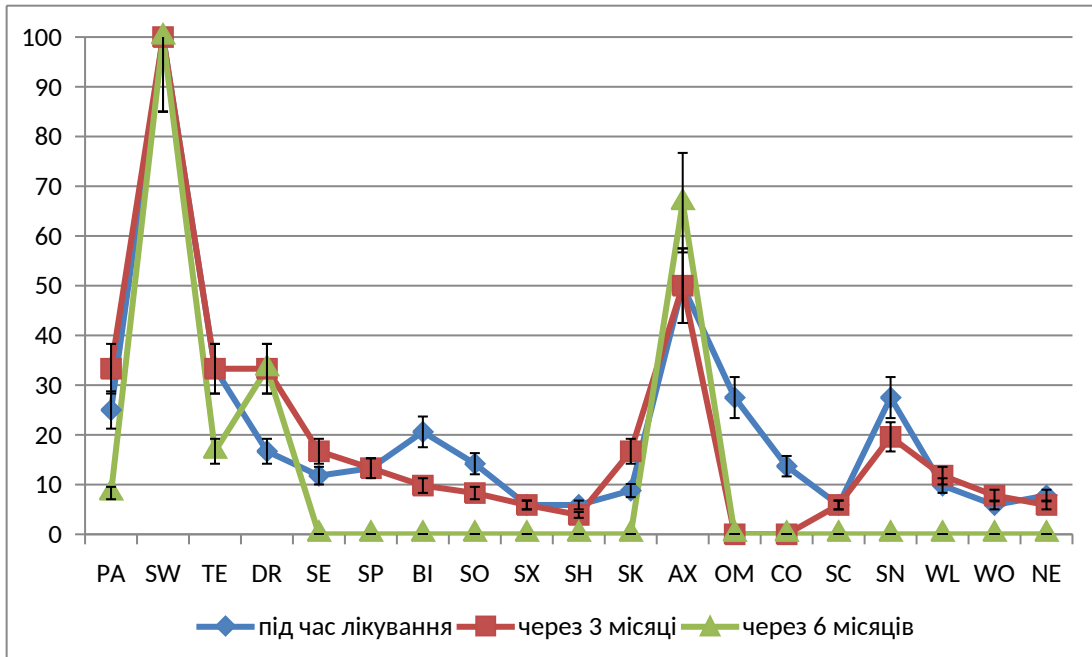


Рис. 5.2 Узагальнений профіль якості життя обстежених хворих на рак роготки III-IV стадії 1 групи (однокомпонентне лікування) за модулем EORTC QLQ-N&N43 (медіани бальної оцінки та 95 % ДІ медіани)

Примітка. позначення шкал див. у табл. 5.1

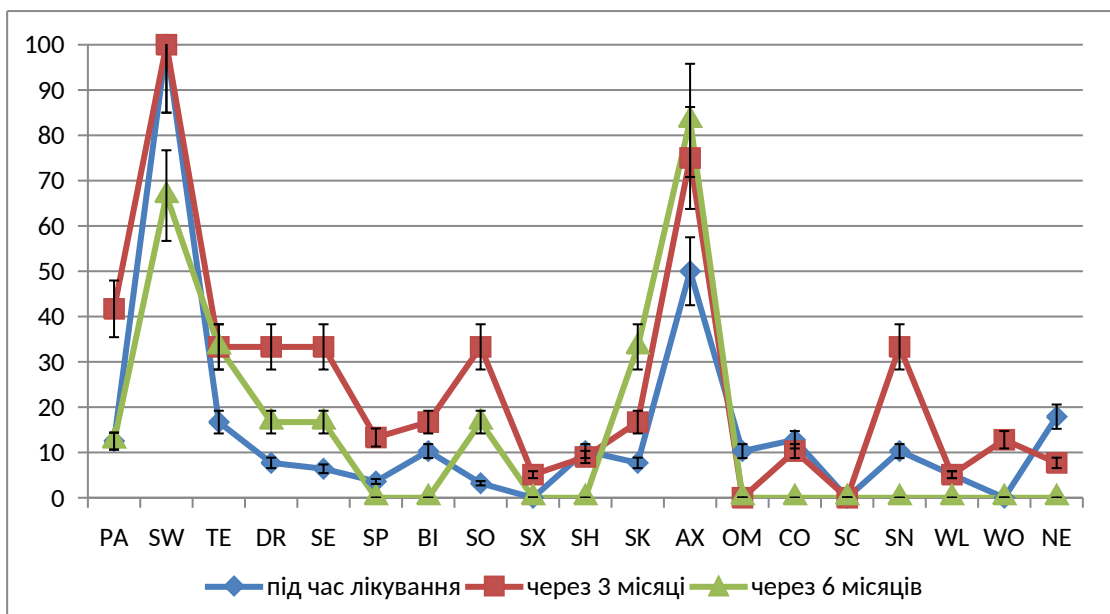


Рис. 5.3 Узагальнений профіль якості життя обстежених хворих на рак роготки III-IV стадії 2 групи (комплексне лікування) за модулем EORTC QLQ-N&N43 (медіани бальної оцінки та 95 % ДІ медіани)

Примітка. позначення шкал див. у табл. 5.1

Щодо розбіжностей між бальними оцінками ЯЖ у групах дослідження, то відзначаються статистично суттєві відмінності за шкалами EORTC QLQ-N&N43 через 3 місяці після лікування: пацієнти 1 групи порівняно з хворими 2 групи мають статистично суттєво гірші показники ковтання, нюху та смаку, мають більше проблем із сексуальністю, соціальними контактами та втратою ваги ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів 2 групи визначалися більші труднощі з соціальним харчуванням, вищий рівень тривожності, вони частіше стикаються з кашлем, набряком шиї, неврологічними проблемами та проблемами із загоєнням ран та плечем ( $p < 0,05$ ).

Такі відмінності у якості життя пацієнтів з різних груп через 3 місяці після лікування свідчать про різні рівні впливу обраної стратегії лікування на фізичний та психосоціальний стан пацієнтів. Для пацієнтів 2 групи комплексного лікування гірші результати за низкою шкал ЯЖ є свідченням більш складного або важкого перебігу хвороби і відповідно більший вплив обраного підходу до лікування на функціональні результати у короткостроковому періоді.

Загальний аналіз результатів за шкалами модулю EORTC QLQ-N&N43 показує, що через 6 місяців після лікування хворі на рак ротоглотки III-IV стадії мали досить низькі показники болю, та інших симптомів при збереженні, хоча і суттєвому зниженні ( $p < 0,001$ ) проблем з ковтанням, що є характерним для цієї патології.

У довгостроково 6 місячному періоді після лікування (табл. 5.3), визначалося суттєве покращення якості життя усіх обстежених хворих, що є свідчення ефективності обраного підходу до визначення стратегії лікування та показником його ефективності. Порівняно з 2-м обстеженням спостерігається покращення за всіма шкалами серед усіх обстежених за виключенням проблеми зі шкірою, тривожністю, відкриванням рота та кошелем, за якими оцінки не змінилися.

Таблиця 5.3

**Середні оцінки ЯЖ хворих на рак роглотки III-IV стадії через 6 місяців після лікування за модулем EORTC QLQ-H&N43 (медіанні значення в балах)**

Оцінки за шкалами Me (25 %;75 %)	Усі обстежені (n=120)	Група 1 (n=84)	Група 2 (n=36)	<i>p</i>
<i>Багатопунктові шкали</i>				
Біль (РА)	8,3 (0; 25)	8,3 (0; 25)	12,5 (4,2; 25)	0,099
Ковтання (SW)	75 (66,7; 91,7)	75 (66,7; 91,7)	66,7 (66,7; 75)	0,047
Проблеми із зубами (TE)	16,7 (16,7; 50)	16,7 (16,7; 50)	33,3 (16,7; 66,7)	0,413
Сухість у роті та липка слина (DR)	16,7 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)	0,128
Проблеми із нюхом та смаком (SE)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)	0 (0; 33,3)	0,894
Проблеми з мовленням (SP)	0 (0; 6,7)	0 (0; 6,7)	0 (0; 6,7)	0,925
Сприйняття образу тіла (BI)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)	0,232
Харчування в соціальних ситуаціях (SO)	8,3 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)	16,7 (16,7; 25)	<0,001
Сексуальність (SX)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,387
Проблеми з плечем (SH)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,140
Проблеми зі шкірою (SK)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)	33,3 (16,7; 41,7)	<0,001
Тривожність (AX)	66,7 (50; 83,3)	66,7 (50; 83,3)	83,3 (58,3; 83,3)	0,006
<i>Однопунктові субшкали</i>				
Відкривання рота (OM)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,753
Кашель (CO)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,998
Соціальні контакти (SC)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,998
Набряк шиї (SN)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,954
Втрата ваги (WL)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,04
Проблеми з загоєнням ран (WO)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,759
Неврологічні проблеми (NE)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,633

Примітка. *p* – розбіжності між групами порівняння за критерієм Манна-Уїтні (U);  
позначення шкал див. у табл. 5.1

Обстежені зовсім не відчували ніяких проблем з відчуттями, мовленням, відкривання рота, сприйняттям образу тіла, з плечем, кашлем, соціальними контактами, набряком шиї, втратою ваги, загоєнням ран та проблем неврологічного характеру (див. рис. 5.1).

У пацієнтів 2 групи через 6 місяців після лікування зберігаються вищі показники проблемного соціального харчування, тривожності та проблем зі шкірою ( $p < 0,01$  порівняно з 1 групою), що вказує на різницю у впливі лікування на пацієнтів різних груп, зокрема довгострокові функціональні проблеми при більш інтенсивному втручанні.

Оцінка динаміки змін показників якості життя у пацієнтів з раком ротоглотки III-IV стадії за допомогою модуля EORTC QLQ-H&N43 показала (табл. 5.4; табл. 5.5), що через 3 і 6 місяців після лікування спостерігаються зміни за різними шкалами, що характеризують зміни у фізичному і психологічному стані пацієнтів. У довгостроковому періоді через 6 місяців після лікування спостерігається значне зменшення болю (зменшення на 12,5 (8,3; 29,2) балів за медіанним значенням серед усіх обстежених;  $p < 0,001$ ); проблем з ковтанням (на 9,8 (0; 9,8) балів;  $p < 0,001$ ); набряку шиї (на 27,5 (10,3; 33,3) балів;  $p < 0,001$ ); кашлю (на 13,7 (13,7; 33,3) балів;  $p < 0,001$ ), проблеми із нюхом та смаком (на 11,8 (4,9; 11,8) балів;  $p < 0,001$ ); проблеми зі сприйняттям образу тіла (на 16,7 (0; 20,6) балів;  $p < 0,001$ ) та інших, що свідчить про ефективність обраних підходів до лікування.

Єдиним симптомом, який суттєво клінічно та статистично підвищився серед усіх обстежених та в обох групах порівняння – це тривожність, збільшення якої може бути пов'язане не тільки з хворобою, а й з наявними соціально-економічними обставинами, війною та її наслідками для населення тощо. Однак це вказує на необхідність підвищеної уваги лікарів до психосоціальних аспектів перебігу хвороби при лікуванні та реабілітації хворих на рак ротоглотки у пізніх стадіях. Саме з високою тривожністю пов'язане збільшення проблем із соціальним харчуванням у 2-й групі (коефіцієнт кореляції Спірмена  $r_s = 0,65$ ;  $p = 0,007$ ).

Таблиця 5.4

**Середні оцінки ЯЖ за модулем EORTC QLQ-H&N43 у обстежених хворих у динаміці (медіанні значення в балах)**

Оцінки за шкалами Ме (25 %;75 %)	1 обстеження	2 обстеження	3 обстеження	<i>p</i>
1	2	3	4	5
<i>Усі обстежені</i>				
Біль (РА)	25 (8,3; 41,7)	33,3 (16,7; 45,8)	8,3 (0; 25)	$p_{1-2}=0,108$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Ковтання (SW)	100 (58,3; 100)	100 (83,3; 100)	75 (66,7; 91,7)	$p_{1-2}=0,442$ $p_{2-3}=0,024$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми із зубами (TE)	33,3 (0; 58,3)	33,3 (16,7; 50)	16,7 (16,7; 50)	$p_{1-2}=0,084$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,120$
Сухість у роті та липка слина (DR)	7,7 (0; 50)	33,3 (16,7; 50)	16,7 (0; 33,3)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,970$
Проблеми із нюхом та смаком (SE)	11,8 (6,4; 11,8)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)	$p_{1-2}=0,811$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми з мовленням (SP)	3,6 (0; 20)	13,3 (0; 20)	0 (0; 6,7)	$p_{1-2}=0,556$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Сприйняття образу тіла (BI)	20,6 (16,7; 33,3)	9,8 (9,8; 16,7)	0 (0; 16,7)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Харчування в соціальних ситуаціях (SO)	14,2 (3,2; 16,7)	16,7 (0; 33,3)	8,3 (0; 16,7)	$p_{1-2}=0,344$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Сексуальність (SX)	5,9 (0; 5,9)	5,9 (5,9; 5,9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}=0,004$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми з плечем (SH)	5,9 (5,9; 10,3)	3,9 (3,9; 9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми зі шкірою (SK)	8,8 (8,8; 16,7)	16,7 (5,9; 33,3)	16,7 (0; 33,3)	$p_{1-2}=0,014$ $p_{2-3}=0,942$ $p_{1-3}=0,016$
Тривожність (AX)	50 (33,3; 66,7)	66,7 (50; 83,3)	66,7 (50; 83,3)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Відкривання рота (OM)	27,5 (27,5; 33,3)	0 (0; 5,9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,768$ $p_{1-3}<0,001$
Кашель (CO)	13,7 (13,7; 33,3)	0 (0; 10,3)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5
Соціальні контакти (SC)	5,9 (0; 5,9)	5,9 (0; 5,9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}=0,357$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Набряк шиї (SN)	27,5 (27,5; 33,3)	23,1 (19,6; 33,3)	0 (0; 0)	$p_{1-2}=0,921$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Втрата ваги (WL)	9,8 (5,1; 9,8)	11,8 (5,1; 11,8)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми з загоєнням ран (WO)	5,9 (0; 5,9)	7,8 (7,8; 33,3)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Неврологічні проблеми (NE)	7,8 (7,8; 17,9)	5,9 (5,9; 7,7)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
<i>І група дослідження однокомпонентного лікування</i>				
Біль (PA)	25 (8,3; 50)	33,3 (16,7; 41,7)	8,3 (0; 25)	$p_{1-2}=0,229$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Ковтання (SW)	100 (41,7; 100)	100 (83,3; 100)	75 (66,7; 91,7)	$p_{1-2}=0,164$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми із зубами (TE)	33,3 (0; 66,7)	33,3 (16,7; 50)	16,7 (16,7; 50)	$p_{1-2}=0,972$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Сухість у роті та липка слина (DR)	16,7 (0; 66,7)	33,3 (16,7; 50)	33,3 (0; 33,3)	$p_{1-2}=0,036$ $p_{2-3}=0,089$ $p_{1-3}=0,521$
Проблеми із нюхом та смаком (SE)	11,8 (11,8; 16,7)	16,7 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)	$p_{1-2}=0,002$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми з мовленням (SP)	13,3 (0; 20)	13,3 (0; 20)	0 (0; 6,7)	$p_{1-2}=0,648$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Сприйняття образу тіла (BI)	20,6 (20,6; 33,3)	9,8 (9,8; 16,7)	0 (0; 16,7)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Харчування в соціальних ситуаціях (SO)	14,2 (14,2; 25)	8,3 (0; 25)	0 (0; 16,7)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Сексуальність (SX)	5,9 (5,9; 5,9)	5,9 (5,9; 5,9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}=0,941$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми з плечем (SH)	5,9 (5,9; 5,9)	3,9 (3,9; 3,9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми зі шкірою (SK)	8,8 (8,8; 16,7)	16,7 (5,9; 33,3)	0 (0; 33,3)	$p_{1-2}=0,282$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5
Тривожність (AX)	50 (33,3; 66,7)	50 (50; 66,7)	66,7 (50; 83,3)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Відкриття рота (OM)	27,5 (27,5; 66,7)	0 (0; 5,9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}=0,018$ $p_{2-3}=0,768$ $p_{1-3}<0,001$
Кашель (CO)	13,7 (13,7; 13,7)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3} = \text{н/в}$ $p_{1-3}<0,001$
Соціальні контакти (SC)	5,9 (5,9; 5,9)	5,9 (5,9; 5,9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}=0,276$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Набряк шиї (SN)	27,5 (27,5; 66,7)	19,6 (19,6; 33,3)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Втрата ваги (WL)	9,8 (9,8; 9,8)	11,8 (11,8; 11,8)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми з загоєнням ран (WO)	5,9 (5,9; 5,9)	7,8 (7,8; 7,8)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Неврологічні проблеми (NE)	7,8 (7,8; 7,8)	5,9 (5,9; 5,9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
<i>2 група дослідження комплексного лікування</i>				
Біль (PA)	12,5 (4,2; 25)	41,7 (16,7; 50)	12,5 (4,2; 25)	$p_{1-2}=0,136$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Ковтання (SW)	100 (100; 100)	100 (83,3; 100)	66,7 (66,7; 75)	$p_{1-2}=0,919$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми із зубами (TE)	16,7 (0; 50)	33,3 (16,7; 50)	33,3 (16,7; 66,7)	$p_{1-2}=0,322$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,034$
Сухість у роті та липка слина (DR)	7,7 (7,7; 7,7)	33,3 (33,3; 66,7)	16,7 (0; 33,3)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,881$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми із нюхом та смаком (SE)	6,4 (6,4; 6,4)	33,3 (16,7; 50)	0 (0; 33,3)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми з мовленням (SP)	3,6 (3,6; 3,6)	13,3 (6,7; 20)	0 (0; 6,7)	$p_{1-2}=0,546$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Сприйняття образу тіла (BI)	10,3 (10,3; 16,7)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)	$p_{1-2}=0,749$ $p_{2-3}=0,006$ $p_{1-3}=0,046$
Харчування в соціальних ситуаціях (SO)	3,2 (3,2; 3,2)	33,3 (16,7; 37,5)	16,7 (16,7; 25)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$

## Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5
Сексуальність (SX)	0 (0; 0)	5,1 (5,1; 10,9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}=0,216$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми з плечем (SH)	10,3 (10,3; 10,3)	9 (9; 16,7)	0 (0; 0)	$p_{1-2}=0,024$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми зі шкірою (SK)	7,7 (7,7; 7,7)	16,7 (0; 33,3)	33,3 (16,7; 41,7)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,044$ $p_{1-3}<0,001$
Тривожність (AX)	50 (33,3; 66,7)	75 (58,3; 83,3)	83,3 (58,3; 83,3)	$p_{1-2}=0,211$ $p_{2-3}=0,054$ $p_{1-3}<0,001$
Відкриття рота (OM)	10,3 (10,3; 33,3)	0 (0; 5,9)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,768$ $p_{1-3}<0,001$
Кашель (CO)	12,8 (12,8; 33,3)	10,3 (10,3; 33,3)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3} - н/в$ $p_{1-3}<0,001$
Соціальні контакти (SC)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p_{1-2} - н/в$ $p_{2-3} - н/в$ $p_{1-3} - н/в$
Набряк шиї (SN)	10,3 (10,3; 10,3)	33,3 (23,1; 33,3)	0 (0; 0)	$p_{1-2}=0,005$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Втрата ваги (WL)	5,1 (5,1; 5,1)	5,1 (5,1; 5,1)	0 (0; 0)	$p_{1-2}=0,795$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Проблеми з загоєнням ран (WO)	0 (0; 0)	12,8 (12,8; 33,3)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Неврологічні проблеми (NE)	17,9 (17,9; 17,9)	7,7 (7,7; 7,7)	0 (0; 0)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$

Примітки. позначення шкал див. у табл. 5.1

$p$  – розбіжності між групами порівняння за  $T$  критерієм Вілкоксона із поправкою Бонферроні на множинні порівняння:

$p_{1-2}$  – між 1 та 2 обстеженням

$p_{2-3}$  – між 2 та 3 обстеженням

$p_{1-3}$  – між 1 та 3 обстеженням

н/в – неможливо визначити

Збільшення проблем зі шкірою серед усіх обстежених може бути пов'язане з наслідками лікування або свідчити про можливі рецидиви або хронічні проблеми.

Загалом результати динамічних змін у фізичному стані та якості життя пацієнтів з раком ротоглотки протягом і після лікування у короткостроковому і

довгостроковому періодах (рис. 5.4 – 5.8) підкреслює важливість моніторингу цих показників для оцінки ефективності терапії та розробки стратегії підтримки пацієнтів.

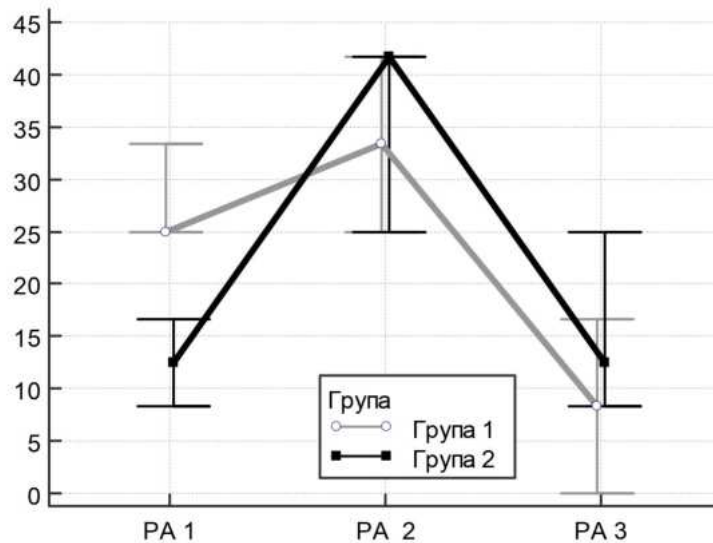


Рис. 5.4 Середні оцінки за шкалою біль (pain – PA) у групах дослідження хворих (медіана бальної оцінки та 95 % ДІ медіани)

Примітки. Номер обстеження – позначки біля назви шкали: 1 – під час лікування; 2 – через 3 міс після лікування; 3 – через 6 міс після лікування

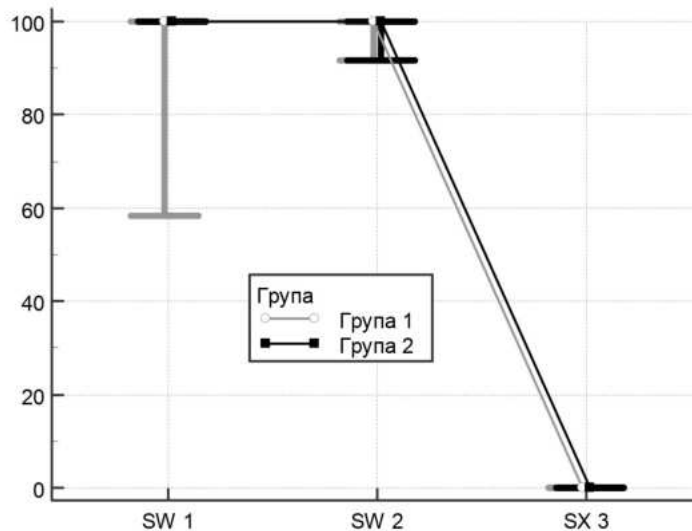


Рис. 5.5 Середні оцінки за шкалою ковтання (swallowing – SW) у групах обстеження хворих (медіана бальної оцінки та 95 % ДІ медіани)

Примітки. Номер обстеження – позначки біля назви шкали: 1 – під час лікування; 2 – через 3 міс після лікування; 3 – через 6 міс після лікування

Таблиця 5.5

**Середні оцінки зміни ЯЖ хворих на рак роготки III-IV стадії за 6 місяців після лікування за модулем EORTC QLQ-H&N43 (медіанні значення в балах)**

Оцінки за шкалами Me (25 %;75 %)	Усі обстежені (n=120)	Група 1 (n=84)	Група 2 (n=36)	<i>p</i>
<i>Багатопунктові шкали</i>				
Біль (PA)	-12,5 (-29,2; 8,3)*	-25 (-33,3; 0)*	-16,7 (-29,2; 0)*	<0,001
Ковтання (SW)	-9,8 (0; -9,8)*	-9,8 (0; -9,8)*	-16,7 (0; 16,7)*	<0,001
Проблеми із зубами (TE)	0 (-16,7; 16,7)	0 (-33,3; 16,7)	-16,7 (-16,7; 0)	0,001
Сухість у роті та липка слина (DR)	0 (-16,7; 25,6)	0 (-16,7; 16,7)	9 (-7,7; 25,6)*	0,072
Проблеми із нюхом та смаком (SE)	-11,8 (-11,8; 4,9)*	-11,8 (-11,8; 0)*	-10,3 (-6,4; -18,6)*	0,041
Проблеми з мовленням (SP)	-3,6 (-16,7; 3,1)*	-6,7 (-20; 6,7)*	-13,6 (-3,6; -13,1)*	0,011
Сприйняття образу тіла (BI)	-16,7 (-20,6; 0)*	-20,6 (-20,6; -16,7)*	-10,3 (-10,3; 0)	<0,001
Харчування в соціальних ситуаціях (SO)	-4,5 (-14,2; 2,5)*	-14,2 (-16,7; 0)*	13,5 (0; 13,5)*	<0,001
Сексуальність (SX)	-5,9 (-5,9; 0)*	-5,9 (-5,9; -5,9)*	-5,9 (-5,9; -5,9)*	1,000
Проблеми з плечем (SH)	-5,9 (-10,3; -5,9)*	-5,9 (-5,9; -5,9)*	-3,3 (-3,3; -3,3)*	0,001
Проблеми зі шкірою (SK)	3,9 (-8,8; 24,5)	-8,8 (-8,8; 16,7)*	-6,7 (-9; -34)*	0,051
Тривожність (AX)	16,7 (0; 33,3)*	16,7 (0; 16,7)*	16,7 (16,7; 33,3)*	0,972
<i>Однопунктові субшкали</i>				
Відкривання рота (OM)	-12,2 (-5,9; -27,5)*	-12,2 (-5,9; -27,5)*	-10,3 (-10,3; -33,3)*	0,067
Кашель (CO)	-13,7 (-33,3; -13,7)*	-13,7 (-13,7; -13,7)*	-12,8 (-33,3; -12,8)**	0,001
Соціальні контакти (SC)	-5,9 (-5,9; 0)*	-5,9 (-5,9; -5,9)*	0 (0; 0)	<0,001
Набряк шиї (SN)	-27,5 (-33,3; -10,3)*	-27,5 (-33,3; -27,5)*	-10,3 (-10,3; -10,3)	<0,001
Втрата ваги (WL)	-9,8 (-9,8; -5,1)*	-9,8 (-9,8; -9,8)*	-5,1 (-5,1; -5,1)*	0,007
Проблеми з загоєнням ран (WO)	-5,9 (-5,9; 0)*	-5,9 (-5,9; -5,9)*	-5,1 (-5,1; -5,1)*	1,000
Неврологічні проблеми (NE)	-7,8 (-17,9; -7,8)*	-7,8 (-7,8; -7,8)*	-7,8 (-7,8; -7,8)*	1,000

Примітки. позначення шкал див. у табл. 5.1

*p* – розбіжності між групами порівняння за критерієм Манна-Уїтні (U); \* – <0,001 у динаміці за Т критерієм Вілкоксона

Оцінка змін якості життя хворих на рак ротоглотки III-IV стадії, які отримували різні види лікування (однокомпонентне та комплексне) за модулем EORTC QLQ-H&N43 показала, що хворі 1 групи, які отримували однокомпонентне лікування під час лікування мали високий рівень болю, труднощів з ковтанням та зміни у смакових відчуттях. Через 3 місяці після лікування у хворих 1 групи показники суттєво покращилися, особливо в аспектах болю та смакових відчуттів. Через 6 місяців пацієнти мали значно стабілізовані показники з низьким рівнем симптомів, що свідчило про покращення їх функціонального стану.

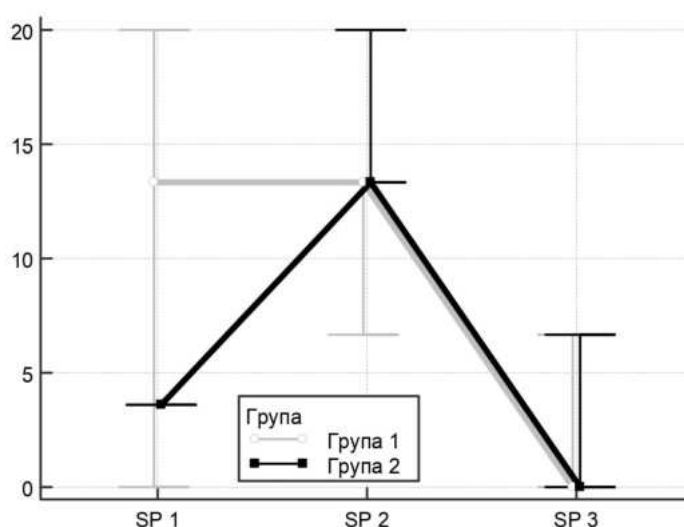


Рис. 5.6 Середні оцінки за шкалою мовлення (speech problems – SP) у групах обстеження хворих (медіана бальної оцінки та 95 % ДІ медіани)

Примітки. Номер обстеження – позначки біля назви шкали: 1 – під час лікування; 2 – через 3 міс після лікування; 3 – через 6 міс після лікування

Отримані результати свідчать про те, що лікування позитивно впливає на ЯЖ пацієнтів із раком горла III-IV стадії, хоча різні аспекти ЯЖ покращуються в різних ступенях. Найбільше поліпшення спостерігається в таких сферах, як біль, ковтання, мовлення, харчування в соціальних ситуаціях, зменшення набряку шії. Однак, деякі аспекти, такі як сексуальність і тривожність, які по різному сприймалися пацієнтами на початкових етапах, перша – загалом не турбувала, а друга визначалася підвищеним рівнем, залишалися у

довгостроковому періоді без значних змін. Це підкреслює важливість індивідуального підходу до лікування і реабілітації пацієнтів, з акцентом на поліпшення тих аспектів ЯЖ, які найбільше впливають на кожного з них.

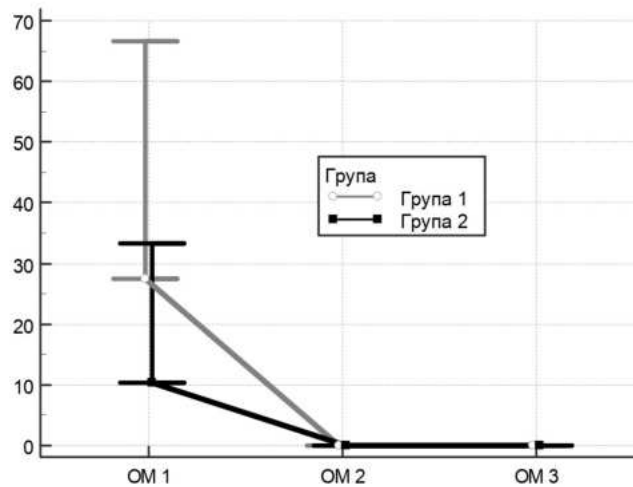


Рис. 5.7 Середні оцінки за шкалою відкриття рота (opening mouth – OM) у групах обстеження хворих (медіана бальної оцінки та 95 % ДІ медіани)

Примітки. Номер обстеження – позначки біля назви шкали: 1 – під час лікування; 2 – через 3 міс після лікування; 3 – через 6 міс після лікування

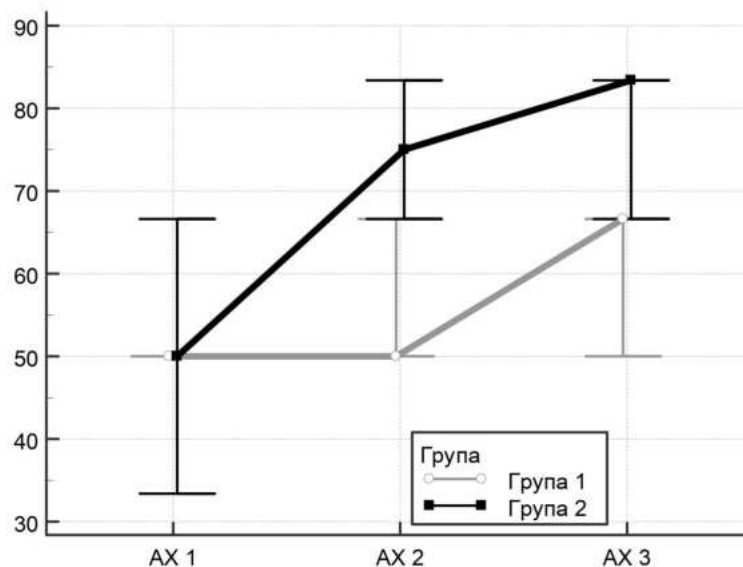


Рис. 5.8 Середні оцінки за шкалою тривожності (anxiety – AX) у групах обстеження хворих (медіана бальної оцінки та 95 % ДІ медіани)

Примітки. Номер обстеження – позначки біля назви шкали: 1 – під час лікування; 2 – через 3 міс після лікування; 3 – через 6 міс після лікування

Аналіз кореляційних зв'язків між шкалами модуля EORTC QLQ-N&N43, визначеними за даними обстеження ЯЖ хворих на рак роготки III-IV стадії показав, що найбільш потужно вони проявляються під час лікування і поступово зменшуються у подальшому, оскільки пацієнти відчувають потужний вплив інших, немедичних факторів через 3 та 6 місяців після лікування (рис. 5.9; рис. 5.10; рис. 5.11).

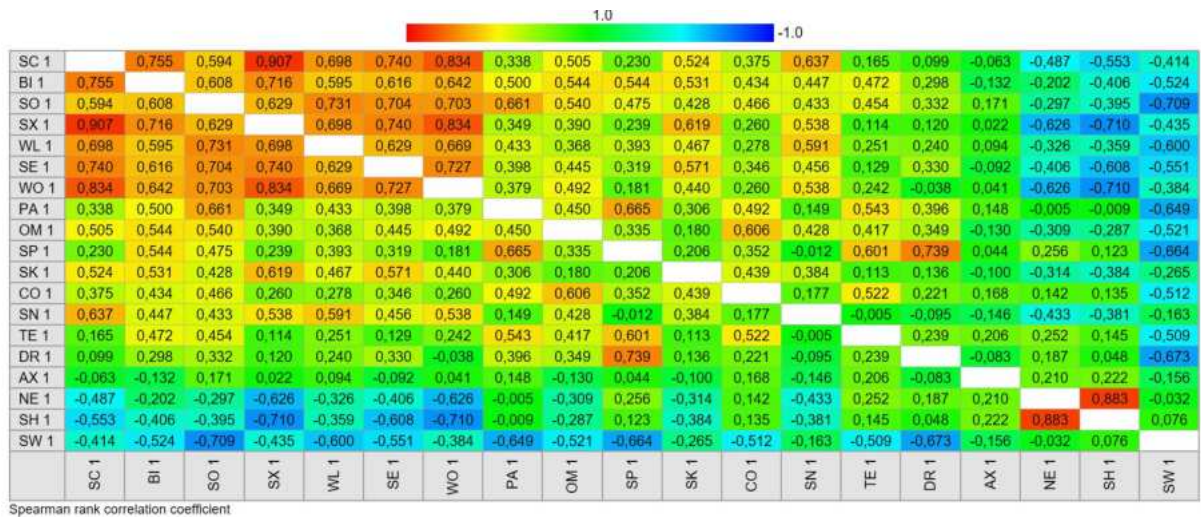


Рис. 5.9 Матриця кореляційних зв'язків між шкалами модуля EORTC QLQ-N&N43 у обстежених хворих під час лікування

Примітка. позначення шкал див. у табл. 5.1

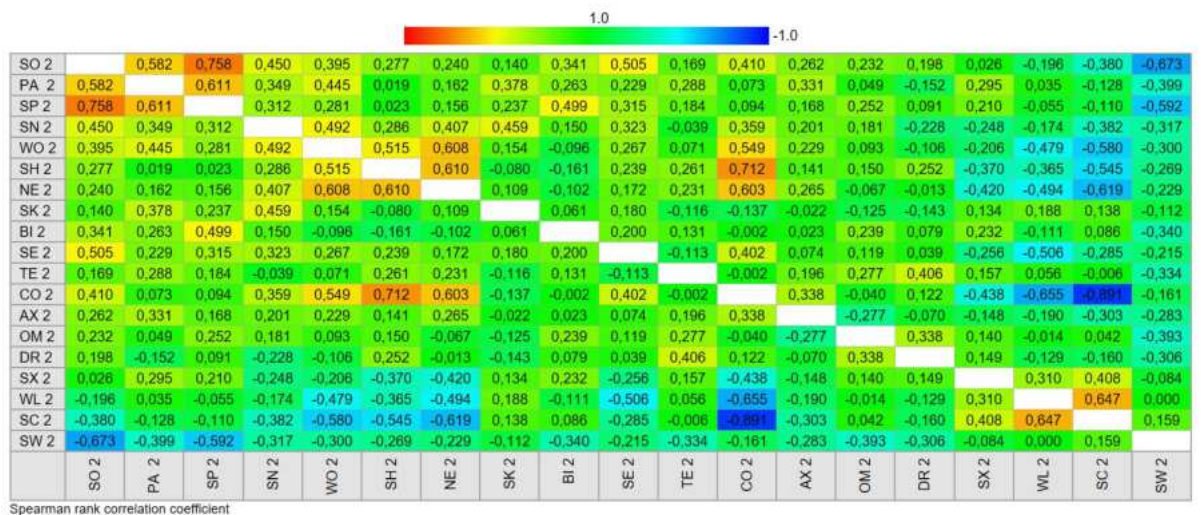


Рис. 5.10 Матриця кореляційних зв'язків між шкалами модуля EORTC QLQ-N&N43 у обстежених хворих через 3 місяці після лікування

Примітка. позначення шкал див. у табл. 5.1

Шкали ЯЖ за модулем EORTC QLQ-N&N43 корелюють між собою переважно сильними та середньої сили зв'язками. Найсильніші зв'язки виявлено між показниками соціальних контактів і сексуальності ( $r_s=0,91$ ;  $p<0,001$ ); соціальних контактів і проблеми із загоєнням ран ( $r_s=0,83$ ;  $p<0,001$ ); проблем із загоєнням ран і сексуальністю ( $r_s=0,83$ ;  $p<0,001$ ).

Фізіологічні проблеми корелювали із показниками нервово-психічної сфери ЯЖ, так зокрема тривожність була пов'язана із проблемами із зубами та плечами (відповідно  $r_s=0,21$ ;  $p=0,024$  та  $r_s=0,22$ ;  $p=0,015$ ); проблеми з ковтанням відбивалися на соціальному харчуванні ( $r_s=0,64$ ;  $p<0,001$ ); сухість у роті / липка слина та кашель корелювали з соціальним харчуванням (відповідно  $r_s=0,33$ ;  $p<0,001$  та  $r_s=0,43$ ;  $p<0,001$ ) та інші.

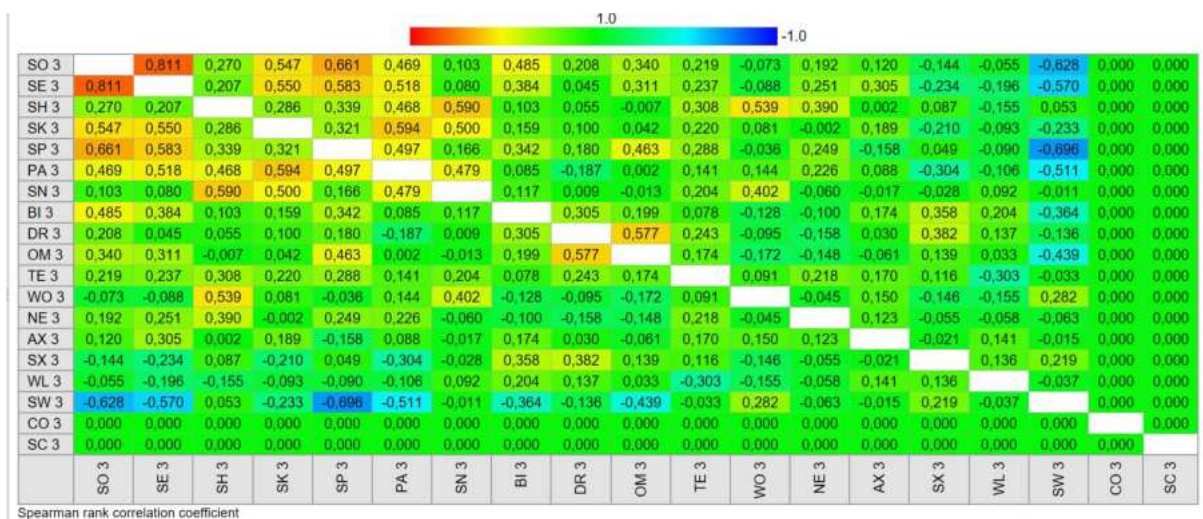


Рис. 5.11 Матриця кореляційних зв'язків між шкалами модуля EORTC QLQ-N&N43 у обстежених хворих 6 місяців після лікування

Примітка. позначення шкал див. у табл. 5.1

Якість життя за шкалами модуля EORTC QLQ-N&N43 не залежала від віко-статевих характеристик хворих на рак роготки III-IV стадії, їх ВПЛ статусу, зроговілості раку, наявності метастазів у лімфовузлах, експресії p53, гомозиготної делеції CDKN2A ( $p>0,05$ ).

Аналіз показників ЯЖ в розрізі ВПЛ-статусу не показав суттєвих розбіжностей як серед усіх обстежених, так і в групах дослідження майже за

усіма шкалами ( $p > 0,05$ ). Виключення склали розбіжності, виявлені під час обстеження при лікуванні за шкалою тривожності у 1 групі дослідження (рис. 5.12). Рівень тривожності у хворих з однокомпонентним лікуванням при наявності ВПЛ-статусу був суттєво меншим і складав 33,3 (33,3: 50, 0) балів порівняно з хворими p16(-) – 50,0 (33,3: 66 7) балів ( $p = 0,014$ ).

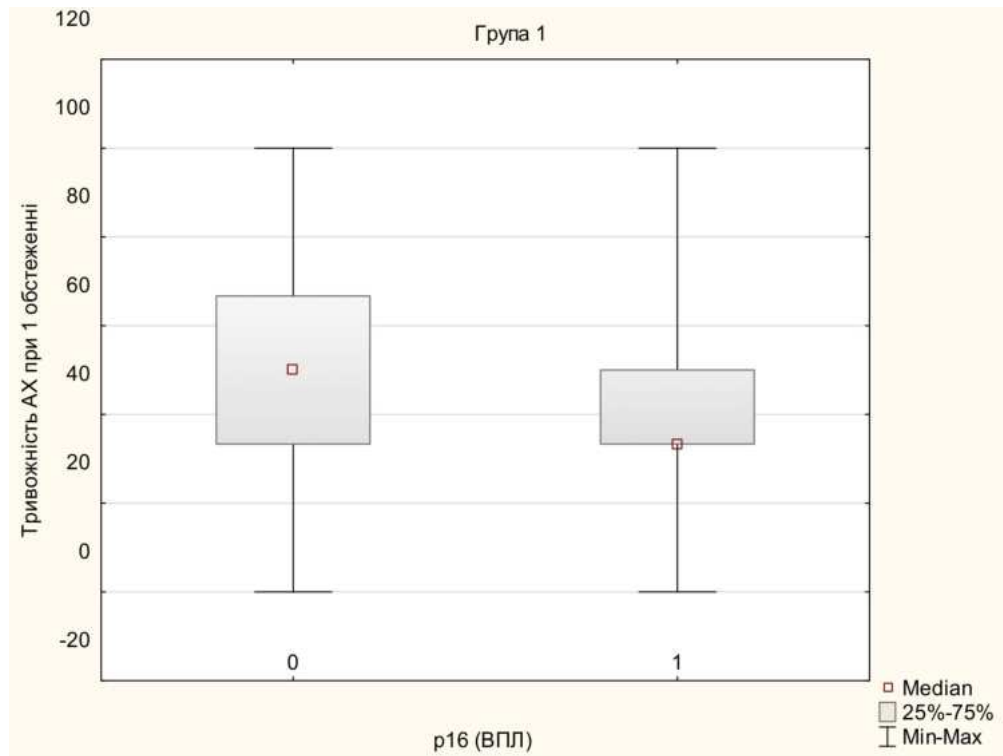


Рис. 5.12 Середні оцінки ЯЖ хворих на рак роготки III-IV стадії під час лікування за шкалою тривожності (АХ) модулю EORTC QLQ-N&N43 (медіанні значення в балах)

Щодо зв'язків клініко-морфологічних і ІГХ характеристик та показників якості життя обстежених хворих (табл. 5.6), то було виявлено, що мають певний вплив на різні аспекти ЯЖ, включаючи соціальні можливості, сексуальну функцію, загальний настрій й інші.

Найбільшу кількість кореляційних зв'язків з показниками ЯЖ серед біомаркерів мав регулятор клітинного циклу p27: кореляції з проблемами з мовою ( $r_s = -0,68$ ;  $p = 0,001$ ); з рівнем болю ( $r_s = -0,51$ ,  $p = 0,007$ ); з проблемами з чуттям ( $r_s = -0,50$ ,  $p = 0,024$ ); з неврологічними проблемами ( $r_s = -0,49$ ,  $p = 0,028$ ); з образом тіла ( $r_s = -0,45$ ,  $p = 0,048$ ) та соціальним харчуванням ( $r_s = -0,45$ ,  $p = 0,047$ ).

Таблиця 5.6

**Зв'язки результатів морфологічного та ІГХ обстеження та оцінок ЯЖ за шкалами EORTC QLQ-N&N43 хворих на рак роглотки III-IV стадії (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена –  $r_s$ )**

Шка- ли ЯЖ	Опе- рація	Курси ПХТ	Вид ліку- вання	Стадія	Ре- цидив	EGFR	p27	Cyclin D1	Ki-67	Тризм
PA	-0,16	0,30	-0,22	0,03	-0,11	-0,30	-0,59*	-0,07	-0,05	-0,27
SW	0,37*	-0,17	0,45*	0,04	0,21	0,42	0,40	0,10	0,21	0,15
TE	-0,21	0,25	-0,23	0,13	-0,24	0,16	-0,41	-0,02	-0,04	-0,04
DR	-0,48*	0,26	-0,41*	-0,09	0,00	-0,36	-0,40	0,07	-0,60*	-0,15
SE	-0,14	0,34	-0,21	0,02	-0,17	-0,46*	-0,50*	-0,26	-0,40	-0,14
SP	-0,48*	0,48	-0,44*	0,05	-0,11	-0,30	-0,68*	-0,06	-0,32	-0,40*
BI	-0,27	0,34	-0,26	0,06	-0,11	-0,19	-0,45*	-0,25	-0,31	0,11
SO	-0,21	0,51*	-0,29	0,09	-0,02	-0,25	-0,45*	-0,01	-0,43	-0,27
SX	-0,27	0,12	-0,27	-0,10	-0,09	-0,46*	-0,34	-0,14	-0,49*	-0,23
SH	-0,10	0,45	0,10	0,31	0,43*	-0,18	-0,26	-0,24	-0,23	-0,23
SK	-0,17	0,25	-0,06	0,01	0,06	-0,20	-0,32	-0,30	-0,43	-0,25
AX	-0,18	0,01	-0,05	0,36	0,09	-0,27	-0,23	-0,21	0,00	-0,01
OM	-0,06	-0,03	-0,13	-0,22	-0,04	0,26	-0,08	-0,01	-0,12	0,45*
CO	0,04	0,19	0,11	0,00	0,22	-0,18	-0,39	-0,46*	-0,14	-0,04
SC	-0,27	0,31	-0,27	0,19	-0,09	-0,41	-0,38	-0,36	-0,38	-0,23
SN	-0,26	0,47	-0,31	0,41*	0,19	0,28	0,14	-0,08	-0,18	-0,17
WL	-0,11	0,27	-0,10	0,11	0,13	-0,18	-0,29	0,28	-0,15	-0,22
WO	-0,32	-0,45	-0,34	-0,08	-0,32	0,13	0,34	-0,22	-0,01	0,10
NE	-0,16	0,15	0,04	0,19	0,15	-0,19	-0,49*	-0,34	0,06	-0,28

Примітки. позначення шкал див. у табл. 5.1

\* – статистично значущі коефіцієнти кореляції на рівні  $p < 0,05$

Декілька менше статистично суттєвих кореляцій визначалося для EGFR (кореляції з проблеми з чуттям ( $r_s = -0,46$ ,  $p = 0,043$ ) та сексуальністю ( $r_s = -0,46$ ,  $p = 0,043$ )) та Ki-67 (кореляції з сухістю у роті ( $r_s = -0,60$ ,  $p = 0,006$ ) та сексуальністю ( $r_s = -0,49$ ,  $p = 0,029$ )).

Проведення оперативного втручання та віднесення до певної групи лікування позначалося на ковтанні (відповідно  $r_s = 0,37$ ,  $p = 0,047$  та  $r_s = 0,45$ ,

$p=0,012$ ), проблеми з мовленням (відповідно  $r_s=-0,48$ ,  $p=0,007$  та  $r_s=-0,44$ ,  $p=0,016$ ) та сухістю у роті та липкою слиною (відповідно  $r_s=-0,48$ ,  $p=0,007$  та  $r_s=-0,41$ ,  $p=0,027$ ). Кількість курсів ПХТ корелювала з соціальним харчуванням ( $r_s=0,51$ ,  $p=0,042$ ), стадія захворювання з набряком шиї ( $r_s=0,41$ ,  $p=0,025$ ), наявність рецидивів з проблемами з плечем ( $r_s=0,43$ ,  $p=0,019$ ). Загалом, результати показують, що як оперативне втручання, так і хіміотерапія мають суттєвий вплив на різні аспекти якості життя хворих на рак ротоглотки.

Тризм жувальної мускулатури, який був наявним у 7 хворих з 1 групи (8,3 %) та 8 (22,2 %) – з 2 групи ( $p=0,035$ ), корелював з відкривання рота ( $r_s=0,44$ ,  $p=0,013$ ) та проблемами з мовленням ( $r_s=-0,40$ ,  $p=0,028$ ).

Отже кореляції між різними шкалами якості життя та клініко-морфологічними характеристиками хворих вказують на складні зв'язки між лікуванням, прогресією хвороби та її впливом на різні аспекти якості життя, що потрібно враховувати при розробці персоналізованих підходів до лікування і реабілітації пацієнтів з раком ротоглотки.

## **5.2 Тризм жувальної мускулатури у хворих на рак ротоглотки та підходи до реабілітації таких пацієнтів**

Тризм жувальної мускулатури є серйозним функціональним порушенням, яке часто спостерігається у пацієнтів з раком ротоглотки, особливо на пізніх стадіях захворювання. Цей стан обмежує здатність пацієнта відкривати рот, що ускладнює споживання їжі, гігієну ротової порожнини, комунікацію та значно знижує якість життя. Причини розвитку тризму включають не тільки саме новоутворення, а й інвазивні методи лікування, такі як хірургічні втручання, радіотерапія і хіміотерапія. Ураження жувальної мускулатури, внаслідок впливу на нервові та м'язові структури, що відповідають за відкривання рота, може призводити до тривалих і важких ускладнень. З огляду на те, що пацієнти з раком ротоглотки пізніх стадій часто потребують інтенсивного мультимодального лікування, своєчасне прогнозування та профілактика тризму

становлять важливу складову формування індивідуалізованих стратегій терапії та реабілітації.

Частота тризму жувальної мускулатури серед обстежених пацієнтів варіювала залежно від клініко-морфологічних характеристик хворих (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Тризм жувальної мускулатури в залежності від клініко-морфологічних характеристик обстежених хворих**

Кількість хворих (n)	Тризм, n (%)	95 % ДІ	ВР 95 % ДІ	<i>p</i>
<i>Стать</i>				
Чоловіки (n=81)	10 (8,3)	3,33 - 16,57	0,96 (0,35 - 2,63)	0,577
Жінки (n=39)	5 (4,2)	0,37 - 15,98		
<i>Вік хворих</i>				
до 49 років (n=22)	4 (18,2)	5,20 - 40,31	0,62 (0,22 - 1,79)	0,473
старше 50 років (n=98)	11 (11,2)	5,72 - 19,17		
<i>Ступінь гістологічної диференціації пухлини</i>				
Високий і помірний (n=92)	12 (13,0)	6,89 - 32,62	1,21 (0,37 - 4,01)	1,000
Низький і недиференційований (n=28)	3 (10,7)	2,26 - 28,21		
<i>Наявність зроговілості пухлини</i>				
незроговілий ПР (n=80)	10 (12,5)	6,16 - 21,79	1,0 (0,37 - 2,73)	1,000
зроговілий ПР (n=40)	5 (12,5)	4,19 - 26,80		
<i>ВПЛ статус</i>				
p16 / ВПЛ (-) (n=76)	7 (9,2)	3,77 - 18,05	1,97 (0,77 - 5,07)	0,164
p16 / ВПЛ (+) (n=44)	8 (18,2)	8,21 - 32,74		
<i>Рецидив</i>				
без рецидиву (n=112)	14 (12,5)	7,0 - 20,08	1,0 (0,15 - 6,67)	1,000
з рецидивом (n=8)	1 (12,5)	0,32 - 52,65		
<i>Метастази</i>				
без метастазів (n=59)	7 (11,9)	4,35 - 21,87	1,11 (0,43 - 2,86)	1,000
з метастазами (n=61)	8 (13,1)	5,83 - 24,20		
<i>Вид лікування</i>				
Монолікування (n=84)	7 (8,3)	3,40 - 16,38	2,67 (1,05 - 6,80)	0,035
Комплексне (n=36)	8 (22,2)	10,10 - 39,12		

Примітка. *p* – розбіжності між групами за наявністю / відсутністю тризму за точним критерієм Фішера

Серед обстежених 120-ти пацієнтів частота тризму склала 12,5 % (95 % ДІ 7,2 % - 19,8 %). Серед чоловіків тризм спостерігався дещо частіше, у 10-ти (8,3 %) випадках, тоді як серед жінок – у 5-ти (4,2 %). Однак статистично значущої різниці між групами за статтю не було виявлено ( $p=0,577$ ). Вікові групи також не мали статистично значущих відмінностей: у пацієнтів до 49 років тризм реєстрували у 18,2 % випадків, старше 50 років – у 11,2 % ( $p = 0,473$ ).

За ступенем гістологічної диференціації пухлини тризм частіше виявляли у хворих з високим і помірно диференційованим плоскоклітинним раком (13,0 %) порівняно з низькодиференційованими формами (10,7 %), однак ці розбіжності були статистично незначущими (ВР = 1,21; 95 % ДІ 0,37 – 4,01). Наявність / відсутність зроговілості пухлини також не впливала на розвиток тризму: у групах незроговілих та зроговілих карцином частота тризму становила по 12,5 %. Наявність рецидиву або метастазів не асоціювалася з підвищеним ризиком тризму ( $p > 0,05$ ).

Тризм частіше розвивався у ВПЛ-позитивних пацієнтів (18,2 %) порівняно з ВПЛ-негативними (9,2 %), однак ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p=0,164$ ).

Частота тризму суттєво відрізнялася залежно від виду лікування. У пацієнтів, які отримували монолікування, тризм спостерігався у 8,3 %, тоді як у групі, що проходила комплексне лікування – у 22,2 %. Дана різниця була статистично значущою ( $p=0,035$ ), що свідчить про підвищений ризик розвитку тризму у пацієнтів, які отримували комплексне лікування ВР = 2,7 (95 % ДІ 1,1 - 6,8).

Було проаналізовано частоту тризму жувальної мускулатури залежно від експресії досліджених біомаркерів (табл. 5.8).

У пацієнтів із вибірки ІГХ дослідження, із ВПЛ-негативними пухлинами тризм виявлено у 11,4 % випадків, тоді як у ВПЛ-позитивних – у 23,1 % ( $p=0,193$ ). Незважаючи на підвищений ризик у p16(+): ВР=2,0 (95 % ДІ 0,7 - 6,0) він не досяг статистично значущого рівня.

Таблиця 5.8

**Тризм жувальної мускулатури в залежності від експресії біомаркерів p16, p27, p53, Ki-67, EGFR, Cyclin D1 та статусу гена CDKN2A**

Кількість хворих (n)	Тризм, n (%)	95 % ДІ	ВР 95 % ДІ	<i>p</i>
<i>Експресія p16 (ВПЛ статус)</i>				
p16 / ВПЛ (-) (n=44)	5 (11,4)	3,82 - 24,60	2,03 (0,69 - 6,0)	0,193
p16 / ВПЛ (+) (n=26)	6 (23,1)	8,99 - 43,67		
<i>Рівень експресії p27</i>				
p27 ≤ 50 % (n=48)	7 (14,6)	6,08 - 27,78	1,97 (0,77 - 5,07)	0,731
p27 > 50 % (n=22)	4 (18,2)	5,20 - 40,31		
<i>Рівень експресії p53</i>				
p53 ≤ 25 % (n=47)	8 (17,0)	7,63 - 30,78	1,25 (0,41 - 3,82)	0,668
p53 > 25 % (n=23)	3 (13,0)	2,76 - 33,54		
<i>Рівень експресії Ki-67</i>				
≤ 50 % (n=53)	9 (17,0)	8,08 - 29,82	1,44 (0,34 - 6,04)	0,607
> 50 % (n=17)	2 (11,8)	1,47 - 36,49		
<i>Рівень експресії EGFR</i>				
EGFR (-/+ ) (n=17)	1 (5,9)	0,15 - 28,71	3,21 (0,44 - 23,27)	0,273
EGFR (++/+++ ) (n=53)	10 (18,9)	9,46 - 32,01		
<i>Рівень експресії Cyclin D1</i>				
Cyclin D1 ≤ 10 % (n=23)	6 (26,1)	10,24 - 48,42	2,45 (0,84 - 7,20)	0,159
Cyclin D1 > 10 % (n=47)	5 (10,6)	3,52 - 23,06		
<i>Статус гена CDKN2A</i>				
Збережений (n=16)	4 (25,0)	7,27 - 52,38	2,5 (0,32 - 19,30)	0,617
Гомозиготна делеція (n=10)	1 (10,0)	0,25 - 44,5		

Примітка. *p* – розбіжності між групами за наявністю / відсутністю тризму за точним критерієм Фішера

Не виявлялося статистично значущих розбіжностей при порівнянні частоти тризму в залежності від рівнів експресії p27, p53, Ki-67 ( $p > 0,05$ ).

Певні закономірності відзначалися щодо експресії EGFR, пацієнти з високою експресією страждали на тризм у 18,9 % випадків, тоді як серед пацієнтів із відсутньою або слабкою експресією – у 5,9 % ( $p=0,273$ ). Відносний ризик складав: ВР=3,2 (95 % ДІ 0,4 – 23,3), однак не мав статистично значущого рівня.

Для Суclin D1 встановлено, що при низькому рівні експресії тризм виникав у 26,1 % випадків, що більше ніж при високому рівні – 10,6 %, але без статистично суттєвої різниці ( $p=0,159$ ).

Серед пацієнтів із збереженим геном CDKN2A тризм спостерігався у 25,0 %, тоді як при гомозиготної делеції у 10,0 %, без статистичної значущості ( $p=0,617$ ), що може бути пов'язано із невеликим обсягом даної вибірки.

Основними причинами виникнення тризму жувальної мускулатури пацієнтів з раком ротоглотки пізніх стадій є інфільтрація пухлиною жувальних м'язів, постпроменевиї фіброз, рубцеві зміни після хірургічного втручання, а також нейром'язові дисфункції, спричинені комплексним лікуванням.

Амплітуда відкривання рота у хворих на рак роглотки III-IV стадії, у яких виник тризм жувальної мускулатури після лікування складала за медіанним значенням 16,5 (16,0; 18,0) мм.

У цих хворих застосовувалася комплексна терапія з урахуванням клінічного стану пацієнта і включала медикаментозне лікування, фізичну реабілітацію та психо-соціальну підтримку. Для полегшення симптомів пацієнтів застосовувались міорелаксанти, нестероїдні протизапальні препарати та анальгетики.

Основним методом виступала фізична реабілітація з поступовим механічним розтягуванням м'язів, шляхом регулярного виконання спеціальних вправ для активного і пасивного відкривання рота. Для цього використовувалася система реабілітації руху щелепи TheraBite® (рис. 5.13), яка дозволяє дозовано збільшувати амплітуду руху нижньої щелепи. Пацієнтам рекомендувалося смостійно виконувати вправи щонайменше 3 - 5 разів на день із поступовим нарощуванням тривалості. При цьому особливого значення набувала психо-соціальна підтримка, мотивація до щоденних вправ, корекція харчування та поліпшення психоемоційного стану.

Через три місяці після застосування засобу відповідно до його інструкції, оцінювалася ефективність проведених реабілітаційних заходів. Тривалість

ефекту отриманого під час реабілітації складала в середньому 3,0 (2,5; 3,0) місяці.



Рис. 5.13 Система реабілітації руху щелепи TheraBite

Через 1 місяць після застосування TheraBite середнє розкриття щелепи у пацієнтів з тризмом жувальної мускулатури складало 22,0 (21,0; 23,0) мм (рис. 5.14). Збільшення амплітуди відкриття рота мало, як клінічну значущість, оскільки склало 5,5 (3,0; 6,0) мм, так і статистичну значущість ( $p < 0,001$ ).

З 10-ти пацієнтів з 15-ти з тризмом – у 66,7 % (95 % ДІ 30,8 - 89,1 %) спостерігався позитивний ефект від регулярного застосування портативного приладу TheraBite, який тривав 3 місяці.

Пацієнти відзначали низку суттєвих переваг запропонованого підходу до реабілітації. Однією з найважливіших була можливість самостійного використання реабілітаційного приладу в домашніх умовах, що забезпечувало зручність, економію часу та зменшення залежності від медичного персоналу. Додатковою перевагою пацієнти вважали індивідуальне налаштування параметрів роботи приладу, яке дозволяло враховувати особливості перебігу захворювання та власні відчуття, тим самим підвищуючи ефективність реабілітаційних заходів. Ще одним важливим аспектом був швидкий клінічний ефект: активне розтягнення м'язів уже на ранніх етапах застосування приладу сприяло полегшенню акту жування, зменшенню дискомфорту та болю під час прийому їжі. Сукупність цих факторів позитивно позначалася на фізичному та

емоційному стані пацієнтів, сприяючи загальному підвищенню якості їх життя після лікування.

Рис. 5.14 Середнє розкриття щелепи у пацієнтів з тризмом жувальної мускулатури до та після реабілітації, мм (медіана та 95% ДІ)

Це підтверджується аналізом якості життя пацієнтів, який показав, що наявність тризму корелювала з обмеженням відкривання рота ( $r_s=0,44$ ,  $p=0,013$ ) та труднощами з мовленням ( $r_s=0,40$ ,  $p=0,028$ ). Це значно впливало на повсякденну діяльність пацієнтів, що потребувало додаткових заходів реабілітації, спрямованих на покращення функціональних можливостей і якості життя.

#### Клінічний випадок

Пацієнт В., 1977 року народження. Діагноз: Рак ротоглотки з метастазами у шийні лімфовузли, IV стадії, T<sub>3</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub>, після комплексного лікування (2019 – 2020 рр.), 2 клінічна група.

До початку реабілітації тризму жувальної мускулатури діапазон розкриття щелепи був 16 мм, після реабілітації – 22 мм. Після контрольного огляду позитивний ефект зберігався після 3-х місяців (рис. 5.15).

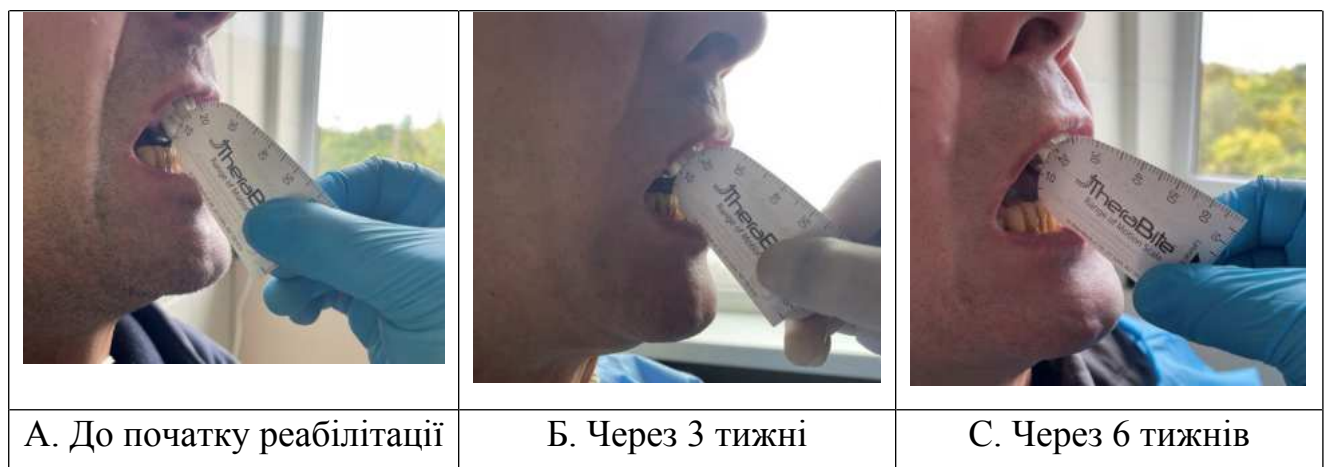


Рис. 5.15 Клінічний випадок реабілітації хворого з тризмом жувальної мускулатури після комплексного лікування раку ротоглотки IV стадії

## Висновки до розділу 5

Дослідження якості життя у пацієнтів з раком ротоглотки дозволяє виявляти основні проблеми, з якими стикаються пацієнти під час лікування, оцінювати вплив захворювання та його лікування на самопочуття пацієнтів і визначати, які аспекти потребують особливої уваги для покращення функціональних результатів лікування.

Загалом, найважливішими проблемами ЯЖ під час лікування хворих на рак ротоглотки у пізніх стадіях були труднощі з ковтанням, тривожність та біль, з відмінностями між групами за видом лікування щодо інтенсивності болю, яка була вищою у 1 групі однокомпонентного лікування ( $p=0,002$ ). Найменше пацієнтів турбували проблеми із сексуальністю, соціальні контакти та загоєння ран.

Через 6 місяців після лікування пацієнти мали низький рівень симптомів, хоча деякі хворі (особливо в групі 2 комплексного лікування) все ще стикалися з проблемами, пов'язаними з ковтанням, тривожністю, соціальним харчуванням та іншими аспектами якості життя. Через півроку після лікування хворі на рак ротоглотки III-IV стадії не відчували проблем з кашлем, соціальними контактами, набряком шиї, загоєнням ран та неврологічних проблем.

Пацієнти, які отримували комплексне лікування (група 2), загалом мали кращі показники якості життя у короткостроковому періоді (3 місяці) після лікування порівняно з тими, хто проходив монотерапію (група 1). Це може бути пов'язано з тим, що комбіноване лікування, яке включає хірургічне втручання, променеву терапію та/або хіміотерапію, забезпечує більш комплексний підхід до боротьби з пухлиною, знижуючи ризик рецидиву та посилюючи ефективність лікування. Водночас, у пацієнтів групи комплексного лікування виявлено більш високі рівні тривожності, що може свідчити про вплив інтенсивної терапії на психоемоційний стан пацієнтів.

У пацієнтів із раком ротоглотки виявлено сильний взаємозв'язок між психосоціальними та фізичними аспектами якості життя. Емоційний стан тісно пов'язаний із фізичними проблемами, такими як загоєння ран і соціальні

контакти, що підкреслює важливість комплексного підходу до лікування, який враховує як психосоціальні, так і фізичні потреби пацієнтів.

Результати дослідження показали, що високі рівні регулятора клітинного циклу p27, рецептора епідермального фактору росту EGFR та Ki-67 часто асоціюються з погіршенням якості життя у пацієнтів з раком роготки III-IV стадії. Суттєвого впливу ВПЛ-статусу на якість життя хворих не було визначено.

Обраний підхід до лікування на підставі комплексного клініко-морфологічного обстеження та ІГХ досліджень продемонстрував свою ефективність. Це підтверджується значним покращенням якості життя пацієнтів через 6 місяців після лікування, зокрема зниженням болю та покращенням здатності ковтати.

У хворих на рак роготки тризм жувальної мускулатури є поширеним ускладненням, особливо після комплексного лікування, що знижує якість життя через порушення жування, мовлення та гігієни порожнини рота. Частота тризму склала 12,5 % (95 % ДІ 7,2 % - 19,8 %) і була на 13,9 % (95 % ДІ 0,8 % - 30,3 %;  $p=0,035$ ) вищою серед пацієнтів, які проходили комбіновану терапію. Біомаркери, такі як p16, EGFR, Cyclin D1 та статус гена CDKN2A, асоціювалися з певними тенденціями до підвищення ризику тризму, однак без статистичної значущості ( $p>0,05$ ).

Найефективнішим підходом до реабілітації виявилось поєднання медикаментозної терапії з регулярними фізичними вправами за допомогою системи реабілітації руху щелепи, що дозволило досягти клінічно і статистично значущого покращення амплітуди відкривання рота через 1 місяць після реабілітації, що зберігався до 3-х місяців та сприяло покращенню якості життя пацієнтів.

#### **За матеріалами розділу опубліковано:**

Рахманов ВВ. Оцінка функціональних результатів лікування пацієнтів з раком роготки III-IV стадії. Клінічна та профілактична медицина. 2025;(2):14–22. doi:10.31612/2616-4868.2.2025.02 [184].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рак ротової частини глотки складає значну частину серед злоякісних новоутворень, як глотки, так і голови та шиї – в середньому від 10 % до 25 % всіх випадків і досягає 30 % у деяких популяціях [4, 5]. Це збільшення відображає світову тенденцію щодо зростання частки раку, пов'язаного з онкогенним вірусом папіломи людини, який зараз характеризується суттєвим розповсюдженням [13].

Злоякісні новоутворення глотки належать до 10-ти найбільш поширених онкологічних захворювань серед чоловіків в Україні із тенденцією до зростання – протягом 2010-2019 років середньорічний приріст захворюваності складав 1,4 % [1]. Незважаючи на значні досягнення та розробку численних лікувальних стратегій, очікується, що до 2050 року захворюваність на рак ротової порожнини у всьому світі зросте на 65 % [3].

Близько три чверті випадків новоутворень ротової частини глотки діагностується на пізніх стадіях, що знижує 5-річну виживаність з 83,7 %, коли діагноз ставиться раніше, на локалізованій стадії, до 38,5 %, якщо рак має метастази вже на момент діагностики [19]. В Україні у 2022 році найбільш часто у занедбаному стані виявляли злоякісні новоутворення мигдалика (76,1 %) та ротоглотки (82,0 %) [20].

Враховуючи актуальність проблематики щодо оптимізації лікування хворих на рак ротоглотки з пізніми стадіями для зниження негативних функціональних наслідків і поліпшення якості життя хворих, нами було проведено комплексне дослідження, що включало клініко-морфологічне обстеження, патогістологічний та імуногістохімічний аналіз вибіркового біоптатів (n=70), оцінку ЯЖ у 120 пацієнтів з раком ротоглотки III – IV стадій (T<sub>3-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub>), які проходили стаціонарне лікування у ЛОР-2 (онкологічному) відділенні КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради» в період з 2018 по 2023 роки.

За демографічними характеристиками більшість обстежених складами чоловіки (67,5 %) та пацієнти віком від 50 до 70 років (65,9 %), що відповідає епідеміологічним особливостям захворювання [129].

За даними глобальної статистики раку (GLOBOCAN) у 2022 році кількість нових випадків раку ротоглотки у 185 країнах світу становила 106 316 випадків, що відповідало 24 ранговому місцю (0,5 % усіх видів), кількість випадків смерті – 52 268 (23 рангове місце; 0,5 % усіх причин). Стандартизований за віком ризик захворюваності у чоловіків становив 1,9 %, смертності – 0,9 %, що перевищувало показники у жінок, які склали відповідно 0,4 % та 0,2 % [185].

За гістологічними характеристиками усі випадки були представлені плоскоклітинною карциномою (100,0 %), у 65,5 % випадках помірнодиференційованою формою раку, у більшості пухлин спостерігалось зроговіння (66,7 %). За ВПЛ статусом, який визначався за імуногістохімією p16, загалом (63,3 %) та у групах порівняння превалював ВПЛ-негативний рак.

При плоскоклітинній карциномі ротоглотки існує зв'язок між клінічними та гістопатологічними параметрами з клітинною проліферацією, базальною пластинкою, деградацією сполучної тканини та навколишніми маркерами стромы. Наші результати показують, що клінічні, гістологічні та імуногістохімічні характеристики обстежених пацієнтів подібні до тих, що спостерігаються і в інших країнах [186].

За даними закордонних досліджень, ВПЛ 16 є найбільш частим генотипом, складаючи 89 % плоскоклітинного раку ротоглотки, причому мигдалини є найбільш ураженим органом [46]. Протягом останніх десятиліть у західних та європейських країнах спостерігається значне зростання захворюваності на рак ротоглотки, що пов'язують із епідемією вірусу папіломи людини та розповсюдженням ВПЛ індукованих пухлин [7].

Отримані нами дані свідчать про важливу роль молекулярно-біологічних змін у патогенезі плоскоклітинного раку ротоглотки, особливо з урахуванням ВПЛ-статусу. Підвищена експресія білка p53 (>25 %) переважала серед

чоловіків, пацієнтів віком 60–69 років та при зрговілих формах ПККР. Ці результати узгоджуються з даними інших досліджень, де зазначено, що мутації TP53 частіше виявляються у ВПЛ-негативних, зрговілих карциномах ротоглотки, особливо у пацієнтів старшого віку та з анамнезом куріння й вживання алкоголю [187, 188]. Як і в нашому дослідженні, висока експресія p53 асоціювалася переважно з ВПЛ-негативними пухлинами, що підкреслює різну патогенетичну природу ВПЛ-позитивних та ВПЛ-негативних раків ротоглотки.

Подібні закономірності нами було встановлено і для EGFR: високий рівень експресії цього маркера був пов'язаний із чоловічою статтю, зрговілими формами ПККР та високою експресією p53. Відомо, що надекспресія EGFR є характерною для ВПЛ-негативного раку ротоглотки і пов'язана з гіршим прогнозом [189 – 191]. Дані нашого дослідження доповнюють ці спостереження, вказуючи на тісний взаємозв'язок EGFR-активації та p53-дисфункції у пухлинах без ВПЛ-асоціації.

Ми встановили, значне експресії Cyclin D1 спостерігається у чоловіків, пацієнтів старшого віку та у зрговілих формах ПККР. Підвищена експресія Cyclin D1 частіше траплялася у ВПЛ-негативних пухлинах та асоціювалася з високим рівнем p53 і EGFR, що узгоджується з даними літератури, де вказується на роль Cyclin D1 у стимуляції клітинного циклу та агресивнішому характері ВПЛ-негативних карцином [191, 192].

Висока експресія p27 виявлялась у третині випадків і була обернено пов'язана з експресією Cyclin D1, що відповідає уявленням про антагоністичний взаємозв'язок цих двох регуляторів клітинного циклу [193, 194]. Відсутність чітких зв'язків експресії p27 з іншими клінічними та молекулярними параметрами може свідчити про його незалежну роль у біології пухлин.

Найбільш показовим молекулярним порушенням у нашому дослідженні стала гомозиготна делеція гена CDKN2A, яка спостерігалась виключно у ВПЛ-негативних пухлинах та асоціювалася із повною втратою експресії p16. Подібні результати продемонстровані в дослідженнях, що вказують на часту втрату

CDKN2A як характерну рису ВПЛ-негативних карцином, що веде до порушення контролю клітинного циклу (Chen W.S et al., 2018 [89]; Wang Y. et al., 2024 [195]). Крім того, асоціація делеції CDKN2A з віком та підвищеним ризиком метастазування підтверджує її роль як негативного прогностичного фактора.

Видалення або інактивація гена CDKN2A є поширеною генетичною зміною, яка спостерігається при різних типах злоякісних новоутворень, зокрема при плоскоклітинній карциномі ротоглотки [87 – 90, 171, 196 - 199]. Ген CDKN2A, розташований на хромосомі 9p21, кодує два важливі білки-супресори пухлин – p16<sup>INK4a</sup> та p14<sup>ARF</sup> [196]. У контексті ПР РРГ, делеція CDKN2A може призводити до втрати функції обох білків, що сприяє подальшому розвитку пухлини [87]. Білок 16<sup>INK4a</sup> функціонує як негативний регулятор клітинного циклу, інгібуючи активність CDK4 та CDK6. Інактивація 16<sup>INK4a</sup> внаслідок делеції CDKN2A призводить до неконтрольованої активності CDK, що спричиняє порушення регуляції клітинного циклу та підвищену проліферацію клітин [87, 196].

Іншим продуктом гена CDKN2A є білок p14<sup>ARF</sup>, який відіграє ключову роль у стабілізації білка-супресора пухлин p53 [197]. Активація p53 за посередництвом p14<sup>ARF</sup> зумовлює зупинку клітинного циклу, апоптоз та сенесценцію у відповідь на різноманітні клітинні стреси [196, 197]. Делеція CDKN2A може порушувати шлях p14<sup>ARF</sup> - p53, що знижує здатність клітини реагувати на пошкодження ДНК і призводить до геномної нестабільності [87 – 89, 196, 197].

У межах проведеного дослідження підтверджено, що гомозиготна делеція гена CDKN2A є одним із поширених механізмів канцерогенезу при ВПЛ-негативному раку ротоглотки. Отримані результати свідчать, що втрата експресії p16 не супроводжується підвищеним ризиком метастазування до регіонарних лімфатичних вузлів при плоскоклітинному раку ротоглотки, принаймні в межах обстеженої вибірки пацієнтів, що, ймовірно, пов'язано з її невеликим обсягом. Водночас дані масштабніших досліджень свідчать про

відсутність негативного впливу цього показника на загальний прогноз у таких хворих [90].

Водночас у пацієнтів з ВПЛ-неасоційованими ПР РРГ, у яких виявлено гомозиготну делецію CDKN2A, спостерігався найвищий ризик розвитку метастазів у лімфатичні вузли. Крім того, втрата експресії p16 була пов'язана зі старшим віком пацієнтів з ПККР; гомозиготна делеція CDKN2A також частіше траплялася у старших пацієнтів. Наші результати свідчать, що не лише виявлення втрати експресії p16, але й оцінка гомозиготної делеції CDKN2A може мати прогностичне значення щодо несприятливого перебігу раку ротоглотки, що також підтверджується іншими дослідженнями [89].

Більше того, оцінка статусу CDKN2A може використовуватись як незалежний від відомих прогностичних параметрів (таких як стадія захворювання чи повнота резекції) маркер, що також загалом пов'язаний зі старшим віком пацієнтів із ПР РРГ [89, 91].

Варто зазначити, що певна частина не-HPV-асоційованих p16-негативних OPSCC не має делеції CDKN2A, тому слід розглядати інші можливі механізми інактивації p16, зокрема фреймшифтні мутації, метилювання тощо, які були описані в попередніх дослідженнях [87 - 89].

У p16-негативних ПККР виявлено, що гомозиготна делеція CDKN2A асоціюється з достовірно вищим ризиком метастазування у лімфатичні вузли (BR=2,5; 95 % ДІ: 2,18–2,56;  $p=0,022$ ) порівняно з пацієнтами, які мали хоча б одну копію цього гена. Таким чином, гомозиготну делецію CDKN2A доцільно розглядати як перспективний прогностичний маркер для не-ВПЛ-асоційованих ПККР ротоглотки. Водночас, той факт, що не всі p16(-) пухлини демонструють втрату CDKN2A, свідчить про можливу участь альтернативних механізмів інактивації p16, що потребує подальших молекулярно-генетичних досліджень для уточнення патогенетичних шляхів розвитку цих пухлин.

Отримані результати свідчать про наявність двох різних патогенетичних підтипів плоскоклітинного раку ротоглотки пізніх стадій – ВПЛ-асоційованого та неасоційованого, кожен з яких має унікальні клініко-морфологічні та

молекулярні характеристики, що мають бути враховані при виборі лікувальної тактики і оцінці прогнозу.

Таким чином, результати нашого дослідження узгоджуються із загальноприйнятими концепціями патогенезу ПККР і підкреслюють молекулярну гетерогенність пухлин ротоглотки залежно від ВПЛ-статусу.

Серед 120 обстежених, у 61-го пацієнта було виявлено метастази, частота метастазування раку ротоглотки на пізніх стадіях склала 50,8 % (95 % ДІ 41,5 - 60,0%). У 8-ми хворих спостерігалися рецидиви, частота рецидивування склала 6,7 % (95 % ДІ 2,9 - 12,8 %).

За даними багатоцентрового дослідження (Culié D. et al., 2021) 25 % випадків раку ротоглотки повторюються протягом 5 років. За винятком початкового місця рецидиву, картина рецидиву захворювання та ефективність лікування не відрізняються між p16-позитивними та негативними випадками, при цьому в цілому відзначається в значно кращий прогноз раку ротоглотки, спричиненого вірусом папіломи людини [200].

Серед обстежених пацієнтів тризм жувальної мускулатури було виявлено у 15 осіб, частота тризму склала 12,5 % (95 % ДІ 7,2 % - 19,8 %), що відповідає даним закордонних досліджень, згідно яких поширеність тризму після лікування новоутворень голови та шиї коливається від 5 % до 38 % [201].

У групах порівняння пацієнтів за ВПЛ статусом не було виявлено розбіжностей щодо частоти тризму жувальної мускулатури, метастазування та рецидивів ( $p > 0,05$ ), проте потрібно відзначити, що частота рецидивування була вищою у хворих з p16 (-) на 5,2 % (95 % ДІ -10,8 % - 17,7 %), не досягаючи статистично суттєвого рівня через незначну кількість даних несприятливих подій.

Усі хворі отримували лікування згідно Клінічної настанови, заснованої на доказах «Рак ротової порожнини, ротоглотки, гортаноглотки, гортані та занедбаний рак голови та шиї» та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Рак ротоглотки» [123]. Хірургічне лікування було основним методом у 17 випадках (14,2 %),

променева та хіміопроменева терапія застосовувалися у 67 випадках (55,8 %), а комплексне лікування, що включало комбінацію хірургічного втручання, променевої терапії та/або хіміотерапії разом з іншими методами, було проведено у 36 випадках (30,0 %).

Для аналізу віддалених функціональних результатів лікування хворих було розподілено на 2 групи аналізу: 1 група – група однокомпонентного (моно) лікування, що включала пацієнтів, які отримували переважно лише один вид лікування або обмежену комбінацію методів – тільки хірургічне лікування, променеву терапію або ХПТ без інших додаткових втручань; 2 група – група комплексного лікування, яка включала пацієнтів, що отримували комплексне лікування з комбінації різних методів.

Методи лікування були обрані на підставі комплексного клініко-морфологічного обстеження пацієнтів, з урахуванням ВПЛ статусу (за p16) із застосуванням імуногістохімічних досліджень низки біомаркерів (p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67, гену CDKN2A) та флуоресцентної гібридизації *in situ* [179].

Нами була проаналізована ефективність застосування низки біомаркерів: біомаркерів (p53, EGFR, p27, Cyclin D1, Ki-67, гену CDKN2A) з урахуванням ВПЛ статусу (за p16) для прогнозування несприятливих онкологічних подій (рецидивів і метастазування) та функціональних результатів (тризм жувальної мускулатури) для вибору підходів до лікування хворих з пізніми стадіями раку ротоглотки.

Кореляційний аналіз експресії біомаркерів у хворих на рак ротоглотки пізніх стадій підтвердив полікомпонентність механізмів канцерогенезу. Встановлено, що експресія p16 має зворотні кореляційні зв'язки середньої сили з рівнями p53, EGFR та Cyclin D1 ( $|r_s| \approx 0,4 - 0,6$ ), що свідчить про їх участь у різних, взаємовиключних сигнальних шляхах регуляції клітинного циклу. Водночас виявлено прямі кореляції середньої сили між EGFR, p53, p27 і Cyclin D1, що відображає координацію між ними у процесах проліферації.

Найсильніші кореляції зафіксовані між гомозиготною делецією CDKN2A

та зниженням експресії p16 ( $r_s=-0,72$ ;  $p<0,001$ ), а також між цією делецією та підвищеним рівнем Ki-67 ( $r_s=0,75$ ;  $p<0,001$ ), що вказує на асоціацію втрати CDKN2A з активною проліферацією пухлинних клітин. Ці дані підкреслюють роль CDKN2A/p16 як центральної ланки у протипухлинній регуляції та його потенціал як прогностичного біомаркера.

У дослідженнях пакистанських вчених щодо зв'язку вірусу папіломи з іншими біомаркерами при канцерогезі раку голови та ший було отримано дані, щодо кореляції p16 з Cyclin D1, p53, та EGFR. Авторами зазначається безперечна роль p16 у маркуванні ВПЛ статусу та робиться висновок, що Cyclin D1, p53 та EGFR відіграють важливу роль у прогресуванні пухлин, особливо при більш агресивних формах новоутворень [202].

Щодо тризму жувальної мускулатури, встановлено, що серед досліджених біомаркерів найкращі прогностичні властивості продемонстрував рецептор епідермального фактора росту (EGFR). ROC-аналіз засвідчив добру прогностичну здатність цього маркера як у загальній когорті пацієнтів ( $AUC=0,710$ ;  $p=0,036$ ), так і у підгрупі з ВПЛ-позитивним статусом ( $AUC=0,721$ ;  $p=0,048$ ). Це вказує на потенційну клінічну цінність EGFR як предиктора функціональних ускладнень. Ймовірний патогенетичний механізм полягає в тому, що підвищена експресія EGFR асоціюється з більш агресивним ростом пухлини та її інвазією в жувальні м'язи або тканини, що прилягають до щелепного апарату, що, своєю чергою, може призводити до розвитку тризму.

Однак, існує необхідність у подальших дослідженнях щодо визначення, які саме біомаркери можуть бути найбільш інформативними для прогнозування розвитку тризму у пацієнтів з раком ротоглотки. Це може допомогти у створенні індивідуалізованих планів лікування та реабілітації для пацієнтів, знижуючи ризик розвитку цього ускладнення.

Попередні дослідження інших вчених встановили зв'язок між надмірною експресією Cyclin D1 і розвитком метастазів у регіональні лімфатичні вузли при ВПЛ позитивному статусі, підвищеною експресією EGFR з гіршим прогнозом і більш агресивним проявом пухлини [102].

Численні дослідження присвячено вивченню прогностичної значущості експресії маркера проліферації Ki-67 при злоякісних новоутвореннях голови та шиї. Підвищений рівень експресії Ki-67 асоціюється зі зниженням загальної виживаності та підвищеним ризиком рецидиву захворювання. Визначення цього маркера розглядається як доцільне для стратифікації ризику, індивідуалізації лікувальної тактики та планування реабілітаційних заходів. У низці робіт продемонстровано, що низька експресія Ki-67 корелює з кращою відповіддю на терапію, включаючи хірургічне лікування та хіміопроменеву терапію, тоді як високий рівень експресії може свідчити про потенційну резистентність до лікування та необхідність застосування більш агресивних терапевтичних підходів. Зазначалося, що включення оцінки Ki-67 у процес прийняття рішень про лікування може допомогти персоналізувати стратегії лікування та оптимізувати результати [203].

Нами були отримані дані, що при ВПЛ-негативному статусі експресія Ki-67 понад 15 % підвищує шанси рецидиву у 12 разів (95 % ДІ 1,13–153,89;  $p=0,046$ ). Загалом у всіх випадках експресія Ki-67 понад 40,4 % асоціювалася з підвищенням ризику рецидиву у 8,4 рази (95 % ДІ 1,27–55,39;  $p=0,027$ ).

Численні дослідження вивчали прогностичну цінність експресії Ki-67 при раку голови та шиї. Підвищена експресія Ki-67 була пов'язана зі зниженням загальної виживаності та підвищеним ризиком рецидиву. Було зроблено висновки, що оцінка експресії Ki-67 може бути корисною для стратифікації ризику, індивідуального планування лікування та подальших реабілітаційних заходів. Низький рівень експресії Ki-67 асоціюється з кращою відповіддю на терапію, зокрема хірургічне втручання та хіміопроменеве лікування, тоді як висока експресія цього біомаркера може свідчити про потенційну резистентність до терапії та необхідність застосування більш інтенсивних лікувальних стратегій. Зазначалося, що включення оцінки Ki-67 у процес прийняття рішень про лікування може допомогти персоналізувати стратегії лікування та оптимізувати результати [203].

Рак ротоглотки значно впливає на якість життя пацієнтів, оскільки

викликає порушення таких важливих функцій, як ковтання, жування, виділення слини та мовлення. Цей вплив посилюється агресивними методами лікування, зокрема радикальними хірургічними операціями і променевою та хіміопроменевою терапією (ХПТ), які призводять до змін, що додатково ускладнюють функціонування пацієнтів та знижують їх ЯЖ [157, 204].

Проведеним дослідженням за допомогою спеціалізованого модулю опитувальника EORTC QLQ-HN43 аналізувалися у динаміці показники якості життя пролікованих хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії для оцінки віддалених функціональних результатів та визначення ефективності обраного підходу до лікування, який визначався на підставі комплексного клініко-морфологічного обстеження пацієнтів та імуногістохімічних досліджень.

Якість життя пацієнтів із раком голови та шиї погіршується одразу після лікування, з поступовим поверненням до початкового рівня приблизно через 12 місяців після терапії [7]. Дослідниками проводяться оцінки ЯЖ на початку лікування, як це було зроблено і нами, та здійснюються динамічні проспективні спостереження через 1, 3, 6, 12, 18 місяців, 2 та 3 роки після лікування. Найчастіше застосовується опитувальник якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку [157, 205, 206].

Деякі дослідження вказують, що пацієнти з раком ротоглотки вже до початку лікування характеризуються низькими показниками якості життя. У зв'язку з цим підкреслюється необхідність впровадження підтримувальних втручань ще на доклінічному етапі ведення пацієнтів із виявленим зниженням якості життя [129].

Обстеження пацієнтів саме через 3 місяці обумовлено наявними даними досліджень, які свідчать про погіршення низки показників якості життя саме в цей період [205]. У нашому дослідженні підтвердженням цього є спостереження, що у цей період у пацієнтів відзначалося погіршення показників якості життя, таких як фізичне функціонування, біль і проблеми з ковтанням. Ці результати узгоджуються з іншими дослідженнями [126, 205], які

також показують, що саме через 3 місяці після лікування пацієнти можуть відчувати найбільший негативний вплив на якість життя, зокрема через побічні ефекти лікування. Таким чином, саме цей період є критичним для оцінки та корекції лікувальної стратегії й надання додаткової підтримки пацієнтам. Показники шкали симптомів покращуються або стають стабільними через 24 місяці [206] або 36 місяців після лікування [157].

Mallick D.V., et al. (2020) дослідили, що біль є основною проблемою онкологічних хворих на рак ротоглотки та дійшли висновку, що раннє виявлення новоутворення та належне лікування болю можуть покращити якість життя хворих [127]. Іншими фахівцями спостерігалися гірші оцінки у таких сферах ЯЖ, як зовнішній вигляд пацієнта, ковтання, жування, мовлення, біль, дискомфорт у плечі, смак та слиновиділення [204].

Rajeev-Kumar G., et al. (2019) дослідили, що показники ЯЖ можуть знижуватися після променевої терапії орофарингеальної карциноми протягом трьох місяців, а потім покращуватися, але можуть цілком не відновитися до базового рівня протягом 12 місяців. Триваліше лікування пов'язане з підвищеною тривожністю [126].

У мета-аналізі якості життя пацієнтів, хто пережив рак ротоглотки, було зроблено висновки про клінічно значущі зміни та погіршення ЯЖ у таких областях, як сухість у роті та липка слина, жування, ковтання, мова, смак, зовнішній вигляд та проблеми з плечем [7].

У нашому дослідженні біль, ковтання та тривога визначалися як основні проблеми якості життя хворих на рак ротоглотки. Трохи меншої інтенсивності але з суттєвим впливом на формування ЯЖ, визначалися проблеми із зубами, відкриванням рота, набряком шиї та сприйняттям образу тіла.

Аналіз нами віддалених результатів показав, що через 6 місяців після лікування у всіх пацієнтів відзначалося суттєве покращення якості життя, що підтверджує ефективність обраних стратегій лікування. Особливо важливим є зниження інтенсивності болю та зменшення проблем з ковтанням, що є ключовими аспектами для пацієнтів з раком ротоглотки.

Дослідники визначають, що середнє значення якості життя пацієнтів із раком ротоглотки за компонентами фізичного і соціально-емоційного здоров'я трохи вище середнього рівня оціночної шкали і майже не відрізняються, при цьому знаходяться в сильній позитивній кореляції [7]. Відзначається знижений стан емоційної, соціальної та психологічної якості життя у тих, хто пережив раком ротоглотки. Зі збільшенням частоти захворювання, пов'язаного з ВПЛ, як правило, у молодших та здоровіших пацієнтів, психосоціальні складові стають ключовою проблемою якості життя цієї категорії хворих [130].

На гірші результати компонентів соціально-емоційного здоров'я порівняно з фізичним сферами при раку у ротовій порожнині вказують Dzebo, S., Mahmutovic, J., & Egkosevic, H. (2017), які зазначають, що найбільші проблеми хворих пов'язані із настроєм та тривогою, яка за середнім значенням під час лікування складала  $M=55,96$  (34,6) балів [16]. Подібні результати отримали і ми, у нашому дослідженні респонденти відчували великі проблеми з тривогою медіанне значення якої складало 50 (33,3; 66,7) балів при першому обстеженні.

Тривога, депресія та біль можуть бути сильнішими на 4-му тижні після лікування, ніж на початку дослідження, що також ми спостерігали у нашому дослідженні. Терапевтичні втручання, включаючи психіатричне лікування депресії та фізичне лікування болю, виявляються вирішальними для збереження якості життя під час променевої терапії пацієнтів з раком голови та шиї [207].

Зниження емоційної складової ЯЖ хворих призводить і до погіршення фізичної сфери і навпаки, функціональні порушення впливають на погіршення оцінок психічної складової. Американські дослідження показали, що гірша оцінка ковтання пов'язана з більшою ймовірністю погіршення настрою через 3 та 12 місяці, гірша оцінка смаку пов'язана з більшою ймовірністю підвищеної тривожності через 3 і 12 місяців [126]. Ми спостерігали подібні тенденції, найсильніші кореляційні зв'язки показників функціонального стану та психо-

соціальної сфери спостерігалися між проблемами із загоєнням ран та сексуальністю ( $r_s=0,83$ ;  $p<0,001$ ) і соціальними контактами ( $r_s=0,83$ ;  $p<0,001$ ).

На теперішній час відсутні переконливі докази щодо детермінант ЯЖ у пацієнтів із раком голови та шиї [18]. Серед чинників, що впливають на якість життя хворих на рак ротоглотки іншими дослідниками було визначено вплив прогресування захворювання і статі (ЯЖ є гіршою у жінок) та не виявлено впливу супутньої патології [127]. Якість життя має нижчі показники у пацієнтів старших вікових груп, з низьким рівнем доходу, пізньою стадією раку та наявністю симптомів тривоги та/або депресії [129]. Підкреслюється, що хворі III-IV стадії зазнають більшого погіршення показників ЯЖ порівняно з хворими на початкових стадіях [129, 157, 205]. Ситуація ускладнюється, якщо новоутворення діагностується на пізніх стадіях, що призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів [157, 204].

Низка досліджень присвячувалася вивченню характеру втручань та терапії на ЯЖ хворих на рак ротоглотки [7, 157, 205 - 212]. Трирічне проспективне іспанське дослідження довгострокового аналізу якості життя пацієнтів з орофарингеальною карциномою показало, що метод лікування (лише хірургічне втручання, операція з ад'ювантною променевою терапією/хімотерапією або хіміопроменева терапія) має суттєвий вплив на ЯЖ хворих. Через 3 роки пацієнти, які перенесли операцію з ад'ювантною променевою терапією/хімотерапією, мали значно кращі показники загальної якості життя та емоційного функціонування порівняно з тими, хто отримував лише хіміопроменеву терапію. У пацієнтів, яким проводилось лікування із застосуванням відкритого хірургічного доступу, відзначено значно вираженіше погіршення показників фізичного та рольового функціонування порівняно з тими, хто переніс трансоральне хірургічне втручання. Пацієнтам потрібен був тривалий період часу, щоб одужати, як від раку, так і від побічних ефектів лікування [157].

За результатами структурованого огляду літератури Roets E., et al. (2018) променева терапія з модуляцією інтенсивності показала кращий результат для

кількох доменів ЯЖ і була кращою за хіміопроменеву терапію у деяких дослідженнях. Після 12-місячного спостереження погіршення якості життя спостерігалось у меншій кількості пацієнтів після операції та післяопераційної променевої терапії порівняно з ХПТ [205].

Добре відомо, що ВПЛ-асоційований рак ротоглотки має кращий прогноз і деякі автори описують кращу якість життя при таких новоутвореннях [136, 205, 213]. Однак тотальної однастайності щодо даного питання не має і кращі показники ЯЖ при орофарингеальних карциномах, асоційованих з ВПЛ людини часто пов'язують саме з характером медичних втручань [212].

Якість життя пацієнтів при орофарингеальній карциномі, асоційованій з вірусом папіломи людини характеризується тим, що вони можуть відчувати стійкі проблеми зі смаком і нюхом через рік при застосуванні всіх методів лікування [214].

Хірургічне втручання з ад'ювантною терапією при раку ротоглотки, асоційованого з вірусом папіломи людини пов'язують з гіршою ефективністю певних показників ковтання та загальної функції порівняно з хіміопроменевою терапією [212].

Якість життя після лікування є високою для пацієнтів з раком ротоглотки, асоційованим з вірусом папіломи людини які лікуються тільки хірургічним шляхом. У деяких пацієнтів може тривати легка дисфункція смаку та, можливо, нюху [136].

Треба відзначити, що жодне з досліджень не виявило суттєвих відмінностей у оцінках на основі статусу ВПЛ психосоціальної сфери якості життя хворих на рак ротоглотки [130]. За даними нашого дослідження рівень тривожності у хворих ВПЛ-статусу з однокомпонентним лікуванням був суттєво меншим. Це підкреслює необхідність врахування ВПЛ-статусу при виборі тактики лікування та прогнозуванні результатів.

Однак, незважаючи на різні схеми лікування та процедури реконструкції, покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, залишається важливою проблемою для пацієнтів із раком ротоглотки. Дослідження пацієнтів із раком

голови та шиї показали, що базова якість життя та супутня патологія іноді впливають на якість життя хворих після лікування навіть більше, ніж метод лікування [215].

Отримані результати свідчать про те, що показники якості життя можуть виступати важливим індикатором ефективності мультикомпонентного лікування, а також слугувати орієнтиром для виявлення сфер, у яких пацієнти потребують цілеспрямованої індивідуальної підтримки. Ці спостереження узгоджуються з висновками інших дослідників [16].

Разом із тим, слід визнати низку обмежень даного дослідження. По-перше, в межах проспективного дизайну не передбачалося рандомізованого розподілу учасників між різними стратегіями лікування, що обмежує можливість прямого порівняння їх ефективності. По-друге, віддалені результати оцінювалися лише через шість місяців після завершення терапії, тоді як у ряді інших досліджень аналіз проводився через 24 або 36 місяців, що надає змогу краще оцінити довгострокові наслідки. Крім того, методи лікування були розподілені нерівномірно між групами, оскільки пацієнти з пізніми стадіями захворювання зазвичай отримують агресивніші терапевтичні режими, що саме по собі може негативно впливати на показники якості життя. Емоційне навантаження, стислий часовий ресурс і клінічні обмеження, пов'язані з перебігом хвороби, могли також позначитися на залученні пацієнтів до дослідження та на їх суб'єктивному сприйнятті функціонального стану.

Узагальнюючи, результати дослідження підкреслюють необхідність персоналізованого підходу до лікування хворих на рак ротоглотки, з урахуванням клініко-морфологічних характеристик пухлини, ВПЛ-статусу та інших факторів, що визначають прогноз і якість життя пацієнтів. Одним із серйозних ускладнень у цій когорті залишається тризм, особливо у випадках, коли застосовується комбіноване лікування.

Отримані нами результати узгоджуються з даними сучасних досліджень, які вказують на високу частоту тризму після променевої терапії та

комбінованого лікування – від 5 % до 65 % за даними різних досліджень [144, 145].

Для реабілітації все більше рекомендують інтенсивні фізичні вправи з використанням пристроїв активного розтягнення, що довели свою ефективність у зменшенні симптомів і покращенні функціонального стану щелепи [216].

Дослідники підкреслюють необхідність дотримання протоколу втручання та подальшої реабілітації. Фізичні вправи мають очевидний вплив на довгострокову профілактику тризму, якщо застосовуються протягом 6 місяців після лікування раку. Такі програми можуть сприяти зміні поведінки пацієнтів і покращити їхню прихильність [217, 218].

Крім того, сучасні підходи наголошують на важливості мультидисциплінарного супроводу, що включає фізичну реабілітацію, психоемоційну підтримку та корекцію харчування для комплексного покращення якості життя пацієнтів [219].

В цілому, отримані результати підкреслюють необхідність персоналізованого підходу до лікування пацієнтів із раком ротоглотки пізніх стадій, з урахуванням біологічних характеристик пухлини, факторів ризику ускладнень та індивідуальних функціональних потреб. Виявлені прогностичні маркери дозволяють не лише краще стратифікувати ризики рецидиву та ускладнень, а й формувати програми ранньої реабілітації, спрямовані на збереження функцій жування, мовлення та ковтання. Комплексні реабілітаційні заходи, що поєднують фізичну терапію, сучасні технічні засоби, медикаментозну підтримку та психологічну допомогу, мають стати обов'язковим елементом маршруту пацієнта. Подальший розвиток молекулярно-біологічних досліджень та інтеграція мультидисциплінарних підходів сприятимуть покращенню віддалених функціональних результатів і якості життя хворих після лікування.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення завдання покращення віддалених функціональних результатів у хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії, з урахуванням світового та вітчизняного досвіду й особистих наукових здобутків. Комплексним клініко-морфологічним дослідженням доведено можливість покращення віддалених функціональних результатів шляхом стратифікації пацієнтів за біомолекулярними характеристиками пухлин, персоналізації тактики лікування та ранньої реабілітації тризму жувальної мускулатури й оцінці якості життя в динаміці, що допомагає своєчасно виявляти і коригувати функціональні розлади.

1) Аналіз наукової літератури показав, що, незважаючи на наявний прогрес, проблема оптимізації лікування хворих на пізні стадії раку ротоглотки залишається актуальною через високу занедбаність, погану виживаність та низьку якість життя пацієнтів. Визначення ВПЛ-статусу, комплексна оцінка клінічних, морфологічних, імуногістохімічних та функціональних параметрів хворих є необхідною умовою для формування індивідуалізованих стратегій лікування, спрямованих на покращення віддалених функціональних результатів та якості життя хворих.

2) За гістологічними характеристиками усі досліджені випадки раку були представлені плоскоклітинною карциномою, з яких 65,5 % мали помірну диференціацію, а 66,7 % пухлин виявили зроговіння. За ВПЛ-статусом, визначеним за імуногістохімією p16, ВПЛ-негативний рак переважав у 63,3 % випадків. ВПЛ-позитивні пухлини ротоглотки відрізнялися переважанням незроговілих форм (95,6 % випадків) і помірним ступенем диференціації (59,1 %), тоді як ВПЛ-негативні пухлини частіше мали зроговілі форми (43,4 %;  $p=0,002$ ).

3) Імуногістохімічні дослідження показали, що на пізніх стадіях раку ротоглотки спостерігається підвищена експресія p53, Cyclin D1 та EGFR, яка є суттєво вищою у ВПЛ-негативних випадках порівняно з ВПЛ-позитивними

( $p < 0,05$ ). Навпаки, ВПЛ-позитивні пухлини мали низький рівень експресії цих маркерів, що корелювало з менш агресивним клінічним перебігом. Висока експресія p53, EGFR і Cyclin D1 переважала у чоловіків при зрговілих формах пухлин, причому надекспресія Cyclin D1 додатково асоціювалася зі старшим віком і високим рівнем p53 ( $p < 0,05$ ). Висока експресія p27 (31,4 %) була обернено пов'язана з експресією Cyclin D1 ( $p < 0,001$ ), однак не мала чітких асоціацій з іншими біомаркерами або клінічними характеристиками. Отримані результати підтверджують різні молекулярні механізми канцерогенезу залежно від ВПЛ-статусу, що має прогностичне та потенційно терапевтичне значення.

4) Генетичний аналіз методом FISH показав, що гомозиготна делеція CDKN2A виявлялася у 66,7 % ВПЛ-негативних плоскоклітинних карцином ротоглотки ( $p < 0,001$ ) та асоціювалася з підвищеним ризиком метастазування: пацієнти з втратою CDKN2A мали відносний ризик метастазування  $VP=2,5$  (95 % ДІ 2,18 - 2,56;  $p=0,022$ ) порівняно з тими, у кого зберігалася хоча б одна копія гена. Отримані дані підтверджують важливість оцінки як експресії p16, так і делеції CDKN2A для прогнозування перебігу плоскоклітинного раку ротоглотки.

5) Прогностичними критеріями несприятливих онкологічних подій були визначені: для метастазування – Ki-67 та гомогенна делеція гену CDKN2A (при ВПЛ-негативному раку підвищує шанси метастазування в 27 разів;  $p=0,035$ ); для рецидиву – Ki-67 (експресія маркеру більше 40,4 % підвищує шанси рецидиву в 8,4 рази;  $p=0,027$ ); при ВПЛ-негативному статусі – Cyclin D1 (AUC=0,805;  $p < 0,001$ ). Прогнозування тризму жувальної мускулатури було асоційоване з експресією EGFR (AUC=0,710;  $p=0,036$ ), що особливо проявлялося при ВПЛ-позитивних пухлинах.

6) При множинному логістичному регресійному аналізі було виявлено, що вибір лікувальної стратегії при новоутвореннях ротоглотки на пізніх стадіях асоціюються з Cyclin D1 та Ki-67, підвищена експресія яких підвищує шанси щодо комбінованого лікування відповідно у 4,42 рази та 25 % ( $p < 0,05$ ).

7) Частота несприятливих онкологічних результатів серед 120 обстежених пацієнтів склала: метастазування раку ротоглотки – 50,8 % (95 % ДІ 41,5 - 60,0 %), рецидивування – 6,7 % (95 % ДІ 2,9 - 12,8 %). Рецидиви частіше спостерігалися у пацієнтів з ВПЛ-негативними формами раку ротоглотки, тоді як тризм жувальної мускулатури та метастази у лімфовузлах – у ВПЛ-позитивних, при цьому розбіжності не набули статистично значущого рівня ( $p > 0,05$ ).

8) Динамічний аналіз функціональних результатів якості життя хворих показав, що через 3 місяці після лікування пацієнти, які отримували комплексну терапію (хірургія, променева та/або хіміотерапія), мали вищі показники загальної якості життя (65,3 проти 58,7 балів;  $p = 0,031$ ), хоча й демонстрували підвищений рівень тривожності. Через 6 місяців у всіх пацієнтів відзначалося суттєве зниження рівня болю (з 45,5 до 24,1 балів;  $p < 0,001$ ) і покращення ковтальної функції (з 52,2 до 32,7 балів;  $p < 0,001$ ). Чинниками впливу щодо зниження ЯЖ хворих виступали високі рівні p27, EGFR та Ki-67. Обраний підхід на основі клініко-морфологічного обстеження та ІГХ-аналізу підтвердив свою ефективність у покращенні функціональних і психосоціальних результатів.

9) Частота функціональних порушень у вигляді тризму жувальної мускулатури, становила 12,5 % (95 % ДІ 7,2 - 19,8 %). Розповсюдженість тризму була вищою серед пацієнтів, які проходили комбіновану терапію порівняно з хворими, що отримували монолікування (22,2 % проти 8,3 %;  $p = 0,035$ ). Найефективнішою стратегією реабілітації тризму жувальної мускулатури стало поєднання медикаментозної терапії з психологічною підтримкою і вправами для руху щелепи, в тому числі із застосуванням спеціальних апаратних систем, що забезпечило стабільне покращення амплітуди відкривання рота і якості життя вже через 1 місяць лікування ( $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати дослідження рекомендується впровадити у практику роботи лікарів-отоларингологів, онкологів та радіотерапевтів, які займаються лікуванням хворих на рак ротової частини глотки III–IV стадії на різних етапах медичного обслуговування.

*Під час діагностики:*

- Усі пацієнти з раком ротоглотки повинні проходити визначення ВПЛ-статусу пухлини шляхом імуногістохімічного дослідження експресії p16<sup>INK4a</sup>;
- Додатково слід досліджувати експресію біомаркерів p53, EGFR, Cyclin D1, p27, Ki-67 та проводити оцінку гена CDKN2A за допомогою FISH-методу для прогнозування перебігу захворювання і визначення оптимальної тактики лікування;

*Під час вибору тактики лікування:*

- При виявленні ВПЛ-позитивного статусу і сприятливого біомолекулярного профілю можна розглядати деескалацію лікування відповідно до клінічних настанов;
- У разі ВПЛ-негативного статусу, високої експресії Cyclin D1, EGFR, p53 або наявності гомозиготної делеції CDKN2A, рекомендовано застосування агресивної комбінованої терапії, що включає хірургічне лікування у поєднанні з променевою та/або хіміотерапією.

*При прогнозуванні несприятливих подій:*

- Для оцінки ризику метастазування доцільно визначати рівень експресії Ki-67 та наявність делеції CDKN2A;
- Рівень експресії Ki-67 та Cyclin D1 слід враховувати для прогнозування ймовірності рецидиву;
- Підвищена експресія EGFR вказує на підвищений ризик розвитку тризму жувальної мускулатури;

*При оцінці та моніторингу якості життя:*

- Рекомендується проводити обов'язкове оцінювання якості життя пацієнтів за допомогою опитувальника EORTC QLQ-HN43 у три етапи: під час лікування, через 3 місяці і через 6 місяців після його завершення;

- Результати оцінки слід враховувати для корекції реабілітаційних заходів і визначення потреби у додатковій психологічній підтримці;

*При проведенні реабілітаційних заходів:*

- Хворим з підвищеним ризиком розвитку тризму рекомендовано раннє призначення комплексу вправ для жувальної мускулатури;

- Доцільно використовувати спеціалізовані пристрої для реабілітації, такі як система TheraBite, з індивідуальним підбором навантаження під контролем лікаря;

*При організації подальшого спостереження:*

- Для пацієнтів з наявністю прогностично несприятливих біомаркерів слід розробляти індивідуальні програми диспансерного спостереження з акцентом на раннє виявлення рецидивів і ускладнень. План контролю повинен включати періодичні клінічні огляди, оцінку функціонального стану, контроль якості життя та, за показаннями, повторні молекулярно-генетичні дослідження.

Запропоновані практичні рекомендації розроблені для впровадження у клінічну практику закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану допомогу пацієнтам з онкологічними захворюваннями голови та шиї. Вони можуть бути адаптовані та інтегровані до локальних клінічних протоколів, маршрутів пацієнта та програм реабілітації з метою покращення функціональних результатів лікування, підвищення якості життя та довгострокової соціальної адаптації пацієнтів із плоскоклітинною карциномою ротоглотки III–IV стадії.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Michailovich YI, Sumkina OV, Gorokh YL. Cancer incidence in Ukraine: trends in 2010-2019 and the impact of COVID-19 pandemic. *Exp Oncol.* 2023;45(4):463–73. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.02.139>.
2. Cancer Today [Internet]. [cited 2025 Mar 27]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/en>.
3. Coletta RD, Yeudall WA, Salo T. Current trends on prevalence, risk factors and prevention of oral cancer. *Front Oral Health.* 2024;5. <https://doi.org/10.3389/froh.2024.1505833>.
4. Zumsteg ZS, Luu M, Rosenberg PS, Elrod JK, Bray F, Vaccarella S, et al. Global epidemiologic patterns of oropharyngeal cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 2023;115(12):1544–54. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad179>.
5. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, risk factors, and prevention of head and neck squamous cell carcinoma. *Med Sci.* 2023;11(2):42. <https://doi.org/10.3390/medsci11020042>.
6. Ravindran S, Ranganathan S, R K, J N, A S, Kannan SK, Prasad K D, Marri J, K R. The role of molecular biomarkers in the diagnosis, prognosis, and treatment stratification of oral squamous cell carcinoma: A comprehensive review. *J Liq Biopsy.* 2025 Jan 4;7:100285. doi: 10.1016/j.jlb.2025.100285.
7. Høxbroe Michaelsen S, Grønhøj C, Høxbroe Michaelsen J, Friborg J, von Buchwald C. Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis of 1366 patients. *Eur J Cancer.* 2017;78:91–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.03.006>.
8. Dourado MR, Guerra ENS, Salo T, Lambert DW, Coletta RD. Prognostic value of the immunohistochemical detection of cancer-associated fibroblasts in oral cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(5):443–53. <https://doi.org/10.1111/jop.12699>.
9. Li CX, Sun JL, Gong ZC, Lin ZQ, Liu H. Prognostic value of GLUT-1 expression in oral squamous cell carcinoma: A PRISMA-compliant meta-analysis.

- Medicine (Baltimore). 2016;95(45):e5324.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005324>.
10. Lalonde CS, Teng Y, Burtness BA, Ferris RL, Ahmed R, Saba NF. The quest to eradicate HPV-related oropharyngeal carcinoma: An opportunity not to miss. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(10):1333–7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac102>.
  11. Huang J, Chan SC, Ko S, Lok V, Zhang L, Lin X, et al. Disease burden, risk factors, and trends of lip, oral cavity, pharyngeal cancers: A global analysis. *Cancer Med.* 2023;12(17):18153–64. <https://doi.org/10.1002/cam4.6405>.
  12. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>.
  13. Li PC, Margalit DN. Overview of head and neck cancer management. In: Kimple RJ, editor. *Improving the Therapeutic Ratio in Head and Neck Cancer*. Academic Press; 2020. p. 1–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817868-3.00001-9>.
  14. Ferris RL, Westra W. Oropharyngeal carcinoma with a special focus on HPV-related squamous cell carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:515–35. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052423-112248>.
  15. Shenker RF, Razavian NB, D’Agostino RB, Mowery YM, Brizel DM, Hughes RT. Clinical outcomes of oropharyngeal squamous cell carcinoma stratified by human papillomavirus subtype: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2024;148:106644. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106644>.
  16. Dzebo S, Mahmutovic J, Erkocevic H. Quality of life of patients with oral cavity cancer. *Mater Socio-Medica.* 2017;29(1):30–4. <https://doi.org/10.5455/msm.2017.29.30-34>.
  17. Licu M, Ionescu CG, Paun S. Quality of life in cancer patients: The modern psycho-oncologic approach for Romania - A review. *Curr Oncol.* 2023;30(7):6964–75. <https://doi.org/10.3390/currenol30070505>.
  18. De Cicco D, Tartaro G, Ciardiello F, Fasano M, Rauso R, Fiore F, et al. Health-related quality of life in oral cancer patients: Scoping review and critical

appraisal of investigated determinants. *Cancers*. 2021;13(17):4398. <https://doi.org/10.3390/cancers13174398>.

19. Lingen MW, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, Cohen E, D'Souza G, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: A report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc*. 2017;148(10):712–27. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.07.032>.

20. Рак в Україні, 2021-2022 - Захворюваність, смертність, показники діяльності онкослужби - Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 24 [Internet]. [cited 2024 Jul 12]. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm)

21. Somyanonthanakul R, Warin K, Chaowchuen S, Jinaporntham S, Panichkitkosolkul W, Suebnukarn S. Survival estimation of oral cancer using fuzzy deep learning. *BMC Oral Health*. 2024;24:519. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04290-x>.

22. Marklund L, Holzhauser S, de Flon C, Zupancic M, Landin D, Kolev A, et al. Survival of patients with oropharyngeal squamous cell carcinomas (OPSCC) in relation to TNM 8 - Risk of incorrect downstaging of HPV-mediated non-tonsillar, non-base of tongue carcinomas. *Eur J Cancer*. 2020;139:192–200. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.011>.

23. Hutcheson KA, Holsinger FC, Kupferman ME, Lewin JS. Functional outcomes after TORS for oropharyngeal cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Feb;272(2):463-71. doi: 10.1007/s00405-014-2985-7.

24. Budach V, Tinhofer I. Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: A systematic review. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):e313–26. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30377-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30377-5).

25. Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw IM, Muller MJ, Heiligers MLCH, de Bree R, Aaronson NK, et al. Quality of life and functional status in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx: Pretreatment values of a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(6):651–7. <https://doi.org/10.1007/s00405-007-0248-6>.

26. Lukach EV, Dikhtiaruk VY, Kovtunenکو OV, Bakaiev AA. Effectiveness of treatment of oropharyngeal carcinoma patients. *Wiad Lek.* 2024;77(8):1533–46. <https://doi.org/10.36740/WLek202408103>.
27. Kravets OV, Protsyk VS, Burtyn OV, Hlynin OV, Hurianov VH. Clinical and pathological prognostic factors in patients with stage III-IVA-B oral squamous cell carcinoma. *Exp Oncol.* 2019;41(2):144–7. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.13136>.
28. Kravets OV, Burtyn OV, Borikun TV, Zadvornyi TV, Yalovenko TM, Kolesnik OO. Significance of expression of tumor-associated microRNA-21 and -375 for predicting the course of cancer of oral cavity. *Exp Oncol.* 2021;43(1):36–40. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-1.15797>.
29. Burtyn O, Borikun T, Rossylna O, Kopchak A, Kravets O. Clinical significance of salivary miR-21, -155, and -375 in patients with squamous cell carcinoma of oral cavity. *Exp Oncol.* 2024;46(2):139–45. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.02.139>.
30. Kravets OV, Protsyk VS, Burtyn OV, Hurianov VG. Comparative analysis of the efficacy of definitive chemoradiation therapy and surgery followed by adjuvant radiation therapy in advanced-stage oral tongue cancer. *Exp Oncol.* 2020;42(3):228–32. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.15019>.
31. Kravets O, Burtyn O, Borikun T, Rossylna O. The study of prognostic value of microRNAs (miR-10b and -155) and CDKN2A/P16INK4A in oral squamous cell carcinoma. *Exp Oncol.* 2023;45(2):187–94. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.02.187>.
32. Kovtunenکو OV, Shportko BV, Tymchuk SM. Analysis of cytokeratine 19 expression level by immunocytochemical diagnostic method in laryngeal cancer patients with regional metastases. *Wiad Lek.* 2020;73(7):1355–9. <https://doi.org/10.36740/WLek202007104>.
33. Kovtunenکو OV, Bakaiev AA, Shponka IS. Analysis of expression of p63 and caspase-3 and their predictive value in patients with squamous cell carcinoma of

- maxillary sinus. *Wiad Lek.* 2019;72(12 cz 1):2305–14. <https://doi.org/10.36740/WLek201912102>.
34. Jamal Z, Anjum F. Oropharyngeal squamous cell carcinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563268/>.
35. Pj S, Ak EN. World Health Organization 4th edition of head and neck tumor classification: insight into the consequential modifications. *Virchows Arch.* 2018;472(3). <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2320-6>.
36. Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. *Head Neck Pathol.* 2022;16(1):19–30. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01402-9>.
37. Hernandez-Prera JC. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: The Neck and Lymph Nodes, Metastasis, and Melanocytic Tumors. *Head Neck Pathol.* 2022;16(1):110–22. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01402-9>.
38. Jo VY, Demicco EG. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Soft Tissue Tumors. *Head Neck Pathol.* 2022;16(1):87–100. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01402-9>.
39. Oren N, Vaysberg A, Ginat DT. Updated WHO nomenclature of head and neck lesions and associated imaging findings. *Insights Imaging.* 2019;10(1):72. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0765-z>.
40. Roberts S, Evans D, Mehanna H, Parish JL. Modelling human papillomavirus biology in oropharyngeal keratinocytes. *Philos Trans R Soc B.* 2019;374(1773):20180289. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0289>.
41. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2013;73(6):1733–41. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2384>.

42. Zhang Y, Qiu K, Ren J, Zhao Y, Cheng P. Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):1–22. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01739-9>.
43. Marks MA, Chaturvedi AK, Kelsey K, Straif K, Berthiller J, Schwartz SM, et al. Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(1):160–71. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0181>.
44. Mizukawa N, Swe Swe Win, Zaw Moe Thein, Moe Thida Htwe, Yoshioka Y, Kimata Y, et al. The Incidence of Oral and Oropharyngeal Cancers in Betel Quid-Chewing Populations in South Myanmar. *Acta Med Okayama.* 2017;71(6):519–24. <https://doi.org/10.18926/AMO/55548>.
45. Helgadottir H, Höiom V, Jönsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg A, et al. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Med Genet.* 2014;51(8):545–52. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102320>.
46. Fonsêca TC, Jural LA, Marañón-Vásquez GA, Magno MB, Roza ALOC, Ferreira DMTP, et al. Global prevalence of human papillomavirus-related oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2023 Dec 30;28(1):62. doi: 10.1007/s00784-023-05425-0.
47. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017;141(4):664–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>.
48. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *J Clin Oncol.* 2013;31(36):4550–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3870>.
49. Sabu A, Mouli NVR, Tejaswini N, Rohit V, Nishitha G, Uppala D. Human Papillomavirus Detection in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Using p16 Immunohistochemistry. *Int J Appl Basic Med Res.* 2019;9(4):212–6. [https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR\\_311\\_18](https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_311_18).

50. Shelton J, Purgina BM, Cipriani NA, Dupont WD, Plummer D, Lewis JS. p16 immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2017;30(9):1194–203. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.43>.
51. Adilbay D, Adilbayev G, Kidirbayeva G, Shipilova V, Sadyk Z, Koyanbekova G, et al. HPV infection and P16 expression in oral and oropharyngeal cancer in Kazakhstan. *Infect Agent Cancer*. 2018;13:2. <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0177-6>.
52. Hashmi AA, Younus N, Naz S, Irfan M, Hussain Z, Shaikh ST, et al. p16 Immunohistochemical Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cureus*. 2020;12(6):e8601. <https://doi.org/10.7759/cureus.8601>.
53. Park JO, Nam IC, Kim CS, Park SJ, Lee DH, Kim HB, et al. Sex Differences in the Prevalence of Head and Neck Cancers. *Cancers*. 2022;14(10):2521. <https://doi.org/10.3390/cancers14102521>.
54. Lu Y, Xie Z, Luo G, Yan H, Qian HZ, Fu L, et al. Global burden of oropharyngeal cancer attributable to HPV. *Cancer Epidemiol*. 2022;78:102140. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102140>.
55. Ndon S, Singh A, Ha PK, Aswani J, Chan JYK, Xu MJ. Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer. *Cancers*. 2023;15(16):4080. <https://doi.org/10.3390/cancers15164080>.
56. Cancer in Ukraine 2022-2023 [Internet]. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. Vol. 25. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_25/index\\_e.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index_e.htm).
57. MSD Manual Professional Edition [Internet]. Oropharyngeal squamous cell carcinoma. <https://www.msdmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/tumors-of-the-head-and-neck/oropharyngeal-squamous-cell-carcinoma>.
58. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(6):djv403. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv403>.

59. MyPathologyReport.ca [Internet]. HPV-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx. <https://www.mypathologyreport.ca/diagnosis-library/hpv-associated-squamous-cell-carcinoma-oropharynx/>.
60. Deschoolmeester V, Van Marck V, Baay M, Weyn C, Vermeulen P, Van Marck E, et al. Detection of HPV and p16INK4A in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2010;10:117. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-117>.
61. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(5):306–27. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00603-7>.
62. Nikitakis NG, Pentenero M, Georgaki M, Poh CF, Peterson DE, Edwards P, et al. Molecular markers in oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):650–69. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.012>.
63. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders. *Oral Dis*. 2021;27(8):1862–80. <https://doi.org/10.1111/odi.13904>.
64. Shan A, Rooper LM, Ryan JF, Eisele DW, Fakhry C. p16 immunohistochemistry for HPV-positive squamous cell carcinoma of unknown primary. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(5):103015. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103015>.
65. Lohavanichbutr P, Houck J, Fan W, Yueh B, Mendez E, Futran N, et al. Genome-wide gene expression profiles of HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(2):180–8. <https://doi.org/10.1001/archoto.2008.540>.
66. Tan Y, Wang Z, Xu M, Li B, Huang Z, Qin S, et al. Oral squamous cell carcinomas. *Int J Oral Sci*. 2023;15(1):1–23. <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00263-y>.
67. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. Biomarkers in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3128–37. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.7662>.

68. Mohanapure NS, Khandeparkar SGS, Saragade PB, Gogate BP, Joshi AR, Mehta SR. Immunohistochemical study of EGFR, HER2, p53, and Ki67 in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2022;26(1):127–8. [https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp\\_372\\_21](https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_372_21).
69. Massagué J. G1 cell-cycle control and cancer. *Nature.* 2004;432(7015):298–306. <https://doi.org/10.1038/nature03094>.
70. Benzerdjeb N, Tantot J, Blanchet C, Philouze P, Mekki Y, Lopez J, et al. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: p16/p53 as predictors of HPV status. *Histopathology.* 2021;79(3):381–90. <https://doi.org/10.1111/his.14378>.
71. Viglietto G, Motti ML, Bruni P, Melillo RM, D'Alessio A, Califano D, et al. Cytoplasmic relocalization of p27(Kip1) by Akt in breast cancer. *Nat Med.* 2002;8(10):1136–44. <https://doi.org/10.1038/nm762>.
72. Plath M, Broglie MA, Förbs D, Stoeckli SJ, Jochum W. Prognostic significance of cell cycle proteins in oropharyngeal carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;47(1):53. <https://doi.org/10.1186/s40463-018-0298-3>.
73. Hashmi AA, Hussain ZF, Hashmi SK, Irfan M, Khan EY, Faridi N, et al. Overexpression of p53 in head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):433. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3545-9>.
74. Singla S, Singla G, Zaheer S, Rawat DS, Mandal AK. Expression of p53, EGFR, c-erbB2 in oral leukoplakias and oral squamous cell carcinomas. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(2):388–93. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.183217>.
75. Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD, Haughey BH, Yip JH, Zhang Q, et al. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(8):1088–96. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e84652>.
76. Tam KW, Zhang W, Soh J, Stastny V, Chen M, Sun H, et al. CDKN2A/p16 inactivation in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(11):1378–88. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182a46f0d>.
77. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, Forastiere A, Benoit N, Califano JA, et al. TP53 mutations and survival in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2552–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073770>.

78. Maiti GP, Mondal P, Mukherjee N, Ghosh A, Ghosh S, Dey S, et al. Overexpression of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063440>.
79. EGFR in head and neck squamous cell carcinoma: novel drug combinations [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7396252/>.
80. Licitra L, Mesia R, Rivera F, Remenár É, Hitt R, Erfán J, et al. EGFR gene copy number in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1078–87. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr006>.
81. Kato S, Okamura R, Mareboina M, Lee S, Goodman A, Patel SP, et al. EGFR amplification in advanced malignancies. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.18.00180. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00180>.
82. p16 protein expression and HPV status in nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma [Internet]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267748/>.
83. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, Harris J, Fertig EJ, Harari PM, Wang D, Redmond KP, Shenouda G, Trotti A, Raben D, Gillison ML, Jordan RC, Le QT. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 10;32(35):3930-8. doi: 10.1200/JCO.2013.54.5228.
84. Lewis JS, Chernock RD, Ma XJ, Flanagan JJ, Luo Y, Gao G, et al. Partial p16 staining in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1212–20. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.86>.
85. Kalfert D, Celakovsky P, Laco J, Ludvikova M. The role of p16(INK4a) in glottic laryngeal squamous cell carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2014;20(4):909–15. <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9769-7>.
86. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Prince ME, Tran HH, Wolf GT, et al. Response to therapy in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2 Suppl):S109-111. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.05.076>.
87. Gadhikar MA, Zhang J, Shen L, Rao X, Wang J, Zhao M, et al. CDKN2A/p16 deletion in head and neck cancer. *Cancer Res*. 2018;78(3):781–97. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1762>.

88. Aesif SW, Aubry MC, Yi ES, Kloft-Nelson SM, Jenkins SM, Spears GM, et al. Loss of p16INK4A in thymic carcinomas. *J Thorac Oncol.* 2017;12(5):860–71. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.01.025>.
89. Chen WS, Bindra RS, Mo A, Hayman T, Husain Z, Contessa JN, et al. CDKN2A copy number loss in HPV-negative HNSCC. *Front Oncol.* 2018;8:95. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00095>.
90. Buckley L, Jackett L, Clark J, Gupta R. HPV-related oropharyngeal carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2018;25(3):180–8. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000186>.
91. de C. Ferreira C, Dufloth R, de Carvalho AC, Reis RM, Santana I, Carvalho RS, et al. Correlation of p16 with clinical features in oropharyngeal squamous-cell carcinoma. *PLoS ONE.* 2021;16(6):e0253418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253418>.
92. Kijowska J, Grzegorzcyk J, Gliwa K, Jędras A, Sitarz M. Epidemiology, diagnostics, and therapy of oral cancer. *Cancers.* 2024;16(18):3156. <https://doi.org/10.3390/cancers16183156>.
93. González-Ruiz I, Ramos-García P, Ruiz-Ávila I, González-Moles MÁ. Early diagnosis of oral cancer. *Cancers.* 2023;15(13):3270. <https://doi.org/10.3390/cancers15133270>.
94. Заболотний ДІ, Лукач ЕВ, Самбур МБ. Сучасні уявлення про метастазування та можливості прогнозування перебігу плоскоклітинного раку голови та шиї. *Офтальмол. журнал.* 2019;(4):69–74.
95. Kim MJ, Ahn KM. Prognostic factors of oral squamous cell carcinoma. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2024;46(1):8. <https://doi.org/10.1186/s40902-024-00420-1>.
96. Marrero-Gonzalez AR, Chernov ES, Nguyen SA, Keith BA, Stevens MN, Kejner AE. Sex and HPV in oropharyngeal cancer. *Am J Otolaryngol.* 2024;45(6):104464. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2024.104464>.

97. Passaro A, Al Bakir M, Hamilton EG, Diehn M, André F, Roy-Chowdhuri S, et al. Cancer biomarkers. *Cell*. 2024;187(7):1617–35. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.026>.
98. Das S, Dey MK, Devireddy R, Gartia MR. Biomarkers in cancer detection. *Sensors*. 2024;24(1):37. <https://doi.org/10.3390/s24010037>.
99. Awawdeh MA, Sasikumar R, Aboalela AA, Siddeeqh S, Gopinathan PA, Sawair F, et al. Prognostic significance of p16, cyclin D1, EGFR in oral squamous cell carcinoma. *Appl Sci*. 2023;13(9):5292. <https://doi.org/10.3390/app13095292>.
100. Solomon MC, Vidyasagar MS, Fernandes D, Guddattu V, Mathew M, Shergill AK, Carnelio S, Chandrashekar C. The prognostic implication of the expression of EGFR, p53, cyclin D1, Bcl-2 and p16 in primary locally advanced oral squamous cell carcinoma cases: a tissue microarray study. *Med Oncol*. 2016 Dec;33(12):138. doi: 10.1007/s12032-016-0851-8.
101. Santosh AB, Jones T, Harvey J. A review on oral cancer biomarkers: Understanding the past and learning from the present. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr-Jun;12(2):486-92. doi: 10.4103/0973-1482.176414.
102. Eberly HW, Sciscent BY, Lorenz FJ, Rettig EM, Goyal N. Current and Emerging Diagnostic, Prognostic, and Predictive Biomarkers in Head and Neck Cancer. *Biomedicines*. 2024 Feb;12(2):415. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020415>.
103. Hussein AA, Forouzanfar T, Bloemena E, de Visscher J, Brakenhoff RH, Leemans CR, Helder MN. A review of the most promising biomarkers for early diagnosis and prognosis prediction of tongue squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2018 Sep;119(6):724-736. doi: 10.1038/s41416-018-0233-4.
104. Gougousis S, Mouchtaropoulou E, Besli I, Vrochidis P, Skoumpas I, Constantinidis I. HPV-Related Oropharyngeal Cancer and Biomarkers Based on Epigenetics and Microbiome Profile. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8:625330. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.625330>.

105. Radaic A, Kamarajan P, Cho A, Wang S, Hung GC, Najarzaghan F, et al. Biological biomarkers of oral cancer. *Periodontol* 2000. 2024;96(1):250–80. <https://doi.org/10.1111/prd.12523>.
106. Raghavi S, Anbarasu K. Unravelling the role of key genes in oral cancer progression: A comprehensive review. *Oral Oncol Rep*. 2024;10:100384. <https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100384>.
107. Zareen Z, Alyassi A, Farooq M, Altaf AMM, Harris F, Salama MD, et al. Biomarkers for Predicting Mandibular Osteoradionecrosis in Oral and Oropharyngeal Cancer Patients. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2024;31(9):3130–5. <https://doi.org/10.53555/jptcp.v31i9.4892>.
108. Shekar DN, Kayal L, Babu NA, Dharmalingam Jothinathan MK, Ryntathieng I. Pioneering the use of micro-biomarkers in oral cancer detection. *Oral Oncol Rep*. 2024;10:100412. <https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100412>.
109. Lee SC, Leung KKC, Chung ACY, Wong ESY, Meehan KL, Chan JYK. Fluid Biomarkers in HPV and Non-HPV Related Oropharyngeal Carcinomas: From Diagnosis and Monitoring to Prognostication—A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14336. <https://doi.org/10.3390/ijms232214336>.
110. Budhathoki S, Diergaarde B, Liu G, Olshan A, Ness A, Waterboer T, et al. A risk prediction model for head and neck cancers incorporating lifestyle factors, HPV serology and genetic markers. *Int J Cancer*. 2023;152(10):2069–80. <https://doi.org/10.1002/ijc.34418>.
111. Ren J, Xu W, Su J, Ren X, Cheng D, Chen Z, et al. Multiple imputation and clinico-serological models to predict human papillomavirus status in oropharyngeal carcinoma: An alternative when tissue is unavailable. *Int J Cancer*. 2020;146(8):2166–74. <https://doi.org/10.1002/ijc.32630>.
112. Stern PL, Dalianis T. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Treatment in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors. *Viruses*. 2021;13(7):1234. <https://doi.org/10.3390/v13071234>.
113. Кравець О В. Оптимізація лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини. Спеціальність 14.01.07 - Онкологія.

Дата захисту 04-03-2021. Спеціалізована вчена рада Д 26.560.01. Національний інститут раку, Київ; 2021. 396 с. Available from: <https://uacademic.info/ua/document/0521U100212>.

114. Krsek A, Baticic L, Sotosek V, Braut T. The Role of Biomarkers in HPV-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Towards Precision Medicine. *Diagnostics*. 2024;14(13):1448. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14131448>.

115. Hay A, Nixon IJ. Recent advances in the understanding and management of oropharyngeal cancer. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1362. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14416.1>.

116. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):781–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70017-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70017-6).

117. Di Gravio EJ, Lang P, Kim HAJ, Chinnery T, Mundi N, MacNeil SD, et al. Modern treatment outcomes for early T-stage oropharyngeal cancer treated with intensity-modulated radiation therapy at a tertiary care institution. *Radiat Oncol*. 2020;15:261. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01699-w>.

118. Parvathaneni U, Lavertu P, Gibson MK, Glastonbury CM. Advances in Diagnosis and Multidisciplinary Management of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: State of the Art. *Radiographics*. 2019;39(7):2055–68. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190007>.

119. Krishnan M, Babu S. Combining radiotherapy and systemic therapies in oropharyngeal cancer: A comprehensive review of recent developments. *Oral Oncol Rep*. 2024;12:100659. <https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100659>.

120. Кравець ОВ, Феджага ІІ, Півторак ВІ, Феджага ОІ. Вплив хірургічного лікування на виживаність пацієнтів з місцево-поширеним плоскоклітинним раком порожнини рота. *Вістн пробл біол і мед*. 2020;(2(156)):107–12. doi:10.29254/2077-4214-2020-2-156-107-112.

121. Owadally W, Hurt C, Timmins H, Parsons E, Townsend S, Patterson J, et al. PATHOS: a phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for Human papillomavirus (HPV) positive

- oropharyngeal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:602. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1598-x>.
122. Hargreaves S, Beasley M, Hurt C, Jones TM, Evans M. Deintensification of Adjuvant Treatment After Transoral Surgery in Patients With Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Cancer: The Conception of the PATHOS Study and Its Development. *Front Oncol*. 2019;9:936. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00936>.
123. Рак гортані – клінічні настанови [Інтернет]. Київ: Державний експертний центр МОЗ України; [оновлено 2023; цитовано 2025 квіт 27]. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-gortani/>
124. Su N, van Wijk A, Visscher CM. Psychosocial oral health-related quality of life impact: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2021 Mar;48(3):282-292. doi: 10.1111/joor.13064.
125. Massa ST, Chidambaram S, Luong P, Graboyes EM, Mazul AL. Quantifying Total and Out-of-Pocket Costs Associated With Head and Neck Cancer Survivorship. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;148(12):1111–1119. doi:10.1001/jamaoto.2022.3269.
126. Rajeev-Kumar G, Moreno J, Kelley A, Sharma S, Gupta V, Bakst R. Emotional Quality of Life After Radiation Therapy for Oropharyngeal Carcinoma. *Adv Radiat Oncol*. 2019 May 17;4(4):674-682. doi: 10.1016/j.adro.2019.05.001.
127. Mallick DB, Dutt D, Banerjee B, Bhattacharjee A. Quality of life of oral and oropharyngeal cancer patients attending a tertiary care institute in Kolkata. *Int J Community Med Public Health*. 2019;7(1):243-9. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20195861>.
128. Nayak SG, Sharan K, Chakrabarty J, Devi ES, Ravishankar N, George A. Psychosocial Distress of Head Neck Cancer (HNC) Patients Receiving Radiotherapy: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(6):1827. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.6.1827>.
129. Andersen LP, Dietrich MS, Murphy BA, Deng J. Factors associated with quality of life among patients with a newly diagnosed oral cavity and oropharyngeal

- cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2023;66:102384. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2023.102384>.
130. Silver JA, Schwartz R, Roy CF, Sadeghi N, Henry M. Patient-Reported Outcome Measures of Psychosocial Quality of Life in Oropharyngeal Cancer Patients: A Scoping Review. *J Clin Med.* 2023;12(6):2122. <https://doi.org/10.3390/jcm12062122>.
131. Binnal A, Rajesh G, Prakash Saxena PU, Banerjee S, Denny C, Tadakamadla SK. Health-related quality of life among oral and oropharyngeal cancer patients: An exploratory study. *Oral Dis.* 2022;28(3):585–99. <https://doi.org/10.1111/odi.13809>.
132. Milovanović J, Andrejić D, Jotić A, Djukić V, Tošković O, Savić-Vujović K, et al. The impact of socioeconomic factors on quality of life and functional impairment in patients treated for oropharyngeal carcinoma. *Vojnosanit Pregl [Internet].* 2019 [cited 2025 Apr 14];76(6). Available from: <https://www.aseestant.ceon.rs/index.php/vsp/article/view/13156>.
133. Maxwell JH, Mehta V, Wang H, Cunningham D, Duvvuri U, Kim S, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: impact of HPV and primary treatment modality. *Laryngoscope.* 2014;124(7):1592–7. <https://doi.org/10.1002/lary.24520>.
134. Sharma A, Méndez E, Yueh B, Lohavanichbutr P, Houck J, Doody DR, et al. Human papillomavirus-positive oral cavity and oropharyngeal cancer patients do not have better quality-of-life trajectories. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(5):739–45. <https://doi.org/10.1177/0194599811434707>.
135. Marzouki HZ, Biron VL, Dziegielewski PT, Ma A, Vaz J, Constantinescu G, et al. The impact of human papillomavirus (HPV) status on functional outcomes and quality of life (QOL) after surgical treatment of oropharyngeal carcinoma with free-flap reconstruction. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;47:58. <https://doi.org/10.1186/s40463-018-0304-9>.
136. Stephens EM, Plonowska-Hirschfeld K, Gulati A, Kansara S, Qualliotine J, Zebolsky AL, et al. Prospective quality of life outcomes for human papillomavirus

- associated oropharynx cancer patients after surgery alone. *Am J Otolaryngol.* 2023;44(4):103915. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.103915>
137. Ringash J, Fisher R, Peters L, Trotti A, O'Sullivan B, Corry J, et al. Effect of p16 Status on the Quality-of-Life Experience During Chemoradiation for Locally Advanced Oropharyngeal Cancer: A Substudy of Randomized Trial Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 02.02 (HeadSTART). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(4):678–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.038>.
138. Ling DC, Chapman BV, Kim J, Choby GW, Kabolizadeh P, Clump DA, et al. Oncologic outcomes and patient-reported quality of life in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with definitive transoral robotic surgery versus definitive chemoradiation. *Oral Oncol.* 2016;61:41–6. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.08.011>.
139. Ihara Y, Kato H, Tashimo Y, Iizumi Y, Fukunishi Y, Sato H, et al. Changes in oral function, swallowing function, and quality of life in patients with head and neck cancer: a prospective cohort study. *BMC Oral Health.* 2022;22:293. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02325-9>.
140. Mantelakis A, Vachtsevanos K, Spiers HVM, Gavriilidou C, Sapountzis S. Analysis of speech and swallowing and quality of life in patients undergoing subtotal glossectomy with free flap reconstruction followed by radiotherapy. *Case Rep Plast Surg Hand Surg.* 2021;8(1):37–41. <https://doi.org/10.1080/23320885.2021.1889681>.
141. Ihara Y, Tashimo Y, Nozue S, Iizumi Y, Fukunishi Y, Saito Y, et al. Changes in Oral Function and Quality of Life in Tongue Cancer Patients Based on Resected Area. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(8):2549–57. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.8.2549>.
142. Dijkstra PU, Huisman PM, Roodenburg JLN. Criteria for trismus in head and neck oncology. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(4):337–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2005.07.009>.
143. van der Geer SJ, van Rijn PV, Kamstra JI, Roodenburg JLN, Dijkstra PU. Criterion for trismus in head and neck cancer patients: a verification study. *Support Care Cancer.* 2019;27(3):1129–37. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4403-y>.

144. van der Geer SJ, van Rijn PV, Kamstra JI, Langendijk JA, van der Laan BFAM, Roodenburg JLN, et al. Prevalence and prediction of trismus in patients with head and neck cancer: A cross-sectional study. *Head Neck*. 2019;41(1):64–71. <https://doi.org/10.1002/hed.25469>.
145. Watters AL, Cope S, Keller MN, Padilla M, Enciso R. Prevalence of trismus in patients with head and neck cancer: A systematic review with meta-analysis. *Head Neck*. 2019;41(9):3408–21. <https://doi.org/10.1002/hed.25836>
146. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT, et al. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1033–8. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0847-4>.
147. Martins CA, Goldenberg DC, Narikawa R, Kowalski LP. Trismus and oral health conditions during diagnosis of malignant oral neoplasms. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(5):552–7. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.01.008>.
148. Owosho AA, Pedreira Ramalho LM, Rosenberg HI, Yom SK, Drill E, Riedel E, et al. Objective assessment of trismus in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(9):1408–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.07.006>.
149. Agarwal P, Shiva Kumar HR, Rai KK. Trismus in oral cancer patients undergoing surgery and radiotherapy. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2016;6:S9–13. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2016.10.005>.
150. Rapidis AD, Dijkstra PU, Roodenburg JLN, Rodrigo JP, Rinaldo A, Strojan P, et al. Trismus in patients with head and neck cancer: etiopathogenesis, diagnosis and management. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(6):516–26. <https://doi.org/10.1111/coa.12488>.
151. Sankar V, Xu Y. Oral Complications from Oropharyngeal Cancer Therapy. *Cancers*. 2023 Jan;15(18):4548. <https://doi.org/10.3390/cancers15184548>.
152. Scott SI, Madsen KØ, Rubek N, Charabi BW, Wessel I, Fredslund Hadjú S, et al. Long-term quality of life & functional outcomes after treatment of oropharyngeal cancer. *Cancer Med*. 2021 Jan;10(2):483–95. <https://doi.org/10.1002/cam4.3668>.

153. Gomes EPA de A, Aranha AMF, Borges AH, Volpato LER. Head and Neck Cancer Patients' Quality of Life: Analysis of Three Instruments. *J Dent*. 2020 Mar;21(1):31–41. <https://doi.org/10.30476/DENTJODS.2019.84493>.
154. Singer S, Amdal CD, Hammerlid E, Tomaszewska IM, Castro Silva J, Mehanna H, et al. International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. *Head Neck*. 2019 Jun;41(6):1725–37. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.25618>.
155. Guedea M, Sánchez M, Lozano A, Ferrer M, Pont A, Guedea F, et al. The EORTC QLQ43 and FACT H&N questionnaires of quality of life at 1 and 5 years after treatment and dental care in head and neck cancer patients: a pilot study. *Clin Transl Oncol*. 2024 Jun 23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03567-5>.
156. Guedea M, Sánchez M, Lozano A, Ferrer M, Pont A, Clotet S, et al. Assessing oral and dental health-related quality of life in head and neck cancer patients at 1, 5, and 10 years: a comparison of the EORTC QLQ43, FACT H&N, and the Orthognathic-QLQ questionnaires. *Clin Transl Oncol*. 2025 Apr 10. doi: [10.1007/s12094-025-03895-0](https://doi.org/10.1007/s12094-025-03895-0).
157. Nuñez-Vera V, Garcia-Perla-Garcia A, Gonzalez-Cardero E, Esteban F, Infante-Cossio P. Impact of Treatment on Quality of Life in Oropharyngeal Cancer Survivors: A 3-Year Prospective Study. *Cancers*. 2024 Jan;16(15):2724. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16152724>.
158. G P, Ramalingam K, Ramani P, Krishnan M. Longitudinal Assessment of the Quality of Life in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *Cureus*. 2024 May 19;16(5):e60596. doi: [10.7759/cureus.60596](https://doi.org/10.7759/cureus.60596).
159. Рахманов В. Епідеміологічні особливості раку ротової частини глотки. In: Abstracts of XV International Scientific and Practical Conference «Modern problems of science development: scope and causes»; 2025 April 14–16; Bergen, Norway. p. 94–9. Available from: <https://eu-conf.com/en/events/modern-problems-of-science-development-scope-and-causes/>.

160. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Chichester (UK): Wiley-Blackwell; 2016. 272 p.
161. Державна служба статистики України. Демографічна ситуація у 2021 році [Інтернет]. Київ: Держстат України; 2022 [2025 Apr 18]. Доступно: <https://stat.gov.ua/uk/publications/demografichna-sytuatsiya-u-2021-rotsi>.
162. Czaja R. Review of: Elementary survey sampling, by Scheaffer RL, Mendenhall W, Ott L. *J Am Stat Assoc.* 1987;82(400):1185–6. doi:10.2307/2289408.
163. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 5: Determining Sample Size. *Indian J Dermatol.* 2016 Sep-Oct;61(5):496-504. doi: 10.4103/0019-5154.190119.
164. Chernock RD, Wang X, Gao G, Lewis JS, Zhang Q, Thorstad WL, et al. Detection and significance of human papillomavirus, CDKN2A (p16) and CDKN1A (p21) expression in squamous cell carcinoma of the larynx. *Mod Pathol.* 2013 Feb;26(2):223–31. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.159>.
165. Klusmann JP, Gültekin E, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Dienes HP, Eckel HE, Pfister HJ, Fuchs PG. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol.* 2003 Mar;162(3):747-53. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63871-0.
166. Варенюк ІМ, Держинський МЕ. Методи цито-гістологічної діагностики: навчальний посібник. Київ: Інтерсервіс; 2019. 256 с.
167. Nguyen T, editor. *Immunohistochemistry: a technical guide to current practices.* Cambridge: Cambridge University Press; 2022. 282 p.
168. Yadav P, Malik R, Balani S, Nigam RK, Jain P, Tandon P. Expression of p-16, Ki-67 and p-53 markers in dysplastic and malignant lesions of the oral cavity and oropharynx. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(2):224–30. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_304\\_18](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18)
169. Queiroz AB, Focchi G, Dobo C, Gomes TS, Ribeiro DA, Oshima CT. Expression of p27, p21(WAF/Cip1), and p16(INK4a) in normal oral epithelium, oral squamous papilloma, and oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2010 Jul;30(7):2799-803.

170. Moharil RB, Khandekar S, Dive A, Bodhade A. Cyclin D1 in oral premalignant lesions and oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP*. 2020;24(2):397.
171. Pessôa IA, Amorim CK, Ferreira WAS, Sagica F, Brito JR, Othman M, et al. Detection and Correlation of Single and Concomitant TP53, PTEN, and CDKN2A Alterations in Gliomas. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan;20(11):2658.
172. Kaliyadan F, Kulkarni V. Types of Variables, Descriptive Statistics, and Sample Size. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(1):82–6.
173. Fay MP, Lumbard K. Confidence Intervals for Difference in Proportions for Matched Pairs Compatible with Exact McNemar's or Sign Tests. *Stat Med*. 2021 Feb 28;40(5):1147–59.
174. Koopman PAR. Confidence intervals for the ratio of two binomial proportions. *Biometrics*. 1984 Jun;40(2):513–7.
175. Siskind V. Confidence intervals for the excess risk in case-control studies. *Stat Med*. 1996 Jul 30;15(14):1535–44.
176. Wang D, Hutson AD. A Smooth Bootstrap Procedure towards Deriving Confidence Intervals for the Relative Risk. *Commun Stat Theory Methods*. 2014;43(9):1979-1990. doi: 10.1080/03610926.2012.681418.
177. Çorbacioğlu ŞK, Aksel G. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turk J Emerg Med*. 2023 Dec;23(4):195.
178. Parodi S, Verda D, Bagnasco F, Muselli M. The clinical meaning of the area under a receiver operating characteristic curve for the evaluation of the performance of disease markers. *Epidemiol Health*. 2022 Oct 17;44:e2022088.
179. Shponka IS, Bondarenko OO, Kovtunenکو OV, Rakhmanov VV. Deletion of cyclin dependent kinase inhibitor 2a gene as a marker of oropharyngeal carcinomas non-associated with human papillomavirus and its prognostic value. *Med Perspekt*. 2024;29(2):56-61. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.2.307479>.
180. Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal

- cancer. *Med. perspekt.* 2025;30(1):29-38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325236>.
181. De Santis S, Spinosi MC, Cambi J, Bengala C, Boccuzzi S. Oropharyngeal squamous cell carcinoma and HPV. Systematic review on overall management. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2017 Apr 1;118(2):103–8.
182. Рахманов ВВ, Шпонька ІС. Дослідження експресії онкопротеїну p53 та EGFR в плоскоклітинних карциномах ротоглотки з позитивним і негативним p16 статусом. *Morphologia.* 2022;16(4):19-25. <https://doi:10.26641/1997-9665.2022.4.19-25>
183. Рахманов ВВ, Шпонька ІС. Особливості експресії Cyclin D1 та онкопротеїну p27 в плоскоклітинних карциномах ротоглотки з різним проліферативним потенціалом. *Morphologia.* 2023;17(2):52-60. <https://doi:10.26641/1997-9665.2023.2.52-60>.
184. Рахманов ВВ. Оцінка функціональних результатів лікування пацієнтів з раком ротоглотки III-IV стадії. *Клінічна та профілактична медицина.* 2025;(2):14–22. doi:10.31612/2616-4868.2.2025.02.
185. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
186. Rivera C, González-Arriagada WA, Loyola-Brambilla M, de Almeida OP, Coletta RD, Venegas B. Clinicopathological and immunohistochemical evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in Chilean population. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Aug 15;7(9):5968-77.
187. Mulder FJ, Pierssens DDCG, Baijens LWJ, Kremer B, Speel EM. Evidence for different molecular parameters in head and neck squamous cell carcinoma of nonsmokers and nondrinkers: Systematic review and meta-analysis on HPV, p16, and TP53. *Head Neck.* 2021 Jan;43(1):303–22. <https://doi.org/10.1002/hed.26472>
188. Cortiana V, Nadar S, Gambill J, Mahendru D, Theyver A, Coloma HS, et al. Understanding and treating HPV-associated oropharyngeal carcinoma: insights from

- a MedNewsWeek Keynote lecture by Dr Theodoros N. Teknos and literature review. *Ther Adv Med Oncol.* 2025 Apr 1;17:17588359251322290. <https://doi.org/10.1177/17588359251322290>.
189. Lee HP, Li CJ, Lee CC. EGFR overexpression and macrophage infiltration correlate with poorer prognosis in HPV-negative oropharyngeal cancer via STAT6 signaling. *Head Neck.* 2024 Jun;46(6):1294-1303. doi: 10.1002/hed.27734.
190. Alsahafi EN, Thavaraj S, Sarvestani N, Novoplansky O, Elkabets M, Ayaz B, et al. EGFR overexpression increases radiotherapy response in HPV-positive head and neck cancer through inhibition of DNA damage repair and HPV E6 downregulation. *Cancer Lett.* 2021 Feb 1;498:80–97. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.039>.
191. Taberna M, Torres M, Alejo M, Mena M, Tous S, Marquez S, et al. The Use of HPV16-E5, EGFR, and pEGFR as Prognostic Biomarkers for Oropharyngeal Cancer Patients. *Front Oncol.* 2018 Dec 11;8:589. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00589>.
192. Porter VL, Marra MA. The Drivers, Mechanisms, and Consequences of Genome Instability in HPV-Driven Cancers. *Cancers.* 2022 Jan;14(19):4623. <https://doi.org/10.3390/cancers14194623>.
193. Pignataro L, Sambataro G, Pagani D, Pruneri G. Clinico-prognostic value of D-type cyclins and p27 in laryngeal cancer patients: a review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005 Apr;25(2):75–85.
194. Bakr MM, Guan S, Firth N, Love RM. Cyclin D1 and P27KIP1: The Gatekeepers of Dysplasia. *J Immunol Sci.* 2018 May 31;2(2).
195. Wang Y, Zhou C, Li T, Luo J. Prognostic value of CDKN2A in head and neck squamous cell carcinoma via pathomics and machine learning. *J Cell Mol Med.* 2024 May;28(9):e18394. doi: 10.1111/jcmm.18394.
196. Vazquez-Guillen JM, Palacios-Saucedo GC, Alanis-Valdez AY, Huerta-Escobedo A, Zavala-Pompa A, Rivera-Morales LG, et al. p16INK4a and pRb expression in laryngeal squamous cell carcinoma with and without infection by EBV or different genotypes of HPV: a retrospective study. *Infect Agent Cancer.* 2023 Jul 11;18(1):43. doi: 10.1186/s13027-023-00514-x.

197. Sivarajah S, Kostiuk M, Lindsay C, Puttagunta L, O'Connell DA, Harris J, et al. EGFR as a biomarker of smoking status and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2019 Jan 10;48(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40463-018-0323-6>
198. Grzechowiak I, Graś J, Szymańska D, Biernacka M, Guglas K, Poter P, Mackiewicz A, Kolenda T. The Oncogenic Roles of PTTG1 and PTTG2 Genes and Pseudogene PTTG3P in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Diagnostics (Basel).* 2020 Aug 18;10(8):606. doi: 10.3390/diagnostics10080606.
199. Moeckelmann N, Ebrahimi A, Tou YK, Gupta R, Low TH (Hubert), Ashford B, et al. Prognostic implications of the 8th edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2018 Oct 1;85:82–6. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.08.013>.
200. Culié D, Lisan Q, Leroy C, Modesto A, Schiappa R, Chamorey E, et al. Oropharyngeal cancer: First relapse description and prognostic factor of salvage treatment according to p16 status, a GETTEC multicentric study. *Eur J Cancer.* 2021 Jan 1;143:168–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.008>.
201. Raj R, Thankappan K, Janakiram C, Iyer S, Mathew A. Etiopathogenesis of Trismus in Patients With Head and Neck Cancer: An Exploratory Literature Review. *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2020 Sep;13(3):219–25. <https://doi.org/10.1177/1943387520932909>.
202. Tariq N, Mirza T, Ansari M, Nazir S. Role of Human Papilloma Virus 16/18 In Laryngeal Carcinoma with Correlation to the Expression of Cyclin D1, p53, p16 and EGFR. *Pak J Med Sci.* 2023;39(6):1768–73. <https://doi.org/10.12669/pjms.39.6.7454>.
203. Pekarek L, Garrido-Gil MJ, Sánchez-Cendra A, Cassinello J, Pekarek T, Fraile-Martinez O, et al. Emerging histological and serological biomarkers in oral squamous cell carcinoma: Applications in diagnosis, prognosis evaluation and personalized therapeutics (Review). *Oncol Rep.* 2023 Oct 20;50(6):213. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8648>.

204. Agarwal SK, Munjal M, Koul R, Agarwal R. Prospective evaluation of the quality of life of oral tongue cancer patients before and after the treatment. *Ann Palliat Med*. 2014 Oct;3(4):23843–23243.
205. Roets E, Tukanova K, Govarts A, Specenier P. Quality of life in oropharyngeal cancer: a structured review of the literature. *Support Care Cancer*. 2018 Aug;26(8):2511–8. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4237-7>.
206. Silver JA, Bouganim N, Richardson K, Henry M, Mascarella MA, Ramirez-GarciaLuna J, et al. Quality of Life After Neoadjuvant Chemotherapy and Transoral Robotic Surgery for Oropharynx Cancer. *JAMA Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2024 Jan 1;150(1):65–74. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2023.3584>.
207. Kohda R, Otsubo T, Kuwakado Y, Tanaka K, Kitahara T, Yoshimura K, et al. Prospective studies on mental status and quality of life in patients with head and neck cancer treated by radiation. *Psychooncology*. 2005 Apr;14(4):331–6. <https://doi.org/10.1002/pon.853>.
208. Infante-Cossio P, Torres-Carranza E, Cayuela A, Hens-Aumente E, Pastor-Gaitan P, Gutierrez-Perez JL. Impact of treatment on quality of life for oral and oropharyngeal carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Oct;38(10):1052–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.06.012>.
209. Bian X, Song T, Wu S. Outcomes of xerostomia-related quality of life for nasopharyngeal carcinoma treated by IMRT: based on the EORTC QLQ-C30 and H&N35 questionnaires. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015 Jan;15(1):109–19. <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.992418>.
210. Iwanaga K, Ishibashi Y, Maki K, Ura A, Kotake K, Haba K, et al. Two-year evolution of quality of life following radiotherapy and/or chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Asia-Pac J Oncol Nurs*. 2023 Nov;10(11):100301. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2023.100301>.
211. Tsukada K, Seino Y, Yamashita T. The quality of life outcome in patients with head and neck squamous cell cancer treated using chemoradiotherapy. *Auris Nasus Larynx*. 2024 Aug;51(4):674–9. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2023.12.003>.

212. Quan DL, Sukari A, Nagasaka M, Kim H, Cramer JD. Gastrostomy tube dependence and patient-reported quality of life outcomes based on type of treatment for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2021 Nov;43(11):3681–96. <https://doi.org/10.1002/hed.26824>
213. Berg M, Adnan A, Högmo A, Sjödin H, Gebre-Medhin M, Laurell G, et al. A national study of health-related quality of life in patients with cancer of the base of the tongue compared to the general population and to patients with tonsillar carcinoma. *Head Neck*. 2021 Dec;43(12):3843–56. <https://doi.org/10.1002/hed.26851>.
214. Plonowska-Hirschfeld KA, Gulati A, Stephens EM, Ochoa E, Xu MJ, Ha PK, et al. Treatment Modality Impact on Patient-Reported Quality of Life in Human Papilloma Virus-Associated Oropharyngeal Carcinoma. *The Laryngoscope*. 2024 Apr;134(4):1687–95. <https://doi.org/10.1002/lary.31096>.
215. Davudov MM, Harirchi I, Arabkheradmand A, Garajei A, Mahmudzadeh H, Shirkhoda M, et al. Evaluation of quality of life in patients with oral cancer after mandibular resection: Comparing no reconstruction, reconstruction with plate, and reconstruction with flap. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(41):e17431. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017431>.
216. van der Geer SJ, Reintsema H, Kamstra JI, Roodenburg JLN, Dijkstra PU. The use of stretching devices for treatment of trismus in head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2020 Jan;28(1):9–11. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05169-2>.
217. Chee S, Byrnes YM, Chorath KT, Rajasekaran K, Deng J. Interventions for Trismus in Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Integr Cancer Ther*. 2021;20:15347354211006474. <https://doi.org/10.1177/15347354211006474>
218. Wang YH, Huang YA, Chen IH, Hou WH, Kang YN. Exercise for Trismus Prevention in Patients with Head and Neck Cancer: A Network Meta-Analysis of

Randomized Controlled Trials. Healthcare. 2022 Feb 26;10(3):442.  
<https://doi.org/10.3390/healthcare10030442>.

219. Kumari VVM, Mazhari SDS, Kauser MS. Role of rehabilitation in multi disciplinary approach for head and neck cancer patients. IP Indian J Anat Surg Head Neck Brain. 10(2):32–9.

## ДОДАТКИ

### ДОДАТОК А

#### Список публікацій здобувача

##### **Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Рахманов ВВ, Шпонька ІС. Дослідження експресії онкопротеїну p53 та EGFR в плоскоклітинних карциномах ротоглотки з позитивним і негативним p16 статусом. *Morphologia*. 2022;16(4):19-25. <https://doi:10.26641/1997-9665.2022.4.19-25> (*Дисертантом розроблено дизайн дослідження, здійснено аналіз та узагальнення його результатів*).
2. Рахманов ВВ, Шпонька ІС. Особливості експресії Cyclin D1 та онкопротеїну p27 в плоскоклітинних карциномах ротоглотки з різним проліферативним потенціалом. *Morphologia*. 2023;17(2):52-60. <https://doi:10.26641/1997-9665.2023.2.52-60> (*Дисертантом зібрано матеріал, проведений його аналіз та узагальнення, підготовлено матеріал для друку*).
3. Shponka IS, Bondarenko OO, Kovtunenکو OV, Rakhmanov VV. Deletion of cyclin dependent kinase inhibitor 2a gene as a marker of oropharyngeal carcinomas non-associated with human papillomavirus and its prognostic value. *Med Perspekt*. 2024;29(2):56-61. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.2.307479> (*Дисертантом зібрано матеріал, проведений його аналіз та узагальнення*).
4. Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal cancer. *Med. perspekt*. 2025;30(1):29-38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325236> (*Дисертанту належить ідея, збір, аналіз та узагальнення даних, оформлення статті до друку*).
5. Рахманов ВВ. Оцінка функціональних результатів лікування пацієнтів з раком ротоглотки III-IV стадії. *Клінічна та профілактична медицина*. 2025;(2):14–22. doi:10.31612/2616-4868.2.2025.02.

### Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Рахманов ВВ. Реабілітація при тризмі жувальної мускулатури у хворих на рак ротової частини глотки III-IV стадії. У: Тези доповідей учасників науково-практичної конференції з міжнародною участю «Організаційні та клінічні аспекти пацієнт-орієнтованого підходу до лікування та реабілітації в сучасних умовах»; 2024 травня 29–30; Київ, Україна. Клінічна та профілактична медицина. 2024;4(34):153.
2. Рахманов ВВ. Функціональні ускладнення у пацієнтів з раком ротової частини глотки III-IV стадій: тризм та його прогностичні маркери. У: Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах»; 2024 вересня 30 – жовтня 1; Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ: ДУ «Інститут оториноларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМНУ»; 2024. С. 105.
3. Рахманов В. Епідеміологічні особливості раку ротової частини глотки. In: Abstracts of XV International Scientific and Practical Conference «Modern problems of science development: scope and causes»; 2025 April 14–16; Bergen, Norway. p. 94–9. Available from: <https://eu-conf.com/en/events/modern-problems-of-science-development-scope-and-causes/>.
4. Rakhmanov VV. Assessing clinically meaningful quality of life shifts after late-stage oropharyngeal cancer treatment. In: Abstracts of XVI International Scientific and Practical Conference «Innovative development models: trends and innovations»; 2025 April 22-25; Athens, Greece. p. 115-2. Available from: <https://isg-konf.com/innovative-development-models-trends-and-innovations/>.

## ДОДАТОК Б

### Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на з'їздах, конгресах, науково-практичних конференціях різного рівня:

1. XIII з'їзд оториноларингологів України. Одеса. 19 - 22 вересня 2021 р. *(форма участі – доповідь)*.
2. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». Івано-Франківськ. 30 вересня – 01 жовтня 2024 р. *(форма участі – доповідь, публікація тез)*.
3. The 45th Turkish National Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Cyprus. Turkey. 23.10.2024 - 27.10.2024 *(форма участі – стендова доповідь)*.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Організаційні та клінічні аспекти пацієнт-орієнтованого підходу до лікування та реабілітації в сучасних умовах». Київ. 29 – 30 травня 2024 р. *(форма участі – доповідь, публікація тез)*.
5. XV International Scientific and Practical Conference «Modern problems of science development: scope and causes». Norway, Bergen. 14.04.2024 - 16.04.2025 *(форма участі – дистанційна участь, публікація тез)*.
6. XVI Міжнародна науково-практична конференція «Innovative development models: trends and innovations». Греція, Афіни, 22-25 квітня 2025 р. *(форма участі – дистанційна участь, публікація тез)*.

## ДОДАТОК В

## Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор Дніпропетровської  
 Обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова  
 Олександр ТОЛУБАЄВ  
 (підпис)  
 \_\_\_\_\_ 2025 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

I. Назва пропозиції для впровадження:

Впровадження біомаркерного супроводу та оцінки якості життя для стратифікації ризиків і оптимізації лікувально-реабілітаційної тактики у пацієнтів з раком ротоглотки пізніх стадій.

II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ).

Укладачі: перший проректор ДДМУ, д.мед.н., професор І.С. Шпонька;

Аспірант кафедри дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології ДДМУ Рахманов В. В.

III. Джерела інформації:

Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal cancer. Med. perspekt. 2025;30(1):29-38. [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325236IV](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325236IV;);

Рахманов ВВ. Оцінка функціональних результатів лікування пацієнтів з раком ротоглотки III-IV стадії. Клінічна та профілактична медицина. 2025;(2):14-22. doi:10.31612/2616-4868.2.2025.02.

IV. Де і коли було впроваджено:

В практичну діяльність закладу охорони здоров'я з січня 2025 року.

V. Результат впровадження:

Забезпечено ранню ідентифікацію пацієнтів із несприятливим прогнозом та ризиком ускладнень, підвищено точність вибору обсягу лікування, покращено контроль за функціональними порушеннями й якістю життя.

VI. Ефективність впровадження:

Полягає у персоналізації лікування шляхом поєднання прогностичних біомаркерів (Cyclin D1, Ki-67, EGFR, делеція CDKN2A) з оцінкою якості життя за шкалами EORTC QLQ-HN43, що дозволяє знизити ризики рецидиву, метастазів і тризму, а також своєчасно коригувати реабілітаційні заходи.

VII. Зауваження та пропозиції: Немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення отоларингології №2



Богдан ШПОРТЬКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. начальника КП «Дніпропетровське  
обласне патолого-анатомічне бюро»  
ДОР»



(підпис)

Олег ГРЕК

«21» травня 2025 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

#### I. Назва пропозиції для впровадження:

Визначення делеції CDKN2A методом FISH у пацієнтів із ВПЛ-негативною плоскоклітинною карциномою ротоглотки, як компонент розширеного патогістологічного заключення.

#### II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ).

Укладачі: перший проректор ДДМУ, д.мед.н., професор І.С. Шпонька;

Аспірант кафедри дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології ДДМУ Рахманов В. В.

Доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології ДДМУ, к.мед.н., доцент Бондаренко О.О.

#### III. Джерела інформації:

Shponka IS, Bondarenko OO, Kovtunenkov OV, Rakhmanov VV. Deletion of cyclin dependent kinase inhibitor 2a gene as a marker of oropharyngeal carcinomas non-associated with human papillomavirus and its prognostic value. Med Perspekt. 2024;29(2):56-61. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.2.307479>;

Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal cancer. Med. perspekt. 2025;30(1):29-38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325236IV>.

#### Де і коли було впроваджено:

В практичну діяльність відділення загальної патології КП «Дніпропетровське обласне патолого-анатомічне бюро» ДОР» з січня 2025 року.

#### V. Результат впровадження:

Підвищено прогностичну точність та якість стратифікації пацієнтів з ВПЛ-негативним раком ротоглотки.

#### VI. Ефективність впровадження:

Ефективність впровадження полягає в підвищенні прогностичної точності та онкологічної настороженості при ВПЛ-негативній плоскоклітинній карциномі ротоглотки завдяки виявленню гомозиготної делеції CDKN2A, що дозволяє своєчасно стратифікувати пацієнтів за ризиком метастазування та оптимізувати тактику лікування.

#### VII. Зауваження та пропозиції: Немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення загальної патології  
КП «ДОПАБ» ДОР»



Роман ЛІСУНЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор  
 Комунальне некомерційне підприємство  
 «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської  
 міської ради

Наталя БУТ

«21» 2025 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

#### I. Назва пропозиції для впровадження:

Впровадження біомаркерного супроводу та оцінки якості життя для стратифікації ризиків і оптимізації лікувально-реабілітаційної тактики у пацієнтів з раком ротоглотки пізніх стадій.

#### II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ).

Укладачі: перший проректор ДДМУ, д.мед.н., професор І.С. Шпонька;

Аспірант кафедри дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології ДДМУ Рахманов В. В.

#### III. Джерела інформації:

Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal cancer. Med. perspekt. 2025;30(1):29-38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325236IV>;

Рахманов ВВ. Оцінка функціональних результатів лікування пацієнтів з раком ротоглотки III-IV стадії. Клінічна та профілактична медицина. 2025;(2):14-22. doi:10.31612/2616-4868.2.2025.02.

#### IV. Де і коли було впроваджено:

В практичну діяльність закладу охорони здоров'я з січня 2025 року.

#### V. Результат впровадження:

Забезпечено ранню ідентифікацію пацієнтів із несприятливим прогнозом та ризиком ускладнень, підвищено точність вибору обсягу лікування, покращено контроль за функціональними порушеннями й якістю життя.

#### VI. Ефективність впровадження:

Полягає у персоналізації лікування шляхом поєднання прогностичних біомаркерів (Cyclin D1, Ki-67, EGFR, делеція CDKN2A) з оцінкою якості життя за шкалами EORTC QLQ-HN43, що дозволяє знизити ризики рецидиву, метастазів і тризму, а також своєчасно коригувати реабілітаційні заходи.

#### VII. Зауваження та пропозиції: Немає.

Відповідальний за впровадження:

*Зав. бу. Рахманов В. В.*  
 (посада) *хрупиб*

(підпис)



(ПІБ)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного медико-  
фармацевтичного університету,  
д. мед. н., професор

Валерій ТУМАНСЬКИЙ

12 » травня 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

I. Назва пропозиції для впровадження:

Впровадження біомаркерного супроводу та оцінки якості життя для стратифікації ризиків і оптимізації лікувально-реабілітаційної тактики у пацієнтів з раком ротоглотки пізніх стадій.

II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ).

Укладачі: перший проректор ДДМУ, д. мед. н., професор І.С. Шпонька;

Аспірант кафедри дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології ДДМУ Рахманов В. В.

III. Джерела інформації:

Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal cancer. Med. perspekt. 2025;30(1):29-38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.3252361V>;

Рахманов ВВ. Оцінка функціональних результатів лікування пацієнтів з раком ротоглотки III-IV стадії. Клінічна та профілактична медицина. 2025;(2):14-22. doi:10.31612/2616-4868.2.2025.02.

IV. Де і коли було впроваджено:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра оториноларингології ЗДМФУ.

V. Терміни впровадження: 2024 – 2025 н. р.

VI. Форма впровадження: в навчальний процес – в матеріали лекцій і практичних занять, а також у наукову роботу кафедри.

VII. Ефективність впровадження: підвищення рівня знань і вмінь здобувачів освіти щодо застосування біомаркерного супроводу та оцінки якості життя для стратифікації ризиків і оптимізації лікувально-реабілітаційної тактики у пацієнтів з раком ротоглотки пізніх стадій.

VIII. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до впровадження в освітній процес. Зауважень немає.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри оториноларингології ЗДМФУ (протокол № 26 від «08» травня 2025 року)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри оториноларингології ЗДМФУ  
д. мед. н., професор

Василь ТРОЯН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного медико-  
фармацевтичного університету,  
д. мед. н., професор



Валерій ТУМАНСЬКИЙ

12 » травня 2025 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**I. Назва пропозиції для впровадження:**

Визначення делеції CDKN2A методом FISH у пацієнтів із ВПЛ-негативною плоскоклітинною карциномою ротоглотки, як компонент розширеного патогістологічного заключення.

**II. Установа, її адреса, виконавці:**

Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ).

Укладачі: перший проректор ДДМУ, д.мед.н., професор І.С. Шпонька;

Аспірант кафедри дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології ДДМУ Рахманов В. В.

Доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології ДДМУ, к.мед.н., доцент Бондаренко О.О.

**III. Джерела інформації:**

Shponka IS, Bondarenko OO, Kovtunenkov OV, Rakhmanov VV. Deletion of cyclin dependent kinase inhibitor 2a gene as a marker of oropharyngeal carcinomas non-associated with human papillomavirus and its prognostic value. Med Perspekt. 2024;29(2):56-61. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.2.307479>;

Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal cancer. Med. perspekt. 2025;30(1):29-38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.3252361V>.

**IV. Де і коли було впроваджено:**

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра патологічної анатомії і судової медицини ЗДМФУ.

**V. Терміни впровадження:** 2024 – 2025 н. р.

VI. **Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій і практичних занять патоморфології, а також у наукову роботу кафедри.

VII. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань і вмінь здобувачів освіти щодо ролі делеції CDKN2A у прогнозуванні перебігу ВПЛ-негативного раку ротоглотки та застосування FISH у патоморфології.

VIII. **Зауваження та пропозиції:** рекомендувати до впровадження в освітній процес. Зауважень немає.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМФУ (протокол № 26 від « 08 » травня 2025 р.)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної анатомії

і судової медицини ЗДМФУ

д.мед.н., професор

Сергій ТЕРТИШНИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Івано-Франківського національного

медичного університету,

д.мед.н., професор

Сергій ГЕРАЩЕНКО

\_\_\_\_\_ 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

## I. Назва пропозиції для впровадження:

Впровадження біомаркерного супроводу та оцінки якості життя для стратифікації ризиків і оптимізації лікувально-реабілітаційної тактики у пацієнтів з раком ротоглотки пізніх стадій.

## II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ).

Укладачі: перший проректор ДДМУ, д.мед.н., професор І.С. Шпонька;

Аспірант кафедри дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології ДДМУ Рахманов В. В.

## III. Джерела інформації:

Rakhmanov VV, Shponka IS. Prognostic biomarkers and their impact on treatment strategy selection for patients with advanced stages of oropharyngeal cancer. Med. perspekt. 2025;30(1):29-38. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325236IV>;

Рахманов ВВ. Оцінка функціональних результатів лікування пацієнтів з раком ротоглотки III-IV стадії. Клінічна та профілактична медицина. 2025;(2):14-22. doi:10.31612/2616-4868.2.2025.02.

## IV. Де і коли було впроваджено:

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та шиї.

## V. Терміни впровадження: 2024 – 2025 н. р.

VI. Форма впровадження: в навчальний процес – в матеріали лекцій і практичних занять, а також у наукову роботу кафедри.

VII. Ефективність впровадження: підвищення рівня знань і вмінь здобувачів освіти щодо застосування біомаркерного супроводу та оцінки якості життя для стратифікації ризиків і оптимізації лікувально-реабілітаційної тактики у пацієнтів з раком ротоглотки пізніх стадій.

VIII. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до впровадження в освітній процес. Зауважень немає.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та шиї ІФНМУ (протокол № 6 від «16» квітня 2025 року)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри оториноларингології,

офтальмології з курсом хірургії

голови та шиї ІФНМУ

д.мед.н., професор

Іванна КОШЕЛЬ



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ

Заступник ректора (начальник відділу кадра)  
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Підпис

Провище

## ДОДАТОК Г

## Українська версія опитувальника EORTC QLQ – H &amp; N43

UKRAINIAN

**EORTC QLQ – HN43**

Іноді хворі повідомляють, що мають нижчеперелічені симптоми або труднощі. Будь ласка, вкажіть, у якій мірі Вас турбували ці симптоми або труднощі протягом минулого тижня. Будь ласка, дайте відповідь, обвівши цифру, що найкраще Вам підходить.

<b>Протягом минулого тижня:</b>	<b>Зовсім ні</b>	<b>Трохи</b>	<b>Значною мірою</b>	<b>Дуже</b>
31. Чи відчували Ви біль у роті?	1	2	3	4
32. Чи відчували Ви біль у щелепі?	1	2	3	4
33. Чи відчували Ви чутливість у роті?	1	2	3	4
34. Чи відчували Ви біль у горлі?	1	2	3	4
35. Чи були у Вас проблеми з ковтанням рідини?	1	2	3	4
36. Чи були у Вас проблеми з ковтанням рідкої їжі?	1	2	3	4
37. Чи були у Вас проблеми з ковтанням твердої їжі?	1	2	3	4
38. Чи вдаювалися Ви, коли ковтали?	1	2	3	4
39. Чи були у Вас проблеми з зубами?	1	2	3	4
40. Чи були у Вас проблеми через втрату деяких зубів?	1	2	3	4
41. Чи було Вам важко широко відкривати рот?	1	2	3	4
42. Чи відчували Ви сухість у роті?	1	2	3	4
43. Чи була у Вас липка слюна?	1	2	3	4
44. Чи були у Вас проблеми з відчуттям запаху?	1	2	3	4
45. Чи були у Вас проблеми з відчуттям смаку?	1	2	3	4
46. Чи було Вам важко кашляти?	1	2	3	4
47. Чи були у Вас проблеми із хрипотою голосу?	1	2	3	4
48. Чи були у Вас проблеми із зовнішнім виглядом?	1	2	3	4
49. Чи почувалися Ви фізично менш привабливим(-ою) через наше захворювання чи лікування?	1	2	3	4

**Протягом минулого тижня:**

	Зовсім ні	Трохи	Значною мірою	Дуже
50. Чи були Ви незадоволені своїм тілом?	1	2	3	4
51. Чи Ви мали проблеми із споживанням їжі?	1	2	3	4
52. Чи Ви мали проблеми із споживанням їжі в колі вашої родини?	1	2	3	4
53. Чи Ви мали проблеми із споживанням їжі з іншими людьми?	1	2	3	4
54. Чи було Вам складно насолоджуватися їжею?	1	2	3	4
55. Чи було Вам складно розмовляти з людьми?	1	2	3	4
56. Чи було Вам складно розмовляти по телефону?	1	2	3	4
57. Чи було Вам складно розмовляти в шумному приміщенні?	1	2	3	4
58. Чи було Вам складно говорити чітко?	1	2	3	4
59. Чи було Вам складно знаходитися в громадських місцях?	1	2	3	4
60. Чи відчували Ви менший інтерес до сексу?	1	2	3	4
61. Чи відчували Ви менше сексуальне задоволення?	1	2	3	4
62. Чи було Вам важко підіймати руку або рухати нею в боки?	1	2	3	4
63. Чи турбував Вас біль в плечі?	1	2	3	4
64. Чи були у Вас набряки на шиї?	1	2	3	4
65. Чи були у Вас проблеми зі шкірою (наприклад, свербіж, сухість)? <sup>1</sup>	1	2	3	4
66. Чи з'являлися на Вашій шкірі висипи?	1	2	3	4
67. Чи змінювався колір Вашої шкіри?	1	2	3	4
68. Чи хвилювалися Ви через те, що Ваша вага занадто мала?	1	2	3	4
69. Чи хвилювалися Ви через результати обстежень?	1	2	3	4
70. Чи хвилювалися Ви за стан свого здоров'я в майбутньому?	1	2	3	4
71. Чи були у Вас проблеми із загоєнням ран?	1	2	3	4
72. Чи відчували Ви поколювання або оніміння в руках або ногах?	1	2	3	4
73. Чи були у Вас проблеми із жуванням?	1	2	3	4