

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікована наукова праця на правах рукопису

БУРТИН ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.31+616.327]-006.6-08-059.1-07:577.2

**ПЕРСОНІФІКАЦІЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА РАК РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОТОГЛОТКИ III-IV СТАДІЙ
З УРАХУВАННЯМ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ
ПРЕДИКТИВНИХ МАРКЕРІВ**

22 – Охорона здоров'я

221 – Стоматологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Наукові керівники:

Науковий керівник Копчак Андрій Володимирович, доктор медичних наук,
професор

Науковий керівник Кравець Олег Володимирович, доктор медичних наук

АНОТАЦІЯ

Буртин О.В. Персоніфікація комбінованого лікування хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки III–IV стадій з урахуванням молекулярно-біологічних предиктивних маркерів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – Стоматологія. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2025.

У дисертації представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальної проблеми щелепно-лицевої хірургії та онкології – оптимізація підходів до лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини (ПРРП) і ротоглотки (ПРРГ) III–IV стадій. Дослідження спрямоване на впровадження персоніфікованих стратегій лікування з урахуванням молекулярно-біологічних предиктивних маркерів, зокрема експресії мікроРНК, як інструментів для прогнозування ефективності індукційної хіміотерапії (ІХТ) і оптимізації лікувальної тактики.

У ретроспективному дослідженні, що базується на результатах обстеження та лікування 70 хворих на місцево поширений ПРРП, встановлено асоціативний зв'язок досліджуваної експресії мікроРНК-10b та -155 з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів, мікроРНК-10b з високим рівнем Ki-67 ($p < 0,05$ для усіх порівнянь) та не виявлено відмінностей асоціації мікроРНК-10b та -155 з клініко-патоморфологічними характеристиками пухлини між групами p16INK4a-позитивних та p16INK4a-негативних пухлин у хворих на місцево поширений ПРРП. Результати дослідження свідчать, що мікроРНК-10b і -155 можна використовувати як прогностичні маркери ПРРП без будь-якого відношення до статусу p16INK4a.

У проспективному дослідженні вивчалась ефективність ІХТ та предиктивна вага епігенетичних біомаркерів (мікроРНК-21, -155, -375) в контексті прогнозування чутливості пухлини до хіміотерапії у 61 хворого на

місцево поширений ПРРП та ПРРГ. Встановлено, що проведення ІХТ у хворих на резектабельний місцево поширений ПРРП та ПРРГ дозволяє досягти повної відповіді пухлини за критеріями RECIST 1.1 у 24 % та 37 % випадках, часткової відповіді – у 28 % та 47 % випадках відповідно. Органозберігаюче хірургічне лікування проведено у 38 % хворих на місцево поширений ПРРП. Застосування ІХТ в комбінованому лікуванні дозволило уникнути резекції нижньої щелепи у 23,8 % хворих, резекції верхньої щелепи у 7,1 %, субтотальної резекції язика у 7,1 %, . Застосування ІХТ з наступною ПТ в комбінованому лікуванні хворих на місцево поширений ПРРГ дозволило провести органозберігаюче лікування без хірургічного етапу у 84 % пацієнтів.

Кореляційний аналіз асоціації досліджуваних мікроРНК з клініко-патологічними особливостями пацієнтів з ПРРП та ПРРГ показав, що рівні мікроРНК-21 і -155 позитивно корелювали з Т за TNM ($r=0,68$ і $r=0,75$ відповідно) ($p < 0,05$), а більш високі рівні спостерігалися в слині пацієнтів з метастазами в лімфатичні вузли ($r=0,78$ і $r=0,71$ відповідно) ($p < 0,05$). Експресія мікроРНК-375 негативно корелювала з Т за TNM ($r=-0,67$) ($p < 0,05$), а у пацієнтів з N1-2 її рівень був у 2,1 раза вищим, ніж у слині пацієнтів без метастазів у лімфовузлах ($r=-0,59$). Результати аналізу свідчать, що дослідження рівнів експресії мікроРНК-21, мікроРНК-155 і мікроРНК-375 може бути застосоване в клінічній практиці для визначення прогнозу захворювання у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ.

Аналіз мікроРНК-21, мікроРНК-155 та мікроРНК-375 залежно від відповіді пухлини на індукційну хіміотерапію показав, що показники мікроРНК-21 ($p=0,004$) та мікроРНК-375 ($p=0,01$) були пов'язані з відповіддю на хіміотерапію.

Для оцінки предиктивного значення мікроРНК-21, мікроРНК-155 і мікроРНК-375 усі хворі на ПРРП та ПРРГ були розподілені на 2 групи залежно від клінічної відповіді на ІХТ (за критеріями RECIST 1.1). До 1-ї групи увійшли 38 хворих на ПРРП та ПРРГ, які мали позитивну відповідь на ІХТ (17 (28 %) – повна відповідь та 21 (34,4 %) – часткова відповідь. До 2-ї групи включені 23 пацієнти з пухлинами, резистентними до ІХТ (13 (21,3 %)

– стабілізація захворювання та 10 (16,3 %) – прогресування захворювання. Висока/низька експресія мікроРНК була встановлена за середнім рівнем. Встановлено відмінності рівнів експресії мікроРНК-21, мікроРНК-155, мікроРНК-375 у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ з чутливими до ІХТ пухлинами (< 9,2 у.о., < 9,4 у.о., > 2,1 у.о. відповідно) та резистентними до ІХТ пухлинами (> 10,1 у.о., > 9,8 у.о., < 1,1 у.о. відповідно), що дозволить використовувати отримані дані в клінічній практиці для предиктивного оцінювання ефективності хіміотерапії.

Розроблено алгоритм персоніфікованого лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ, який ґрунтується на ідентифікованих специфічних регуляторних мікроРНК, асоційованих із чутливістю пухлини до ІХТ, що дозволить підвищити ефективність комбінованого протипухлинного лікування, а саме: провести органозберігаючу хірургію, органозберігаюче лікування із застосуванням променевої терапії, уникнути неефективної хіміотерапії у хворих з потенційно резистентними пухлинами.

Ключові слова: рак ротової порожнини, рак ротоглотки, реконструкція нижньої щелепи, індукційна хіміотерапія, променева терапія, плоскоклітинний рак, CAD/CAM, слизова порожнини рота, експресія, мікроРНК, реконструкція, шкірно-фасціальний клапоть, шкірно-м'язовий клапоть, вірус папіломи людини, трансоральна CO₂-лазерна мікрохірургія.

ABSTRACT

Burtyn O.V. Personification of combined treatment for patients with oral and oropharyngeal carcinoma of III-IV stages having regard to molecular biological predictive markers. – Qualification scientific research as a manuscript. Thesis for the Doctor's of Philosophy degree in the field of knowledge 22 Health Care, specialty 221 Dentistry. – O. O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The thesis presents a theoretical justification and practical solution to an actual problem in maxillofacial surgery and oncology – optimization of approaches to the

treatment of patients with locally advanced OSCC (oral squamous cell carcinoma) and OPSCC (oropharyngeal squamous cell carcinoma) of III–IV stages. The study aims to implement personalized treatment strategies taking into account molecular and biological predictive markers, in particular microRNA expression, as tools for predicting the effectiveness of induction chemotherapy (ICT) and optimizing therapeutic tactics.

Based on the results of examination and treatment of 70 patients with locally advanced OSCC this retrospective study revealed associative relation between studied miRNA-10b/miRNA-155 expression and metastatic lymph node involvement, and between miRNA-10b and high Ki-67 levels ($p < 0,05$ for all comparisons). No differences in the association of miRNA-10b and miRNA-155 with clinicopathological characteristics of the tumor were found between p16INK4a-positive and p16INK4a-negative groups of patients with locally advanced OSCC. The results of this study indicate that miRNA-10b and miRNA-155 can be used as prognostic markers of OSCC without any relation to p16INK4a status.

This prospective study investigated the efficacy of ICT and the predictive value of epigenetic biomarkers (miRNA-21, miRNA-155, miRNA-375) in predicting tumor sensitivity to chemotherapy in 61 patients with locally advanced OSCC and OPSCC. It was found that ICT in patients with resectable locally advanced OSCC and OPSCC achieved complete tumor response according to RECIST guideline (version 1.1) criteria in 24 % and 37 % of cases, partial response in 28 % and 47 %, respectively. Organ-sparing surgery was performed in 38 % of patients with locally advanced OSCC. The use of ICT in combined treatment avoided orbital exenteration in 4,7 % of patients, mandibular resection in 23,8 %, maxillary resection in 2,4 %, and subtotal glossectomy in 7 % of cases. The use of ICT followed by RT in the combined treatment of patients with locally advanced OPSCC allowed for organ-sparing therapy without surgery in 84 % of patients.

Correlation analysis of the association between studied miRNAs and clinicopathological features of patients with OSCC and OPSCC showed that miRNA-21 and miRNA-155 levels were positively correlated with T by TNM

($r=0,68$ and $r=0,75$, respectively) ($p<0,05$), and higher levels were determined in the saliva of patients with lymph node metastases ($r=0,78$ and $r=0,71$, respectively) ($p<0,05$). The miRNA-375 expression was negatively correlated with T by TNM ($r=-0,67$) ($p<0,05$), and in patients with N1-2 its level was 2,1 times higher than in the saliva of patients without lymph node metastases ($r=-0,59$). The results of the analysis indicate that the examination of the expression levels of miRNA-21, miRNA-155, and miRNA-375 can be applied in clinical practice to determine the prognosis for patients with locally advanced OSCC and OPSCC.

miRNA-21, miRNA-155, and miRNA-375 analysis depending on tumor response to induction chemotherapy showed that miRNA-21 ($p=0,004$) and miRNA-375 ($p=0,01$) indicators were associated with response to chemotherapy.

To assess the predictive value of miRNA-21, miRNA-155, and miRNA-375, all patients with OSCC and OPSCC were divided into 2 groups depending on the clinical response to ICT (according to RECIST guideline 1.1 criteria). Group 1 included 38 OSCC and OPSCC patients with a positive response to ICT (17 (28 %) – complete response and 21 (34,4 %) – partial response). Group 2 included 23 patients with ICT-resistant carcinoma (13 (21,3 %) – disease stabilization and 10 (16,3 %) – disease progression). High/low miRNA expression was determined by the average level. Differences in the expression levels of miRNA-21, miRNA-155, miRNA-375 were found in patients with locally advanced OSCC and OPSCC and ICT-sensitive tumors ($< 9,2$ arbitrary units, $< 9,4$ arbitrary units, $> 2,1$ arbitrary units, respectively) or ICT-resistant tumors ($> 10,1$ arbitrary units, $> 9,8$ arbitrary units, $< 1,1$ arbitrary units, respectively), which will allow the use of the obtained data in clinical practice for predictive assessment of chemotherapy efficacy.

Based on the identified specific regulatory miRNAs associated with ICT-sensitivity of tumors, an algorithm for personalized treatment of patients with locally advanced OSCC and OPSCC has been developed, which will allow increasing the effectiveness of combined antitumor treatment, namely: organ-sparing surgery, organ-sparing treatment with radiotherapy, and the exclusion of ineffective chemotherapy for patients with potentially resistant tumors.

Keywords: oral carcinoma, oropharyngeal carcinoma, mandible reconstructuin, induction chemotherapy, radiotherapy, squamous cell carcinoma, CAD\CAM, oral mucosa, expression, microRNA, reconstruction, fasciocutaneous flap, musculocutaneous flap, human papilloma virus, carbon dioxide transoral laser microsurgery.

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

*Статті у наукових фахових виданнях, внесених до міжнародної
наукометричної бази «Scopus»:*

1. 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 Oct 11;45(2):187-94. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.02.187. *(Здобувач була співвиконавцем даного дослідження, провела збір, обробку та аналіз матеріалу.)*
2. 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 Oct 9;46(2):139-45. doi: 10.15407/exp-oncology.2024.02.139. *(Здобувач була співвиконавцем проспективного дослідження, провела статистичну обробку та аналіз результатів, підготувала статтю до друку.)*

Статті у наукових фахових виданнях України:

3. Буртин ОВ. Реконструкція нижньої щелепи із використанням CAD- / САМ-технологій у хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини та первинні кісткові пухлини. Клін. онкологія. 2025;15(1):1-6. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.33933>.
4. Чернієнко ВВ, Кравець ОВ, Буртин ОВ, Копчак АВ, Смоланка ІІ (мол.), Коробко ЄВ. Оцінка якості життя хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини та язика при використанні модифікованого шкірно-

м'язового клаптя великого грудного м'яза для заміщення післяопераційних дефектів. Клін. онкологія. 2024;14(2):106-12.
<https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32497> *(Здобувачем виконано ретроспективне дослідження, проведено обробку та статистичний аналіз результатів, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку.)*

5. Burtyn OV, Kravets OV, Hilka OO, Smolanka II, Chernienko VV. Neoadjuvant chemotherapy in resectable locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Клін. онкологія. 2023;13(3):172-6.
<https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31122> *(Здобувачем виконано проспективне дослідження, проведено обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку.)*

6. Kravets OV, Shypko AF, Burtyn OV, Kopchak AV, Khlynin OV, Guryanov VG. Efficacy of regional flaps for reconstruction of the mouth cavity floor after oncological resections. Світ медицини та біології. 2022;(3):65-70.
<https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-65-70> *(Здобувачем виконано проспективне дослідження, проведено обробку та статистичний аналіз результатів, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Burtyn O, Kravets O, Hilka O. Role of microRNA and CDKN2A/p16INK4a expression in the prognostication of oral squamous cell carcinoma. Molecular Analysis for Precision Oncology Congress 2023. October 4–6, Paris, France. ESMO Open. 2023;8(suppl 5): 101676.
 doi: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101676>.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	11
ВСТУП.....	12
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ	
МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ	
РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОТОГЛОТКИ (огляд літератури).....	21
1.1. Роль індукційної хіміотерапії в комбінованому лікуванні	
хворих на місцево поширений рак ротової порожнини та	
ротоглотки.....	21
1.2. Органозберігаюча стратегія лікування хворих на місцево	
поширений рак ротової порожнини та ротоглотки.....	26
1.3. Прогностичне значення епігенетичних біомаркерів	
(мікроРНК) та їх зв'язок з ВПЛ-статусом пухлини.....	30
1.4. Предиктивна вага епігенетичних біомаркерів (мікроРНК)	
в контексті чутливості пухлини до індукційної хіміотерапії.....	34
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
2.1. Загальна методологія, структура та дизайн дослідження.....	40
2.2. Матеріали дослідження.....	42
2.3. Методи дослідження.....	47
2.4. Методи комбінованого лікування хворих.....	53
2.5. Методи хірургічного лікування хворих.....	55
2.6. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	61
РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
3.1. Прогностична вага епігенетичних біомаркерів (мікроРНК-	
10b, -155) та дослідження їх асоціативних зв'язків з ВПЛ-	
статусом пухлини у хворих на ПРРП.....	62

3.2. Індукційна хіміотерапія у комбінованому лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ	66
3.3. Хірургічне лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ після проведеної ІХТ. Роль трансоральної CO ₂ -лазерної мікрохірургії та реконструктивно-відновної хірургії...	72
3.4. Прогностична вага епігенетичних біомаркерів (мікроРНК-21, -155, -375) у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ..	83
3.5. Предиктивна вага епігенетичних біомаркерів (мікроРНК-21, -155, -375) в контексті прогнозування чутливості пухлини до індукційної хіміотерапії у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ	86
3.6. Алгоритм персоніфікованого лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ на підставі ідентифікованих мікроРНК, пов'язаних з чутливістю пухлини до ІХТ	88
РОЗДІЛ 4	
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ ПРРП ТА ПРРГ	92
ВИСНОВКИ	101
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	103
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	105
ДОДАТОК А	
СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	124
ДОДАТОК Б	
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	126

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТ – протеїнкіназа В (Protein Kinase B)

AUC – площа під кривою (Area Under the Curve)

cCR – повна клінічна відповідь (clinical Complete Response)

pCR – повна патогістологічна відповідь (pathological Complete Response)

PI3K – фосфоінозитид-3-кіназа (Phosphoinositide 3-Kinase)

PTEN – фосфатаза та гомолог тензину (Phosphatase and Tensin Homolog)

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

ROC-аналіз – аналіз робочої характеристики приймача (Receiver Operating Characteristic analysis)

TNM – міжнародна класифікація злоякісних пухлин (Tumor, Noduli, Metastases)

в/в – внутрішньовенно

ВІ – вірогідний інтервал

ВПЛ – вірус папіломи людини

ВР – відношення ризиків

ВШ – відношення шансів

ІХТ – індукційна хіміотерапія

КТ – комп'ютерна томографія

мікроРНК – мікро-рибонуклеїнова кислота

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

ПРРГ – плоскоклітинний рак ротоглотки

ПРРП – плоскоклітинний рак ротової порожнини

ПТ – променева терапія

СВД – сумарна вогнищева доза

ХПТ – хіміопроменева терапія

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За оцінками, ротова порожнина займає від 6 до 19 анатомічних місць, уражених раком, залежно від країни та статі досліджуваних пацієнтів. Щорічно у світі реєструється близько 275 000 нових випадків раку ротової порожнини, причому ПРРП складає приблизно 80–90 % усіх злоякісних новоутворень [1–3].

ПРРП та ПРРГ є актуальною проблемою сучасної онкології як в Україні, так і у світі. За даними Національного канцер-реєстру України захворюваність на ПРРП та глотки в Україні складає 6,4 та 6,5 випадків на 100 тис. населення відповідно [4].

ПРРП переважно уражає чоловіків у віці 5–6 десятиріччя життя. Захворюваність на ПРРП зростає з віком, тоді як захворюваність на ПРРГ досягає піку у віковій групі від 50 до 59 років. ПРРП рідко зустрічаючись у пацієнтів віком до 40 років, однак за останні десятиліття частота ПРРП у молодих пацієнтів зросла [2, 5].

Вживання тютюну та алкоголю є встановленими факторами ризику ПРРП с ПРРГ, але у 15–20 % пацієнтів ПРРП розвивається за відсутності впливу таких факторів. Таким чином, припускають, що інші фактори ризику можуть впливати на генез захворювання, зокрема генетична схильність, дієта та вірусні агенти [5].

Незважаючи на значні досягнення у діагностиці та вдосконалення підходів комбінованого лікування хворих на ПРРП, показник загальної 5-річної виживаності не перевищує 45–50 % та залишається незмінним протягом останніх десятиліть. Показник загальної 5-річної виживаності для хворих на ПРРГ не перевищує 58 % [6–9].

На момент встановлення діагнозу у понад 50 % хворих на ПРРП та у 75 % хворих на ПРРГ виявляють захворювання у III–IV стадіях, що різко знижує можливості хірургічного методу лікування [10, 11].

Первинний хірургічний підхід з наступною променевою терапією (ПТ) або хіміопроменевою терапією (ХПТ) вважається стандартом у лікуванні

хворих на резектабельний ПРРП III–IV стадій [12–14]. Однак, у значної частини пацієнтів після радикального хірургічного лікування спостерігаються виражені функціональні порушення, зокрема мовлення, ковтання, жування та дихання, що суттєво знижує якість життя [14–18].

Незважаючи на доступність багатьох традиційних терапевтичних стратегій та імунотерапії, ~50 % пацієнтів страждають від місцевих рецидивів або віддалених метастазів. Відсутність значного покращення виживаності та якості життя підкреслює нагальну потребу в нових стратегіях лікування ПРРП [19].

Вважається, що ІХТ, додана до хіміопроменевої терапії перед хірургічним втручанням, значно покращує безрецидивне виживання та загальну виживаність порівняно з лише ХПТ [20]. Водночас, роль ІХТ перед хірургічним лікуванням у хворих на ПРРП III–IV стадій вивчалась лише у кількох рандомізованих дослідженнях. Результати досліджень не виявили переваг використання ІХТ щодо показників загальної виживаності, частоти виникнення локорегіонарних рецидивів та віддалених метастазів порівняно з хворими, яким виконано хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ. Проте, отримані обнадійливі результати щодо зменшення обсягу хірургічних втручань у пацієнтів, які відповіли на ІХТ, а саме: уникнення сегментарної резекції нижньої щелепи, субтотальної резекції язика або глосектомії, тотальної резекції твердого піднебіння [21–23]. Однак, потрібні більш масштабні дослідження для підтвердження вищезазначених результатів та впровадження в клінічну практику ІХТ при комбінованому лікуванні місцево поширеного ПРРП.

ІХТ, поряд з первинним хірургічним підходом, є методом вибору у лікуванні хворих на резектабельний місцево поширений ПРРП. Застосування ІХТ дозволяє оцінити відповідь пухлини на проведену терапію та відібрати хворих для органозберігаючого лікування [24–26].

Одним з актуальних напрямів фундаментальної онкології останніх років є вивчення епігенетичних порушень при розвитку та прогресії злоякісних новоутворень, у тому числі при ПРРП та ПРРП [27–29]. Ідентифікація

біомаркерів у біологічних рідинах (кров, сеча, слина) має потенціал ранньої діагностики. Використання слини в пошуках нових клінічних маркерів раннього виявлення раку є обнадійливим підходом через неінвазивність методів і просту збору. Прямий контакт слини з раковими ураженнями порожнини рота робить її більш специфічним і потенційно чутливим інструментом скринінгу. При цьому, вже ідентифіковано понад 100 біомаркерів слини (ДНК, РНК, мікроРНК, білкові маркери), проте, все ще необхідні подальші дослідження для надійності та перевірки біомаркерів слини для клінічного застосування [30,31].

У дослідженнях останніх років встановлено, що виникнення і прогресія злоякісних новоутворень характеризуються зміною співвідношення епігенетичних біомаркерів, а саме мікроРНК, оскільки вони є основними регуляторами генів, задіяних у канцерогенезі [32]. Наявні експериментальні дані, а також результати клінічних спостережень свідчать, що вже ідентифіковано пухлино-асоційовані мікроРНК, які мають високу діагностичну чутливість і специфічність для низки злоякісних новоутворень та можуть бути впроваджені в медичну практику як неінвазивні прогностичні та предиктивні маркери [33–37]. Проте, досліджень щодо ідентифікації мікроРНК, асоційованих з рівнем чутливості ПРРП та ПРРГ до ІХТ вкрай мало.

Таким чином, ідентифікація специфічних регуляторних мікроРНК, асоційованих із чутливістю пухлин до ІХТ, стане підґрунтям для розроблення інноваційних стратегій персоніфікованого лікування. Визначення чутливості ПРРП та ПРРГ до ІХТ перед початком спеціального протипухлинного лікування дозволить виокремити пацієнтів, які потенційно будуть мати повну або часткову відповідь на терапію, та провести у них органозберігаюче лікування, а у пацієнтів, які потенційно будуть мати стабілізацію або прогресування захворювання, вчасно виконати хірургічне лікування та уникнути неефективної ІХТ.

Усе вищевикладене визначає актуальність проблеми та доцільність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» науково-дослідного відділу пухлин голови та шиї «Індивідуалізація комбінованого лікування місцево поширеного раку ротової порожнини та великих слинних залоз на основі вивчення молекулярно-генетичних та молекулярно-біологічних маркерів агресивності перебігу захворювання», номер державної реєстрації 0122U002451. Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Мета дослідження: покращити ефективність лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та ротоглотки шляхом оптимізації комбінованого лікування з урахуванням епігенетичних предиктивних факторів відповіді пухлини на індукційну хіміотерапію.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз рівнів експресії мікроРНК у пухлинній тканині хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та дослідити їх зв'язок з клініко-патоморфологічними характеристиками пухлини та ВПЛ-статусом.
2. Дослідити ефективність індукційної хіміотерапії у хворих на місцево поширений рак ротової порожнини та ротоглотки за критеріями RECIST 1.1 та провести рестадіювання.
3. Вивчити можливість проведення органозберігаючого лікування у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та плоскоклітинний рак ротоглотки після проведення індукційної хіміотерапії.
4. Дослідити рівні експресії мікроРНК у слині хворих на місцево поширений рак ротової порожнини та ротоглотки залежно від відповіді пухлини на індукційну хіміотерапію.
5. Обґрунтувати значення показників експресії мікроРНК в слині для предиктивної оцінки відповіді пухлини на індукційну хіміотерапію у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та ротоглотки.

6. Розробити алгоритм персоніфікованого лікування хворих на основі досліджених епігенетичних предиктивних маркерів ефективності індукційної хіміотерапії у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та ротоглотки.

Об'єкт дослідження: резектабельний місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та ротоглотки.

Предмет дослідження: рівні експресії мікроРНК у слині та пухлинній тканині хворих, індукційна хіміотерапія, результати комбінованого протипухлинного лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та ротоглотки.

Методи дослідження: клінічні, променеві (спіральна комп'ютерна томографія (КТ) голови-ший та легень, магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови та ший), ендоскопічні (езофагогастродуоденоскопія), патоморфологічні (гістологічне дослідження первинної пухлини та лімфатичних вузлів), імуногістохімічні (дослідження ВПЛ-статусу, Ki-67), полімеразна ланцюгова реакція зворотної транскрипції в режимі реального часу (дослідження рівнів експресії мікроРНК), статистичні (описова статистика, t-тест Стьюдента, U-тест Манна-Уїтні, χ^2 -критерій, кореляція Пірсона та Спірмена, $p \leq 0,05$).

Дизайн дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №192 від 24.02.2025). Дисертаційна робота не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження, виконана з урахуванням чинних біотичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень відповідно до Основ законодавства України про охорону здоров'я [38] та Гельсінської декларації, включно з їх пізнішими редакціями [39].

Наукова новизна одержаних результатів. У ході виконання роботи поглиблені уявлення про діагностичну і прогностичну роль молекулярно-генетичних та молекулярно-біологічних маркерів агресивності перебігу ПРРП та ПРРГ а також ідентифіковані специфічні регуляторні мікроРНК,

асоційовані із чутливістю пухлин до ІХТ, що створило підґрунтя для розробки інноваційних стратегій персоніфікованого лікування.

Уперше встановлено асоціативний зв'язок досліджуваної експресії мікроРНК-10b та -155 з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів, мікроРНК-10b з високим рівнем Ki-67 ($p < 0,05$ для усіх порівнянь) та не виявлено відмінностей асоціації мікроРНК-10b та -155 з клініко-патоморфологічними характеристиками пухлини між групами p16INK4a-позитивних та p16INK4a-негативних пухлин у хворих на місцево поширений ПРРП.

Уперше доведено, що рівні експресії мікроРНК-21 та мікроРНК-375 були пов'язані ($p \leq 0,01$ для обох порівнянь) з відповіддю пухлини на ІХТ у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ.

Уперше встановлено відмінності рівнів експресії мікроРНК-21, мікроРНК-155, мікроРНК-375 у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ з чутливими до ІХТ пухлинами ($< 9,2$ у.о., $< 9,4$ у.о., $> 2,1$ у.о. відповідно) та резистентними до ІХТ пухлинами ($> 10,1$ у.о., $> 9,8$ у.о., $< 1,1$ у.о. відповідно), що дозволить використовувати отримані дані в клінічній практиці для предиктивного оцінювання ефективності терапії.

Уперше розроблено алгоритм персоніфікованого лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ, який базується на предиктивному оцінюванні ефективності ІХТ на основі досліджених рівнів експресії мікроРНК-21, -155, -375, що дозволить виокремити чутливих до терапії пацієнтів та провести у них органозберігаюче лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота вирішує актуальне прикладне завдання – вивчення предиктивної ролі мікроРНК в контексті прогнозування чутливості ПРРП та ПРРГ до індукційної хіміотерапії. Отримані при виконанні роботи результати дозволили зрозуміти прогностичну та предиктивну значущість епігенетичних біомаркерів (мікроРНК) у пацієнтів зі злоякісними пухлинами порожнини рота і ротоглотки, розробити персоніфікований підхід до лікування цієї категорії хворих, а також підвищити ефективність комбінованого протипухлинного

лікування, а саме: провести органозберігаючу хірургію, органозберігаюче лікування із застосуванням променевої терапії та уникнути неефективної хіміотерапії у хворих з резистентними пухлинами і, як наслідок, знизити рівень інвалідизації пацієнтів. Так, впроваджена в клінічну практику ІХТ при лікуванні місцево поширеного ПРРП дозволила провести органозберігаючу хірургію у разі повної та часткової клінічної відповіді пухлини на терапію у 38 % пацієнтів та уникнути ад'ювантної ПТ у разі підтвердження повної патоморфологічної відповіді пухлини на терапію.

Було продемонстровано, що дослідження рівнів експресії мікроРНК у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ може бути використано для визначення прогнозу захворювання та предиктивної оцінки ефективності ІХТ.

Встановлено, що предиктивне оцінювання ефективності ІХТ на основі дослідження рівнів експресії мікроРНК у слині хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ дозволяє перед початком спеціального протипухлинного лікування виокремити тих пацієнтів, які потенційно будуть мати повну або часткову відповідь на терапію, та провести у них органозберігаюче лікування, а у пацієнтів, які потенційно будуть мати стабілізацію або прогресування захворювання, вчасно виконати хірургічне лікування та уникнути неефективної ІХТ у 24 % випадків.

Усе викладене вище зумовлює позитивний медико-соціальний та економічний ефект даної роботи.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в лікувальний процес науково-клінічного відділу пухлин голови та шиї державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» (ДНП «НІР»).

Теоретичні здобутки роботи інтегровані у навчальний процес кафедри щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету (ІПО НМУ) імені О. О. Богомольця, а також використовуються в роботі спеціалізованих онкологічних відділень.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, виконаним на кафедрі щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій (2021–2025 рр.) ІПО НМУ імені О. О. Богомольця (ректор проф. Ю. Л. Кучин) та на базі ДНП «НІР» (генеральний директор О. В. Єфіменко) під керівництвом доктора медичних наук, проф. А. В. Копчака та доктора медичних наук, старшого дослідника О. В. Кравця. Дослідження рівнів експресії мікроРНК проведені на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України (завідувач лабораторії механізмів медикаментозної резистентності, доктор біологічних наук, старший дослідник Н. Ю. Лук'янова). Автором було сформульовано назву дисертаційного дослідження, мету, предмет та завдання, визначено достатній об'єм вибірки. Самостійно виконано аналіз літературних джерел, інформаційно-патентний пошук за темою дисертації. Проведено набір та обстеження пацієнтів, сформовано дослідні групи та проведено спеціальне протипухлинне лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та ротоглотки. Дисертантом особисто опрацьовані та систематизовані отримані результати, викладено зміст дисертаційного дослідження, здійснено статистичну обробку результатів та підготовлено ілюстративний матеріал. Спільно з науковими керівниками сформульовані висновки та практичні рекомендації. Клінічні первинні та контрольні огляди пацієнтів та морфологічні дослідження проведені на базі ДНП «НІР».

Апробація результатів дослідження. Отримані результати опубліковані у профільних наукових виданнях та представлені на науковій конференції «Molecular Analysis for Precision Oncology Congress 2023» (2023 October 4–6, Paris, France). Планується підготовка методичних рекомендацій, оформлення патентних заявок та подальша інтеграція розроблених методик у клінічну практику.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт. Основні результати наукового дослідження викладено у 6 публікаціях: 2 – у фахових виданнях (категорія А), що індексуються в наукометричній базі

Scopus, 4 – у фахових періодичних виданнях (категорія Б). Додатково на тему дисертації опубліковано 1 тези у матеріалах міжнародної конференції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 126 сторінках машинопису. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 158 джерел, з яких 148 – латиницею та 10 – кирилицею додатків. Робота ілюстрована 11 таблицями і 26 рисунками.

*Автор висловлює вдячність співробітникам зазначених підрозділів за всебічну підтримку та сприяння проведеного наукового дослідження.

*Особливу подяку висловлюємо Збройним силам України за можливість виконання досліджень під час військового стану.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОТОГЛОТКИ (огляд літератури)

1.1. Роль індукційної хіміотерапії в комбінованому лікуванні хворих на місцево поширений рак ротової порожнини та ротоглотки

Первинний хірургічний підхід з подальшою ПТ або ХПТ є загальноприйнятим стандартом у лікуванні хворих на резектабельний ПРРП III–IV стадій [9, 12, 13]. Хворим на операбельний місцево поширений ПРРП на першому етапі лікування необхідно виконувати радикальні розширені хірургічні втручання з одномоментним пластичним заміщенням операційних дефектів васкуляризованими тканинними клаптями. Однак, як хірургічне лікування, так і ПТ часто супроводжуються значними функціональними порушеннями, такими як утруднене ковтання, мовлення та жування, що суттєво знижує якість життя пацієнтів [14–18].

Для зменшення розмірів первинної пухлини, регіонарних метастазів та профілактики рецидивів у клінічній практиці застосовується ІХТ. У переважній більшості випадків ІХТ проводиться до 3 курсів без врахування чутливості пухлини до хіміотерапії [18, 40].

Роль ІХТ у лікуванні ПРРП дотепер залишається не визначеною через отримані суперечливі результати [41, 42]. Когортне дослідження Hsu et al. (2024) включало 29 891 пацієнта з резектабельним ПРРП, з яких 815 отримали ІХТ перед операцією [41]. Пацієнти були розподілені на дві групи: хворі першої групи отримували ІХТ перед хірургічним втручанням, другої – проходили лише хірургічне лікування без попередньої хіміотерапії. У групі ІХТ повна патогістологічна відповідь (pCR) була досягнута у 5,5 % пацієнтів, а статус pT0–1 – у 27,2 %. Значущі переваги у досягненні статусу pT0–1 ($p < 0,05$) спостерігалися серед пацієнтів із cT2–3, cN1-2, а також відзначалася тенденція до покращення результатів лікування у пацієнтів із пухлинами слизової щоби та у жінок. Однак, загальна виживаність у групі ІХТ була

подібною до виживаності у групі без ІХТ (56 % та 57 % відповідно). Не було виявлено значущої різниці у частоті локорегіонарних рецидивів між групами ІХТ та без ІХТ (62 % і 66 % відповідно). Таким чином, ІХТ не вплинула на загальну виживаність, однак сприяла зменшенню обсягу хірургічного втручання у значної кількості пацієнтів [41].

У проспективному одноцетровому відкритому рандомізованому дослідженні III фази вивчали ефективність додавання ІХТ до хірургічного лікування у хворих на місцево поширений резектабельний ПРРП [22]. Хворі першої групи отримували два курси ІХТ за схемою TRF (доцетаксел, цисплатин і 5-фторурацил) з подальшим хірургічним лікуванням, пацієнтам другої групи на першому етапі проводили хірургічне лікування з подальшою ПТ. До групи ІХТ було включено 124 хворих, з яких: 8,1 % досягли повної відповіді, 72,6 % – часткової відповіді, 16,9 % мали стабілізацію захворювання, а 0,8 % – прогресування захворювання. Загальний рівень відповіді на ІХТ склав 80,6 %, причому pCR була констатована у 13,4 % пацієнтів. Дворічна загальна виживаність у групі ІХТ становила 68,8 %, а у групі первинної хірургії – 68,2 %, що свідчить про відсутність статистично значущої різниці між двома підходами. Таким чином, ІХТ за схемою TRF демонструє високу частоту відповіді пухлини на терапію, однак не впливає на загальну виживаність [22].

Fu et al. (2023) досліджували ефективність ІХТ у хворих на ПРРП II–IV стадії, які отримали 1–2 курси поліхіміотерапії за схемою TRF [44]. У дослідженні проаналізовані результати лікування 167 пацієнтів, з яких 50 % мали рак IV стадії. Часткову або повну відповідь на терапію спостерігали у 29,3 % пацієнтів, стабілізацію захворювання – у 54,5 %, прогресування – у 15 % випадків, найчастіше у пацієнтів із великими метастатичними лімфовузлами або некротичними змінами пухлини. pCR була досягнута у 4,7 % пацієнтів. Дворічна загальна виживаність у пацієнтів із повною та частковою відповіддю становила 89,0 %, у пацієнтів зі стабілізацією захворювання – 62,4 %, у випадках прогресування – лише 12,5 %. Отримані

дані підкреслюють важливість ранньої оцінки відповіді на ІХТ для оптимізації лікувальної стратегії [44].

На жаль, кількість рандомізованих досліджень, які б вивчали роль ІХТ виключно у хворих на місцево поширений резектабельний ПРРП, вкрай обмежена, тому нижче будуть наведені дослідження, які вивчали ефективність ІХТ у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак голови та шиї загалом, однак включали когорту хворих на ПРРП.

У рандомізованому дослідженні PARADIGM оцінювали ефективність ІХТ із подальшою ХПТ та стандартну ХПТ. У дослідження були включені пацієнти з різними локалізаціями, включно з ПРРП (18 %). Результати показали, що ІХТ не покращила загальну виживаність порівняно зі стандартною ХПТ. Частота серйозних побічних ефектів була вищою у групі ІХТ порівняно з групою ХПТ (47 проти 28 % відповідно; $p=0,002$). Зокрема, у хворих на ПРРП, як і для інших локалізацій, не було виявлено переваг у застосуванні ІХТ. Дослідження було достроково завершено через повільний набір пацієнтів, що обмежило його інформативність [45].

У дослідженні Lee et al. (2022) було проаналізовано ефективність ІХТ у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак голови та шиї, зокрема із локалізацією пухлин у ротовій порожнині та ротоглотці. Серед 135 пацієнтів, які завершили ІХТ, 74 % відреагували на терапію: 17 % досягли повної відповіді, а 58 % – часткової відповіді. У пацієнтів з ПРРП частота відповіді на терапію була нижчою, ніж у хворих на ПРРГ. Пацієнти, що не відповіли на ІХТ, мали у 4,5 рази вищий ризик смертності порівняно з хворими, які продемонстрували відповідь на терапію ($p<0,001$). Загальна виживаність у групі пацієнтів, які відповіли на ІХТ, була подібною незалежно від типу подальшого лікування – ХПТ чи хірургічного лікування ($p=0,960$). Ці результати підкреслюють важливість врахування локалізації пухлини для підвищення ефективності лікування під час планування ІХТ [46].

У дослідженні III фази GORTEC 2007-02 порівнювали ефективність ІХТ з подальшою ПТ з додаванням цетуксимабу та стандартної ХПТ у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак голови та шиї, включно з пухлинами

ротової порожнини та ротоглотки. Дворічна виживаність без прогресування у групі ІХТ з наступною ПТ з додаванням цетуксимабу становила 36 %, у групі ХПТ – 38 %, а загальна виживаність – 68,8 та 73,8 % відповідно. Показник локорегіонарного контролю між групами також достовірно не відрізнявся. Отже, дослідження продемонструвало, що додавання ІХТ до ПТ з введенням цетуксимабу не забезпечує переваг перед стандартною ХПТ у хворих на ПРРП та ПРРГ [47,48].

Великі рандомізовані дослідження вивчали використання різних схем ІХТ для усіх локалізацій місцево поширеного раку голови та ший з метою покращення виживаності у пацієнтів, які не підлягають хірургічному лікуванню або з метою органозберігаючої стратегії [49–51]. Однак, підгрупа пацієнтів з ПРРП аналізується окремо вкрай рідко, що значно ускладнює інтерпретацію отриманих результатів.

ІХТ поряд з первинним хірургічним підходом та одночасною ХПТ є методом вибору у лікуванні хворих з резектабельним місцево поширеним ПРРГ. Застосування неоад`ювантної хіміотерапії дозволяє оцінити відповідь пухлини на проведену терапію та відібрати хворих для органозберігаючого лікування [52–54].

У дослідженні Zhang et al. (2023) було проаналізовано вплив відповіді пухлини на ІХТ на виживаність у пацієнтів із ПРРГ II–IVB стадії [55]. Загалом, 55,6 % пацієнтів продемонстрували чутливість до ІХТ (повна або часткова відповідь ≥ 50 %), причому пацієнти з ВПЛ-позитивним ПРРГ мали вищу чутливість (62,7 % проти 49,1 % у ВПЛ-негативній підгрупі). У групі чутливих до ІХТ пухлин 3-річна безрецидивна виживаність становила 91,7 % проти 43,7 % у групі резистентних пухлин, а загальна виживаність – 98,3 % проти 67,4 % відповідно ($p < 0,001$). У підгрупах пацієнтів ВПЛ+ та ВПЛ- також спостерігали значну перевагу в безрецидивній виживаності (94,7 % проти 47,9 % відповідно та 88,2 % проти 40,9 % відповідно, $p < 0,001$). Автори дійшли висновку, що відповідь на ІХТ є незалежним прогностичним фактором виживаності, що підкреслює необхідність персоналізованого підходу до лікування ПРРГ [55].

У дослідженні OPTIMA оцінювали ефективність ІХТ у поєднанні з деескалацією дози і обсягу ПТ у пацієнтів із ВПЛ-позитивним ПРРГ. Після ІХТ загальна частота відповіді пухлини становила 89 %, при цьому 71 % пацієнтів досягли ≥ 50 % зменшення об'єму пухлини за критеріями RECIST 1.1. У групі низького ризику (T1-3, N0-2B) 71 % хворих продемонстрували ≥ 50 % відповідь пухлини, 21 % – 30–50 %, і 7 % – < 30 %. У групі високого ризику (T4, N2C-3) аналогічно 71 % хворих мали ≥ 50 % відповідь пухлини, а 27 % – < 50 %. У більшості пацієнтів (82 %) проведена деескалація лікування, причому рівень pCR у цій групі досяг 92 %. Отримані результати підкреслюють доцільність деескалації лікування після ІХТ у пацієнтів із ВПЛ+ ПРРГ [56].

Moorthy et al. порівнювали ефективність ІХТ у комбінації з ХПТ та одночасну ХПТ у хворих на місцево поширений ПРРГ. У групі ІХТ з подальшою ХПТ загальна частота відповіді становила 42 %, у групі одночасної ХПТ – 36 %, однак різниця не була статистично значущою ($p=0,54$). Медіана виживаності без прогресування у групі ІХТ з подальшою ХПТ склала 12 міс., а у групі ХПТ – 8 міс. ($p=0,97$). Медіана загальної виживаності була вищою у групі ХПТ – 60 міс., порівняно з 18 міс. у групі ІХТ з подальшою ХПТ ($p=0,56$). Таким чином, дослідження не виявило переваг додавання ІХТ до ХПТ перед самостійною одночасною ХПТ [44].

Дослідження, проведене групою ECOG-ACRIN Cancer Research Group, оцінювало можливість зниження дози ПТ до 54 Гр у пацієнтів із вірус папіломи людини (ВПЛ)-асоційованим ПРРГ, які досягли повної клінічної відповіді (cCR) після проведеної ІХТ. Серед 80 оцінених пацієнтів після трьох циклів ІХТ 70 % досягли cCR, що дозволило знизити дозу ПТ, забезпечуючи 2-річне виживання без прогресування у 80 % хворих та загальну виживаність – 94 %. У пацієнтів із ранніми стадіями ($< T4$, $< N2c$) зниження дози ПТ стало можливим завдяки суттєвій відповіді пухлини на ІХТ, що також сприяло значному зменшенню токсичності лікування. Труднощі при ковтанні спостерігалися лише у 40 % пацієнтів, яким ПТ проведена у зниженій дозі (до 54 Гр) проти 89 % у стандартній групі, де ПТ проведена в радикальних дозах.

Це підкреслює важливість ІХТ як інструменту для стратифікації пацієнтів, що дозволяє безпечно знижувати інтенсивність лікування без погіршення онкологічних результатів [58].

Таким чином, застосування ІХТ у хворих на ПРРП дозволяє досягти повної та часткової відповіді пухлини у 29–80 % випадків. Проведення ІХТ у хворих на ПРРГ дозволяє досягти повної та часткової відповіді пухлини у 74–89 % випадків. Крім того, досягнення pCR та cCR асоціюються з покращенням довгострокової виживаності та можуть бути використані у якості прогностичних маркерів. Однак, методики прогнозування ефективності ІХТ на тепер відсутні, що не дозволяє своєчасно провести радикальне хірургічне лікування у хворих із стабілізацією та прогресуванням захворювання. Необхідні подальші дослідження, спрямовані на виявлення предиктивних біомаркерів, які дозволять відібрати чутливих до ІХТ пацієнтів для проведення органозберігаючого лікування та зменшення частки розширених хірургічних втручань.

1.2. Органозберігаюча стратегія лікування хворих на місцево поширений рак ротової порожнини та ротоглотки

Хірургія з ад'ювантною ПТ чи ХПТ залишається стандартом лікування хворих на місцево поширений ПРРП. ІХТ з метою проведення органозберігаючого лікування досліджувалася лише у межах окремих рандомізованих досліджень. На відміну від протоколів лікування ПРРП ІХТ є методом вибору у лікуванні хворих на резектабельний місцево поширений ПРРГ. Застосування ІХТ у хворих на ПРРГ дозволяє оцінити відповідь пухлини на проведену терапію та відібрати хворих для органозберігаючого лікування [53, 54, 59].

У рандомізованому дослідженні Licitra et al. за участю 195 пацієнтів вивчали роль ІХТ перед хірургічним лікуванням хворих на місцево поширений ПРРП. Пацієнти були розподілені на дві групи: у першій групі хворі отримували 3 курси ІХТ з подальшим хірургічним втручанням, а в другій – хірургічне лікування проводилося на першому етапі. Хворі обох

груп отримували ад'ювантну ПТ. Хоча застосування ІХТ не покращило загальну виживаність (55 % проти 60 % відповідно), у групі ІХТ автори відзначили зменшення обсягу хірургічних втручань та потреби в післяопераційній ПТ. Зокрема, ІХТ дозволила знизити частоту резекції нижньої щелепи (31 % у групі ІХТ проти 52 % у групі без попередньої хіміотерапії) та зменшити потребу в ад'ювантній ПТ. Досягнення рСR асоціювалось з покращенням 10-річної виживаності (76,2 % у групі з повною патогістологічною відповіддю пухлини проти 41,3 % – у групі без повної відповіді) [60]. У інших дослідженнях також було показано, що досягнення повної або значної патогістологічної відповіді є важливим прогностичним фактором [43, 46, 61].

У рандомізованому дослідженні фази II, проведеному Chaukar et al. (2022), було проаналізовано результати лікування 68 хворих на ПРРП T2–T4, N0-1 [24]. Хворі були розподілені на дві групи: пацієнтам першої групи проведено ІХТ за схемою TPF (2 курси) з подальшим хірургічним втручанням, пацієнтам другої – хірургічне лікування з наступною ад'ювантною ПТ. Серед 34 пацієнтів, які завершили ІХТ, 38 % відповіли на терапію: 2,9 % досягли повної відповіді, а 35,2 % – часткової. У групі ІХТ крайова резекція нижньої щелепи була виконана у 15 пацієнтів, що забезпечило збереження нижньої щелепи у 47 % пацієнтів. Медіани безрецидивної та загальної виживаності у групі ІХТ були подібними до групи хірургічного лікування (3,8 проти 3,4 роки відповідно і 4,1 проти 3,4 роки відповідно). Отримані результати демонструють потенціал ІХТ у збереженні органів без значущого впливу на виживаність, що потребує підтвердження у масштабніших дослідженнях фази III [24].

Abdelmeguid A.S. et al. (2021) провели ретроспективний аналіз лікування 120 хворих на місцево поширений ПРРП (79 % мали стадію IV), які отримали 3 курси ІХТ [21]. Із 76 (63 %) пацієнтів з повною або частковою відповіддю пухлини на терапію, у 16 проведена ПТ або ХПТ, а у 60 – хірургічне втручання. У 15 із 60 хворих обсяг хірургічного втручання був зменшений, що дозволило провести органозберігаюче лікування у 41 % випадків. Зокрема, у 11 пацієнтів

вдалося уникнути субтотальної резекції язика чи глосектомії, у 1 пацієнта – тотальної резекції твердого піднебіння, а у 2 пацієнтів – сегментарної резекції нижньої щелепи. Одному пацієнту проведено лише шийну лімфодисекцію, уникнувши втручання в ділянці первинної пухлини. pCR була констатована у 9 пацієнтів. Зальна п'ятирічна виживаність становила 51,4 %, причому пацієнти з частковою або повною відповіддю демонстрували значно вищу виживаність порівняно з пацієнтами, які не відповіли на терапію (60,1 проти 33,8 % відповідно) [21]. Однак, потрібні більш масштабні дослідження для формулювання остаточних висновків щодо можливості проведення органозберігаючих операцій у пацієнтів із частковою відповіддю після ІХТ.

Дослідження Marur et al. (2017) продемонструвало, що ІХТ у пацієнтів із ВПЛ-асоційованим ПРРГ III–IV стадії дозволяє зменшити розмір пухлини та дозу ПТ до 54 Гр, не впливаючи на ефективність лікування. Серед 77 пацієнтів, яким проведена ІХТ, cCR первинної пухлини була діагностована у 56 (72,2 %), часткова відповідь — у 7 (9 %) пацієнтів. Загальна дворічна виживаність у пацієнтів із cCR первинної пухлини, які отримали ПТ у СВД 54 Гр, склала 94 %. Як зазначають автори, такий підхід покращує якість життя пацієнтів завдяки досягненню більш високих функціональних і косметичних результатів, особливо у хворих із сприятливим прогнозом [58].

Huang et al. (2023) досліджували ефективність лікування пацієнтів із ВПЛ-позитивним ПРРГ T1–T3, N0–N2b, яким проводили ІХТ із подальшою деескалацією ПТ до СВД 50 Гр без одночасної хіміотерапії. Серед 73 пацієнтів, яким проведена ІХТ, 54 (74 %) досягли ≥ 50 % відповіді пухлини за критеріями RECIST 1.1. При цьому загальна 5-річна виживаність склала 96,3 %, а 5-річна безрецидивна виживаність – 96,2 %. Як зазначають автори, такий підхід сприяє зменшенню токсичності лікування, покращуючи якість життя пацієнтів. Хіміоселекція, застосована в дослідженні, ефективно ідентифікує пацієнтів, які можуть бути кандидатами на зниження дози післяопераційної ПТ[62].

Дослідження Sampieri C. et al. (2025) порівнювало два підходи у лікуванні місцево поширеного ПРРГ III–IV стадії: ІХТ з подальшою

трансоральною роботизованою хірургією (ТОРХ) та первинну ТОРХ. У групі ІХТ ВПЛ-позитивні пухлини були виявлені у 72 % пацієнтів, а повна патологічна відповідь (pT0N0) досягнута у 28 % випадків. Частота застосування ад'ювантної ПТ у групі ІХТ з подальшою ТОРХ була суттєво нижчою порівняно з первинною хірургією (51 % проти 16 % відповідно; $p < 0,001$). Автори зазначають, що такий підхід дозволяє досягти результатів виживаності подібних до застосування первинної хірургії, зі зменшенням потреби в ад'ювантній ПТ та покращенням якості життя пацієнтів [63].

У дослідженні Yan et al. (2024) було показано, що застосування неoad'ювантної хіміоімунної терапії перед ТОРХ дозволяє досягти високого рівня відповіді пухлини та значно зменшити потребу ад'ювантному лікуванні [64]. Після проведення трьох циклів неoad'ювантної терапії загальна частота відповіді становила 96 %, при цьому повну відповідь (pCR) зафіксовано у 50 % пацієнтів, а часткову відповідь – у 46 %. Завдяки цьому у більшості хворих вдалося уникнути високодозової хіміопроменевої терапії після операції. Застосування ТОРХ у цих пацієнтів забезпечило ефективний локальний контроль пухлини, дозволивши зменшити обсяг хірургічного втручання та мінімізувати функціональні порушення. Загальна токсичність лікування була нижчою порівняно зі стандартними підходами, а якість життя пацієнтів після лікування залишалася високою. Отримані результати підтверджують, що поєднання неoad'ювантної хіміоімунної терапії з подальшою ТОРХ є ефективною стратегією для ВПЛ-асоційованого ПРРГ, що дозволяє знизити потребу в інтенсивній ад'ювантній терапії та покращити функціональні результати [64].

Таким чином, органозберігаюча стратегія лікування хворих на місцево поширений ПРРП із застосуванням ІХТ вивчалась лише у декількох невеликих дослідженнях. Отримані обнадійливі результати щодо зменшення обсягу хірургічних втручань у пацієнтів, які відповіли на ІХТ, а саме: уникнення сегментарної резекції нижньої щелепи, субтотальної резекції язика або глосектомії, тотальної резекції твердого піднебіння. Однак, потрібні більш масштабні дослідження для підтвердження вищезазначених результатів та

впровадження в клінічну практику ІХТ при комбінованому лікуванні місцево поширеного ПРРП.

Враховуючи високу чутливість ПРРГ до ІХТ, органозберігаюча стратегія полягає в уникненні хірургічного лікування у пацієнтів, що мали повну та часткову відповідь на терапію, та призначенні ПТ. Впровадження малоінвазивних підходів при хірургічному лікуванні раку ротоглотки дозволяє провести органозберігаючу хірургію після ІХТ та уникнути ад'ювантної ПТ в переважній більшості пацієнтів. Однак, проведення малоінвазивної хірургії після ІХТ вивчалось лише у декількох дослідженнях, тому потрібні більш масштабні дослідження для формулювання остаточних висновків щодо ефективності зазначеного підходу.

1.3. Прогностичне значення епігенетичних біомаркерів (мікроРНК) та їх зв'язок з ВПЛ-статусом пухлини

В останні роки значну увагу приділяють ролі епігенетичних змін у розвитку та прогресії плоскоклітинного раку голови та ший [65–67]. Встановлено, що виникнення та прогресія злоякісних новоутворень характеризуються зміною співвідношення епігенетичних біомаркерів, а саме мікроРНК, оскільки вони є основними регуляторами генів, задіяних у канцерогенезі [68–70]. МікроРНК – короткі некодуючі молекули, що беруть участь у посттранскрипційній регуляції експресії генів. Дисрегуляція мікроРНК впливає на ріст, інвазивність пухлинних клітин та їхню чутливість до лікування, що робить ці молекули перспективними біомаркерами для прогнозування перебігу хвороби та персоналізованого підходу до лікування [33, 71–73].

У пацієнтів з ПРРП, який у більшості випадків зумовлений курінням і вживанням алкоголю, встановлено, що зміни експресії окремих мікроРНК можуть корелювати з агресивним перебігом захворювання, регіонарним метастазуванням та резистентністю до терапії [74–76].

Водночас, нещодавні дослідження підтвердили роль ВПЛ у розвитку ПРРГ, що значно впливає на біологічну поведінку пухлини та її відповідь на

лікування. Зокрема, експресійний профіль мікроРНК у ВПЛ-позитивних і ВПЛ-негативних пухлинах ПРРГ суттєво відрізняється. ВПЛ-асоційовані пухлини ротоглотки демонструють вищу чутливість до ІХТ та ПТ, що зумовлює кращий прогноз і вищу загальну виживаність порівняно з ВПЛ-негативними пухлинами. Оскільки ВПЛ є ключовим прогностичним фактором для ПРРГ, ідентифікація специфічних мікроРНК може сприяти точнішому прогнозуванню перебігу захворювання та оптимізації терапевтичної стратегії [77–79]. Зокрема, експресійний профіль мікроРНК у ВПЛ-позитивних і ВПЛ-негативних пухлинах ПРРГ суттєво відрізняється. Оскільки ВПЛ є ключовим прогностичним фактором для ПРРГ, ідентифікація специфічних мікроРНК може сприяти точнішому прогнозуванню перебігу захворювання та оптимізації терапевтичної стратегії [80].

На відміну від ПРРГ, зв'язок ВПЛ із розвитком ПРРП залишається недостатньо вивченим, а переконливих доказів його ролі у патогенезі цього захворювання допоки не отримано. Лише поодинокі дослідження аналізували експресію мікроРНК у слині та пухлинній тканині ВПЛ-позитивних та ВПЛ-негативних пацієнтів із ПРРП [54, 81].

МікроРНК відіграють ключову роль у регуляції молекулярних механізмів, що контролюють проліферацію, інвазію, метастазування та резистентність пухлин до терапії. Прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування базується на вивченні цих механізмів, зокрема на аналізі маркерів, що визначають рівень радіохіміорезистентності пухлини та її чутливість до певних хіміопрепаратів. Дослідження підтверджують, що дисрегуляція мікроРНК є критичним фактором у прогресії пухлин, впливаючи на їхню агресивність та відповідь на лікування [82–85]. Наприклад, мікроРНК-21, одна із найбільш вивчених онкогенних мікроРНК, демонструє високу чутливість (85–90 %) та специфічність як прогностичний маркер. Висока експресія мікроРНК-21 асоціюється зі зниженою чутливістю пухлин до хіміотерапії та несприятливим прогнозом [25, 86].

Dioguardi et al. (2020) оцінювали рівень експресії мікроРНК-21 у слині та пухлинній тканині хворих на ПРРП та його зв'язок із метастазуванням

у регіонарні лімфатичні вузли [87]. Було проаналізовано 60 пацієнтів із підтвердженим ПРРП та 30 здорових донорів. Встановлено, що експресія мікроРНК-21 була значно вищою в слині та пухлинній тканині пацієнтів із метастазами в шийні лімфовузли порівняно з пацієнтами без метастазів ($p < 0,05$). Чутливість та специфічність мікроРНК-21 у слині для прогнозування метастазування становили 82 % та 78 % відповідно, що робить цей біомаркер перспективним для ранньої діагностики та оцінки ризику прогресії ПРРП. Автори підкреслюють, що мікроРНК-21 може бути використана не лише як прогностичний маркер, а й як потенційна терапевтична мішень для індивідуалізованого лікування [87].

У дослідженні Shi et al. (2015) було встановлено, що мікроРНК-155 демонструє значне підвищення експресії у тканині ПРРП порівняно з прилеглими нормальними тканинами ($p = 0,041$). МікроРНК-155 була виявлена у пухлинних осередках, зонах запалення та судинному ендотелії ПРРП, що може вказувати на її роль у прогресії пухлини. Високий рівень експресії мікроРНК-155 у тканинах, прилеглих до пухлини, корелював із несприятливим прогнозом та був незалежним прогностичним фактором загальної виживаності пацієнтів. Отримані результати свідчать про потенціал мікроРНК-155 як біомаркера для оцінки прогнозу перебігу захворювання та його можливе використання як терапевтичної мішені при ПРРП [88].

У оглядовому дослідженні Fang та Li (2019) проаналізовано перспективи застосування мікроРНК у діагностиці, прогнозуванні та лікуванні ПРРП [89]. Автори підкреслюють, що дисрегуляція мікроРНК відіграє ключову роль у канцерогенезі. Зокрема, мікроРНК-31, -21, -375 та -203 асоційовані з прогресією пухлини, метастазуванням та резистентністю до терапії. Показано, що висока експресія мікроРНК -21 в пухлинній тканині корелює зі зниженою загальною виживаністю на 40 % ($p < 0,05$), а зниження рівня мікроРНК-375 асоційоване з підвищеним ризиком метастазування ($p < 0,05$). У пацієнтів із низькою експресією мікроРНК-375 спостерігалася на 25 % вища ймовірність локорегіонарного рецидиву та гірша відповідь на хіміотерапію ($p < 0,05$). Враховуючи встановлений зв'язок між експресією цих мікроРНК та

клінічними характеристиками пухлини, автори доходять висновку, що зазначені мікроРНК можуть слугувати важливими прогностичними маркерами для оцінки перебігу захворювання, прогнозування відповіді на лікування та індивідуалізації терапевтичних підходів [89].

Аналіз експресії мікроРНК дозволяє не лише оцінити біологічну поведінку пухлин, але й поглибити розуміння механізмів їх резистентності до терапії. У цьому контексті особливу увагу привертає порівняння профілів мікроРНК у ВПЛ-асоційованих та ВПЛ-негативних пухлинах ротоглотки [143, 144]. Дослідження показують, що профіль експресії мікроРНК суттєво відрізняється у ВПЛ-позитивних та ВПЛ-негативних пухлинах ротоглотки, що може мати значення для прогнозу захворювання та вибору лікувальної тактики. Це пов'язано з тим, що ВПЛ-асоційовані пухлини характеризуються іншими молекулярними механізмами канцерогенезу, зокрема меншою кількістю генетичних мутацій, відмінними сигнальними шляхами та вищою чутливістю до променевої та хіміотерапії [58, 62, 80].

У дослідженні Wan et al. (2017) було проаналізовано 228 пацієнтів із плоскоклітинним раком слизової оболонки голови та ший з метою оцінки потенційної прогностичної значущості експресії мікроРНК залежно від ВПЛ-статусу пухлин [80]. Результати продемонстрували, що висока експресія мікроРНК-21 та мікроРНК-155 у ВПЛ-негативних пухлинах асоціювалася з несприятливим прогнозом, тоді як мікроРНК-9, мікроРНК-20b та мікроРНК-363 у ВПЛ-позитивних пухлинах корелювали із більш високою виживаністю. Крім того, підвищена експресія мікроРНК-29a була пов'язана зі збільшенням ризику рецидиву хвороби на 49 %, тоді як вищі рівні мікроРНК-30e та мікроРНК-342 були пов'язані з низьким ризиком рецидиву (HR 0,92 та 0,84 відповідно). Отримані дані свідчать про важливість мікроРНК як прогностичних маркерів, що можуть сприяти персоналізованому підходу до лікування пацієнтів із плоскоклітинним раком слизової оболонки голови та ший [80].

Gao Y. et al. (2018) вивчали зв'язок експресії мікроРНК із ВПЛ-статусом пухлин ротоглотки. Виявлено, що експресійний профіль мікроРНК суттєво

відрізняється у ВПЛ-позитивних та ВПЛ-негативних пухлинах, що може пояснювати відмінності у прогнозі та чутливості до терапії. ВПЛ-позитивні пухлини характеризувалися підвищеною експресією мікроНК-363, яка корелювала з вищою загальною виживаністю ($p < 0,05$). Натомість, у ВПЛ-негативних пухлинах було зафіксовано зниження рівня мікроНК-139-3р, що асоціювалося з агресивним перебігом та гіршим прогнозом. Отримані результати підкреслюють прогностичний потенціал мікроНК, що може сприяти оптимізації терапевтичних стратегій у пацієнтів з ПРРГ [90].

Таким чином, дослідження рівнів експресії мікроНК відкриває нові можливості для прогнозування перебігу ПРРП та ПРРГ і може слугувати важливим інструментом стратифікації пацієнтів за ризиком прогресії захворювання. Дисрегуляція мікроНК асоційована з агресивністю пухлин, метастазуванням та чутливістю до терапії, а їхній експресійний профіль суттєво відрізняється у ВПЛ-позитивних та ВПЛ-негативних пухлинах ротоглотки. ВПЛ-асоційовані пухлини демонструють кращу відповідь на лікування та вищу виживаність, що може бути частково зумовлено особливостями їхнього епігенетичного профілю. На відміну від ПРРГ, зв'язок ВПЛ із розвитком ПРРП залишається недостатньо вивченим, а переконливих доказів його ролі у патогенезі цього захворювання ще не отримано. Подальші дослідження мають бути спрямовані на розробку мікроНК-орієнтованих прогностичних моделей та оцінку їхнього потенціалу як таргетних терапевтичних мішеней у лікуванні ПРРП та ПРРГ.

1.4. Предиктивна вага епігенетичних біомаркерів (мікроНК) в контексті чутливості пухлини до індукційної хіміотерапії

Визначення чутливості ПРРП та ПРРГ до ІХТ є одним із ключових завдань персоналізованого підходу до лікування. Біологічна гетерогенність пухлин обумовлює варіабельність відповіді на терапію, що значно впливає на прогноз захворювання. Одним із механізмів, який може визначати резистентність пухлинних клітин до цитостатичного впливу, є експресія мікроНК, що регулює сигнальні шляхи, пов'язані з апоптозом,

проліферацією та репарацією ДНК [91, 92]. Вивчення експресійного профілю мікроРНК дозволяє прогнозувати відповідь пухлини на лікування, що створює передумови для оптимізації терапевтичних стратегій та підвищення ефективності ІХТ у хворих на ПРРП та ПРРГ [33, 81].

Аналіз сучасної літератури підтверджує, що експресійний профіль мікроРНК асоційований із розвитком пухлин, ступенем їх інвазивності та загальною виживаністю пацієнтів [93–95]. Визначення рівня експресії мікроРНК у пухлинній тканині та біологічних рідинах дозволяє прогнозувати ймовірність рецидиву, оцінити чутливість до терапії та ідентифікувати механізми резистентності. Це обґрунтовує перспективність використання мікроРНК як предиктивних біомаркерів, що можуть допомогти у стратифікації пацієнтів та виборі оптимальних терапевтичних підходів [96, 97].

Одним із перспективних напрямів сучасної онкології є використання мікроРНК у комбінованих терапевтичних підходах [98]. Дослідження свідчать, що застосування мікроРНК як сенсibilізаторів спроможне підвищувати ефективність хіміотерапії та променевої терапії, особливо у пацієнтів із пухлинами, резистентними до стандартних методів лікування [80].

МікроРНК-182 є перспективним біомаркером визначення ефективності ІХТ. У дослідженні Yang et al. (2020) було вивчено вплив ІХТ на результати лікування хворих на місцево поширений рак ротової порожнини, а також роль мікроРНК-182 як потенційного предиктора її ефективності [28]. У дослідженні взяли участь 143 пацієнти, з яких у 81 хворого проведена ІХТ за схемою PF (цисплатин, 5-фторурацил) перед операцією, а у 62 пацієнтів контрольної групи виконано хірургічне лікування без попередньої хіміотерапії. У групі ІХТ ефективність лікування була значно вищою порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), хоча частота побічних ефектів також була достовірно вищою ($p < 0,05$). Після проведення ІХТ рівень мікроРНК-182 у сироватці крові достовірно знижувався ($p < 0,05$), причому найбільш виражене зниження спостерігалось у пацієнтів, які отримували ІХТ. До лікування середній рівень

мікроРНК-182 у сироватці крові становив $2,47 \pm 0,63$ відносних одиниць, тоді як після терапії цей показник знижувався до $1,56 \pm 0,48$ ($p < 0,05$), що свідчить про її потенційну роль у прогнозуванні відповіді на лікування. ROC-аналіз підтвердив високу предиктивну значущість мікроРНК-182 щодо ефективності ІХТ ($AUC = 0,756$, специфічність 70,18 %, чутливість 75,86 % при пороговому значенні $< 1,823$). Аналіз 1-річної виживаності показав, що у контрольній групі цей показник становив 82,26 %, а в групі ІХТ – 79,01 %, без статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Це вказує на необхідність подальших досліджень для визначення довготривалого впливу ІХТ на прогноз захворювання, а також оцінки комбінованого використання мікроРНК-182 з іншими біомаркерами для підвищення точності предиктивних моделей у хворих на місцево поширений ПРРП [28].

У дослідженні Wen et al. (2020) було оцінено прогностичне значення мікроРНК-92b у хворих на ПРРП, та її роль у визначенні чутливості пухлин до хіміотерапії [29]. До дослідження було включено 124 пацієнти, яких розподілили на дві групи: хіміочутливих ($n=74$) та хіміорезистентних ($n=50$) відповідно до відповіді на ІХТ за схемою TPF. Було встановлено, що рівень мікроРНК-92b у сироватці крові до лікування був значно вищим у групі хіміорезистентних пацієнтів порівняно з хіміочутливими ($p < 0,05$). ROC-аналіз підтвердив високу діагностичну точність мікроРНК-92b для прогнозування чутливості до хіміотерапії ($AUC=0,782$, чутливість 75,7 %, специфічність 72,0 % при пороговому значенні $> 1,95$; $p < 0,05$). Результати продемонстрували, що пацієнти з високою чутливістю до лікування мали значно нижчий рівень мікроРНК-92b, ніж пацієнти, резистентні до терапії, що вказує на її можливу роль у механізмах хіміорезистентності. Аналіз виживаності показав, що пацієнти з високим рівнем експресії мікроРНК-92b мали достовірно нижчу загальну виживаність та безрецидивну виживаність порівняно з пацієнтами з низьким рівнем експресії цього біомаркера ($p=0,013$ та $p=0,005$ відповідно). Враховуючи отримані дані, мікроРНК-92b може розглядатися як предиктивний біомаркер чутливості пухлин ПРРП до ІХТ та

потенційний прогностичний маркер загальної виживаності пацієнтів, що відкриває нові можливості для персоналізованої терапії ПРРП [29].

У дослідженні Kirave et.al (2020) встановлено, що екзосоми резистентних клітин містять високий рівень мікроРНК-155 та можуть передавати цю стійкість чутливим клітинам, активуючи епітеліально-мезенхімальний перехід. Інгібування мікроРНК-155 знижувало стійкість до цисплатину, зменшувало здатність пухлинних клітин до міграції та інвазії ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на потенційну роль мікроРНК-155 як терапевтичної мішені для подолання хіміорезистентності у пацієнтів із ПРРП [27].

Окрім цього, значна увага приділяється мікроРНК-21, яка є однією із найвідоміших онкогенних мікроРНК та відіграє подвійну роль у хіміорезистентності [99]. Встановлено, що мікроРНК-21 модулює ключові сигнальні шляхи, зокрема PTEN/PI3K/AKT, які відіграють важливу роль у виживанні пухлинних клітин, інгібуванні апоптозу та активації механізмів репарації ДНК. Високий рівень мікроРНК-21 призводить до інгібування PTEN, що, своєю чергою, активує шлях PI3K/AKT і сприяє зниженню чутливості клітин до хіміотерапії [32].

Zhou et al. (2017) було показано, що пацієнти з раком яєчника з високою експресією мікроРНК-21 порівняно з низькою експресією цієї мікроРНК мали нижчу загальну виживаність та гіршу відповідь на ІХТ ($p < 0,05$, для обох порівнянь) [32]. Додатково, інгібування мікроРНК-21 призводило до підвищення рівня PTEN, що, у свою чергу, зменшувало активність AKT, сприяло індукції апоптозу пухлинних клітин та підвищувало їх чутливість до хіміотерапевтичних препаратів. Зокрема, блокування мікроРНК-21 значно підвищувало чутливість пухлин до цисплатину, що супроводжувалося зниженням клітинної проліферації та посиленням апоптозу. Отримані результати підкреслюють ключову роль мікроРНК-21 у механізмах хіміорезистентності та обґрунтовують доцільність її таргетного інгібування для підвищення ефективності ІХТ у хворих на ПРРП та ПРРГ [32].

Таким чином, наявні на сьогодні експериментальні дані, а також результати клінічних спостережень свідчать, що вже ідентифіковано пухлинно-асоційовані мікроРНК, які мають високу діагностичну чутливість і специфічність для низки злоякісних новоутворень та можуть бути впроваджені в медичну практику як неінвазивні прогностичні та предиктивні маркери. Проте, досліджень щодо ідентифікації мікроРНК, асоційованих з рівнем чутливості ПРРП та ПРРГ до ІХТ вкрай мало. Отже, подальша ідентифікація специфічних регуляторних мікроРНК, асоційованих із чутливістю пухлин до ІХТ, стане підґрунтям для розроблення інноваційних стратегій персоніфікованого лікування.

Визначення чутливості ПРРП та ПРРГ до ІХТ перед початком спеціального протипухлинного лікування дозволить виокремити пацієнтів, які потенційно будуть мати повну або часткову відповідь на терапію, та провести у них органозберігаюче лікування, а у пацієнтів, які потенційно будуть мати стабілізацію або прогресування захворювання, вчасно виконати хірургічне лікування та уникнути неефективної ІХТ.

Крім того, у ряді досліджень було продемонстровано, що застосування мікроРНК як сенсibilізаторів здатне підвищувати ефективність хіміотерапії та променевої терапії, особливо у пацієнтів із пухлинами, резистентними до стандартних методів лікування. Подальше вивчення цього напрямку дозволить в перспективі впливати на хіміорезистентність та радіорезистентність пухлин.

Висновок до розділу 1

Місцево поширений ПРРП та ПРРГ є актуальною проблемою сучасної онкології. В протоколах лікування хворих на місцево поширений ПРРП ІХТ не розглядається взагалі, однак у ряді досліджень було продемонстровано повну та часткову відповідь на терапію у 29–80 % випадків. Застосування ІХТ при лікуванні хворих на місцево поширений ПРРГ, дозволяє досягти повної та часткової відповіді пухлини на терапію у стабільно високої частки хворих (74–89 %), на відміну від лікування хворих на ПРРП, де виявляються суттєві відмінності повної та часткової відповіді пухлини у звітах різних досліджень

(від 29 % до 80 %). Тому в сучасних рекомендаціях щодо лікування хворих на місцево поширений ПРРГ (NCCN, Version 1.2025) ІХТ є методом вибору первинної терапії категорії доказовості 3, а для місцево поширеного ПРРП такі рекомендації на тепер відсутні.

Перспективним напрямом фундаментальної онкології є дослідження епігенетичних біомаркерів, зокрема мікроРНК, що відіграють ключову роль у канцерогенезі та впливають на чутливість пухлин до терапії. У ряді досліджень було продемонстровано, що вивчення профілів експресії мікроРНК у слині хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ дозволить прогнозувати перебіг онкологічного захворювання та предиктивно оцінювати ефективність методів протипухлинного лікування, зокрема ІХТ.

Предиктивне оцінювання ефективності ІХТ перед початком спеціального протипухлинного лікування з використанням дослідження рівнів експресії мікроРНК у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ дозволить стратифікувати пухлини на потенційно чутливі та резистентні до терапії. В перспективі такий персоніфікований підхід дозволить відібрати пацієнтів, які потенційно чутливі до ІХТ, для органозберігаючого лікування, а у пацієнтів, які будуть потенційно резистентні до ІХТ, провести радикальне хірургічне лікування та уникнути неефективної хіміотерапії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна методологія, структура та дизайн дослідження

Дослідження сплановано та виконано відповідно до вимог проведення медичних клінічних досліджень та принципів біоетики. На підготовчому етапі проведено ретельний аналіз літературних джерел, присвячених патогенезу, клінічним особливостям, сучасним методам діагностики та комбінованого лікування місцево поширеного ПРРП та ПРРГ, а також значенню молекулярно-біологічних предиктивних маркерів у прогнозуванні ефективності ІХТ.

Пошук наукової інформації щодо вказаної наукової тематики проводили у базах даних пошукових систем: електронної бібліотеки авторефератів, дисертацій ресурсу Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського, PubMed, Medline, MedNet, Embase, BMJ Group, Free Medical Journals, Free Medical Book, каталогів Національної наукової медичної бібліотеки України. Відібрані за ключовими словами публікації (загалом 158 бібліографічних джерел, 148 з них – англomовні), після оцінки рівня доказовості, були використані в підготовці огляду літератури та у визначенні проблематики, мети та завдань дослідження.

Наукова робота включає два дослідження:

- ретроспективне дослідження прогностичної ваги епігенетичних біомаркерів (мікроРНК) та їх зв'язку з ВПЛ-статусом у хворих на місцево поширений ПРРП;
- проспективне дослідження предиктивної ваги епігенетичних біомаркерів (мікроРНК) в контексті прогнозування чутливості пухлини до ІХТ у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ (рис. 2.1).

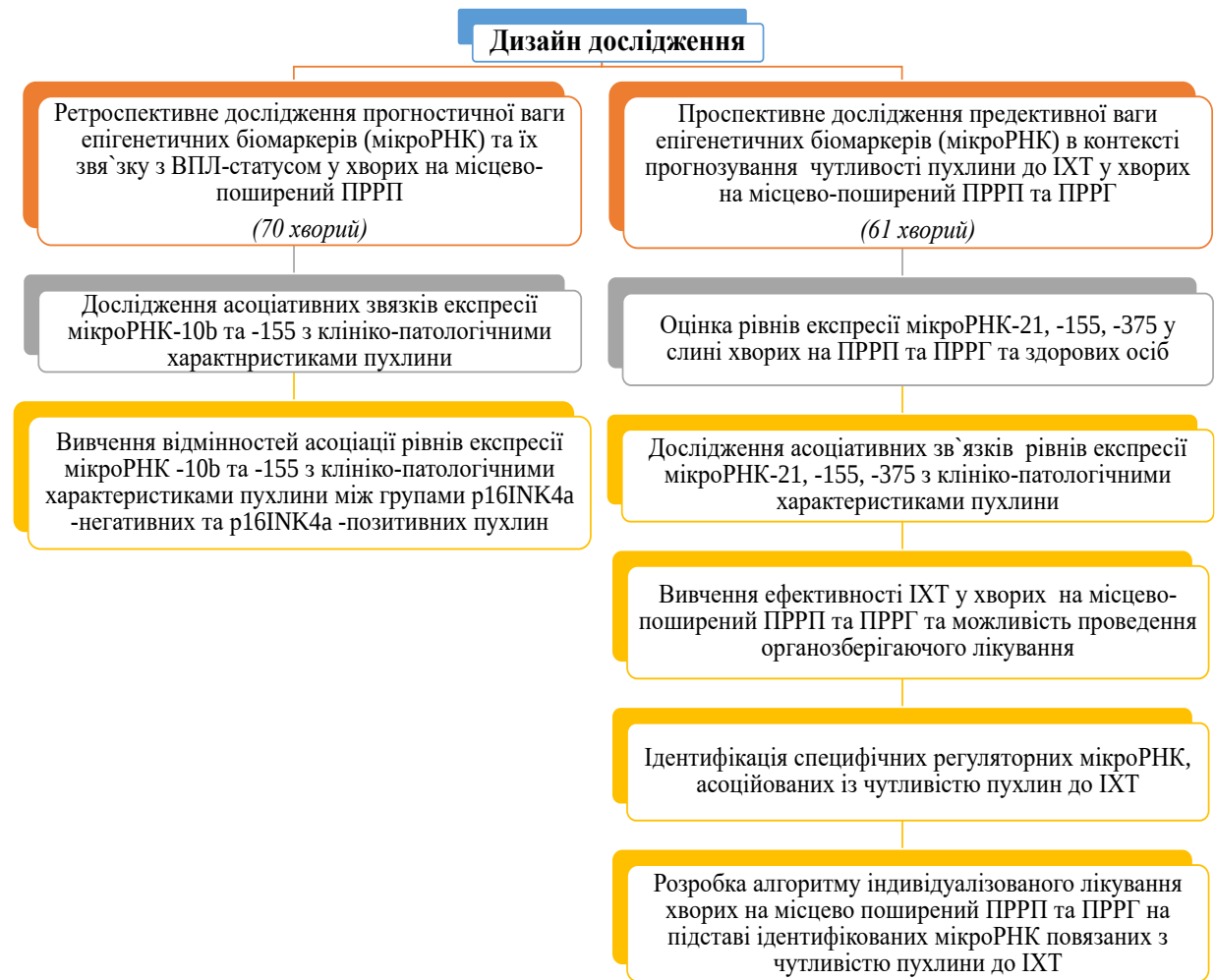


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Клінічні дослідження були проведені в період з 2019 до 2022 р. на базі ДНП «НІР» (2019 р. – директор доктор медичних наук О. О. Колесник, 2019–2021 рр. – в.о. директора доктор медичних наук О. І. Яцина, 2021–2022 рр. – в.о. директора доктор медичних наук А. Ф. Шипко, генеральний директор О. В. Єфіменко), який є клінічною базою кафедри щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій ІПО НМУ імені О. О. Богомольця (ректор – член-кореспондент НАМН України, професор Ю. Л. Кучин). Дослідження рівнів експресії мікроРНК проведені на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України (хавідувач лабораторії механізмів медикаментозної резистентності, доктор біологічних наук, старший дослідник Н. Ю. Лук'янова). Усі дослідження виконали за наявності письмової згоди

учасників відповідно до принципів біоетики, що викладені у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» [39] та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» [100]. Експертизу матеріалів роботи проведено комісією з біоетики НМУ імені О. О. Богомольця (протокол № 192 від 24.02.2025 р.).

2.2. Матеріали дослідження

Ретроспективне дослідження прогностичної ваги епігенетичних біомаркерів (мікроРНК) та їх зв'язку з ВПЛ-статусом у хворих на місцево поширений ПРРП. Робота базується на результатах обстеження та лікування 70 хворих на ПРРП, які перебували на лікуванні в науково-клінічному відділі пухлин голови та шиї ДНП «Національний інститут раку» з 2019 по 2022 рік. Усі пацієнти надали інформовану згоду на використання клінічних даних у наукових цілях.

Тривалість спостереження становила 6 років.

Обсяг вибірки на даному етапі був визначений з урахуванням даних попередніх досліджень щодо частоти виявлення змін експресії мікроРНК у хворих на місцево поширений ПРРП, а також на основі попереднього розрахунку мінімально необхідної кількості спостережень для забезпечення статистичної потужності не менше 80 % при рівні значущості $\alpha = 0,05$.

Основною результуючою ознакою була експресія мікроРНК-10b та -155 у біоптатах пухлинної тканини.

Іншими результуючими ознаками були статус ВПЛ, рівень проліферативного маркера Ki-67.

У якості основних факторних ознак досліджували клінічну стадію пухлинного процесу (Т, N за класифікацією TNM), ступінь диференціації пухлини та наявність метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Нульова гіпотеза полягала у відсутності статистично значущої асоціації між рівнями експресії мікроРНК-10b та -155 і основними клініко-патоморфологічними характеристиками пухлини.

Критерії включення хворих до дослідження:

- хворі з резектабельним ПРРП III–IV стадій.

Критерії виключення з дослідження:

- не плоскоклітинний рак ротової порожнини;
- I або II стадія злоякісного процесу;
- інше злоякісне новоутворення в анамнезі;
- наявність віддалених метастазів;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Загальна клініко-патоморфологічна характеристика хворих представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна клініко-патоморфологічна характеристика хворих на ПРРП

Показник	Пацієнти	
	п	%
Середній вік, роки	53,13 ± 8,43	
Вік	34–64	
Стать:		
Чоловіки	59	84,29
Жінки	11	15,71
Т категорія:		
T2	10	14,29
T3	45	64,29
T4	15	21,43
N категорія:		
N0	31	44,29
N1	15	21,43
N2	24	34,29
Ступінь диференціювання, G:		
G1	12	17,14
G2	42	60,00
G3	16	22,86
ВПЛ статус:		
ВПЛ+	30	42,9
ВПЛ-	40	57,1

Проспективне дослідження предиктивної ваги епігенетичних біомаркерів (мікроРНК) в контексті прогнозування чутливості пухлини до ІХТ у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ. Робота базується на результатах обстеження та лікування 61 хворого на ПРРП та ПРРГ, які перебували на лікуванні в науково-клінічному відділі пухлин голови та шиї ДНП «Національний інститут раку» з 2019 по 2022 рік. Усі пацієнти надали інформовану згоду на використання клінічних даних у наукових цілях.

Для порівняння рівнів експресії мікроРНК-21, -375, -155 в слині хворих на ПРРП та ПРРГ і здорових осіб була сформована контрольна група. Контрольну групу становили 30 умовно здорових осіб, віком від 35 до 65 років, які не мали в анамнезі онкологічних захворювань, не палили, не зловживали алкоголем і не мали хронічних запальних захворювань ротової порожнини.

Об'єм вибірки був визначений на основі даних попередніх досліджень щодо частоти позитивної відповіді на ІХТ у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ, а також розрахунків необхідної кількості спостережень для забезпечення статистичної достовірності аналізу предиктивної значущості молекулярно-біологічних маркерів.

Основною результуючою ознакою була відповідь пухлини на ІХТ, оцінена за критеріями RECIST 1.1.

Іншими результуючими ознаками були частота органозберігаючого лікування, необхідність проведення розширених хірургічних втручань, а також рестадіювання пухлинного процесу після ІХТ.

Основними факторними ознаками досліджували рівень експресії мікроРНК-21, -155, -375 у слині та пухлинній тканині, клінічну стадію пухлинного процесу до початку лікування, його локалізацію та відповідь пухлини на ІХТ.

Нульова гіпотеза полягала у відсутності статистично значущого зв'язку між рівнем експресії мікроРНК-21, -155, -375 і відповіддю пухлини на ІХТ.

Критерії включення хворих до дослідження:

- хворі з резектабельним ПРРП та ПРРГ III–IV стадій.

Критерії виключення з дослідження:

- не плоскоклітинний рак ротової порожнини;
- I або II стадія злоякісного процесу;
- інше злоякісне новоутворення в анамнезі;
- наявність віддалених метастазів;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Серед хворих, включених у дослідження чоловіків було 44 (72 %), жінок – 17 (28 %). Середній вік хворих склав ($57,2 \pm 8,5$) років (від 35 до 75 років). Ступінь диференціювання пухлини G1 встановлено у 15 (24,6 %) хворих, G2 – у 38 (62,3 %), G3 – у 8 (13,1 %) хворих. За розповсюдженням процесу ПРРП: III стадію (T1-2N1M0, T3N0-1M0) діагностовано у 9 (23 %), IVa (T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4aN0-2M0, T1-4N3M0) – у 30 (77 %) пацієнтів. За розповсюдженням процесу ВПЛ-позитивного ПРРГ: II стадію (T1-2N2M0, T3N0-2M0) діагностовано у 4 (57 %), III (T1-3N3M0, T4N1-3M0) – у 3 (43 %) пацієнтів. За розповсюдженням процесу ВПЛ-негативного ПРРГ: III стадію (T3N0-1M0, T1N1M0, T2N1M0) діагностовано у 6 (50 %), IVa (T1N1M0, T1-4aN3M0, T2N2M0, T3N2M0, T4aN0-1M0) – у 6 (50 %) пацієнтів.

У дослідженні ВПЛ-позитивний ПРРГ діагностований у 7 (37 %) хворих, ВПЛ-негативний рак – у 12 (63 %) хворих.

За локалізацією ПРРП у хворих розподіл був наступним:

- язик – у 9 (14,4 %);
- слизова дна ротової порожнини – у 11 (26,2 %);
- слизова щоки – у 5 (12 %);
- слизова нижньої щелепи – у 4 (9,5 %);
- ретромолярна ділянка – у 2 (4,7 %);
- слизова альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого

піднебіння – у 11 (26,2 %).

За локалізацією ПРРГ у хворих розподіл був наступним:

- корінь язика – у 10 (52,6 %);

- м'яке піднебіння – у 3 (15,8 %);
- бічної стінки ротоглотки – у 6 (31,6 %).

Загальна характеристика хворих на ПРРП та ПРРГ представлена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Загальна характеристика хворих на ПРРП та ПРРГ

Показник			n (%)	
Вік, років			57,2 ± 8,5	
Стать	жінки		17 (28,0)	
	чоловіки		44 (72,0)	
Локалізація	ротова порожнина	слизова альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння	11 (18,0)	
		слизова дна ротової порожнини	11 (18,0)	
		слизова нижньої щелепи	4 (6,5)	
		слизова ретромолярної ділянки	2 (3,2)	
		слизова щоки	5 (8,2)	
		язик	9 (14,7)	
	ротоглотка	корінь язика	10 (16,4)	
		м`яке піднебіння	3 (5,0)	
		бічна стінка ротоглотки	6 (10,0)	
	ротова порожнина	T2	2 (3,2)	
		T3	16 (26,2)	
		T4a	24 (39,3)	
	ротоглотка	ВПЛ +	T2	4 (6,5)
			T3	2 (3,2)
			T4	1 (1,6)
		ВПЛ -	T2	3 (5,0)
T3			3 (5,0)	
T4a			6 (9,8)	

Продовження таблиці 2.2

Показник			n (%)	
N	ротова порожнина		N0	14 (23,0)
			N1	19 (31,1)
			N2a-c	8 (13,1)
			N3a-b	1 (1,6)
	ротоглотка	ВПЛ +	N0	1 (1,6)
			N1	3 (5,0)
			N2	3 (5,0)
			N3	0 (0,0)
		ВПЛ -	N0	2 (3,2)
			N1	6 (9,8)
			N2a-c	3 (5,0)
			N3a-b	1 (1,6)
Стадія	ротова порожнина		III	12 (19,6)
			VIa	30 (49,1)
	ротоглотка	ВПЛ +	II	4 (6,5)
			III	3 (5,0)
		ВПЛ -	III	6 (9,8)
			VIa	6 (9,8)

2.3. Методи дослідження

Для верифікації діагнозу, оцінки поширення пухлинного процесу, ефективності проведеної терапії, виявлення локорегіонарних рецидивів і віддалених метастазів, а також дослідження прогностичного та предиктивного значення рівнів експресії мікроРНК при первинному і динамічному обстеженнях використовували наведені нижче методи:

– загальноклінічні – опитування, ороскопія, фарингоскопія, непряма ларингоскопія, пальпація первинної пухлини та регіонарних лімфовузлів, загальний і біохімічний аналіз крові, коагулограма, визначення маркерів гепатитів В/С;

- патоморфологічні – гістологічне дослідження первинної пухлини та лімфатичних вузлів;
- ендоскопічні – езофагогастродуоденоскопія;
- променеві – ортопантомографія щелеп, спіральна комп'ютерна томографію голови-шиї та легень, магнітно-резонансна томографія голови та шиї, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини;
- імуногістохімічні – дослідження ВПЛ-статусу, Ki-67. Експресію p16INK4a вважали позитивною, якщо число імунопозитивних клітин перевищувало 10 %. Як первинні антитіла використовували моноклональні антитіла, специфічні до p16INK4a (Thermo Scientific, США), у розведеннях згідно з інструкцією виробника. Кількість клітин з позитивною експресією Ki-67 визначали за інтенсивністю імуногістохімічної реакції: «+++» – сильна, «++» – помірна (ці дві категорії були об'єднані в когорту «Ki-67 високий», «+» – низька (когорта «Ki-67 низький»);
- полімеразну ланцюгову реакцію зворотної транскрипції в режимі реального часу використовували для вивчення експресії мікроРНК 10-b, -21, -155, -375 у зразках пухлин та слини пацієнтів з ПРРП.

Всю РНК виділяли з слини за допомогою комерційного набору NucleoSpin (MACHEREY-NAGEL, Німеччина). Кількість виділеної РНК визначали за допомогою спектрофотометра «NanoDrop 1000 Spectrophotometer» (ThermoScientific, США). Чистоту виділеної РНК контролювали за співвідношенням значень оптичного поглинання на довжинах хвиль 260 і 280 нм. РНК розчиняли в буфері Tris-EDTA і зберігали при температурі -20°C до використання.

Полімеразну ланцюгову реакцію зворотної транскрипції в реальному часі проводили на системі кількісної детекції QuantStudio 5 Dx Real-Time PCR System (ThermoScientific, США) з використанням комерційного набору для RT-PCR TaqMan MicroRNA Assay (ThermoScientific, США) згідно з протоколом виробника.

Для визначення мікроРНК-10-b-5p використовували праймер stem-loop для синтезу кДНК 5'-

GTTGGCTCTGGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACCAGAGCCAAC CACA
AA -3' праймер і для real-time праймера ПЛР у реальному часі 5'-
GGTACCCTGTAGAACCGAA -3'.

Для визначення мікроНК-21-5р використовували праймер stem-loop для
синтезу кДНК 5'-
GTTGGCTCTGGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACCAGAGCCAAC TCAA
CA-3' праймер і для real-time праймера ПЛР у реальному часі 5'-
UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA -3'.

Для виявлення мікроНК-155-3р ми використовували stem-loop праймер
5'-
GTTGGCTCTGGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACCAGAGCCAAC TGTT
AA -3' праймер і для real-time праймера ПЛР у реальному часі 5'-
GTTTGGCTCCTACATATTAGCA -3'.

Для виявлення мікроНК-375-3р ми використовували stem-loop праймер
5'-
GTTGGCTCTGGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACCAGAGCCAAC TCAC
GC -3' праймер і для real-time праймера ПЛР у реальному часі 5'-
GTGTTTGTTCGTTCGGCTC -3'.

За методикою stem-loop мікроНКNA RT-PCR використовували
універсальний зворотний праймер 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3' .
Послідовності праймерів для виявлення мікроРНК 10-b, -21, -155 і -375 були
отримані за допомогою ресурсу genomics.dote.hu:8080/mirnadesigntool/
і синтезовані Metabion, Німеччина.

Після закінчення ПЛР із зворотною транскрипцією до продукту реакції
додавали суміш реагентів (табл. 2.3) і проводили ПЛР у реальному часі за
заданими умовами (табл. 2.4).

Таблиця 2.3

Склад реакційної суміші для ПЛР

Компонент реакційної суміші	Кількість на 20 мкл реакційної суміші
2х-універсальна суміш Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X), ThermoScientific, USA	10,00
Вода, очищена від нуклеаз	4,00
20х суміш forward та reverse праймерів для мікроРНК	1,00
кДНК	5,00
Всього	20,00

Таблиця 2.4

Умови проведення ПЛР (кількість зразка – 20 мкл)

Крок	Активация білка AmpliTaqGold	Полімеразна ланцюгова реакція	
	HOLD	цикл (40 циклів)	
		денатурація	подовження ланцюга
Час	10 хв	15 с	60 с
Температура (°C)	95	95	60

RNU48 microRNA використовували в якості ендogenous контролю для об'єктивізації параметрів експресії. Послідовності праймерів для RNU48 були синтезовані Metabion, Німеччина: прямий 5'-AGTGATGATGACCCCAGGTAAC TC-3', зворотний 5'-CTGCGGTGATGGCATCAG-3'. Відносну експресію мікроРНК 10-b, -21, -155, -375 визначали порівняльним методом $\Delta\Delta C_t$.

Пороговий цикл був усереднений у всіх технічних і біологічних репліках в середині кожної лінії. Кратність різниці (кратність зміни, кратність різниці) між експресією досліджуваних мікроРНК розраховували за формулою $2^{-\Delta\Delta C_t}$

(далі – а.у.). Помилки для обчислень кратної різниці показують діапазон значень ΔC_t на основі включення стандартного відхилення в ці значення.

Оцінка відповіді пухлини на лікування (у хворих, яким проведена неoad'ювантна ХТ), проводилась за критеріями RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors) 2009 року [101].

Оцінювались цільові, нецільові та нові вогнища.

Оцінка цільових вогнищ:

- повна відповідь – зникнення усіх екстранодальних цільових вогнищ. Зменшення усіх патогістологічних лімфатичних вузлів менше 10 мм по короткій осі в абсолютному значенні;
- часткова відповідь – зменшення суми найбільших розмірів вогнищ більш ніж на 30 % (порівняно з первинним дослідженням);
- прогресування захворювання – збільшення суми найбільших розмірів пухлини не менш ніж на 20 % порівняно з тимчасовою точкою, що має найменшу суму найбільших розмірів; сума найбільших розмірів повинна демонструвати абсолютне збільшення розмірів не менш ніж на 5 мм; достовірна поява нового пухлинного вогнища;
- стабілізація захворювання – усі інші випадки.

Оцінка нецільових вогнищ:

- повна відповідь – зникнення усіх екстранодальних нецільових вогнищ. Усі лімфатичні вузли повинні бути менше 10 мм по короткій осі в абсолютному значенні. Нормалізація рівня пухлинних маркерів;
- прогресування захворювання – беззаперечне прогресування нецільових вогнищ.

Оцінка нових пухлинних вогнищ:

- виявлення нового пухлинного вогнища повинно бути беззаперечним; вогнище за жодних обставин не може мати інший генез;
- вогнище може не відповідати критеріям «вимірюваного»;
- якщо поява нового вогнища сумнівна, слід продовжити його контроль до наступної часової точки;

– пухлинні вогнища виявлені в анатомічних ділянках, які не увійшли в зону дослідження при першому обстеженні, вважаються новими.

Сумарна оцінка відповіді пухлини на лікування за критеріями RECIST 1.1 представлена в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Оцінка відповіді на лікування за критеріями RECIST 1.1

Цільові вогнища	Нецільові вогнища	Нові вогнища	Загальна відповідь
Повна відповідь	повна відповідь	немає	повна відповідь
Повна відповідь	часткова відповідь/ стабілізація захворювання	немає	часткова відповідь
Повна відповідь	неможливо оцінити	немає	часткова відповідь
Часткова відповідь	немає прогресування захворювання або неможливо оцінити	немає	часткова відповідь
Стабілізація захворювання	немає прогресування захворювання або неможливо оцінити	немає	стабілізація захворювання
Неможливо оцінити	немає прогресування захворювання	немає	неможливо оцінити
Прогресування захворювання	будь-який стан	будь-який стан	прогресування захворювання
Будь-який стан	прогресування захворювання	будь-який стан	прогресування захворювання
Будь-який стан	будь-який стан	немає	прогресування захворювання

Для оцінки відповіді пухлини на лікування застосовували комп'ютерну томографію (КТ) на томографі з роздільною здатністю не менше 64 зрізів з внутрішньовенним болюсним контрастуванням йодовмісним препаратом (1,5 мл/кг маси тіла) у режимі артеріальної та венозної фаз сканування.

2.4. Методи комбінованого лікування хворих

Протокол комбінованого лікування передбачав проведення ІХТ з подальшим хірургічним втручанням або ПТ/ХПТ залежно від отриманої відповіді пухлини на лікування. ІХТ проводили за схемою TPF (доцетаксел 75 мг/м² в/в у 1-й день, цисплатин 75 мг/м² в/в у 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м²/добу в/в у вигляді неперервної інфузії у 1–4-й дні) відповідно до сучасних клінічних рекомендацій, зокрема NCCN для лікування плоскоклітинного раку голови та ший. Інтервал між курсами становив 3 тижні, загалом проводили 3 курси. Оцінку ефективності терапії проводили на 21-й день після завершення 3 курсу ІХТ за допомогою контрольної КТ за критеріями RECIST 1.1 [101].

Подальша тактика лікування визначалася за результатами відповіді пухлини на ІХТ. Пацієнтам із ПРРП за умови повної клінічної відповіді проводили трансоральну СО₂-лазерну резекцію ложа пухлини для підтвердження повної патогістологічної відповіді пухлини. У разі підтвердження рСР пацієнт переходив у групу динамічного спостереження, а у разі наявної вітальної пухлини проводилась ПТ. При частковій відповіді пухлини, залежно від її ступеня, виконували органозберігаюче або розширене хірургічне втручання. За відсутності регресії пухлини (стабілізація або прогресування захворювання) виконували розширене хірургічне втручання або призначали ПТ/ХПТ.

У пацієнтів з місцево поширеним ПРРГ при повній або частковій відповіді після ІХТ проводили ПТ. У разі наявної резидуальної пухлини після ІХТ та ПТ через 8 тижнів виконували органозберігаючу трансоральну СО₂-лазерну мікрохірургічну резекцію. При стабілізації або прогресуванні

пухлинного процесу розглядали можливість розширеного хірургічного втручання або призначали ПТ/ХПТ.

Хірургічне лікування у разі часткової відповіді, стабілізації або прогресування захворювання включало видалення первинної пухлини, шийну лімфодисекцію та пластичне заміщення післяопераційного дефекту ротової порожнини чи ротоглотки регіонарним або вільним тканинним клаптем. Видалення первинної пухлини проводилось з відступом 1 см від видимих її меж. Радикальну модифіковану шийну дисекцію, радикальну шийну дисекцію, розширену шийну дисекцію виконували при метастатичному ураженні шийних лімфовузлів. Надомогіюїдну шийну дисекцію виконували при відсутності клінічних ознак ураження регіонарних лімфовузлів. При поширенні первинної пухлини за умовну середню лінію ротової порожнини або наявних клінічних ознаках метастатичного ураження контралатеральних лімфатичних вузлів виконували білатеральну шийну дисекцію.

При патогістологічному дослідженні післяопераційного матеріалу оцінювали чистоту країв резекції первинної пухлини, ступінь диференціювання пухлини, периневральну інвазію, лімфоваскулярну інвазію, глибину інвазії, кількість метастатично уражених шийних лімфовузлів, екстранодальне поширення пухлинних клітин у метастатичних лімфовузлах та досягнення повної патогістологічної відповіді.

Ад'ювантне лікування призначали через 4–6 тижнів після хірургічного втручання. Ад'ювантну ХПТ призначали при гістологічно підтверджених факторах високого ризику рецидиву (позитивний край резекції або екстранодальне поширення пухлинних клітин у метастатичних лімфовузлах).

Протокол ад'ювантної ХПТ включав: курс ПТ у СВД 60–66 Гр (2 Гр/фракцію) з одночасним внутрішньовенним введенням цисплатину 100 мг/м² у 1, 22, 43 дні. Водночас, у пацієнтів із ВПЛ-позитивним ПРРГ, за умови мінімального екстранодального поширення пухлинних клітин, ад'ювантне лікування обмежувалося проведенням ПТ.

Усі пацієнти отримували променеву терапію за методикою IMRT (інтенсивно-модульована променева терапія) [102]. Ад'ювантна ПТ у хворих

на ПРРП проводилась через 4–6 тижнів після радикального хірургічного лікування. У пацієнтів групи високого ризику рецидиву (наприклад, позитивний край резекції) ПТ призначалась у СВД 60–66 Гр (2 Гр/фракцію) протягом 6–6,5 тижнів. У пацієнтів групи низького і проміжного ризику рецидиву (ділянки, що підозрілі на субклінічне поширення) ПТ призначалась у СВД 44–50 Гр (2 Гр/фракцію). Хворі на ПРРП з повною патогістологічною відповіддю, не отримували ад'ювантного лікування та перебували під динамічним наглядом.

Радикальна ПТ у хворих на ПРРГ проводилась через 3–4 тижні після завершення ІХТ. Пацієнтам із високим ризиком рецидиву (первинна пухлина та уражені шийні лімфатичні вузли) ПТ призначалась у СВД до 70 Гр (2 Гр/фракцію). У пацієнтів групи низького та середнього ризику рецидиву (ділянка, що підозріла на субклінічне поширення) ПТ призначалась у СВД 44–50 Гр (2 Гр/фракцію).

Ад'ювантна ПТ у хворих на ПРРГ проводилась через 4–6 тижнів після радикального хірургічного лікування. У пацієнтів групи високого ризику рецидиву (наприклад, позитивний край резекції) призначалась у СВД 60–66 Гр (2 Гр/фракцію) протягом 6–6,5 тижнів. У пацієнтів групи низького і середнього ризику (ділянка, що підозріла на субклінічне поширення) ПТ призначалась у СВД 44–50 Гр (2 Гр/фракцію).

Динамічне спостереження проводили з інтервалом 3 міс. у перші 2 роки, а надалі – кожні 6 міс.

2.5. Методи хірургічного лікування хворих

Органозберігаюче хірургічне втручання виконували у хворих на місцево поширений ПРРП, які після ІХТ мали повну та часткову відповідь пухлини, а також у пацієнтів з ПРРГ за наявності резидуальної пухлини після завершення ІХТ та ПТ. Критерієм органозберігаючого підходу у хворих на ПРРП було зменшення обсягу хірургічного втручання після проведення ІХТ, що дозволило уникнути резекції нижньої та верхньої щелепи, субтотальної

резекції язика, які необхідно було б виконати у разі первинного хірургічного підходу.

У хворих на ПРРП з повною клінічною відповіддю пухлини органозберігаюче хірургічне лікування проводили у об'ємі трансоральної CO₂-лазерної резекції ложа пухлини для підтвердження повної патоморфологічної відповіді пухлини. Хірургічне втручання проводилась через 3–4 тижні після завершення ІХТ у хворих на ПРРП та через 4-8 тижнів після завершення ПТ у пацієнтів з ПРРГ.

Трансоральну CO₂-лазерну мікрохірургію виконували з використанням лазерної системи Lumenis AcuPulse Duo (режим ENT-Tonsillectomy-SuperPulse, безперервний режим, 4–6 Вт). Візуалізацію та контроль операції здійснювали за допомогою операційного мікроскопа Haag-Streit Surgical та ендоскопічної стійки Carl Storz (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Лазерна система Lumenis AcuPulse Duo та операційний мікроскоп Haag-Streit Surgical

Для виявлення резидуальної пухлини у пацієнтів із ПРРП за наявності повної клінічної відповіді, а також у хворих на ПРРГ із резидуальною пухлинною тканиною після ІХТ та ПТ, застосовували флуоресцентну візуалізацію за допомогою системи Rubina ICG, інтегрованої як в ендоскопічну стійку Carl Storz, так і в мікроскоп Haag-Streit Surgical. Передопераційно пацієнтам внутрішньовенно вводили індоціаніновий зелений (ICG) у дозі 0,25 мг/кг за 30 хв до хірургічного втручання. Інтраопераційна візуалізація виконувалася в інфрачервоному (NIR) режимі, що дозволяло отримати контрастне зображення пухлинної та здорової тканини в реальному часі, сприяючи точному визначенню меж резекції та зниженню ризику залишкової пухлинної тканини (рис. 2.3).

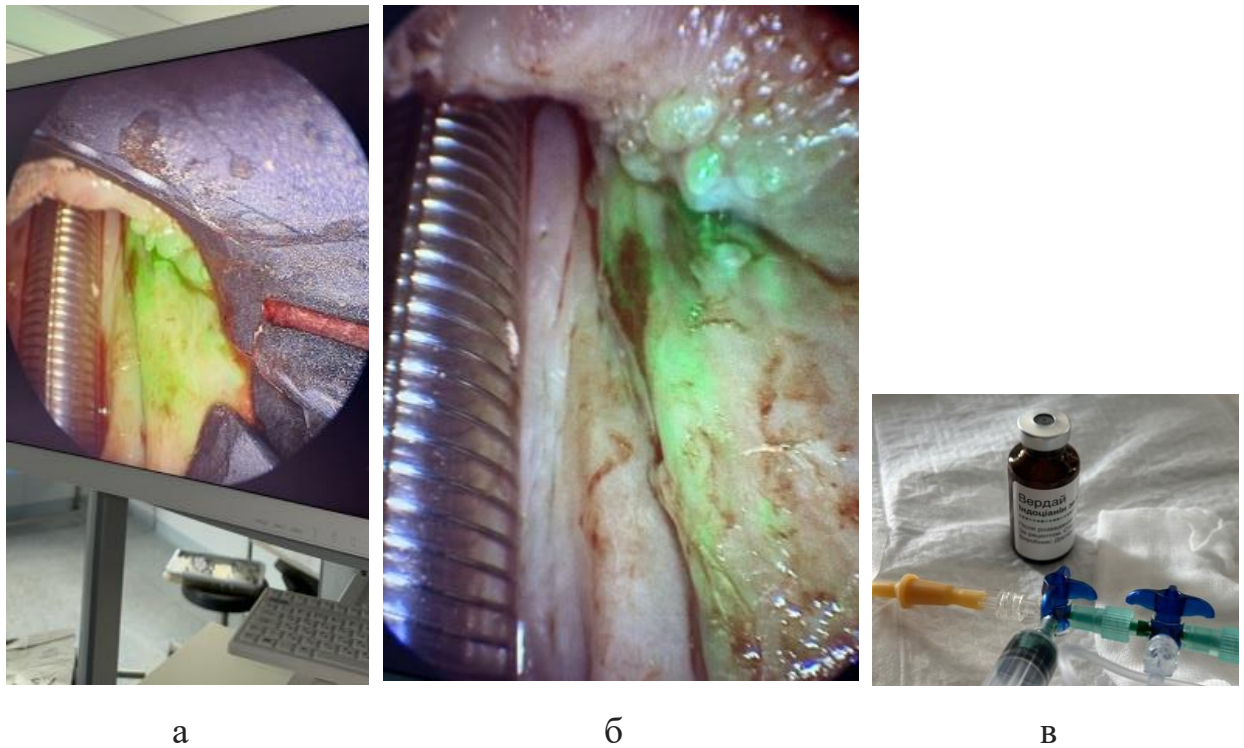


Рис. 2.3. Флуоресцентна візуалізація резидуальної пухлинної тканини за допомогою індоціанінового зеленого (ICG): ендоскопічна стійка Carl Storz із системою Rubina ICG, що забезпечує інтраопераційну візуалізацію в NIR-режимі (а); флуоресцентне світіння резидуальної пухлини кореня язика та бічної стінки ротоглотки після внутрішньовенного введення ICG (б); флакон з індоціаніновим зеленим (в)

Реконструктивно-відновні операції у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ виконані із застосуванням стандартних методик. Використані для заміщення різних типів післяопераційних дефектів ротової порожнини та ротоглотки методики представлені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Методики заміщення дефектів ротової порожнини залежно від їх типу

Тип дефекту	Методика заміщення дефекту
Половинний дефект язика	шкірно-фасціальний променевий клапоть передпліччя
	субментальний клапоть
Тип дефекту	Методика заміщення дефекту
Субтотальний дефект язика	шкірно-фасціальний променевий клапоть передпліччя з включенням підшкірної жирової клітковини передпліччя
	шкірно-м'язовий клапоть найширшого м'яза спини
Тотальний дефект язика без збереження гортані	шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза
Дефект дна ротової порожнини, поєднаний з сегментарним дефектом нижньої щелепи	малогомілковий шкірно-м'язово-кістковий клапоть
Дефект слизової щоки зі збереженням шкіри та наскрізний дефект щоки	шкірно-фасціальний клапоть надключичної артерії
	шкірно-фасціальний грудно-шийно клапоть
	шкірно-фасціальний променевий клапоть передпліччя
Дефект верхньої щелепи після максілектомії	м'язово-кістковий клапоть найширшого м'яза спини

Видалення первинної пухлини, шийну лімфодисекцію та забір тканинного клаптя виконували одночасно двома бригадами хірургів.

При локалізації пухлини в оральній частині язика половинну або субтотальну резекцію проводили трансоральним доступом. У разі значного поширення процесу на корінь язика втручання виконували через парамедіанну мандибулотомію для покращення візуалізації та забезпечення адекватного хірургічного контролю. Завершальним етапом було пластичне усунення половинного або субтотального дефекту язика та дефекту донорської ділянки. Для заміщення половинного дефекту язика застосовували шкірно-фасціальний променевий клапоть передпліччя або субментальний клапоть (у разі cN0). При субтотальних дефектах язика використовували шкірно-фасціальний променевий клапоть передпліччя з включенням підшкірної жирової клітковини передпліччя, або шкірно-м'язовий клапоть найширшого м'яза спини. У разі глосектомії втручання виконували з шийного доступу моноблочно з гортанню. Пластичне усунення дефекту ротової порожнини та глотки здійснювали шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза, що дозволяло сформувати функціонально спроможну неоглотку.

При локалізованих ураженнях слизової щоки пухлину видаляли трансоральним доступом зі збереженням шкіри. При поширенні первинної пухлини на слизову нижньої щелепи або горба верхньої щелепи чи ближче 5 мм до альвеолярного краю щелеп виконували крайову резекцію нижньої або верхньої щелепи. Для реконструкції щоки застосовували шкірно-фасціальний надключичний або променевий клапоть передпліччя. У разі наскрізної резекції щоки м'які тканини відновлювали за допомогою дубльованого клаптя надключичної артерії або шкірно-фасціального клаптя передпліччя. При поєднанні резекції щоки з сегментарною резекцією нижньої щелепи застосовували комбіновану реконструктивну методику, що включала шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза та шкірно-фасціальний грудно-шийний клапоть.

Резекцію нижньої щелепи та дна порожнини рота проводили через козирковий або нижній щічний доступ. Вибір типу резекції залежав від ступеня поширення пухлинного процесу та залучення кісткових структур. Показання до крайової резекції нижньої щелепи включали поширення злоякісних новоутворень порожнини рота на відстань ≤ 1 см від альвеолярного гребеня без ознак кісткової інвазії за даними променевих методів діагностики; ерозивну або інфільтративну інвазію у межах альвеолярного гребеня; ерозивну інвазію альвеолярного гребеня та тіла щелепи, що не досягає рівня нижньощелепного каналу; ерозивне ураження альвеолярного гребеня у пацієнтів з адентією та початковою атрофією нижньощелепної кістки.

Сегментарна резекція нижньої щелепи виконувалася у випадках глибокої інфільтрації пухлини дна порожнини рота з щільним приляганням до тіла нижньої щелепи з обох боків; пухлинної інвазії щелепи з поширенням до рівня нижньощелепного каналу або за його межі; вираженої атрофії нижньої щелепи у пацієнтів з адентією.

У разі крайової резекції нижньої щелепи дефект заміщували місцевими тканинами. У випадку сегментарної резекції нижньої щелепи та дна порожнини рота реконструкцію здійснювали з використанням шкірно-м'язово-кісткового малогомілкового клаптя. Для передопераційного планування моделювання забору клаптя, оцінки можливих судинних аномалій та визначення локалізації шкірних перфорантів проводили КТ-ангіографію нижніх кінцівок. Передопераційне планування резекції та реконструкції щелепи включало комп'ютерне віртуальне 3D-моделювання із виготовленням навігаційних шаблонів для остеотомії. Для остеосинтезу клаптя застосовували індивідуалізовані реконструктивні пластини.

Резекцію верхньої щелепи виконували через верхній щічний доступ. Передопераційне планування включало комп'ютерне віртуальне 3D-моделювання з виготовленням навігаційних шаблонів для остеотомії. Реконструкцію щелепи здійснювали за допомогою м'язово-кісткового клаптя найширшого м'яза спини. Для оцінки анатомічних особливостей та ангіоархітекτονіки виконували КТ-ангіографію лопаткової ділянки. Фіксацію

трансплантата проводили титановими міні-пластинами та гвинтами. У разі виконання максилектомії без реконструкції індивідуальний протез верхньої щелепи з обтуратором виготовляли через 14 днів після оперативного втручання.

2.6. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичний аналіз даних проведено з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США) та SPSS (IBM, США). Використовували стандартні методи описової статистики для оцінки розподілу даних, визначення середніх значень, стандартних відхилень і похибок [103,104].

Для оцінки вірогідності відмінностей між групами застосовували параметричні та непараметричні методи. Порівняння середніх значень здійснювали за допомогою t-тесту Стюдента (при нормальному розподілі даних) або U-тесту Манна-Уїтні (при відсутності нормального розподілу). Оцінку залежності якісних змінних проводили за допомогою критерію χ^2 (хи-квадрат), а за наявності малих очікуваних частот – із поправкою Єйтса або точного критерію Фішера.

Кореляційний аналіз виконували з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона (для параметричних даних) та коефіцієнта Спірмена (для непараметричних даних).

Дані представлені у форматі $M \pm m$ (M – середнє арифметичне, m – стандартна похибка середнього) або у відсотках для відносних величин. Відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$. Довірчий інтервал встановлено на рівні 95 %. Аналіз отриманих результатів дозволяв оцінити ефективність досліджуваних методів лікування та визначити їх прогностичну значущість.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Прогностична вага епігенетичних біомаркерів (мікроРНК-10b, -155) та дослідження їх асоціативних зв'язків з ВПЛ-статусом пухлини у хворих на ПРРП

Згідно з даними Padhi et al. (2017), дисрегуляція гена CDKN2A та його білкового продукту p16INK4a була частою подією у розвитку ПРРП. Ген CDKN2A, розташований на хромосомі 9p21, складається з трьох екзонів і кодує білок-супресор пухлинного росту p16INK4a, який відіграє ключову роль у регуляції клітинного циклу [105]. З метою ідентифікації мікроРНК, що беруть участь у посттранскрипційній регуляції CDKN2A, нами було використано біоінформаційний ресурс miRTargetLink 2.0 (рис. 3.1).

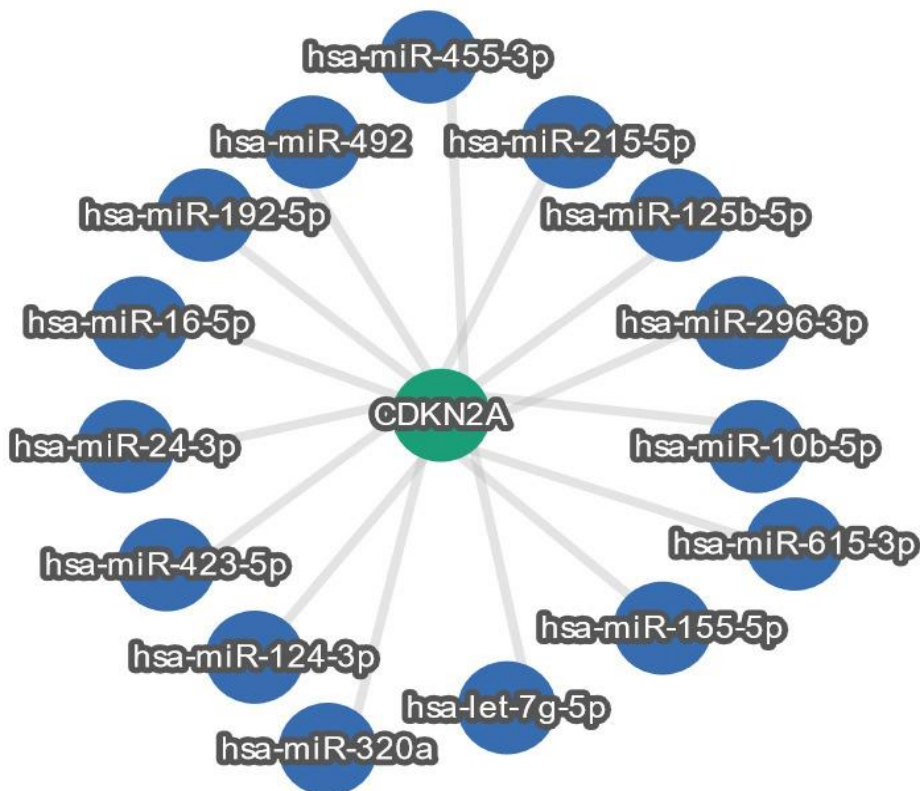


Рис. 3.1. МікроРНК, що беруть участь у посттранскрипційній регуляції гена CDKN2A

Серед виявлених мікроРНК для подальшого дослідження було обрано мікроРНК-155 та мікроРНК-10b, враховуючи їх зв'язок із процесами злоякісної трансформації та прогресування ПРРП [12, 13].

Серед нашої вибірки 30 (42,9 %) пацієнтів були p16INK4a-позитивними. Ми провели оцінку мікроРНК-10b і -155 гена CDKN2A лише в цій когорті. Середні рівні були встановлені як $(44,5 \pm 13,29)$ у.о.

Аналіз кореляційних зв'язків не виявив достовірної асоціації між рівнями експресії досліджуваних мікроРНК та клініко-патологічними характеристиками, зокрема віком, статтю, показниками T, N та ступенем її диференціювання (G).

Хоча більшість p16INK4a-позитивних пухлин характеризувалися високим рівнем проліферативного маркера Ki-67, статистично значущої кореляції між Ki-67 та основними клініко-патологічними параметрами (T, N, G) встановлено не було (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Зв'язок рівнів експресії мікроРНК-10b і -155 гена CDKN2A/p16INK4a з клініко-патологічними параметрами (n=70; p < 0,05)

Показник	CDKN2A (мікроРНК)	p16INK4a (білок)
Вік	0,36	0,39
T	0,47	0,46
N	0,35	0,32
Ступінь диференціювання, G	0,29	0,22
Індекс проліферації (Ki-67)	0,49	0,48

Наступним кроком ми оцінили рівні мікроРНК у загальній вибірці (рис. 3.2).

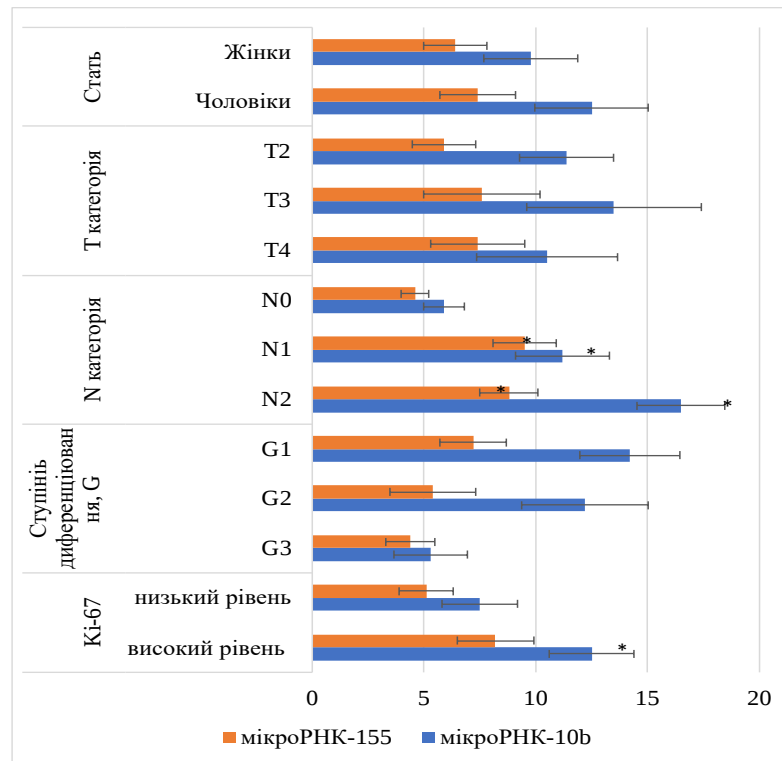
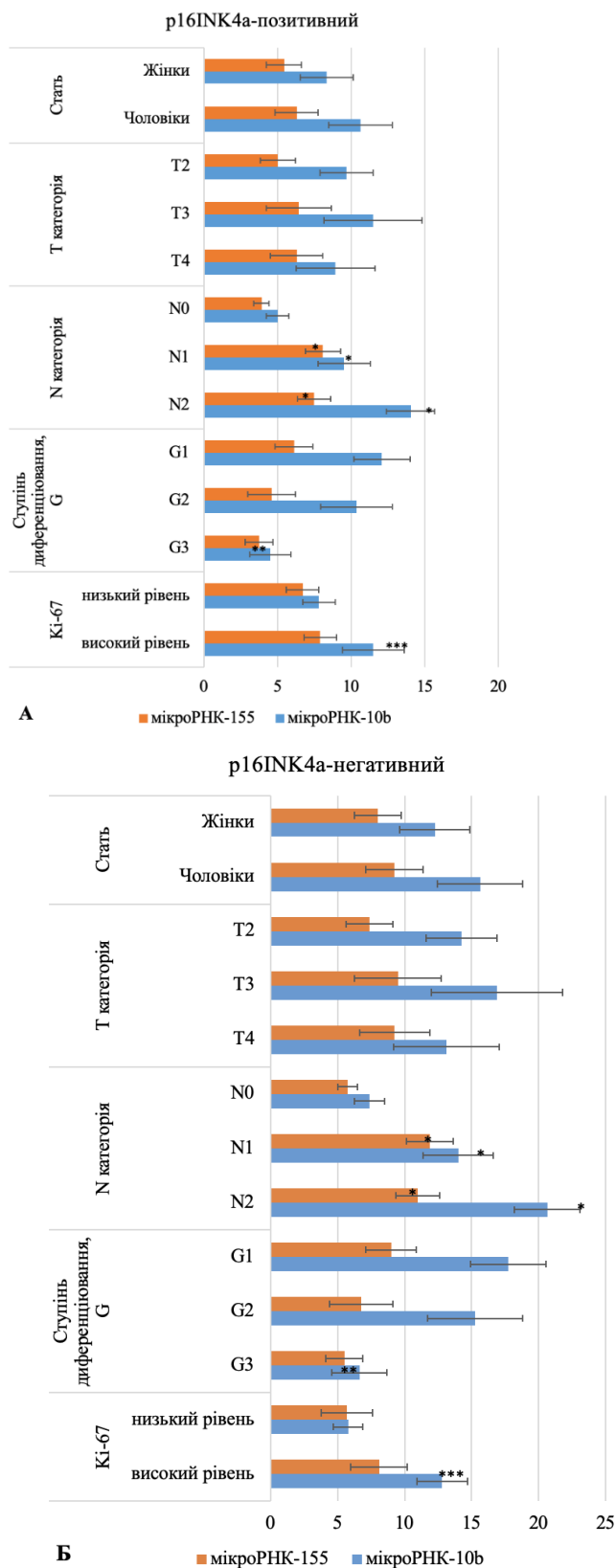


Рис. 3.2. Зв'язок рівнів експресії мікроРНК-10b і -155 з клініко-патоморфологічними параметрами (* $p < 0,05$)

Середній рівень експресії мікроРНК-10b у вибірці пацієнтів становив $(11,8 \pm 3,9)$ у.о., а мікроРНК-155 – $(6,78 \pm 2,92)$ у.о. Виявлено підвищений рівень експресії обох мікроРНК у зразках пацієнтів із метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. Статистичний аналіз показав сильний кореляційний зв'язок між експресією мікроРНК-10b та наявністю метастазів у лімфатичних вузлах ($r=0,56$), а також між експресією мікроРНК-155 і метастатичним ураженням ($r=0,59$).

Крім того, встановлено кореляцію між рівнями експресії мікроРНК-10b та проліферативною активністю пухлинних клітин, визначеною за індексом Ki-67. У групах p16INK4a+ та p16INK4a– кореляційний зв'язок становив $r=0,53$ та $r=0,54$ відповідно, тоді як у загальній вибірці він досяг $r=0,55$, що свідчить про потенційну роль мікроРНК-10b у регуляції проліферативного потенціалу пухлини.

Ми проаналізували рівні досліджуваних мікроРНК залежно від статусу p16INK4a пухлин (рис. 3.3).



Примітки: * $p < 0,05$ – порівняно з N0; ** $p < 0,05$ – порівняно з G1;
 *** $p < 0,05$ – порівняно з «Ki-67 низьким».

Рис. 3.3 Зв'язок рівнів експресії мікроРНК-10b і -155 та клініко-патоморфологічними ознаками ПРРП та ПРРГ залежно від статусу p16INK4a

Середні рівні мікроРНК між цими групами не були статистично достовірними ($p > 0,05$), однак когорта з p16INK4a-позитивними пухлинами характеризувалася дещо нижчими рівнями обох досліджуваних мікроРНК. У цих пацієнтів рівні мікроРНК-10b становили $(9,5 \pm 3,5)$ у.о. та рівні мікроРНК-155 – $(5,76 \pm 2,5)$ у.о. У p16INK4a-негативних пухлин рівні досліджуваних мікроРНК 10b та 155 становили $(13,78 \pm 4,9)$ та $(8,47 \pm 3,6)$ у.о. відповідно.

Асоціація обох мікроРНК з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів, ступенем диференціювання пухлини, рівнем Ki-67 та іншими клініко-патоморфологічними факторами не відрізнялась між групами p16INK4a-позитивних та p16INK4a-негативних пухлин ($p > 0,05$).

Крім того, ми проаналізували кореляцію між рівнями експресії мікроРНК-10b і -155 та гена CDKN2A і не виявили жодних надійних асоціацій.

Таким чином, мікроРНК-10b і -155 можна використовувати як прогностичні маркери ПРРП без будь-якого відношення до статусу гена CDKN2A/p16INK4a.

3.2. Індукційна хіміотерапія у комбінованому лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ

Критеріям включення відповідали 61 хворий. Три курси ІХТ за схемою TPF проведені у 58 (93,5 %) хворих, 2 курси – у 3 (6,5 %) хворих. Третій курс ІХТ не проведений у 3 (5 %) хворих у зв'язку з гематологічною токсичністю III ступеня.

Оцінка відповіді пухлини проводилась через 3 тижні після завершення третього курсу ІХТ, у 3 (6,5 %) хворих – після завершення другого курсу ІХТ. Повна відповідь пухлини після ІХТ за критеріями RECIST 1.1 встановлена у 10 (24 %) пацієнтів з ПРРП та у 7 (37 %) хворих на ПРРГ. У цих пацієнтів після ІХТ при контрольному КТ-обстеженні не виявлено ознак резидуальної пухлини. Як приклад, на рисунку 3.4 представлено КТ-зображення хворого на місцево поширений рак кореня язика до початку ІХТ (а) та після трьох курсів терапії (б). Спостерігається повна регресія пухлини.

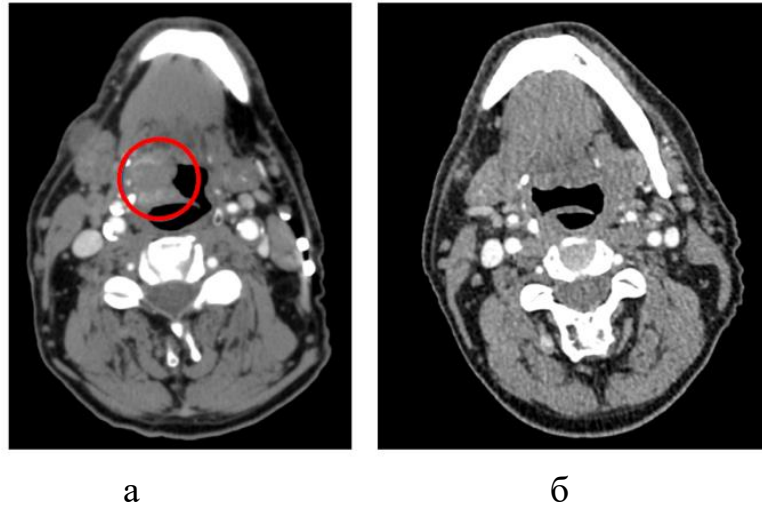


Рис. 3.4. КТ-зображення пацієнта К., 56 років з діагнозом рак кореня язика cT3N0M0 до (а) та після (б) ІХТ. Поширеність первинної пухлини до початку терапії (а). Після трьох курсів ІХТ відзначається повна відповідь пухлини за критеріями RECIST 1.1 (б)

Часткова відповідь пухлини після ІХТ за критеріями RECIST 1.1 виявлена у 12 (28 %) хворих на ПРРП та у 9 (47 %) хворих на ПРРГ. На рисунку 3.5 представлено КТ-зображення пацієнта, хворого на місцево поширений рак слизової ретромолярної ділянки, що поширюється на корінь язика з частковою відповіддю пухлини. Регресія пухлини – 42 %.

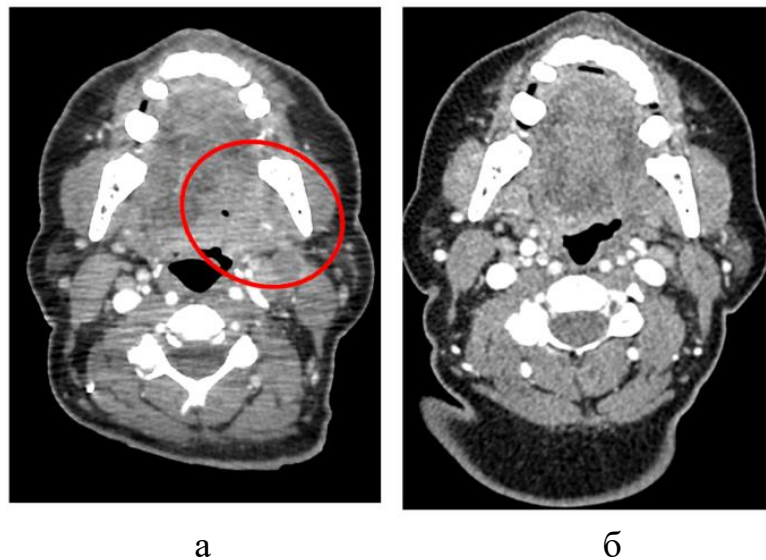


Рис. 3.5. КТ-зображення пацієнта М., 35 років з діагнозом рак слизової ретромолярної ділянки cT4aN1M0, що поширюється на корінь язика до (а) та після (б) ІХТ. Поширеність первинної пухлини до початку терапії (а). Після трьох курсів ІХТ (б) спостерігається регресія пухлини 47 %, що відповідає частковій відповіді за критеріями RECIST 1.1

Стабілізація захворювання за критеріями RECIST 1.1 виявлена у 10 (24 %) хворих на ПРРП та у 3 (16 %) з ПРРГ. За даними КТ-дослідження зміни у розмірах пухлини не перевищували порогових значень для часткової відповіді чи прогресування захворювання. На рисунку 3.6 наведено приклад КТ-зображення пацієнта до ІХТ (а) та після трьох курсів терапії (б). Регресія пухлини – 23 %.

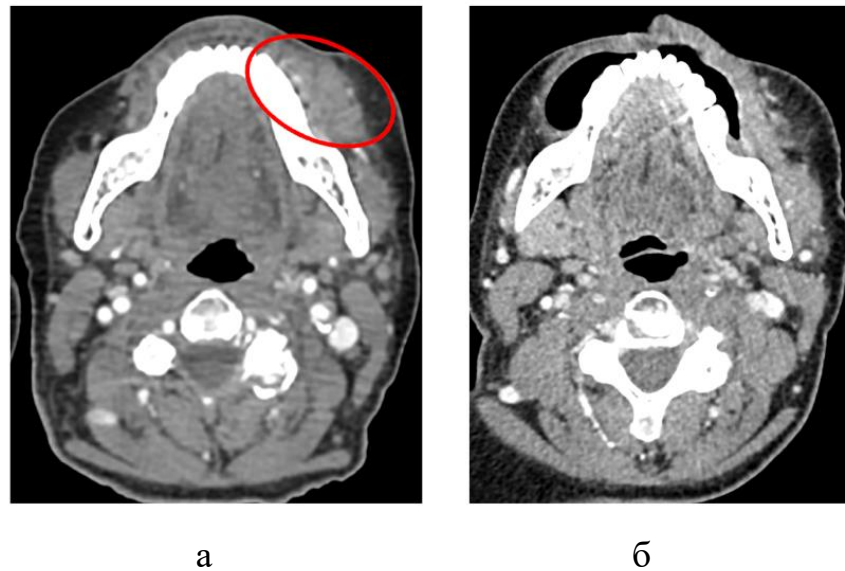


Рис. 3.6. КТ-зображення пацієнта С., 58 років з діагнозом рак слизової лівої щоти сТ3N1M0 до (а) та після (б) ІХТ. Поширеність первинної пухлини до початку терапії (а). Після трьох курсів ІХТ спостерігається зменшення розмірів пухлини на 23 %, що відповідає стабілізації захворювання за критеріями RECIST 1.1 (б)

Прогресування захворювання після проведеної ІХТ за критеріями RECIST 1.1 було виявлено у 10 (24 %) пацієнтів з ПРРП. Натомість, у хворих на ПРРГ, випадків прогресування захворювання не спостерігалось. За критеріями RECIST 1.1, у цих пацієнтів при контрольному КТ після трьох курсів ІХТ відзначалося збільшення розмірів пухлини на ≥ 20 % або поява нових патологічних утворень. На рисунку 3.7 представлено КТ-зображення пацієнта з прогресуванням захворювання, у якого після ІХТ спостерігається збільшення розмірів пухлинного процесу порівняно із станом до початку терапії.

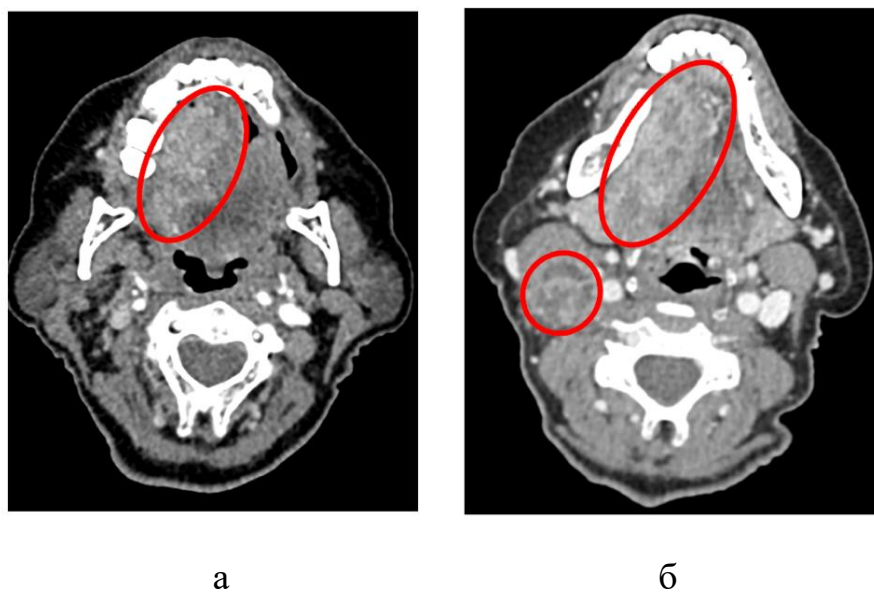


Рис. 3.7. КТ-зображення пацієнта К., 46 років з діагнозом рак язика cT4aN1M0 до (а) та після (б) ІХТ. Поширеність первинної пухлини до початку терапії (а). Після двох курсів ІХТ відзначається збільшення розмірів первинної пухлини та поява збільшених лімфовузлів шії, що відповідає прогресуванню захворювання за критеріями RECIST 1.1

Відповідь пухлини після ІХТ у хворих на ПРРП та ПРРГ представлена на рисунках 3.8 та 3.9.

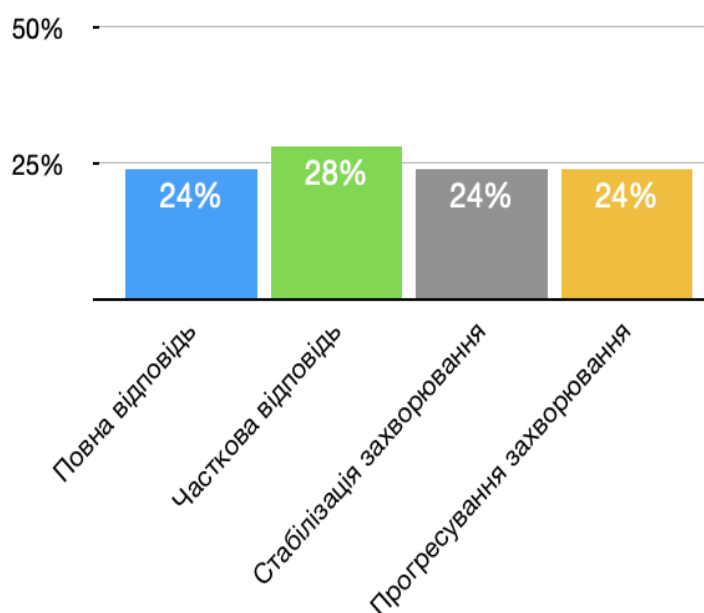


Рис. 3.8. Відповідь пухлини після проведеної ІХТ за критеріями RECIST 1.1 у хворих на ПРРП

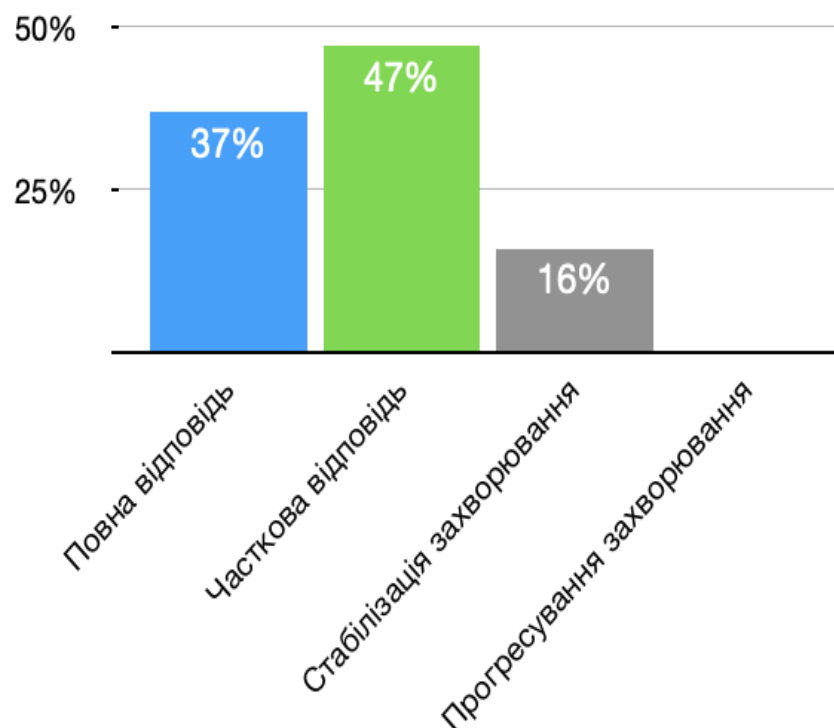


Рис. 3.9. Відповідь пухлини після проведеної ІХТ за критеріями RECIST 1.1 у хворих на ПРРГ

Рестадіювання після проведеної ІХТ було наступним. Пониження стадії у хворих на ПРРП було встановлено у 19 (45 %), підвищення – у 4 (10 %), без змін – у 19 (45 %) випадках. У хворих на ПРРГ пониження стадії було встановлено у 16 (84 %), підвищення стадії не було у жодного з пацієнтів, без змін – у 3 (16 %) випадках. Характеристика cTN та ycTN представлена в таблицях 3.2 та 3.3.

Таблиця 3.2

Рестадіювання у хворих на ПРРП

№	cTN	ycTN	Зміна стадії
1	T3N0	T0N0	↓
2	T3N0	T0N0	↓
3	T2N1	T1N0	↓
4	T3N1	T2N0	↓
5	T4aN1	T0N0	↓
6	T3N0	T0N0	↓
7	T4aN1	T4aN1	-

Продовження таблиці 3.2

№	cTN	ycTN	Зміна стадії
8	T4aN1	T4aN1	-
9	T4aN1	T4aN1	-
10	T4aN0	T4aN1	-
11	T4aN0	T4aN0	-
12	T4aN0	T4aN0	-
13	T4aN0	T4aN0	-
14	T4aN2	T4aN2	-
15	T4aN1	T4aN1	-
16	T4aN3a	T4aN3a	-
17	T4aN1	T4aN1	-
18	T4aN0	T4aN0	-
19	T4aN1	T4aN1	-
20	T4aN2	T4aN2	-
21	T4aN2	T4bN2	↑
22	T4aN1	T4bN1	↑
23	T3N0	T0N0	↓
24	T3N0	T0N0	↓
25	T4aN1	T0N0	↓
26	T4aN1	T0N0	↓
27	T4aN2	T0N0	↓
28	T3N1	T2N0	↓
29	T3N0	T1N0	↓
30	T3N1	T1N0	↓
31	T3N2	T2N1	↓
32	T3N0	T2N0	↓
33	T3N1	T2N0	↓
34	T3N2c	T2N1	↓
35	T3N1	T3N1	-
36	T2N2	T4aN2	-
37	T3N2	T4aN2	↑
38	T3N1	T4aN1	↑
39	T4aN1	T4aN0	-
40	T3N0	T0N0	↓
41	T3N0	T0N0	↓
42	T2N1	T1N0	↓

Примітка. ↓ – пониження стадії; ↑ – підвищення стадії; - – стадія без змін.

Рестадіювання у хворих на ПРРГ

№	cTN	ycTN	Зміна стадії
1	T2N1	T0N0	↓
2	T3N1	T2N0	↓
3	T3N0	T1N0	↓
4	T3N0	T0N0	↓
5	T4aN2	T0N0	↓
6	T2N1	T1N0	↓
7	T3N0	T2N0	↓
8	T2N1	T1N0	↓
9	T2N1	T1N0	↓
10	T2N2	T0N0	↓
11	T4aN2	T2N1	↓
12	T2N2	T0N0	↓
13	T2N3	T0N0	↓
14	T3N1	T0N0	↓
15	T4aN1	T4aN1	-
16	T4aN2	T4aN1	-
17	T4aN1	T4aN1	-
18	T4aN1	T3N1	↓
19	T4aN2	T2N0	↓

Примітка. ↓ – пониження стадії; ↑ – підвищення стадії; - – стадія без змін.

3.3. Хірургічне лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ після проведеної ІХТ. Роль трансоральної СО₂-лазерної мікрохірургії та реконструктивно-відновної хірургії

Проаналізовано результати хірургічного лікування 42 хворих на місцево поширений ПРРП. У 10 (16,4 %) хворих на місцево поширений ПРРП, які досягли повної клінічної відповіді після ІХТ, проведено трансоральну СО₂-лазерну резекцію ложа пухлини (рис. 3.10).

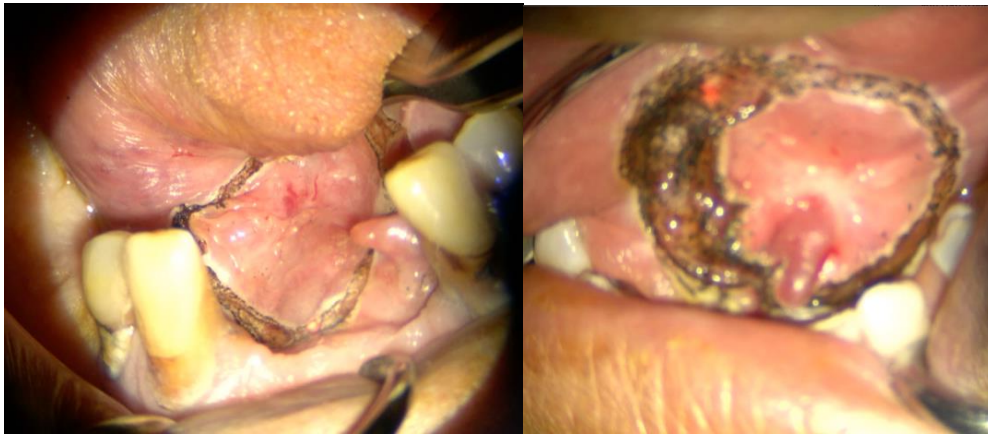


Рис. 3.10. Трансоральна CO₂-лазерна резекція дна ротової порожнини

Повна патогістологічна відповідь була підтверджена у 8 (13 %) випадках, що дозволило уникнути подальшої ПТ. У подальшому пацієнти перебували під спостереженням. У 2 (3,2 %) пацієнтів після трансоральної CO₂-лазерної резекції ложа пухлини виявлено вітальну пухлину, однак краї резекції були чисті (R0). У зв'язку з цим їм була призначена ПТ у СВД 50 Гр (група низького ризику рецидиву пухлини).

Застосування ІХТ у зазначених 10 пацієнтів дозволило уникнути виконання розширених хірургічних втручань, які були б необхідними при первинному хірургічному підході. Зокрема, вдалося уникнути резекції верхньої щелепи у 1 (2,4 %) випадку, крайової резекції нижньої щелепи – у 4 (9,7 %) хворих, сегментарної резекції нижньої щелепи – у 3 (7,3 %) хворих та субтотальної резекції язика – у 2 (4,7 %) випадках.

Органозберігаючі операції після проведеної ІХТ виконані у 6 (14,2 %) з 12 хворих з частковою відповіддю пухлини. У зазначених хворих вдалось уникнути крайової резекції нижньої щелепи – у 1 (2,4 %), сегментарної резекції нижньої щелепи у 2 (4,7 %), резекції верхньої щелепи – у 2 (4,7 %), субтотальної резекції язика – у 1 (2,4 %) випадку. Лише хірургічне лікування проведене у 1 (2,4 %) хворого. Ад'ювантна ПТ проведена у 4 (9,7 %) хворих, одночасна ХПТ у 1 (2,4 %) хворого.

У 6 (14 %) хворих із частковою відповіддю (регресія первинної пухлини була до 40 %) та у 10 (24 %) пацієнтів із стабілізацією захворювання після

проведеної ІХТ виконані розширені хірургічні втручання. У 10 (24 %) пацієнтів із прогресуванням захворювання після ІХТ розширені комбіновані операції проведені у 4 (9,5 %) випадках, паліативна ПТ – у 2 (4,8 %), паліативна хіміотерапія – у 4 (9,5 %) випадках.

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що вибір хірургічної тактики визначався ступенем відповіді пухлини на ІХТ. У пацієнтів із повною або частковою відповіддю застосування органозберігаючих втручань дозволило мінімізувати обсяг резекції і зберегти анатомічну цілісність та функціональність уражених структур. Водночас у хворих зі стабілізацією або прогресуванням захворювання, а також у частини пацієнтів із частковою відповіддю виконано розширені операції. У таких випадках реконструктивно-відновні втручання були необхідними для відновлення анатомічної цілісності та функціональності уражених структур, що досягалось шляхом застосування регіонарних, локальних та мікрохірургічних тканинних клаптів у поєднанні з CAD-CAM технологіями у разі необхідності реконструкції нижньої та верхньої щелеп.

Реконструктивно-відновні операції із застосуванням васкуляризованих тканинних клаптів виконані у 20 пацієнтів. У 2 (4,7 %) пацієнтів виконано половинну резекцію язика. В одному випадку хірургічне втручання здійснено трансоральним доступом із пластичним заміщенням дефекту язика шкірно-фасціальним клаптом передпліччя. Венозний мікросудинний анастомоз «кінець у кінець» накладений між комітантною веною променевої артерії та гілками лицевої веною, артеріальний – між променевою артерією та лицевою артерією. В іншого пацієнта хірургічне втручання проведено доступом через парамедіанну мандибулотомію з подальшим пластичним заміщенням дефекту субментальним клаптом. Клінічний випадок пластичного заміщення половинного дефекту язика субментальним клаптом у хворого К-ко з діагнозом: плоскоклітинний рак язика ст. III (сT3N1M0G1). Після трьох курсів ІХТ за схемою DCF досягнута часткова відповідь на лікування (усT2N0M0, кл. гр. II). Інтраопераційні етапи хірургічного втручання представлені на рисунку 3.11.

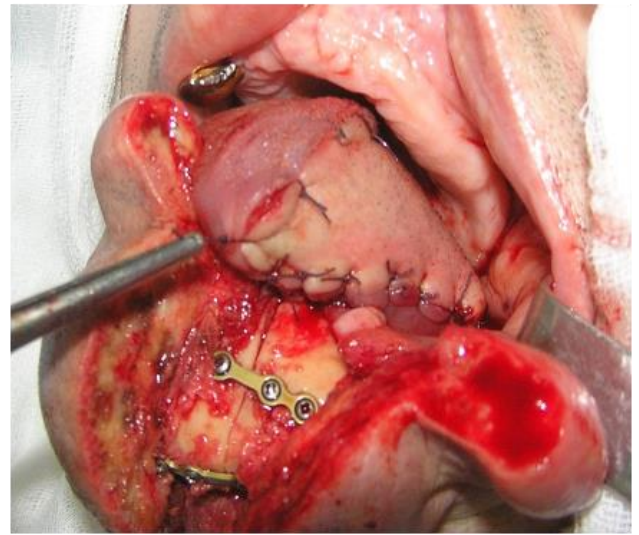


Рис. 3.11. Половинна резекція язика з резекцією дна ротової порожнини справа виконана доступом через парамедіанну мандибулотомію. Пластичне заміщення дефекту субментальним клаптем

Субтотальна резекція язика із пластичним заміщенням дефекту васкуляризованими танинними клаптями була проведена у 3 (7,1 %) пацієнтів. У одного хворого втручання виконувалося через парамедіанну мандибулотомію.

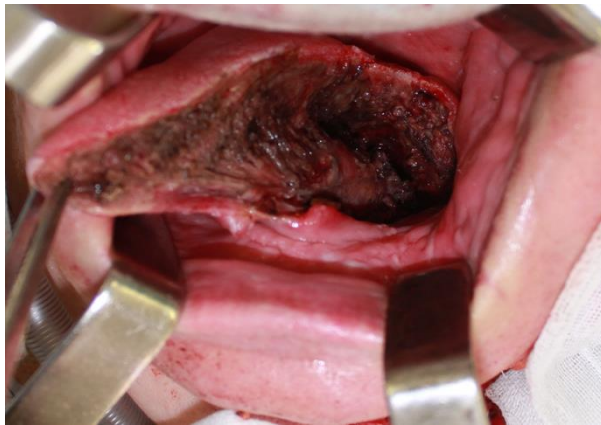
Для реконструкції язика в двох випадках застосовували шкірно-фасціальний променевий клапоть передпліччя з додатковим включенням в склад клаптя підшкірної жирової клітковини, яку скручували у вигляді ролу для забезпечення достатнього об'єму пересаджуваних тканин.

Венозний мікросудинний анастомоз «кінець у бік» між головною веною та внутрішньою яремною веною накладено у 2 пацієнтів.

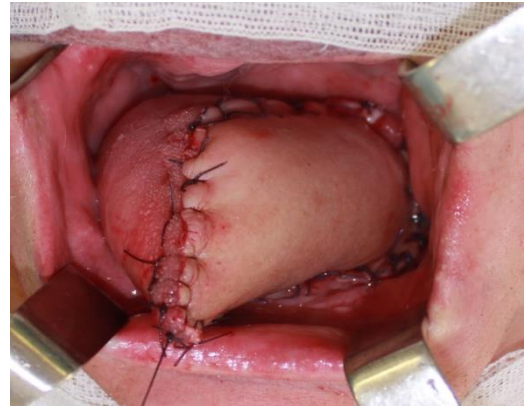
Артеріальний анастомоз накладено між променевою артерією та лицевою артерією у 1 хворого, а у іншого – між променевою артерією та верхньою щитоподібною артерією.

У одного пацієнта для реконструкції язика використано шкірно-м'язовий клапоть найширшого м'яза спини. Венозний мікросудинний анастомоз «кінець у кінець» накладений між грудоспинною веною та лицевою веною, артеріальний – між грудоспинною артерією та лицевою артерією.

Клінічний випадок пластичного заміщення субментально дефекту язика променевим клаптем передпліччя з додатковим включенням в склад клаптя підшкірної жирової клітковини у хворого М-ва з діагнозом: плоскоклітинний рак язика ст. III (сТ3N1M0G1). Після трьох курсів ІХТ за схемою DCF досягнута стабілізація захворювання (усТ3N1M0, кл. гр. II). Інтраопераційні етапи хірургічного втручання представлені на рисунку 3.12.



а



б



в

Рис. 3.12. Субтотальна резекція язика (а). Пластичне заміщення дефекту шкірно-фасціальним променевим клаптем передпліччя з додатковим включенням підшкірної жирової клітковини передпліччя у хворого М-ва (б, в)

Глосектомія з ларингектомією проведена у 1 (2,4 %) пацієнта. Видалення язика виконано моноблочно разом із гортанню. Реконструкція глотки виконана шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза, що забезпечило відновлення верхнього травного тракту.

Резекцію дна ротової порожнини з сегментарною резекцією нижньої щелепи виконано у 5 (12 %) хворих. У всіх випадках передопераційне планування включало комп'ютерне 3D-моделювання з виготовленням навігаційних шаблонів для остеотомії (рис. 3.13). Реконструкцію нижньої щелепи проводили малогомілковим клапем, а остеосинтез малогомілкових фрагментів та нижньої щелепи виконували з використанням індивідуалізованої титанової пластини. Венозний мікросудинний анастомоз «кінець у кінець» між комітантною та лицевою веною виконано у 2 хворих, а мікросудинний анастомоз «кінець у бік» між комітантною веною та внутрішньою яремною веною – у 3 пацієнтів. Артеріальний мікросудинний анастомоз між малогомілковою та лицевою артеріями накладено у 4 випадках, а з верхньою щитоподібною артерією – у 1 (20 %) хворого. Клінічні випадки пластичного заміщення дефекту дна ротової порожнини у поєднанні з реконструкцією нижньої щелепи у пацієнта М-ха з діагнозом плоскоклітинний рак слизової альвеолярного паростка нижньої щелепи ст. IVa (сT4aN1M0G2). Після трьох курсів ІХТ за схемою DCF, стабілізація захворювання (усT4aN0M0) та пацієнта Х-ха представлено на рисунках 3.13 та 3.14.

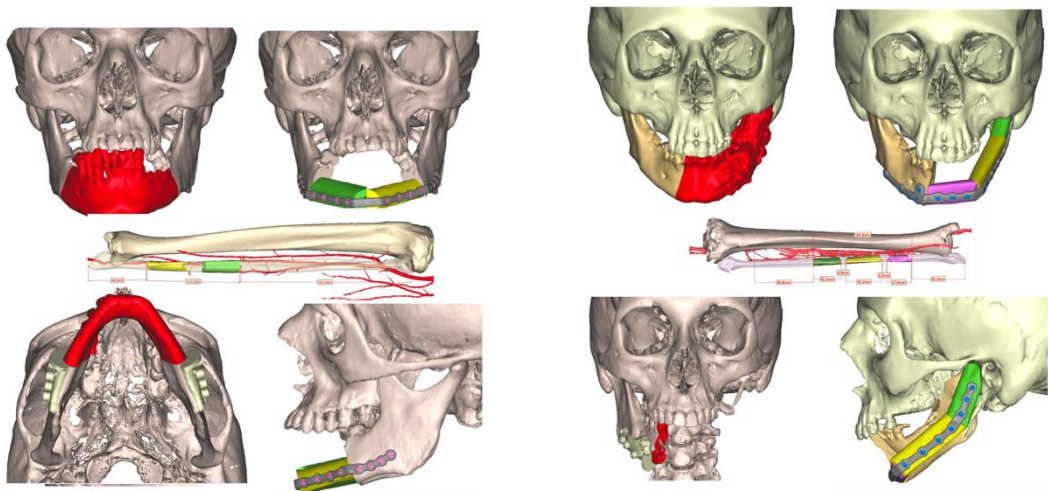


Рис. 3.13. Віртуальне планування реконструкції НС-дефекту (а) та LCL-дефекту (б) нижньої щелепи малогомілковим клапем та індивідуалізованою титановою пластиною у пацієнтів М-ха та Х-ха

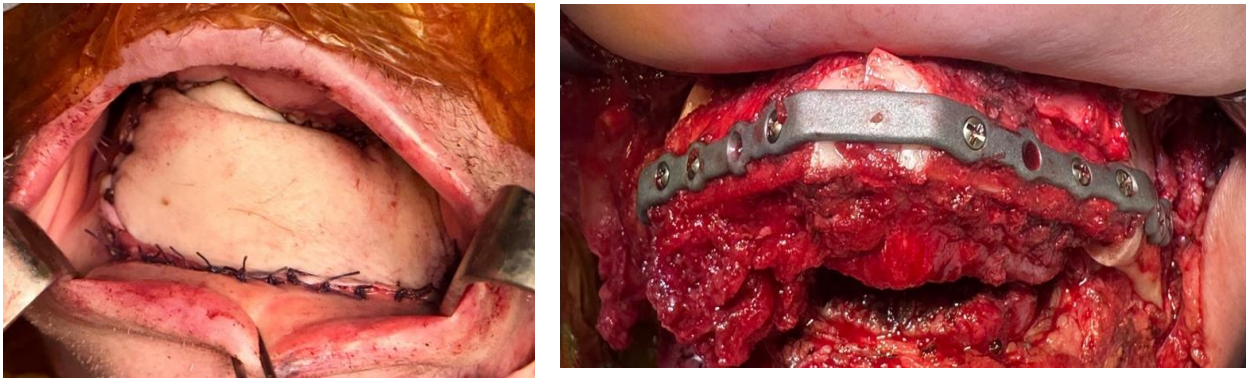


Рис. 3.14. Резекція нижньої щелепи (тип LCL), дна порожнини рота. Пластичне заміщення дефекту малогомілковим кістково-шкірним клаптем у пацієнта М-ха

Максилектомію з реконструкцією м'язово-кістковим клаптем найширшого м'яза спини виконано у 2 (4,7 %) хворих. У обох випадках передопераційне планування включало комп'ютерне 3D-моделювання з виготовленням навігаційних шаблонів для остеотомії. Венозний і артеріальний мікросудинні анастомози виконані між торакодорзальними та лицевими судинами типу «кінець у кінець». Резекцію верхньої щелепи (максилектомію) без реконструкції проведено у 3 (7,1 %) пацієнтів. Трьом пацієнтам виготовлено індивідуальні протези верхньої щелепи з обтуратором.

Клінічний випадок реконструкції верхньої щелепи у пацієнта В-ха з діагнозом: плоскоклітинний рак слизової альвеолярного паростка верхньої щелепи щелепи ст. IVa (сT4aN0M0G2). Після трьох курсів ІХТ за схемою DCF досягнута стабілізація захворювання (усT4aN0M0). Інтраопераційні етапи хірургічного втручання показані на рисунках 3.15 та 3.16.

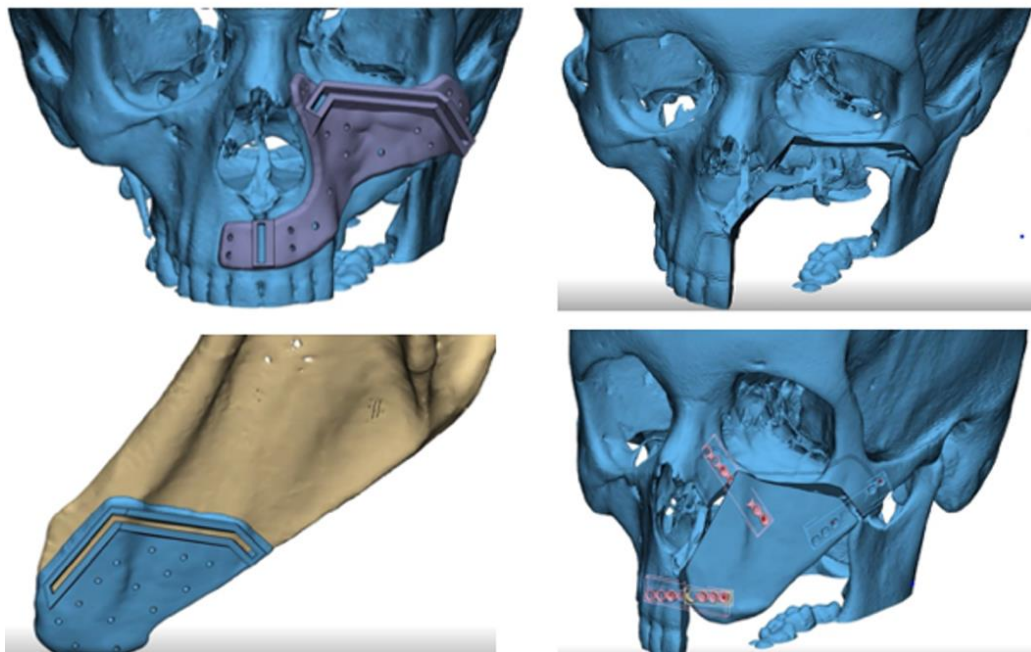


Рис. 3.15. Віртуальне планування реконструкції верхньої щелепи із застосуванням м'язово-кісткового клаптя найширшого м'яза спини з подальшою фіксацією трансплантата титановими мініпластинами у пацієнта В-ха

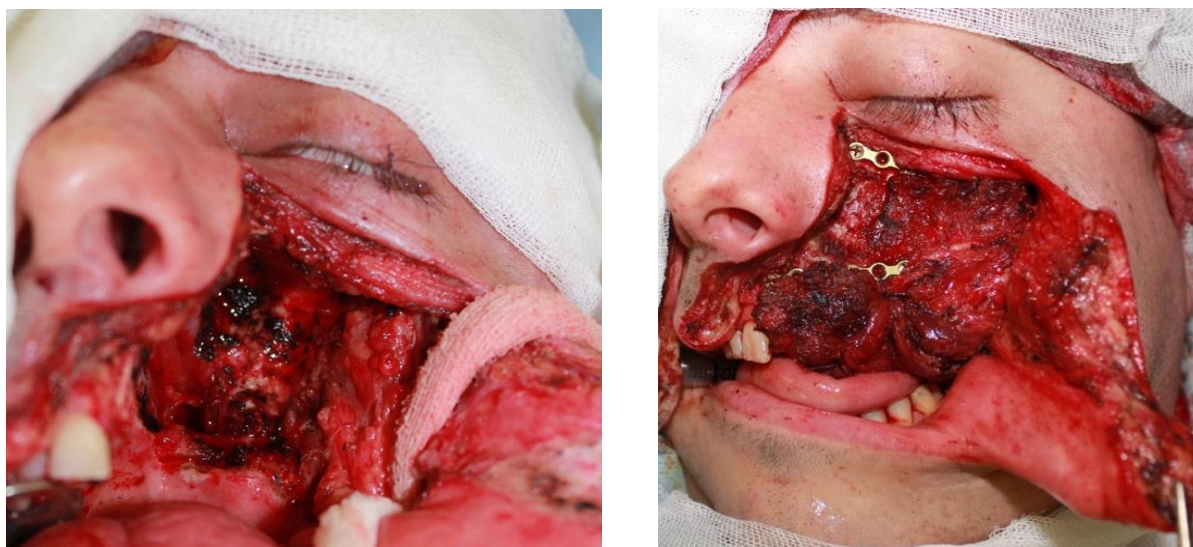
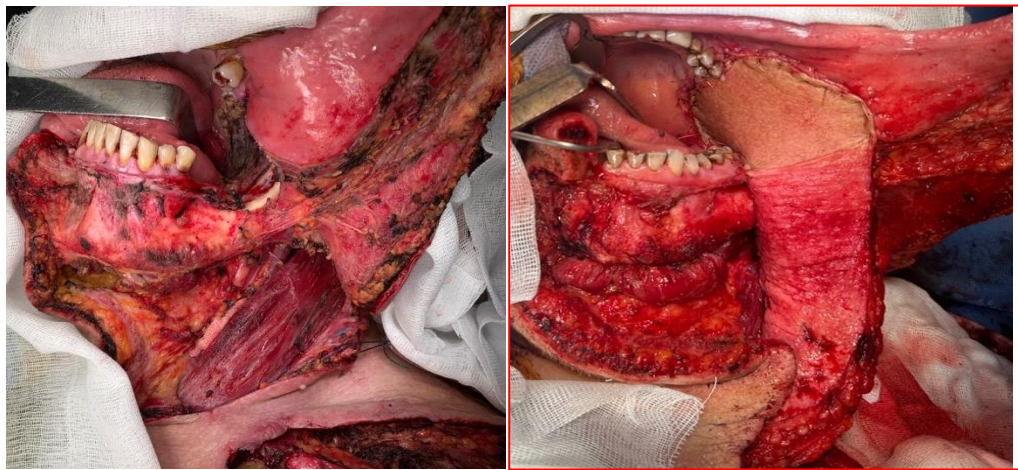


Рис. 3.16. Максилектомія ліворуч. Пластичне заміщення дефекту кістково-м'язовим клаптем найширшого м'яза спини у пацієнта В-ха

Резекція щоки з крайовою резекцією верхньої щелепи виконана у 1 (2,4 %) хворого, а з крайовою резекцією нижньої щелепи – у 2 (4,7 %). Пластичне заміщення дефекту здійснено шкірно-фасціальним клаптем передпліччя у одного хворого та шкірно-фасціальним надключичним клаптем

– у двох пацієнтів. Наскрізна резекція щоки з сегментарною резекцією нижньої щелепи проведена у 1 (2,4 %) хворого. Для реконструкції щоки у даному випадку застосовано комбіновану методику з використанням двох клаптів – шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза та грудо-шийного клаптя. Клінічний випадок реконструкції верхньої щелепи у пацієнта Н-ка з діагнозом: плоскоклітинний рак слизової лівої щоки ст. IVa (сT4aN0M0G2). Після трьох курсів ІХТ за схемою DCF досягнута часткова відповідь (усT3N0M0, кл. гр. II). Завдяки досягнутій відповіді пухлини на ІХТ вдалося уникнути сегментарної резекції нижньої щелепи. Інтраопераційні етапи хірургічного втручання показано на рисунку 3.17.



а

б

Рис. 3.17. Резекція лівої щоки, ретромоллярної ділянки з крайовою резекцією нижньої щелепи доступом через нижній щічний клапоть (а). Пластичне заміщення дефекту шкірно-фасціальним клаптем надключичної артерії у хворого Н-ка (б)

Радикальна модифікована шийна лімфодисекція виконана у 10 (88,9 %) хворих, надомогіюдна шийна лімфодисекція – у 6 (88,9 %), а радикальна шийна лімфодисекція – у 4 (11,1 %) пацієнтів.

Ад'ювантна ПТ проведена у 13 (31 %) хворих, одночасна хіміопроменева терапія у 3 (7 %) хворих. Ад'ювантна хіміопроменева терапія проводилась у разі позитивного краю резекції та/або екстранодального поширення пухлини в лімфатичних вузлах.

Отже, органозберігаюче хірургічне лікування проведене у 16 (38 %) хворих, розширені хірургічні втручання – у 20 (47 %), а паліативне лікування – у 6 (14 %) пацієнтів.

Проведення ІХТ дозволило уникнути резекції нижньої щелепи у 10 (23,8 %) хворих, резекції верхньої щелепи – у 3 (7,1 %), субтотальної резекції язика – у 3 (7,1 %) випадках.

Проаналізовано результати хірургічного лікування 19 хворих на місцево поширений ПРРГ. У 16 (84 %) з 19 хворих на місцево поширений ПРРГ з повною та частковою відповіддю пухлини після ІХТ проведено органозберігаюче лікування без хірургічного втручання. Зазначені пацієнти отримали ПТ (у разі повної відповіді ПТ застосовується у зниженій дозі, а у разі часткової відповіді – у радикальній дозі).

Резидуальна пухлина після ІХТ та ПТ була виявлена у 4 (21 %) хворих. Цим хворим через 4–6 тижнів після хіміопроменевої терапії виконали органозберігаючу трансоральну СО₂-лазерну мікрохірургію, а саме СО₂-лазерну резекцію бічної стінки ротоглотки – у 1 (5,2 %), кореня язика – у 1 (5,2 %), м'якого піднебіння – у 2 (10,5 %) випадках (рис. 3.18, 3.19).



Рис. 3.18. Трансоральна СО₂-лазерна резекція бічної стінки ротоглотки

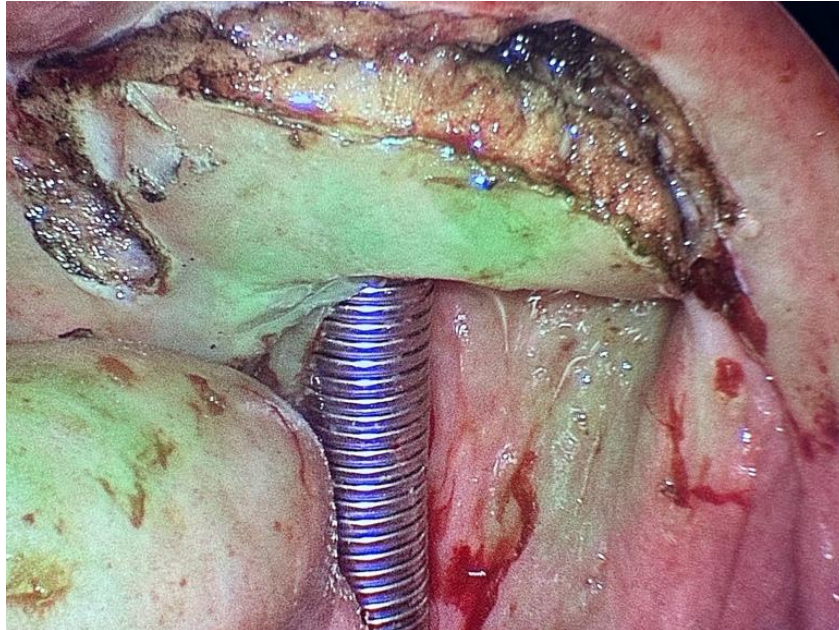


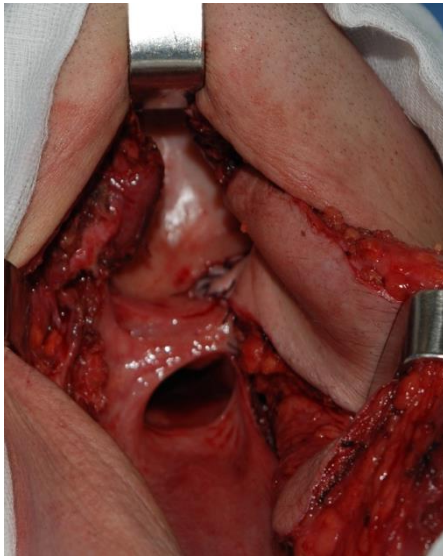
Рис 3.19. Трансоральна CO₂-лазерна резекція м'якого піднебіння із застосуванням індоціанінового зеленого для візуалізації меж ураження

Із 3 (16 %) хворих зі стабілізацією захворювання після ІХТ розширені хірургічні втручання виконано у 2 (10,5 %) випадках, тоді як 1 (5,5 %) хворий отримав ПТ.

У одного пацієнта проведено глосектомію з ларингектомією з подальшою реконструкцією глотки шкірно-м'язовим клаптом великого грудного м'яза. В іншого пацієнта виконано резекцію кореня язика та бічної стінки ротоглотки доступом через парамедіанну мандибулотомію з пластичним заміщенням дефекту шкірно-фасціальним клаптом передпліччя.

Клінічний випадок реконструкції глотки у пацієнта О-ха з діагнозом: плоскоклітинний рак кореня язика ст. IVa (сT3N0M0G2). Після трьох курсів ІХТ за схемою DCF відзначено прогресування захворювання (усT4aN0M0, кл. гр. II). Проведення органозберігаючого лікування зі збереженням гортані було неможливе.

Інтраопераційні етапи хірургічного втручання представлені на рисунку 3.20.



а



б

Рис. 3.20. Глосектомія з ларингектомією. Реконструкція глотки шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза. Зображено етап формування глотки модифікованим клаптем великого грудного м'яза (а). Сформована неоглотка після завершення реконструктивного етапу (б)

Радикальна модифікована шийна лімфодисекція була виконана у 1 хворого, а надомогіюдна шийна лімфодисекція — також у 1.

Ад'ювантна ПТ після хірургічного лікування проведена у 2 (10,5 %) пацієнтів, тоді як одночасна ХПТ терапія не застосовувалася.

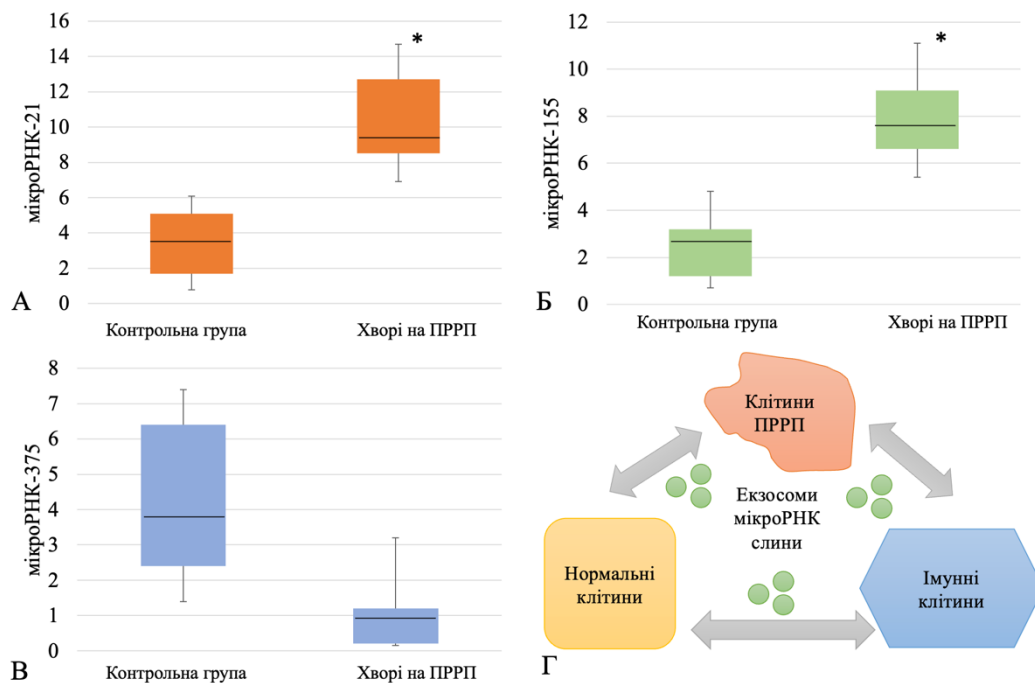
Отже, органозберігаюче лікування проведене у 16 (84 %) хворих, розширені хірургічні втручання — у 2 (10,5 %), а паліативне лікування — у 1 (14 %).

3.4. Прогностична вага епігенетичних біомаркерів (мікроРНК-21, -155, -375) у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ

З метою вивчення предиктивної цінності мікроРНК у прогнозуванні чутливості пухлини до ІХТ було проведено визначення рівнів експресії мікроРНК-21, мікроРНК-155 та мікроРНК-375 у слині хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та ротоглотки до початку лікування. Вибір зазначених мікроРНК ґрунтувався на попередніх

дослідженнях, що вказують на їх участь у процесах проліферації, апоптозу, інвазії та хіміорезистентності. Отримані дані порівнювалися з результатами групи контролю — умовно здорових осіб без онкологічної патології.

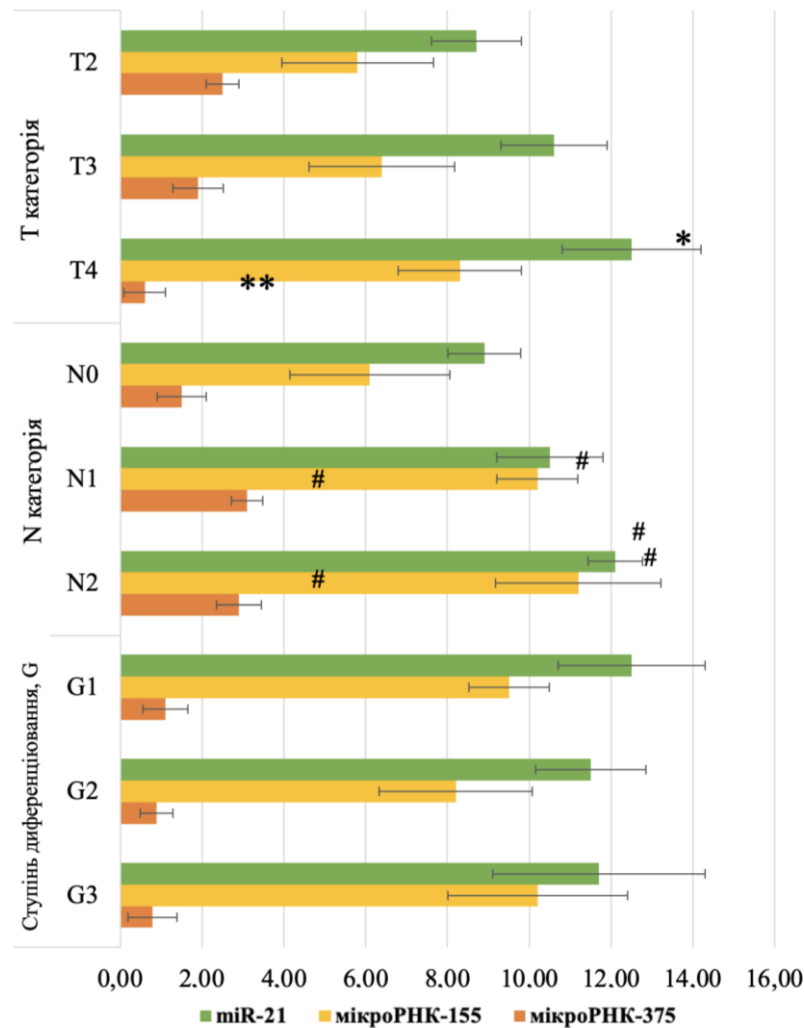
Було виявлено, що у слині здорових осіб контрольної групи рівні мікроРНК-21 і -155 були нижчими в 2,49 і 2,84 раза ($p < 0,05$), тоді як експресія мікроРНК-375 була в 5,3 раза вищою, але статистично значущої різниці не встановлено (рис. 3.21).



Примітка. * $p < 0,05$.

Рис. 3.21. Порівняння рівнів циркулюючих мікроРНК-21, -155 та -375 у слині хворих на ПРРП та ПРРГ до початку ІХТ зі здоровими особами

Подальший аналіз зв'язку між клініко-патоморфологічними особливостями та рівнями мікроРНК-21, мікроРНК-155 і мікроРНК-375 у пацієнтів з ПРРП та ПРРГ виявив, що підвищення експресії мікроРНК-21 і -155 і зниження рівня мікроРНК-375 пов'язані з більш тяжкою стадією ПРРП та ПРРГ (рис. 3.22).



Примітки: * $p < 0,05$ – порівняно з T2; ** $p < 0,05$ – порівняно з T2 та T3; # $p < 0,05$ – порівняно з N0.

Рис. 3.22. Асоціативний зв'язок між клініко-патоморфологічними особливостями та рівнями мікроРНК-21, мікроРНК-155 і мікроРНК-375 у пацієнтів з ПРРП та ПРРГ

Також ми провели кореляційний аналіз асоціації досліджуваних мікроРНК з клініко-патологічними особливостями пацієнтів з ПРРП та ПРРГ. Цікаво, що рівні мікроРНК-21 і -155 позитивно корелювали з T за TNM ($r=0,68$ і $r=0,75$ відповідно) ($p < 0,05$), а більш високі рівні спостерігалися в слині пацієнтів з метастазами в лімфатичні вузли ($r=0,78$ і $r=0,71$ відповідно) ($p < 0,05$). Експресія мікроРНК-375 негативно корелювала з T за TNM ($r=-0,67$) ($p < 0,05$), а у пацієнтів з N1–2 її рівень був у 2,1 раза вищим, ніж у слині пацієнтів без метастазів у лімфовузлах ($r=-0,59$).

Отже, дослідження рівнів експресії мікроРНК-21, мікроРНК-155 і мікроРНК-375 може бути застосоване в клінічній практиці для визначення прогнозу захворювання у хворих на місцево поширеним ПРРП і ПРРГ.

3.5. Предиктивна вага епігенетичних біомаркерів (мікроРНК-21, -155, -375) в контексті прогнозування чутливості пухлини до індукційної хіміотерапії у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ

Для оцінки предиктивного значення мікроРНК-21, мікроРНК-155 і мікроРНК-375 ми розподілили всіх пацієнтів з ПРРП та ПРРГ на 2 групи залежно від клінічної відповіді на ІХТ (відповідно до критеріїв RECIST 1.1) [101]. До 1-ї групи увійшли 38 пацієнтів з ПРРП та ПРРГ, які мали позитивну відповідь на ІХТ (17 (28 %) – повна відповідь та 21 (34,4 %) – часткова відповідь. До 2-ї групи включено 23 пацієнтів з пухлинами, резистентними до ІХТ: 13 (21,3 %) – стабілізація захворювання та 10 (16,3 %) – прогресування захворювання. Висока/низька експресія мікроРНК була встановлена за середнім рівнем.

Зв'язок між експресією мікроРНК та відповіддю пухлини на ІХТ показано в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Зв'язок між експресією мікроРНК та відповіддю пухлини на ІХТ

Показник	Рівень мікроРНК					
	-21		-155		-375	
	високий	низький	високий	низький	високий	низький
Повна відповідь	3	12	8	8	12	3
Часткова відповідь	8	10	8	10	12	6
Стабілізація захворювання	14	2	9	6	5	11

Продовження таблиці 3.4

Показник	Рівень мікроРНК					
	-21		-155		-375	
	високий	низький	високий	низький	високий	низький
Прогресування захворювання	10	2	7	5	5	7
Чутлива	11	22	16	18	24	9
Резистентна	24	4	16	11	10	18
Частота об'єктивної відповіді	31.43	84.62	50,00	62.07	72.59	33.33
χ^2	8.279		3.894		7.975	
p-значення	0,004*		0,09		0,01*	

Примітка. * $p < 0,05$ для повної відповіді, часткової відповіді, прогресування та стабілізації захворювання.

Аналіз мікроРНК-21, мікроРНК-155 та мікроРНК-375 залежно від відповіді пухлини на терапію показав, що лише показники мікроРНК-21 ($p=0,004$) та мікроРНК-375 ($p=0,01$) були пов'язані з відповіддю на ІХТ.

У процесі статистичної обробки отриманих даних у вищезазначених когортах хворих на ПРРП та ПРРГ ми намагалися оптимізувати подальше клінічне застосування зазначених мікроРНК. Ми розподілили пацієнтів на підгрупи, щоб знайти рівні мікроРНК, які можуть розділити принаймні 85 % тих хворих, хто відповів, і тих, хто не відповів на терапію. У таблиці 3.5 наведено значення мікроРНК-21, мікроРНК-155 і мікроРНК-375 слини залежно від відповіді на ІХТ.

Таблиця 3.5

Зв'язок між експресією циркулюючих мікроРНК та чутливістю пухлини до ІХТ

Чутливість	мікроРНК	Рівень, у.о.	
Чутлива	мікроРНК-21	↓	< 9,2
	мікроРНК-155	↓	< 9,4
	мікроРНК-375	↑	> 2,1
Резистентна	мікроРНК-21	↑	> 10,1
	мікроРНК-155	↑	> 9,8
	мікроРНК-375	↓	< 1,1

Як видно з таблиці 3.5, рівні мікроРНК-21, мікроРНК-155 та мікроРНК-375 в слині у 85 % пацієнтів з ПРРП та ПРРГ із резистентними пухлинами були вище 10,1, 9,8 та нижче 1,1 у.о. відповідно, тоді як у 85 % пацієнтів, що відповіли на ІХТ, були характерні нижчі рівні мікроРНК-21 (< 9,2 у.о.), -155 (< 9,4 у.о.) і вищі рівні мікроРНК-375 (> 2,1 у.о.).

Отже, дослідження рівнів експресії мікроРНК-21, мікроРНК-155 і мікроРНК-375 може бути застосоване в клінічній практиці для прогнозування чутливості пухлини до ІХТ у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ. Визначені порогові значення рівнів мікроРНК у слині дозволяють стратифікувати пацієнтів на групи з високою ймовірністю чутливості або резистентності до ІХТ, що сприяє персоніфікації лікувальних підходів, зменшенню токсичності терапії та підвищенню її ефективності.

3.6. Алгоритм персоніфікованого лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ на підставі ідентифікованих мікроРНК, пов'язаних з чутливістю пухлини до ІХТ

Розробка персоналізованого підходу до лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ ґрунтується на виявлених молекулярно-біологічних предикторах чутливості пухлини до ІХТ. У проведеному дослідженні встановлено, що рівні циркулюючих мікроРНК-21, -155, -375

у слині можуть бути використані для прогнозування чутливості пухлини до ІХТ, що дало можливість розробити алгоритм індивідуалізованого лікування.

На основі отриманих даних пацієнти були стратифіковані на дві групи залежно від рівнів мікроРНК-21, -155, -375 у слині. У хворих із чутливими до ІХТ пухлинами рівні мікроРНК-21 були нижчими 9,2 у.о., мікроРНК-155 – нижчими 9,4 у.о., тоді як мікроРНК-375 перевищували 2,1 у.о. У пацієнтів із резистентними пухлинами до ІХТ рівні мікроРНК-21 були вищими за 10,1 у.о., мікроРНК-155 – понад 9,8 у.о., а мікроРНК-375 – нижчими за 1,1 у.о.

Залежно від потенційної чутливості пухлин до ІХТ визначається подальша стратегія лікування. Пацієнтам із потенційно чутливими пухлинами проводили три курси ІХТ за схемою TRF, після чого оцінювали відповідь пухлини. У разі повної відповіді пацієнти з ПРРГ отримували ПТ, а пацієнтам з ПРРП проводили СО₂-лазерну резекцію ложа пухлини. При частковій відповіді виконували органозберігаюче хірургічне втручання, а за стабілізації або прогресування захворювання – розширені хірургічні втручання або ПТ/ХПТ. Пацієнтам із потенційною резистентністю пухлини до ІХТ індукційна терапія не проводилась, натомість первинно виконували радикальне хірургічне лікування, після чого призначали ад'ювантну ПТ або ХПТ (при наявних факторах високого ризику рецидиву).

Запропонований алгоритм дозволяє ще на доклінічному етапі прогнозувати відповідь пухлини на ІХТ, що забезпечує можливість персоніфікації підходів до лікування та підвищення його ефективності. Використання рівнів мікроРНК-21, -155, -375 як предиктивних маркерів дозволяє уникнути неефективного застосування ІХТ за резистентних пухлин та зменшити ризик невиправданої токсичності у таких пацієнтів. Таким чином, впровадження дослідження цих біомаркерів у клінічну практику може значно оптимізувати тактику лікування та покращити загальний прогноз у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ.

На рис. 3.23 представлено алгоритм персоніфікованого лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ на підставі визначених рівнів мікроРНК-21, -155, -375 у слині.

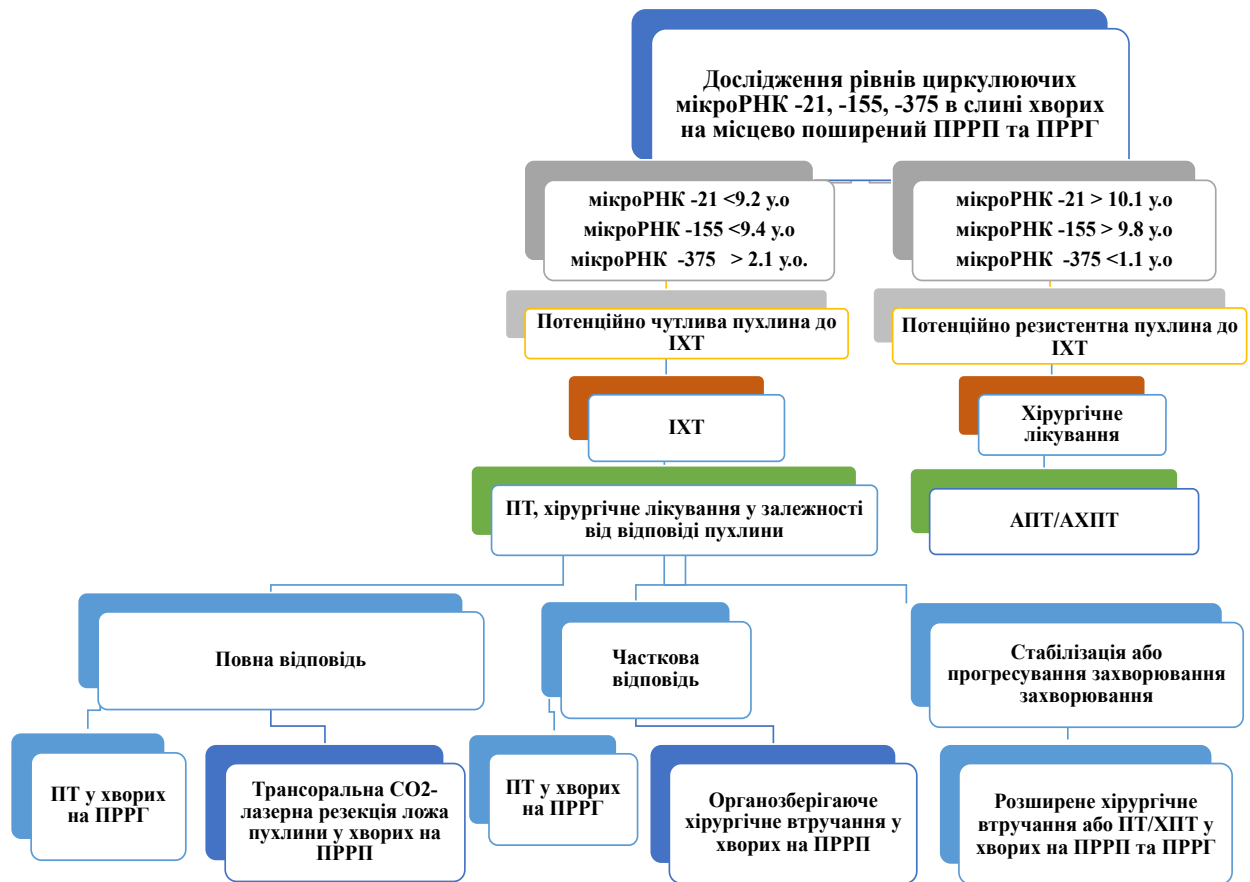


Рис. 3.23. Алгоритм персоніфікованого лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ

Запропонований алгоритм був апробований у клінічній практиці у 61 хворого на місцево поширений ПРРП та ПРРГ. Застосування алгоритму дозволило досягти повної клінічної відповіді на ІХТ у 24 % хворих на ПРРП та у 37 % – на ПРРГ, а також часткової відповіді у 28 % та 47 % відповідно. Органозберігаюче лікування було проведено у 38 % хворих на ПРРП, що дозволило уникнути травматичних втручань, зокрема: резекції нижньої щелепи (23,8 %), верхньої щелепи (7,1 %) та субтотальної резекції язика (7,1 %). У 84 % хворих на ПРРГ органозберігаюче лікування було проведено без хірургічного етапу.

Такий підхід дозволяє прогнозувати відповідь пухлини на ІХТ до початку лікування, що є вкрай важливим для оптимізації терапевтичних стратегій. Надалі необхідні подальші дослідження для підтвердження клінічної значущості цих біомаркерів у більшій вибірці пацієнтів.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях:

1. Буртин ОВ. Реконструкція нижньої щелепи із використанням CAD- / САМ-технологій у хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини та первинні кісткові пухлини. Клін. онкологія. 2025;15(1):1–6. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.33933>
2. Чернієнко ВВ, Кравець ОВ, Буртин ОВ, Копчак АВ, Смоланка ІІ (мол.), Коробко ЄВ. Оцінка якості життя хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини та язика при використанні модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза для заміщення післяопераційних дефектів. Клін. онкологія. 2024;14(2):106-12. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32497>
3. Burtyn OV, Kravets OV, Hilka OO, Smolanka II, Chernienko VV. Neoadjuvant chemotherapy in resectable locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Клін. онкологія. 2023;13(3):172-6. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31122>
4. Kravets OV, Shypko AF, Burtyn OV, Kopchak AV, Khlynin OV, Guryanov VG. Efficacy of regional flaps for reconstruction of the mouth cavity floor after oncological resections. Світ медицини та біології. 2022;(3):65-70. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-65-70>
5. Kravets O, Burtyn O, Borikun T, Rossylina O. The study of prognostic value of microRNAs (miR-10b AND -155) and CDKN2A/P16INK4A in oral squamous cell carcinoma. Exp Oncol. 2023 Oct 9;45(2):187-94. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.02.187. PMID: 37824773.
6. Burtyn O, Borikun T, Rossylina 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 Oct 11;46(2):139-45. doi: 10.15407/exp-oncology.2024.02.139.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ ПРРП ТА ПРРТ

Молекулярно-біологічні механізми розвитку ПРРП та ПРРТ залишаються предметом активного дослідження [106–108]. Отримані результати дослідження підтверджують ключову роль мікроРНК у патогенезі цих захворювань, а також їхній потенціал як предиктивних біомаркерів у прогнозуванні відповіді пухлини на ІХТ. Зокрема, встановлено асоціативні зв'язки між рівнями експресії мікроРНК-21, -155 та -375 і відповіддю пухлини на ІХТ, що дозволяє розглядати ці молекули як перспективні мішені для персоналізованого лікування [70, 71, 109, 110].

Проведений аналіз літератури підтвердив значущість мікроРНК-21 як предиктивного та прогностичного біомаркера у хворих на місцево поширений ПРРП [23, 32, 111]. У нашому дослідженні встановлено, що підвищена експресія цієї мікроРНК асоціюється з позитивною відповіддю пухлини на ІХТ, що, ймовірно, пояснюється її здатністю регулювати клітинну проліферацію та апоптоз через пригнічення генів-супресорів пухлинного росту, зокрема PTEN. Таким чином, високий рівень мікроРНК-21 може свідчити про активацію сигнальних шляхів, які підвищують чутливість пухлини до хіміотерапії.

Ці результати узгоджуються з даними Dioguardi et al. (2020), які встановили, що підвищена експресія мікроРНК-21 у хворих на ПРРП, особливо в осіб із метастатичним ураженням регіонарних лімфовузлів, корелює з більш несприятливим прогнозом. Виявлено, що її рівень у біологічних рідинах має високу чутливість і специфічність у прогнозуванні метастазування, що робить цю молекулу перспективним маркером для стратифікації пацієнтів та персоналізації лікування [87].

Отримані дані підтверджують, що мікроРНК-21 відіграє значну роль у біології пухлинного процесу та може бути використана як прогностичний маркер відповіді пухлини на ІХТ [148, 149]. Подальші дослідження мають

бути спрямовані на стандартизацію її використання у персоніфікованих терапевтичних підходах лікування у хворих з ПРРП та ПРРГ.

Багато досліджень продемонстрували важливу роль мікроНК-375 у канцерогенезі і прогресуванні пухлини. Однак, її потенціал як прогностичного фактора раку залишається неясним [112–114]. Також мікроРНК-375 виявилася важливим маркером чутливості пухлини до ІХТ. Її високі рівні асоціювалися з більш вираженою позитивною відповіддю пухлини на лікування, що може бути зумовлено її здатністю регулювати клітинну проліферацію та інвазивність пухлинних клітин шляхом пригнічення експресії онкогенів, зокрема YAP1, що відіграють важливу роль у розвитку пухлинної резистентності [115, 116].

Отримані нами результати узгоджуються з даними оглядового дослідження Fang та Li (2019), у якому встановлено, що низька експресія мікроРНК-375 корелює з підвищеним ризиком метастазування та гіршою відповіддю на хіміотерапію ($p < 0,05$). Пацієнти з низьким рівнем мікроРНК-375 мали на 25 % вищу ймовірність локорегіонарного рецидиву, що підтверджує її значення як потенційного предиктивного біомаркера [89].

Таким чином, мікроРНК-375 може бути використана для стратифікації пацієнтів за потенційною чутливістю до ІХТ. Однак, подальші дослідження необхідні для стандартизації її визначення у клінічній практиці та оцінки можливості застосування як маркера у персоніфікованих підходах до лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ.

МікроРНК-155, хоча й асоціюється з агресивністю пухлини та її здатністю до метастазування, однак показала менш виражений зв'язок з відповіддю пухлини на ІХТ порівняно з мікроРНК-21 та мікроРНК-375 [117, 118]. У нашому дослідженні не виявлено чіткої кореляції між рівнем мікроРНК-155 та чутливістю пухлини до хіміотерапії, однак її підвищена експресія асоціювалася з більш агресивним клінічним перебігом захворювання.

Ці дані узгоджуються з дослідженням Shi et al., у якому встановлено, що мікроРНК-155 значно підвищена у тканині ПРРП порівняно з нормальними

тканинами ($p=0,041$) і є незалежним прогностичним фактором загальної виживаності. Її висока експресія в зонах пухлинного росту, запалення та судинного ендотелію свідчить про роль у стимуляції ангиогенезу та метастазування [88].

Таким чином, мікроРНК-155 може слугувати маркером несприятливого прогнозу, однак її значущість у прогнозуванні відповіді на ІХТ потребує подальших досліджень.

Незважаючи на перспективність використання мікроРНК як предиктивних біомаркерів, на сьогодні відсутні дані щодо стандартизованих порогових рівнів експресії мікроРНК, що дозволило б ефективно використовувати їх для стратифікації пацієнтів у клінічній практиці [119–121]. Це створює певні обмеження щодо застосування у прогнозуванні відповіді пухлини на ІХТ та підкреслює необхідність подальших досліджень, спрямованих на розробку стандартизованих методів оцінки рівнів експресії мікроРНК [58, 122, 123].

У нашому дослідженні уперше встановлено відмінності рівнів експресії мікроРНК-21, мікроРНК-155, мікроРНК-375 у хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ з чутливими до ІХТ пухлинами ($< 9,2$ у.о., $< 9,4$ у.о., $> 2,1$ у.о. відповідно) та резистентними до ІХТ пухлинами ($> 10,1$ у.о., $> 9,8$ у.о., $< 1,1$ у.о. відповідно), що дозволить використовувати отримані дані в клінічній практиці для предиктивного оцінювання ефективності терапії.

Особливої уваги заслуговує встановлений асоціативний зв'язок досліджуваної експресії мікроРНК-10b [124] та -155 [125] і метастатичним ураженням лімфатичних вузлів, а також рівнем проліферативної активності пухлини, визначеним за допомогою маркера Ki-67 [126]. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що висока експресія мікроРНК-10b тісно корелює з підвищеним рівнем проліферації пухлинних клітин, що вказує на її потенційну роль у стимуляції клітинного росту та прогресуванні пухлинного процесу.

Ці результати узгоджуються з літературними даними, згідно з якими мікроРНК-10b є важливим регулятором епітеліально-мезенхімального

переходу (ЕМП) – ключового механізму інвазії пухлинних клітин і метастазування, і підвищена експресія мікроРНК-10b вказує на поганий прогноз для пацієнтів з раком [127, 128]. Активація сигнальних шляхів ЕМП за участі мікроРНК-10b сприяє втраті клітинної адгезії, що підвищує рухливість та інвазивність пухлинних клітин, полегшуючи їх міграцію у навколишні тканини та лімфатичну систему [27, 111, 129].

Нами встановлено, що асоціація рівнів експресії мікроРНК-10b та мікроРНК-155 з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів, ступенем диференціювання пухлини, високим рівнем Ki-67 не відрізнялась між групами p16INK4a-позитивних та p16INK4a-негативних пухлин ($p > 0,05$), що свідчить про можливість використання зазначених мікроРНК у якості прогностичних маркерів ПРРП без будь-якого відношення до статусу p16INK4a.

Отримані дані свідчать, що мікроРНК-10b та мікроРНК-155 можна розглядати як універсальні біомаркери для прогнозування клінічного перебігу ПРРП та ПРРГ, незалежно від етіологічного чинника пухлинного процесу. Відсутність кореляції з ВПЛ-асоційованими формами захворювання може свідчити про спільні механізми регуляції цих мікроРНК у пухлинах різного походження.

Дотепер роль ІХТ у комбінованому лікуванні пацієнтів хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ залишається дискусійною [130, 131]. Проведення ІХТ потенційно може зменшити об'єм пухлини та підвищити ймовірність виконання органозберігаючих операцій у хворих на ПРРП, а у пацієнтів з ПРРГ уникнути хірургічного лікування. Однак, враховуючи недостатню доказову базу ІХТ у сучасних протоколах лікування злоякісних новоутворень ротової порожнини натеper не розглядається, а у протоколах лікування злоякісних новоутворень ротоглотки може бути застосована (категорія доказовості 3) [21, 22, 44, 132].

У нашому дослідженні у хворих на місцево поширений ПРРП застосування ІХТ дозволило досягти повної відповіді пухлини за критеріями RECIST 1.1 у 24 % випадків, а часткової відповіді – у 28 % випадків. Згідно з даними літератури частота повної та часткової відповіді пухлини на ІХТ

у пацієнтів із ПРРП варіює у межах 29–80 %, що може свідчити про високу гетерогенність чутливості пухлин до терапії [32, 37, 122]. Дотепер роль ІХТ у лікуванні хворих на ПРРП залишається предметом дискусії через суперечливі результати клінічних досліджень.

Так, у дослідженні Fu et al. (2023) серед пацієнтів з ПРРП повна та часткова відповідь пухлини після проведеної ІХТ була досягнута у 29,3 %, рСР – у 4,7 %. У пацієнтів із повною або частковою відповіддю дворічна загальна виживаність становила 89 %, тоді як у пацієнтів зі стабілізацією – 62,4 %, а при прогресуванні – лише 12,5 %. Це підкреслює значущість ранньої оцінки відповіді на ІХТ для адаптації подальшого лікування [44].

На відміну від дослідження Fu et al. [44], і нашого дослідження, де повна та часткова відповідь пухлини після проведеної ІХТ була досягнута у 29,3 % та 52 % хворих відповідно, у рандомізованому дослідженні Zhong et al. повна та часткова відповідь пухлини на ІХТ за схемою TRF була досягнута у 80,6 %, а рСР – у 13,4 % випадків [7].

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що рестадіювання пухлинного процесу після ІХТ у хворих на місцево поширений ПРРП дозволяє оцінити ефективність лікування та скоригувати подальшу тактику лікування. У 45 % випадків зафіксовано зниження стадії захворювання, тоді як у такої самої кількості пацієнтів стадія залишалася незмінною, а у 10 % спостерігалася її підвищення.

Аналіз літератури свідчить, що рестадіювання після неoad'ювантної хіміотерапії або ІХТ активно досліджується для ряду пухлинних локалізацій [133–135]. Наприклад, у хворих на місцево поширений назофарингеальний рак, було запропоновано систему рестадіювання на основі МРТ після ІХТ, яка мала високу прогностичну цінність щодо виживаності хворих [136]. Аналогічно, дослідження, присвячені раку шлунка, демонструють важливість рестадіювання на основі КТ після неoad'ювантної хіміотерапії для стратифікації пацієнтів та корекції подальшого лікування [137, 138].

Однак, на сьогодні відсутні опубліковані дослідження, що стосуються рестадіювання після ІХТ у хворих на місцево поширений ПРРП. Це значно

ускладнює можливість порівняльного аналізу отриманих нами результатів із наявними даними та підкреслює новизну проведеного дослідження. Враховуючи встановлену нами значну варіабельність відповіді пухлин ПРРП, подальші дослідження повинні бути спрямовані на розробку стандартизованих критеріїв рестадіювання для цієї групи хворих, що дозволить покращити персоніфікований підхід до лікування.

Значні відмінності відповіді пухлини на проведену ІХТ у різних дослідженнях потребують додаткового поглибленого вивчення ролі ІХТ у хворих на ПРРП. Незважаючи на розуміння того, що ІХТ не впливає на загальну виживаність, додавання її до комбінованого лікування місцево поширеного ПРРП дозволить зменшити первинну пухлину у значної частини пацієнтів та провести у них органозберігаюче лікування [139, 140]. Однак, враховуючи той факт, що частина хворих не відповість на ІХТ, потрібен пошук предиктивних маркерів ефективності терапії, що дозволить стратифікувати пацієнтів на потенційно чутливих та потенційно резистентних до хіміотерапії. Це дозволить уникнути проведення неефективної ІХТ та своєчасно виконати радикальне хірургічне лікування у пацієнтів з резистентними пухлинами.

Нами встановлено, що проведення ІХТ дозволило провести органозберігаюче хірургічне лікування у 38 % хворих на місцево поширений ПРРП. Застосування індукційної хіміотерапії в комбінованому лікуванні дозволило уникнути резекції нижньої щелепи у 10 (23,8 %) хворих, резекції верхньої щелепи – у 3 (7,1 %), субтотальної резекції язика – у 3 (7,1 %) випадках.

Отримані результати узгоджуються з даними окремих нечисленних досліджень, які також свідчать про позитивний вплив ІХТ на можливість проведення органозберігаючих операцій. У рандомізованому дослідженні було встановлено, що проведення ІХТ дозволило зменшити частоту резекції нижньої щелепи до 31 % порівняно з 52 % у пацієнтів без передопераційної хіміотерапії [26, 60]. Подібні результати наведені у дослідженні Chaukar et al. (2022), де у групі пацієнтів, яким первинно була показана сегментарна резекція

нижньої щелепи, після проведення ІХТ у 47 % випадків вдалося обмежитися крайовою резекцією [24].

Аналогічні висновки зроблені Abdelmeguid et al. (2021), які зазначають, що у 41 % хворих вдалося уникнути розширених хірургічних втручань, таких як субтотальна резекція язика, глосектомія, тотальна резекція твердого піднебіння та сегментарна резекція нижньої щелепи [21].

Отже, отримані нами результати свідчать про високу ефективність ІХТ у комбінованому лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП. Потрібне подальше проведення досліджень щодо вивчення ролі ІХТ в комбінованому лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП, адже органозберігаюча стратегія дозволить суттєво покращити функціональні результати лікування та якість життя пацієнтів.

Для підтвердження повної відповіді пухлини після ІХТ нами була проведена мікрохірургічна трансоральна СО₂-лазерна резекція ложа пухлини. У 13 % випадках була підтверджена повна патогістологічна відповідь (pCR), що дозволило уникнути подальшої ад'ювантної променевої терапії та відповідно зменшити ймовірність ускладнень, пов'язаних з опроміненням. У 3,2 % пацієнтів виявлена вітальна пухлинна тканина, що стало підставою для проведення ад'ювантної променевої терапії у СВД 50 Гр.

Показники pCR у нашому дослідженні узгоджуються з даними інших робіт. Так, у когортному дослідженні Hsu et al. (2024), яке включало пацієнтів з резектабельним ПРРП, у групі ІХТ pCR була досягнута у 5,5 % пацієнтів [43]. У проспективному рандомізованому дослідженні III фази у хворих на місцево поширений ПРРП, pCR після проведення ІХТ була досягнута у 13,4 % пацієнтів [23].

У нашому дослідженні у хворих на місцево поширений ПРРГ застосування ІХТ дозволило досягти повної відповіді пухлини за критеріями RECIST 1.1 у 37 % випадків, а часткової відповіді – у 47 % випадків. У дослідженні OPTIMA, яке оцінювало ефективність ІХТ у пацієнтів із ВПЛ-позитивним ПРРГ були отримані подібні результати.

Дослідники встановили, що загальна частота відповіді після ІХТ становила 89 %, а у 71 % пухлина зменшилася ≥ 50 % за критеріями RECIST 1.1. У 82 % пацієнтів було проведено деескалацію лікування, а рівень pCR у цій групі досяг 92 %, що підтверджує доцільність зниження інтенсивності терапії у хворих із вираженою відповіддю на ІХТ [56].

Про високий (70 %) показник повної клінічної відповіді пухлини на ІХТ повідомляє ECOG-ACRIN Cancer Research Group. У пацієнтів з повною відповіддю пухлини ПТ проводилась у зниженій дозі, забезпечивши дворічну виживаність без прогресування та загальну виживаність у 80 % та 94 % хворих відповідно [58]. У нашому дослідженні у хворих на ВПЛ-позитивний ПРРГ з повною відповіддю пухлини ПТ також проводилась у зниженій дозі (СВД 50 Гр).

Результати рестадіювання пухлинного процесу після ІХТ у хворих на місцево поширений ПРРГ показали, що регрес пухлини із пониженням стадії відзначався значно частіше – у 84 % випадків, тоді як у 16 % стадія залишалася незмінною, а прогресування не спостерігалось. Ці дані свідчать про більш високу ефективність ІХТ при ПРРГ, порівняно з ПРПП, що, ймовірно, зумовлено біологічними особливостями пухлин ротоглотки, зокрема ВПЛ-індукованими механізмами чутливості до лікування.

Наразі в науковій літературі відсутні дослідження, присвячені рестадіюванню після ІХТ у пацієнтів із місцево поширеним ПРРГ, що ускладнює зіставлення отриманих результатів із доступними даними та підкреслює їхню наукову новизну.

У нашому дослідженні у хворих на місцево поширений ПРРГ з повною та частковою відповіддю пухлини за критеріями RECIST 1.1 після ІХТ, проводилась ПТ відповідно до стандартних рекомендацій [132]. Нещодавно опубліковані дослідження вивчали роль малоінвазивних підходів (трансоральної роботизованої хірургії, трансоральної CO₂-лазерної мікрохірургії) після проведеної ІХТ.

У дослідженнях продемонстровано онкологічну ефективність та високі функціональні результати і якість життя пацієнтів при застосуванні

зазначеного підходу. Крім того, такий підхід дозволяє мінімізувати потребу в ад'ювантній ПТ, що знижує токсичність лікування [63, 64, 141]. На нашу думку, комбіноване протипухлинне лікування хворих на місцево поширений ПРРГ із застосуванням ІХТ та малоінвазивної хірургії є перспективним напрямом подальших досліджень.

У стандартній онкологічній практиці у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак голови та шиї проводиться три курси ІХТ за схемою TRF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) з інтервалом у три тижні без урахування чутливості до хіміотерапії [132, 142–145]. На жаль, дотепер досліджень щодо ідентифікації предиктивних маркерів, пов'язаних з чутливістю ПРРП та ПРРГ до ІХТ, вкрай мало [146–148]. Аналіз експресії мікроРНК у слині розглядається як перспективний неінвазивний метод оцінки ефективності ІХТ [149–152].

У нашій роботі вперше розроблено алгоритм персоніфікованого лікування хворих на місцево поширений ПРРП та ПРРГ, що базується на ідентифікованих специфічних регуляторних мікроРНК, асоційованих із чутливістю пухлини до ІХТ. Перед початком спеціального протипухлинного лікування на підставі досліджених рівнів експресії мікроРНК в слині ми можемо прогнозувати ефективність ІХТ та виокремити пацієнтів з потенційно чутливими та потенційно резистентними пухлинами. Це дозволить уникнути проведення неефективної хіміотерапії у хворих з потенційно резистентними пухлинами та своєчасно провести радикальне хірургічне лікування. У пацієнтів з потенційно чутливими пухлинами такий підхід після застосування ІХТ дозволить провести органозберігаюче лікування. Для остаточного підтвердження ефективності запропонованого підходу необхідні подальші масштабні клінічні дослідження, спрямовані на уточнення критеріїв відбору пацієнтів та стандартизацію порогових рівнів експресії мікроРНК.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота вирішує актуальне прикладне завдання – вивчення предиктивної ролі мікроРНК в контексті прогнозування чутливості плоскоклітинного раку ротової порожнини та плоскоклітинного раку ротоглотки до індукційної хіміотерапії. Отримані результати дослідження дозволяють зрозуміти прогностичну та предиктивну значущість епігенетичних біомаркерів (мікроРНК), розробити персоніфікований підхід, що дозволить підвищити ефективність комбінованого протипухлинного лікування, а саме: провести органозберігаючу хірургію, органозберігаюче лікування із застосуванням променевої терапії, уникнути неефективної хіміотерапії у хворих з потенційно резистентними пухлинами.

1. Встановлено асоціативний зв'язок досліджуваної експресії мікроРНК-10b та мікроРНК-155 з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів, мікроРНК-10b з високим рівнем Ki-67 ($p < 0,05$ для усіх порівнянь) у хворих на плоскоклітинний рак ротової порожнини з p16INK4a-позитивними та p16INK4a-негативними пухлинами.

2. Асоціація рівнів експресії мікроРНК-10b та мікроРНК-155 з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів, ступенем диференціювання пухлини, високим рівнем Ki-67 не відрізнялась між групами p16INK4a-позитивних та p16INK4a-негативних пухлин ($p > 0,05$), що свідчить про можливість використання зазначених мікроРНК у якості прогностичних маркерів плоскоклітинного раку ротової порожнини без будь-якого відношення до статусу p16INK4a.

3. Проведення індукційної хіміотерапії у хворих на резектабельний місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та плоскоклітинний рак ротоглотки дозволяє досягти повної відповіді пухлини за критеріями RECIST 1.1 у 24 % та 37 % випадках, часткової відповіді – у 28 % та 47 % випадках відповідно.

4. Органозберігаюче хірургічне лікування проведено у 38 % хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини. Застосування індукційної хіміотерапії в комбінованому лікуванні дозволило уникнути

резекції нижньої щелепи у 23,8 % хворих, резекції верхньої щелепи – у 7,1 %, субтотальної резекції язика у 7,1 % випадках, які були б необхідними при первинному хірургічному підході.

5. Застосування індукційної хіміотерапії з наступною променевою терапією у комбінованому лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротоглотки дозволило уникнути проведення розширених хірургічних втручань у 84 % пацієнтів та провести у них органозберігаюче лікування.

6. Доведено, що рівні мікроРНК-21 і мікроРНК-155 позитивно корелювали з Т за TNM ($r=0,68$ і $r=0,75$ відповідно) ($p < 0,05$) та N за TNM ($r=0,78$ і $r=0,71$ відповідно) ($p < 0,05$). Експресія мікроРНК-375 негативно корелювала з Т за TNM ($r=-0,67$) ($p < 0,05$), а у пацієнтів з N1–2 її рівень був у 2,1 раза вищим, ніж у слині пацієнтів з N0 ($r=-0,59$).

7. Аналіз мікроРНК-21, мікроРНК-155 та мікроРНК-375 залежно від відповіді пухлини на індукційну хіміотерапію показав, що показники мікроРНК-21 ($p=0,004$) та мікроРНК-375 ($p=0,01$) були пов'язані з відповіддю на терапію.

8. Встановлено, що рівні мікроРНК-21, мікроРНК-155 та мікроРНК-375 в слині у 85 % пацієнтів з плоскоклітинним раком ротової порожнини та плоскоклітинним раком ротоглотки із резистентними пухлинами до індукційної хіміотерапії були вище 10,1 у.о., 9,8 у.о. та нижче 1,1 у.о. відповідно, тоді як у 85 % пацієнтів, що відповіли на індукційну хіміотерапію, були характерні нижчі рівні мікроРНК-21 ($< 9,2$ у.о.), -155 ($< 9,4$ у.о.) і вищі рівні мікроРНК-375 ($> 2,1$ у.о.).

9. Розроблений алгоритм персоніфікованого лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та плоскоклітинний рак ротоглотки, що базується на ідентифікованих специфічних регуляторних мікроРНК, асоційованих із чутливістю пухлини до індукційної хіміотерапії, забезпечує підвищення ефективності комбінованого лікування за рахунок збільшення частки органозберігаючих втручань та уникнення призначення неефективної хіміотерапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Перед початком спеціального протипухлинного лікування рекомендовано визначення рівнів експресії мікроРНК-21, -155 та -375 у слині хворих на плоскоклітинний рак ротової порожнини та плоскоклітинний рак ротоглотки для предиктивної оцінки відповіді пухлини на індукційну хіміотерапію. Високі рівні мікроРНК-21 ($> 10,1$ у.о.) та мікроРНК-155 ($> 9,8$ у.о.), а також низький рівень мікроРНК-375 ($< 1,1$ у.о.) асоціюються з резистентністю пухлини до хіміотерапії, що свідчить про доцільність проведення хірургічного втручання на першому етапі комбінованого лікування. Натомість у пацієнтів із низькими рівнями мікроРНК-21 ($< 9,2$ у.о.) і мікроРНК-155 ($< 9,4$ у.о.) та високим рівнем мікроРНК-375 ($> 2,1$ у.о.) індукційна хіміотерапія потенційно може бути ефективним методом зменшення обсягу пухлинного процесу, що створює передумови для проведення органозберігаючого лікування.

Для прогнозування агресивності пухлинного процесу рекомендовано визначення рівнів експресії мікроРНК-10b, мікроРНК-155, мікроРНК-21, та -375 у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та плоскоклітинний рак ротоглотки.

Оцінку відповіді пухлини на індукційну хіміотерапію за схемою TRF (доцетаксел, цисплатин і 5-фторурацил) необхідно проводити після трьох курсів терапії відповідно до критеріїв RECIST 1.1 із використанням клінічних та інструментальних методів (КТ, МРТ, ПЕТ-КТ).

При повній відповіді пухлини у хворих на плоскоклітинний рак ротової порожнини рекомендовано проведення трансоральної CO₂-лазерної резекції ложа пухлини для підтвердження повної патоморфологічної відповіді пухлини на терапію. У разі підтвердження pCR пацієнт переходить у групу динамічного спостереження, а за наявної вітальної пухлини рекомендовано проведення променевої терапії.

При частковій відповіді пухлини у пацієнтів з плоскоклітинним раком ротової порожнини рекомендовано розглядати можливість органозберігаючої хірургії замість розширених комбінованих операцій, що сприятиме покращенню функціональних результатів комбінованого протипухлинного лікування.

У хворих на плоскоклітинний рак ротоглотки з повною та частковою відповіддю пухлини на індукційну хіміотерапію рекомендовано проведення променевої терапії без хірургічного етапу (у разі повної відповіді променева терапія застосовується у зниженій дозі, а у разі часткової відповіді – у радикальній дозі).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Pires FR, Ramos AB, Oliveira JB, Tavares AS, Luz PS, Santos TC. Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single oral pathology service during an 8-year period. *J Appl Oral Sci.* 2013 Sep-Oct;21(5):460-7. doi: 10.1590/1679-1.
2. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale KV, Behera SK, Kurrey NK, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol.* 2021 Oct;121:105451. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105451.
3. Ghazawi FM, Lu J, Savin E, Zubarev A, Chauvin P, Sasseville D, et al. Epidemiology and patient distribution of oral cavity and oropharyngeal SCC in Canada. *J Cutan Med Surg.* 2020 Jul/Aug;24(4):340-9. doi: 10.1177/1203475420915448.
4. Єфіменко ОВ, редактор. Рак в Україні, 2022-2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: бюлетень Національного канцер-реєстру України. Кропивницький: Поліум; 2024;(25) 130 с.
5. Melo BAC, Vilar LG, Oliveira NR, Lima PO, Pinheiro MB, Domingueti CP, et al. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021 May-Jun;87(3):346-52. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.10,017.
6. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015 Jul;24(3):491-508. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.006.
7. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, Guo W, William WN Jr, Hong CS, et al. Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2015 Jul 30;6(21):18707-14. doi: 10.18632/oncotarget.4531.
8. Iyer NG, Tan DS, Tan VK, Wang W, Hwang J, Tan NC, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent

chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015 May 15;121(10):1599-607. doi: 10.1002/cncr.29251.

9. D'Cruz AK, Vaish R, Dhar H. Oral cancers: Current status. *Oral Oncol*. 2018;87:64-9.

10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

11. Лунгу В, Лунгу К. Порівняння результатів лікування хворих на місцево поширений рак порожнини рота. *Modern Engineering and Innovative Technologies*. 2024;(4): 133-9. <https://doi.org/10.30890/2567-5273.2024-32-00-054>.

12. Kim D, Li R. Contemporary Treatment of Locally Advanced Oral Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Mar 14;20(4):32. doi: 10.1007/s11864-019-0631-8.

13. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 May;16(5):479-490. doi: 10.6004/jnccn.2018.0026.

14. Kuriakose MA. Contemporary Oral Oncology: Oral and Maxillofacial Reconstructive Surgery. Springer; 2017. 380 p.

15. Patel UA, Hartig GK, Hanasono MM, Lin DT, Richmon JD. Locoregional flaps for oral cavity reconstruction: A review of modern options. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Aug;157(2):201-9. doi: 10.1177/0194599817700582.

16. Welz C, Canis M, Schwenk-Zieger S, Spiegel JL, Weiss BG, Pilavakis Y. Oral cancer reconstruction using the supraclavicular artery island flap: comparison to free radial forearm flap. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Oct;75(10):2261-9. doi: 10.1016/j.joms.2017.02.017.

17. Patel SY, Meram AT, Kim DD. Soft Tissue reconstruction for head and neck ablative defects. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019 Feb;31(1):39-68. doi: 10.1016/j.coms.2018.08.004.
18. Bertino G, Lepenne Y, Tinelli C, Giordano L, Cacciola S, Di Santo D, et al. Radial vs ulnar forearm flap: a preliminary study of donor site morbidity. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019 Oct;39(5):322-8. doi: 10.14639/0392-100X-2102.
19. Huang Y, Sun J, Li J, Zhu D, Dong M, Dou S, et al. Neoadjuvant immunochemotherapy for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma: a prospective single-arm trial (Illuminate Trial). *Int J Surg.* 2023 Aug 1;109(8):2220-7. doi: 10.1097/JS9.0000000000000489.
20. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Sep 19;381(12):1124-35. doi: 10.1056/NEJMoa1905287.
21. Abdelmeguid AS, Silver NL, Boonsripitayanon M, Glisson BS, Ferrarotto R, Gunn GB, et al. Role of induction chemotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2021 Sep 1;127(17):3107-12. doi: 10.1002/cncr.33616.
22. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, Guo W, William WN Jr, Sun J, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):744-51. doi: 10.1200/JCO.2012.43.8820.
23. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):257-64. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1.
24. Chaukar D, Prabash K, Rane P, Patil VM, Thiagarajan S, Ghosh-Laskar S, et al. Prospective phase II open-label randomized controlled trial to compare mandibular preservation in upfront surgery with neoadjuvant chemotherapy

followed by surgery in operable oral cavity cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Jan 20;40(3):272-81. doi: 10.1200/JCO.21.00179.

25. Bautista-Sánchez D, Arriaga-Canon C, Pedroza-Torres A, De La Rosa-Velázquez IA, González-Barrios R, Contreras-Espinosa L, et al. The promising role of miR-21 as a cancer biomarker and its importance in RNA-based therapeutics. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020 Jun 5;20:409-20. doi: 10.1016/j.omtn.2020.03.003.

26. Licitra L, Grandi C, Guzzo M, Mariani L, Lo Vullo S, Valvo F, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):327-33. doi: 10.1200/JCO.2003.06.146.

27. Kirave P, Gondaliya P, Kulkarni B, Rawal R, Garg R, Jain A, et al. Exosome mediated miR-155 delivery confers cisplatin chemoresistance in oral cancer cells via epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget.* 2020 Mar 31;11(13):1157-71. doi: 10.18632/oncotarget.27531.

28. Yang Y, Sun X, Yan J, Li Q, Ni Y, Ma H. The effect of neo-adjuvant chemotherapy on the improvement of oral cancer patients and the predictive value of miR-182 on its efficacy. *J BUON.* 2020 Jul-Aug;25(4):2017-22.

29. Wen J, Xu H, Liu R, Chen Q, Dai Y, Xu Y. MiR-92b as a marker for TPF induced chemotherapy response prediction and prognosis evaluation in with advanced oral squamous cell carcinoma patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2020 Jun 5;66(3):24-31.

30. Khurshid Z, Zafar MS, Khan RS, Najeeb S, Slowey PD, Rehman IU. Role of salivary biomarkers in oral cancer detection. *Adv Clin Chem.* 2018;86:23-70. doi: 10.1016/bs.acc.2018.05.002.

31. Галай ОО, Гулей РВ, Петрончак ОА. Аналіз експресії онкобілка bcl-2 в плоскоклітинних раках слизової порожнини рота і ротоглотки. *Шпит. хірургія.* 2011;(4):37-9.

32. Zhou X, Wen W, Shan X. MiR-21 down-regulates the tumor suppressor Pten and promotes in vivo and in vitro ovarian cancer cell growth. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2017;49(9):808-18.

33. Falzone L, Lupo G, La Rosa GRM, Crimi S, Anfuso CD, Salemi R, et al. Identification of novel MicroRNAs and their diagnostic and prognostic significance in oral cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 30;11(5):610. doi: 10.3390/cancers11050610.
34. Gombos K, Horváth R, Szele E, Juhász K, Gocze K, Somlai K, et al. miRNA expression profiles of oral squamous cell carcinomas. *Anticancer Res*. 2013 Apr;33(4):1511-7.
35. Shah S, Jadhav K, Shah V, Gupta N, Dagrur K. miRNA 21: Diagnostic Prognostic and Therapeutic Marker for Oral Cancer. *Microna*. 2016;5(3):175-9. doi: 10.2174/2211536605666160919115323.
36. Yoon AJ, Wang S, Shen J, Robine N, Philipone E, Oster MW, et al. Prognostic value of miR-375 and miR-214-3p in early stage oral squamous cell carcinoma. *Am J Transl Res*. 2014 Oct 11;6(5):580-92.
37. Arriaga-Canon C, Bautista-Sánchez D, Pedroza-Torres A, De La Rosa-Velázquez IA, González-Barrios R, Contreras-Espinosa L, et al. The promising role of miR-21 as a cancer biomarker and its importance in RNA-based therapeutics. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020 Jun 5;20:409-20. doi: 10.1016/j.omtn.2020.03.003.
38. Основи законодавства України про охорону здоров'я: закон України №2801 від 19.11.1992 р. Редакція від 01.10.2023 р. [Інтернет]. [цитовано 2024 Трав 01]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>.
39. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкту дослідження: декларація від 01.06.1964 р. Редакція від 01.10.2008 р. [Інтернет]. [цитовано 2024 Трав 02]. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/go/990_005.
40. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L, Hagen R, Scheich M, et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(10):2105-2114. doi: 10.1093/annonc/mdy332.

41. Liu C, Li M, Liu X, Shi T, Wang Y, Sui C, et al. Evaluating the efficacy and safety of different neoadjuvant immunotherapy combinations in locally advanced HNSCC: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024 Aug 29;15:1467306. doi: 10.3389/fimmu.2024.1467306.
42. Li J, Luo Z, Jiang S, Li J. Advancements in neoadjuvant immune checkpoint inhibitor therapy for locally advanced head and neck squamous Carcinoma: A narrative review. *Int Immunopharmacol*. 2024 Jun 15;134:112200. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112200.
43. Hsu CL, Wen YW, Wang HM, Hsieh CH, Liao CT, Lee LY, et al. Prognostic impact of bridge or neoadjuvant induction chemotherapy in patients with resected oral cavity cancer: A nationwide cohort study. *Cancer Med*. 2024 Aug;13(15):e70061. doi: 10.1002/cam4.70061.
44. Fu JY, Yue XH, Dong MJ, Li J, Zhang CP. Assessment of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in patients with oral cavity cancer. *Cancer Med*. 2023 Feb;12(3):2417-26. doi: 10.1002/cam4.5075.
45. O'Neill A, Haddad R, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):250-61. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1.
46. Lee YG, Kang EJ, Keam B, Choi JH, Kim JS, Park KU, et al. Induction Chemotherapy as a prognostication index and guidance for treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: The concept of chemo-selection (KCSG HN13-01). *Cancer Res Treat*. 2022 Jan;54(1):109-17. doi: 10.4143/crt.2020.1329.
47. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, Sun XS, Tao Y, Maingon P, et al. Induction chemotherapy followed by cetuximab radiotherapy is not superior to concurrent chemoradiotherapy for head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Nov 1;36(31):3077-83. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2591.

48. Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, Mariani L, Granata R, Orlandi E, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):462-6. doi: 10.1093/annonc/mdt555.
49. Wang H, Zheng Z, Zhang Y, Bian C, Bao J, Xin Y et al. Locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treatment efficacy and safety: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Sep 19;14:1269863. doi: 10.3389/fphar.2023.1269863.
50. Vos JL, Elbers JBW, Krijgsman O, Traets JJH, Qiao X, Van der Leun AM, et al. Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Commun.* 2021 Dec 22;12(1):7348. doi: 10.1038/s41467-021-26472-9.
51. Amin N, Maroun CA, El Asmar M, Alkhatib HH, Guller M, Herberg ME, et al. Neoadjuvant immunotherapy prior to surgery for mucosal head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review. *Head Neck.* 2022 Feb;44(2):562-71. doi: 10.1002/hed.26935.
52. Guarino P, Chiari F, Cordeschi S, D'Alessio P, Ingelido C, Motta G, et al. A Comprehensive systematic review on functional results, speech and swallowing outcomes after trans-oral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell cancer. *J Clin Med.* 2024 Oct 10;13(20):6039. doi: 10.3390/jcm13206039.
53. Sampieri C, Cioccoloni E, Costantino A, Kim D, Lee K, Meccariello G, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by transoral robotic surgery versus upfront surgery for locoregionally advanced oropharyngeal carcinoma: A propensity score matched analysis. *Head Neck.* 2025 Jan;47(1):175-88. doi: 10.1002/hed.27904.
54. Zeng J, Yi X, Liu H, Yang Y, Duan Y, Chen H. Polymorphisms in four microRNAs and risk of oral squamous cell cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2018 Jan 12;9(9):8695-705. doi: 10.18632/oncotarget.24211.

55. Zhang Q, Xu T, Shen C, Qian W, Ying H, He X, Wang Y, et al. Response to induction chemotherapy predicts survival outcomes in oropharyngeal cancer. *Cancer Med.* 2023 Apr;12(8):9175-85. doi: 10.1002/cam4.5656.
56. Seiwert TY, Cohen EEW, Bell RB, Lim CM, Silverman JB, Posner MR, et al. Optimized treatment for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (OPTIMA): A Phase II trial evaluating induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cisplatin. *J Clin Oncol.* 2023;41(15_suppl):6026.
57. Rosenberg AJ, Izumchenko E, Pearson A, Gooi Z, Blair E, Karrison T, et al. Prospective study evaluating dynamic changes of cell-free HPV DNA in locoregional viral-associated oropharyngeal cancer treated with induction chemotherapy and response-adaptive treatment. *BMC Cancer.* 2022 Jan 3;22(1):17. doi: 10.1186/s12885-021-09146-z.
58. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL et al. E1308: Phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx - ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 10;35(5):490-7. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3300.
59. Margalit DN, Lin A. Two sides of the same coin: head and neck cancer treatment de-intensification and intensification with induction chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Sep 1;102(1):1-4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.002.
60. Licitra L, Grandi C, Guzzo M, Mariani L, Lo Vullo S, Valvo F, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):327-33. doi: 10.1200/JCO.2003.06.146.
61. Lin CY, Fan KH, Lee LY, Hsueh C, Yang LY, Ng SH, Wang HM, et al. Precision adjuvant therapy based on detailed pathologic risk factors for resected oral cavity squamous cell carcinoma: long-term outcome comparison of CGMH and NCCN Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Apr 1;106(5):916-25. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.058.
62. Huang D, Rosenberg AJ, Agrawal N, Pearson A, Gooi Z, Blair EA, et al. Long-term results of induction chemotherapy followed by 50 Gy radiation

therapy alone for low-risk HPV-positive oropharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;117(2):S151-2.

63. Sampieri C, Costantino A, Kim D, Cioccoloni E, Lee K, Meccariello G, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by transoral robotic surgery versus upfront surgery for locoregionally advanced oropharyngeal carcinoma: A propensity score matched analysis. *Head Neck.* 2025 Jan;47(1):175-88. doi: 10.1002/hed.27904.

64. Yan S, Chen S, Zhang X, Hu W, Li H, Ma Y, et al. Neoadjuvant sintilimab and platinum-doublet chemotherapy followed by transoral robotic surgery for HPV-associated resectable oropharyngeal cancer: Single-arm, phase II trial. *J Clin Oncol.* 2024 May 29;42:6011. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6011.

65. Irimie AI, Ciocan C, Gulei D, Mehterov N, Atanasov AG, Dudea D, et al. Current insights into oral cancer epigenetics. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 27;19(3):670. doi: 10.3390/ijms19030670.

66. Hema KN, Smitha T, Sheethal HS, Mirnalini SA. Epigenetics in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017 May-Aug;21(2):252-9. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_150_17.

67. Mesgari H, Esmaelian S, Nasiri K, Ghasemzadeh S, Doroudgar P, Payandeh Z. Epigenetic regulation in oral squamous cell carcinoma microenvironment: A comprehensive review. *Cancers (Basel).* 2023 Nov 27;15(23):5600. doi: 10.3390/cancers15235600.

68. Emfietzoglou R, Pachymanolis E, Piperi C. Impact of epigenetic alterations in the development of oral diseases. *Curr Med Chem.* 2021;28(6):1091-103. doi: 10.2174/0929867327666200114114802.

69. Aali M, Mesgarzadeh AH, Najjary S, Abdolahi HM, Kojabad AB, Baradaran B. Evaluating the role of microRNAs alterations in oral squamous cell carcinoma. *Gene.* 2020 Oct 5;757:144936. doi: 10.1016/j.gene.2020.144936.

70. Manikandan M, Deva Magendhra Rao AK, Arunkumar G, Manickavasagam M, Rajkumar KS, Rajaraman R, et al. Oral squamous cell carcinoma: microRNA expression profiling and integrative analyses for elucidation

of tumourigenesis mechanism. *Mol Cancer*. 2016 Apr 7;15:28. doi: 10.1186/s12943-016-0512-8.

71. Al Rawi N, Elmabrouk N, Abu Kou R, Mkadmi S, Rizvi Z, Hamdoon Z. The role of differentially expressed salivary microRNA in oral squamous cell carcinoma. A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2021 May;125:105108. doi: 10.1016/j.archoralbio.2021.105108.

72. Yan ZY, Luo ZQ, Zhang LJ, Li J, Liu JQ. Integrated analysis and microrna expression profiling identified seven miRNAs associated with progression of oral squamous cell carcinoma. *J Cell Physiol*. 2017 Aug;232(8):2178-2185. doi: 10.1002/jcp.25728.

73. Ershadifar S, Young K, Birkeland AC. Utility of miRNA biomarkers for detection of early head and neck squamous cell carcinoma. *Transl Cancer Res*. 2023 Mar 31;12(3):673-5. doi: 10.21037/tcr-22-2924.

74. Kang JW, Eun YG, Lee YC. Diagnostic value of salivary miRNA in head and neck squamous cell cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 29;22(13):7026. doi: 10.3390/ijms22137026.

75. Liu D, Xin Z, Guo S, Li S, Cheng J, Jiang H. Blood and salivary micrnas for diagnosis of oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021 May;79(5):1082.e1-1082.e13. doi: 10.1016/j.joms.2020.12.043.

76. Koopaie M, Akhbari P, Fatahzadeh M, Kollahdooz S. Identification of common salivary miRNA in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024 Oct 4;24(1):1177. doi: 10.1186/s12903-024-04986-0.

77. Sano D, Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2016 Oct;21(5):819-26. doi: 10.1007/s10147-016-1005-x.

78. Shinomiya H, Nibu KI. Etiology, diagnosis, treatment, and prevention of human papilloma virus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2023 Aug;28(8):975-81. doi: 10.1007/s10147-023-02336-8.

79. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 May;19(5):306-27. doi: 10.1038/s41571-022-00603-7.
80. Wan Y, Vagenas D, Salazar C, Emmett S, Perry C, Dudding T, et al. Salivary miRNA panel to detect HPV-positive and HPV-negative head and neck cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8(59):99990–100001.
81. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Mar;16(3):203-22. doi: 10.1038/nrd.2016.246.
82. Hussen BM, Hidayat HJ, Salihi A, Sabir DK, Taheri M, Ghafouri-Fard S. MicroRNA: A Signature For Cancer Progression. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jun;138:111528. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111528.
83. Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, Lee M, Song SJ. Regulatory mechanism of MicroRNA expression in cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 3;21(5):1723. doi: 10.3390/ijms21051723.
84. Dayakar A, Shanmukha KD, Kalangi SK. Spectrum of microRNAs and their target genes in cancer: intervention in diagnosis and therapy. *Mol Biol Rep*. 2022 Jul;49(7):6827-46. doi: 10.1007/s11033-021-07040-2.
85. Shi Y, Liu Z, Lin Q, Luo Q, Cen Y, Li J, et al. MiRNAs and cancer: key link in diagnosis and therapy. *Genes (Basel)*. 2021 Aug 23;12(8):1289. doi: 10.3390/genes12081289.
86. Shakeri A, Ghanbari M, Tasbandi A, Sahebkar A. Regulation of microRNA-21 expression by natural products in cancer. *Phytother Res*. 2021 Jul;35(7):3732-3746. doi: 10.1002/ptr.7069.
87. Dioguardi M, Caloro GA, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Crincoli V, et al. Circulating miR-21 as a potential biomarker for the diagnosis of oral cancer: A systematic review with meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 10;12(4):936. doi: 10.3390/cancers12040936.
88. Shi LJ, Zhang CY, Zhou ZT, Ma JY, Liu Y, Bao ZX, et al. MicroRNA-155 in oral squamous cell carcinoma: Overexpression, localization, and prognostic potential. *Head Neck*. 2015 Jul;37(7):970-6. doi: 10.1002/hed.23700.

89. Fang C, Li Y. Prospective applications of microRNAs in oral cancer. *Oncol Lett.* 2019 Oct;18(4):3974-84. doi: 10.3892/ol.2019.10751.
90. Gao Y, Liu Z, Ding Z, Hou S, Li J, Jiang K. MicroRNA-155 increases colon cancer chemoresistance to cisplatin by targeting forkhead box O3. *Oncol Lett.* 2018 Apr;15(4):4781-8. doi: 10.3892/ol.2018.7976.
91. Sempere LF, Azmi AS, Moore A. microRNA-based diagnostic and therapeutic applications in cancer medicine. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2021 Nov;12(6):e1662. doi: 10.102/wrna.1662.
92. Usman S, Jamal A, Teh MT, Waseem A. Major molecular signaling pathways in oral cancer associated with therapeutic resistance. *Front Oral Health.* 2021 Jan 25;1:603160. doi: 10.3389/froh.2020.603160.
93. Jensen JM, Sjöstedt SMS, Carmona JL, Ahlborn LB, Vieira FG, Nielsen FC, et al. Genomic alterations in the stepwise progression from normal mucosa to metastasizing oral squamous cell carcinoma. *Front Oncol.* 2024 Sep 11;14:1450361. doi: 10.3389/fonc.2024.1450361.
94. Guo Z, Shu Y, Zhou H, Zhang W. Identification of diagnostic and prognostic biomarkers for cancer: Focusing on genetic variations in microRNA regulatory pathways (Review). *Mol Med Rep.* 2016 Mar;13(3):1943-52. doi: 10.3892/mmr.2016.4782.
95. Khoury S, Tran N. Circulating microRNAs: potential biomarkers for common malignancies. *Biomark Med.* 2015;9(2):131-51. doi: 10.2217/bmm.14.102.
96. Mazumder S, Datta S, Ray JG, Chaudhuri K, Chatterjee R. Liquid biopsy: miRNA as a potential biomarker in oral cancer. *Cancer Epidemiol.* 2019 Feb;58:137-45. doi: 10.1016/j.canep.2018.12.008.
97. Zeljic K, Jovanovic I, Jovanovic J, Magic Z, Stankovic A, Supic G. MicroRNA meta-signature of oral cancer: evidence from a meta-analysis. *Ups J Med Sci.* 2018 Mar;123(1):43-9. doi: 10.1080/03009734.2018.1439551.
98. Van Beijnum JR, Giovannetti E, Poel D, Nowak-Sliwinska P, Griffioen AW. miRNAs: micro-managers of anticancer combination therapies. *Angiogenesis.* 2017 May;20(2):269-85. doi: 10.1007/s10456-017-9545-x.

99. Javanmardi S, Aghamaali MR, Abolmaali SS, Mohammadi S, Tamaddon AM. miR-21, an oncogenic target miRNA for cancer therapy: molecular mechanisms and recent advancements in chemo and radio-resistance. *Curr Gene Ther.* 2017;16(6):375-89. doi: 10.2174/1566523217666170102105119.
100. Хенк тен Хаве Н. Діяльність ЮНЕСКО в області біоетики. *Morphologia.* 2010;4(3):77-81.
101. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaert J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
102. Moreno AC, Frank SJ, Garden AS, Rosenthal DI, Fuller CD, Gunn GB, et al. Intensity modulated proton therapy (IMPT) - The future of IMRT for head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2019 Jan;88:66-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.015.
103. Корда ММ, Кашуба МО. Основи медичної статистики та проведення комп'ютерного статистичного аналізу даних статистичними програмами: навч.-метод. посіб. Тернопіль: Укрмедкн; 2021. Ч. 1: Порівняння середніх, дисперсійний аналіз; 2021. 119 с.
104. Корда ММ, Кашуба МО. Основи медичної статистики та проведення комп'ютерного статистичного аналізу даних статистичними програмами: навч.-метод. посіб. Тернопіль: Укрмедкн; 2022. Ч. 2: Кореляція та регресія. 2022. 211 с.
105. Padhi SS, Roy S, Kar M, Saha A, Roy S, Adhya A, et al. Role of CDKN2A/p16 expression in the prognostication of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2017 Oct;73:27-35. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.030.
106. Warnakulasuriya S, Kerr AR. Oral cancer screening: past, present, and future. *J Dent Res.* 2021 Nov;100(12):1313-20. doi: 10.1177/00220345211014795.
107. Wang Y, Wang S, Qu Y, Yang Y. Clinicopathological characteristics, treatment and prognosis of oral adenocarcinoma: a population-based study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023 Jul;280(7):3365-74. doi: 10.1007/s00405-023-07912-2.

108. Chen SH, Hsiao SY, Chang KY, Chang JY. New insights into oral squamous cell carcinoma: from clinical aspects to molecular tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 24;22(5):2252. doi: 10.3390/ijms22052252.
109. Troiano G, Mastrangelo F, Caponio VCA, Laino L, Cirillo N, Lo Muzio L. Predictive prognostic value of tissue-based microRNA Expression in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*. 2018 Jul;97(7):759-66. doi: 10.1177/0022034518762090.
110. Pedersen NJ, Jensen DH, Lelkaitis G, Kiss K, Charabi BW, Ullum H, et al. MicroRNA-based classifiers for diagnosis of oral cavity squamous cell carcinoma in tissue and plasma. *Oral Oncol*. 2018 Aug;83:46-52. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.05.020.
111. Liu T, Chen G, Sun D, Lei M, Li Y, Zhou C, et al. Exosomes containing miR-21 transfer the characteristic of cisplatin resistance by targeting PTEN and PDCD4 in oral squamous cell carcinoma. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2017 Sep 1;49(9):808-16. doi: 10.1093/abbs/gmx078.
112. Jin Y, Liu Y, Zhang J, Huang W, Jiang H, Hou Y, et al. The expression of mir-375 is associated with carcinogenesis in three subtypes of lung cancer. *PLoS One*. 2015 Dec 7;10(12):e0144187. doi: 10.1371/journal.pone.0144187.
113. Yu X, Zhao W, Yang X, Wang Z, Hao M. miR-375 affects the proliferation, invasion, and apoptosis of HPV16-positive human cervical cancer cells by targeting IGF-1R. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Jun;26(5):851-8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000711.
114. Dan B, Luo J, Li K, Chen S. Prognostic value of miR-375 for survival outcomes in various cancers: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Res Treat*. 2018;41(1-2):47-50. doi: 10.1159/000481708.
115. Hu Y, Ma Y, Luo G, Liao W, Zhang S, Li G. Effect of MiR-375 regulates YAP1 on the invasion, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer hela cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Sep 1;2021:3088723. doi: 10.1155/2021/3088723.

116. Li X. MiR-375, a microRNA related to diabetes. *Gene*. 2014 Jan 1;533(1):1-4. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.105. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24120394.
117. Liu X, Chang Q, Wang H, Qian H, Jiang Y. Discovery and function exploration of microRNA-155 as a molecular biomarker for early detection of breast cancer. *Breast Cancer*. 2021 Jul;28(4):806-21. doi: 10.1007/s12282-021-01215-2.
118. Smolarz B, Durczyński A, Romanowicz H, Szyłło K, Hogendorf P. miRNAs in cancer (Review of literature). *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 3;23(5):2805. doi: 10.3390/ijms23052805.
119. Hashemi A, Gorji-Bahri G. MicroRNA: promising roles in cancer therapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(12):1186-1203. doi: 10.2174/1389201021666200420101613.
120. Hussen BM, Hidayat HJ, Salihi A, Sabir DK, Taheri M, Ghafouri-Fard S. MicroRNA: A Signature For Cancer Progression. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jun;138:111528. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111528.
121. Petrovic N, Ergün S, Isenovic ER. Levels of MicroRNA heterogeneity in cancer biology. *Mol Diagn Ther*. 2017 Oct;21(5):511-23. doi: 10.1007/s40291-017-0285-9.
122. Dai Y, Xie CH, Neis JP, Fan CY, Vural E, Spring PM. MicroRNA expression profiles of head and neck squamous cell carcinoma with docetaxel-induced multidrug resistance. *Head Neck*. 2011 Jun;33(6):786-91. doi: 10.1002/hed.21540.
123. To KKW, Fong W, Tong CWS, Wu M, Yan W, Cho WCS. Advances in the discovery of microRNA-based anticancer therapeutics: latest tools and developments. *Expert Opin Drug Discov*. 2020 Jan;15(1):63-83. doi: 10.1080/17460441.2020.1690449.
124. Huang Q, Song Q, Zhong W, Chen Y, Liang L. MicroRNA-10b and the clinical outcomes of various cancers: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2017 Nov;474:14-22. doi: 10.1016/j.cca.2017.08.034.

125. Wu Y, Hong Q, Lu F, Zhang Z, Li J, Nie Z, et al. The Diagnostic and Prognostic value of miR-155 in cancers: An updated meta-analysis. *Mol Diagn Ther*. 2023 May;27(3):283-301. doi: 10.1007/s40291-023-00641-6.
126. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma*. 2018 Jun;127(2):175-86. doi: 10.1007/s00412-018-0659-8.
127. Wang W. Study of miR-10b regulatory mechanism for epithelial-mesenchymal transition, invasion and migration in nasopharyngeal carcinoma cells. *Oncol Lett*. 2017 Dec;14(6):7207-10. doi: 10.3892/ol.2017.7172.
128. Sheedy P, Medarova Z. The fundamental role of miR-10b in metastatic cancer. *Am J Cancer Res*. 2018 Sep 1;8(9):1674-88.
129. Shen Y, Dai X, Chen H, Zhai S, Peng Q, Cai S, et al. Comprehensive evaluation of microRNA-10b in digestive system cancers reveals prognostic implication and signaling pathways associated with tumor progression. *J Cancer*. 2021 May 13;12(13):4011-24. doi: 10.7150/jca.51303.
130. Gau M, Karabajakian A, Reverdy T, Neidhardt EM, Fayette J. Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies. *Oral Oncol*. 2019 Aug;95:164-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.015.
131. Chen WQ, Peng L, Zeng XL, Wen WP, Sun W. Predictors of myelosuppression for patients with head and neck squamous cell carcinoma after induction chemotherapy. *Clin Med Insights Oncol*. 2024 Jan 5;18:11795549231219497. doi: 10.1177/11795549231219497.
132. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers, Version 1.2025. [Internet]. NCCN; 2025. Available from: <https://www.nccn.org>.
133. Packiam VT, Bhindi B. Are we moving closer to accurate restaging after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer? *Eur Urol*. 2021 Mar;79(3):372-3. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.019.
134. Nougaret S, Rouanet P. Restaging rectal cancer after neoadjuvant treatment with multiparametric MRI: A landscape of new opportunities. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Sep;97(9):839-41. doi: 10.1016/j.diii.2016.08.012.

135. Findlay JM, Gillies RS, Franklin JM, Teoh EJ, Jones GE, Di Carlo S, et al. Restaging oesophageal cancer after neoadjuvant therapy with (18)F-FDG PET-CT: identifying interval metastases and predicting incurable disease at surgery. *Eur Radiol.* 2016 Oct;26(10):3519-33. doi: 10.1007/s00330-016-4227-4.
136. Liu LT, Chen QY, Tang LQ, Zhang L, Guo SS, Xie CM, et al. Advanced-stage nasopharyngeal carcinoma: restaging system after neoadjuvant chemotherapy on the basis of MR Imaging Determines Survival. *Radiology.* 2017 Jan;282(1):171-81. doi: 10.1148/radiol.2016152540.
137. Sandø AD, Fougner R, Grønbech JE, Bringeland EA. The value of restaging CT following neoadjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A population-based study. *World J Surg Oncol.* 2021 Jul 13;19(1):212. doi: 10.1186/s12957-021-02313-3.
138. Gertsen EC, De Jongh C, Brenkman HJF, Mertens AC, Broeders IAMJ, Los M, et al. The additive value of restaging-CT during neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Jul;46(7):1247-53. doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.002.
139. Ove R, Nabell LM. Induction chemotherapy for head and neck cancer: is there still a role? *Future Oncol.* 2016 Jul;12(13):1595-608. doi: 10.2217/fon-2016-0073.
140. Ma J, Liu Y, Huang XL, Zhang ZY, Myers JN, Neskey DM, et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis. *Oral Oncol.* 2012 Nov;48(11):1076-84. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.06.014.
141. Park YM, Jung CM, Cha D, Kim DH, Kim HR, Keum KC et al. A new clinical trial of neoadjuvant chemotherapy combined with transoral robotic surgery and customized adjuvant therapy for patients with T3 or T4 oropharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct;24(11):3424-9. doi: 10.1245/s10434-017-6001-5.
142. De Bree R, Wolf GT, De Keizer B, Nixon IJ, Hartl DM, Forastiere AA, et al. Response assessment after induction chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: From physical examination to modern imaging

techniques and beyond. *Head Neck*. 2017 Nov;39(11):2329-49. doi: 10.1002/hed.24883.

143. Li X, Fang Q, Du W, Zhang X, Dai L, Qiao Y. Induction chemotherapy combined with immunotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2021 May 27;21(1):622. doi: 10.1186/s12885-021-08373-8.

144. Kim R, Hahn S, Shin J, Ock CY, Kim M, Keam B, et al. The effect of induction chemotherapy using docetaxel, cisplatin, and fluorouracil on survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *cancer Res Treat*. 2016 Jul;48(3):907-16. doi: 10.4143/crt.2015.359.

145. Zheng S, Feng Y, Li C, Zhang J, Xie K. Induction therapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Ther*. 2023 Jun;11(2):185-98. doi: 10.1007/s40487-023-00226-7.

146. Zahran F, Ghalwash D, Shaker O, Al-Johani K, Scully C. Salivary microRNAs in oral cancer. *Oral Dis*. 2015 Sep;21(6):739-47. doi: 10.1111/odi.12340.

147. Thomaidou AC, Batsaki P, Adamaki M, Goulielmaki M, Baxeavanis CN, Zoumpourlis V, et al. Promising biomarkers in head and neck cancer: The most clinically important miRNAs. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 26;23(15):8257. doi: 10.3390/ijms23158257.

148. Subha ST, Chin JW, Cheah YK, Mohtarrudin N, Saidi HI. Multiple microRNA signature panel as promising potential for diagnosis and prognosis of head and neck cancer. *Mol Biol Rep*. 2022 Feb;49(2):1501-11. doi: 10.1007/s11033-021-06954-1.

149. Quirico L, Orso F. The power of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in liquid biopsies. *Cancer Drug Resist*. 2020 Feb 21;3(2):117-39. doi: 10.20517/cdr.2019.103.

150. Glinge C, Clauss S, Boddum K, Jabbari R, Jabbari J, Risgaard B, et al. Stability of circulating blood-based MicroRNAs - Pre-analytic methodological considerations. *PLoS One*. 2017 Feb 2;12(2):e0167969. doi: 10.1371/journal.pone.0167969.

151. He G, Ding J, Zhang Y, Cai M, Yang J, Cho WC, Z et al.. microRNA-21: a key modulator in oncogenic viral infections. *RNA Biol.* 2021 May;18(5):809-17. doi: 10.1080/15476286.2021.1880756.
152. Vojtechova Z, Tachezy R. The role of miRNAs in virus-mediated oncogenesis. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 17;19(4):1217. doi: 10.3390/ijms19041217.
153. Буртин ОВ. Реконструкція нижньої щелепи із використанням CAD- / САМ-технологій у хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини та первинні кісткові пухлини. *Клін. онкологія.* 2025;15(1):1-6. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.33933>.
154. Чернієнко ВВ, Кравець ОВ, Буртин ОВ, Копчак АВ, Смоланка ІІ (мол.), Коробко ЄВ. Оцінка якості життя хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини та язика при використанні модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза для заміщення післяопераційних дефектів. *Клін. онкологія.* 2024;14(2):106-12. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32497>.
155. Burtyn OV, Kravets OV, Hilka OO, Smolanka II, Chernienko VV. Neoadjuvant chemotherapy in resectable locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx . *Клін. онкологія.* 2023;13 (3):172-6. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31122>.
156. Kravets OV, Shypko AF, Burtyn OV, Kopchak AV, Khlynin OV, et al. Efficacy of regional flaps for reconstruction of the mouth cavity floor after oncological resections. *Світ медицини та біології.* 2022;(3):65-70. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-65-70>.
157. Kravets O, Burtyn O, Borikun T, Rossylina O. The study of prognostic value of microRNAs (miR-10b AND -155) and CDKN2A/P16INK4A in oral squamous cell carcinoma. *Exp Oncol.* 2023 Oct 11;45(2):187-94. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.02.187. PMID: 37824773.
158. Burtyn O, Borikun T, Rossylina 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 Oct 9;46(2):139-45. doi: 10.15407/exp-oncology.2024.02.139.

ДОДАТОК А

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

*Статті у наукових фахових виданнях, внесених до міжнародної
наукометричної бази «Scopus»:*

1. Kravets O, Burtyn O, Borikun T, Rossylina O. The study of prognostic value of microRNAs (miR-10b AND -155) and CDKN2A/P16INK4A in oral squamous cell carcinoma. Exp Oncol. 2023 Oct 11;45(2):187-94. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.02.187. *(Здобувач була співвиконавцем даного дослідження, провела збір, обробку та аналіз матеріалу.)*
2. Burtyn O, Borikun T, Rossylina 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 Oct 9;46(2):139-45. doi: 10.15407/exp-oncology.2024.02.139. *(Здобувач була співвиконавцем проспективного дослідження, провела статистичну обробку та аналіз результатів, підготувала статтю до друку.)*

Статті у наукових фахових виданнях України:

3. Буртин ОВ. Реконструкція нижньої щелепи із використанням CAD- / САМ-технологій у хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини та первинні кісткові пухлини. Клін. онкологія. 2025;15(1):1-6. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.33933>.
4. Чернієнко ВВ, Кравець ОВ, Буртин ОВ, Копчак АВ, Смоланка ІІ (мол.), Коробко ЄВ. Оцінка якості життя хворих на рак слизової оболонки дна ротової порожнини та язика при використанні модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза для заміщення післяопераційних дефектів. Клін. онкологія. 2024;14(2):106-12. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32497>. *(Здобувачем*

виконано ретроспективне дослідження, проведено обробку та статистичний аналіз результатів, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку.)

5. Burtyn OV, Kravets OV, Hilka OO, Smolanka II, Chernienko VV. Neoadjuvant chemotherapy in resectable locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Клін. онкологія. 2023;13(3):172-6. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31122> *(Здобувачем виконано проспективне дослідження, проведено обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку.)*

6. Kravets OV, Shypko AF, Burtyn OV, Kopchak AV, Khlynin OV, Guryanov VG. Efficacy of regional flaps for reconstruction of the mouth cavity floor after oncological resections. Світ медицини та біології. 2022;(3):65-70. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-65-70> *(Здобувачем виконано проспективне дослідження, проведено обробку та статистичний аналіз результатів, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Burtyn O, Kravets O, Hilka O. Role of microRNA and CDKN2A/p16INK4a expression in the prognostication of oral squamous cell carcinoma. Molecular Analysis for Precision Oncology Congress 2023. October 4–6, Paris, France. ESMO Open. 2023;8(suppl 5): 101676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101676>.

ДОДАТОК Б
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

– Role of microRNA and CDKN2A/p16INK4a expression in the prognostication of oral squamous cell carcinoma. Molecular Analysis for Precision Oncology Congress 2023. October 4–6, Paris, France.