ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ НА РЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ РІЗНИХ ЛОКАЛІЗАЦІЙ

Національний інститут раку МОЗ України

За даними Національного канцер-реєстру України, захворюваність на рак ротової порожнини становить 6,4 на 100 000 населення. На момент встановлення діагнозу у 2018 р. у 50,7% хворих відмічали III-IV стадії, а летальність до року становила 41% [1]. Плоскоклітинний рак є найбільш поширеним та становить близько 95% усіх злоякісних новоутворень ротової порожнини.

Розвиток плоскоклітинного раку ротової порожнини (ПРРП) – це багатоетапний процес, модульований генетичною схильністю, зловживанням тютюну та алкоголю, хронічним запаленням та вірусними інфекціями [2, 3]. Незважаючи на суттєве підвищення якості життя хворих на ПРРП, загальна 5-річна виживаність залишається незмінною протягом останніх десятиліть [4].

Лікування хворих на резектабельний ПРРП III-IV стадії включає хірургічне втручання з ад'ювантною променевою терапією (ПТ) або одночасною хіміопроменевою терапією (ХПТ). Клініко-патологічні прогностичні фактори є визначальними при плануванні стратегії ад'ювантного лікування [5]. Ці важливі прогностичні фактори включають: tumor, node, metastasis (TNM) класифікацію, чистоту країв резекції, екстранодальне поширення пухлинних клітин, периневральну та лімфоваскулярну інвазію [6-9]. Важливість анатомічної локалізації та її вплив на виживаність хворих на ПРРП підкреслюється в літературі. Незважаючи на те, що за результатами деяких досліджень було повідомлено про відмінності у виживаності пацієнтів з різними локалізаціями

раку ротової порожнини [10-12], інші дослідження не змогли їх підтвердити [13-15].

Метою нашої роботи було вивчення загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів з резектабельним ПРРП III-IV стадії різних анатомічних локалізацій та вплив клініко-патологічних факторів на прогноз захворювання.

Об'єкт та методи

Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 295 хворих на резектабельний ПРРП III-IV стадії, які перебували на лікуванні у відділенні пухлин голови та ший Національного інституту раку в період 2008-2014 рр. До дослідження включено пацієнтів з резектабельним ПРРП III-IV стадії, яким проведено хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ чи ХПТ. Критеріями виключення з дослідження були: імунотерапія, хіміотерапія або ПТ, проведені до хірургічного лікування; наявні віддалені метастази; нерезектабельна пухлина; захворювання на ранній стадії (стадії I або II); рецидив пухлини після попереднього лікування. Протокол дослідження схвалено Етичною комісією Національного інституту раку.

Стадіювання захворювання оцінювалось відповідно до класифікації TNM Міжнародного протиракового союзу (Union for International Cancer Control — UICC) 2002 р.

Усім хворим було проведено хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ. Видалення первинної пухлини проводилось з відступом 1 см від видимих її меж. Пластичне заміщення післяопераційного дефекту ротової порожнини проводилось вільним

або регіонарним клаптем. Радикальна дисекція шиї або модифікована дисекція шиї проводилась у випадках ураження лімфатичних вузлів шиї, а надомогіодна дисекція шиї – для клінічно неуразених лімфовузлів шиї. При поширенні первинної пухлини за середню лінію язика виконувалася білатеральна шийна дисекція.

Ад'ювантна ХПТ призначалась при гістологічно підтверджених факторах високого ризику рецидиву (таких як позитивний край резекції або екстранодальне поширення пухлинних клітин у метастатичних лімфовузлах). Протокол ад'ювантної ХПТ включав: курс ПТ на ложе первинної пухлини у дозі 60 Гр (2 Гр/фракцію) та зони регіонарного метастазування у дозі 40-60 Гр з одночасним внутрішньовенним введенням цисплатину 100 мг/м² кожні 3 тижні, 3 цикли. У разі наявності проміжних факторів ризику рецидиву (pT3, pT4, лімфоваскулярна інвазія, периневральна інвазія, метастатичне ураження шийних лімфовузлів, що відповідало pN₂₋₃, метастатичне ураження шийних лімфовузлів IV або V рівнів) — проводилась ад'ювантна ПТ на ложе первинної пухлини в дозі 60 Гр (2 Гр/фракцію) та зони регіонарного метастазування у дозі 40-60 Гр.

Вивчали відмінності у виживаності хворих на резектабельний ПРРП III-IV стадії різних локалізацій та вплив клінічних і патологічних факторів на безрецидивну та загальну виживаність. Клінічні прогностичні фактори, що оцінювалися: стать, вік, локалізація пухлини, клінічна поширеність первинної пухлини, стадія, наявність хірургічних ускладнень. Оцінені патологічні фактори: позитивний край резекції, екстранодальне поширення пухлинних клітин, метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів, периневральна інвазія, лімфоваскулярна інвазія, товщина пухлини, ступінь злоякісності пухлини.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився в пакеті MedCalc v. 18.11 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 1993-2018).

Аналіз виживаності хворих проведено за методом Каплана-Майєра. Для порівняння кривих виживаності використано логранговий критерій. Обчислювали показник від-

ношення ризиків (ВР) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) для загальної та безрецидивної виживаності. Для оцінки впливу декількох факторів ризику на виживаність (обчислення скоригованого ВР) було використано регресійну модель пропорційних ризиків за методом Кокса. Для відбору незалежних факторів багатофакторних моделей було застосовано покроковий метод (Step wise). Критичний рівень значимості при проведенні аналізу прийнято $\alpha_{кр}=0,05$ [19].

Результати

Проведене дослідження базується на результатах аналізу 295 медичних карт стаціонарного хворого (ф. 003/о). Чоловіків було 263 (89,2%), жінок – 32 (10,8%). Середній вік хворих становив $56,8 \pm 8,9$ року. Локалізації, в яких було діагностовано рак: оральна частина язика (n=141; 47,8%), слизова оболонка дна ротової порожнини (n=75; 25,4%), слизова оболонка щоки (n=38; 12,9%), слизова оболонка альвеолярного паростка нижньої щелепи (n=18; 6,1%), слизова оболонка ретромоларного трикутника (n=18; 6,1%) та слизова оболонка альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння (n=5; 1,7%). У 146 (49,5%) пацієнтів виявили III стадію, у 147 (49,8%) – стадію IVa і у 2 (0,7%) – стадію IVb. За критерієм T розподіл був таким: T₂ встановлено у 21 (7,1%) хворого, T₃ – у 187 (63,4%), T₄ – у 87 (29,5%) пацієнтів. За критерієм N розподіл був таким: N₀ діагностовано у 104 (35,3%) хворих, N₁ – у 91 (30,8%), N₂ – у 98 (33,2%), N₃ – у 2 (0,7%) пацієнтів. Хірургічні ускладнення були діагностовані у 62 (21,0%) хворих.

Аналіз патологічних прогностичних факторів показав нижче наведені дані. Позитивний край резекції констатовано у 21 (7,1%) хворого. Екстранодальне поширення пухлинних клітин виявлено у 84 (28,5%), метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів — у 98 (33,2%), периневральну інвазію – у 150 (50,8%), лімфоваскулярну інвазію – у 183 (62,0%) хворих. Товщина пухлини 6-10 мм встановлена у 106 (35,9%), 11-20 мм — у 133 (45,1%), більше 20 мм – у 56 (19,0%) пацієнтів. Ступінь злоякісності пухлини G1 виявлено у 75 (25,4%), G2 – у 184 (62,4%), G3 – у 36 (12,2%) хворих.

ХПТ отримали 102 (34,6%), ПТ – 193 (65,4%) хворих. П'ятирічна загальна виживаність та безрецидивна виживаність у хворих на резектабельний ПРРП III-IV стадії усіх локалізацій становила 55,1 та 57,1%, відповідно.

Показники 5-річної загальної та безрецидивної виживаності хворих на місцево-поширений ПРРП різних локалізацій: слизова оболонка альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння – 80 ± 18 та $80,0 \pm 18,0\%$, відповідно; слизова оболонка дна ротової порожнини – $58,2 \pm 5,7$ та $55,6 \pm 5,8\%$, відповідно; слизова оболонка альвеолярного паростка нижньої щелепи – $53,6 \pm 12,1$ та $53,6 \pm 12,1\%$, відповідно; слизова оболонка ретромолярного трикутника – $36,7 \pm 11,7$ та $41,7 \pm 12,2\%$, відповідно; слизова оболонка щоки – $60,3 \pm 8,0$ та $60,3 \pm 8,0\%$ відповідно; оральна частина язика – $59,0 \pm 4,2$ та $58,5 \pm 4,2\%$, відповідно. Криві загальної та безрецидивної виживаності для різних локалізацій ротової порожнини представлено на рис. 1 та 2.

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

Однофакторний аналіз клінічних прогностичних факторів виявив зв'язок загальної та безрецидивної виживаності з поширеністю первинної пухлини (T) ($BP=1,77$ (95% ДІ 1,29-2,44; $p<0,001$) та $BP=1,86$ (95% ДІ 1,35-2,56; $p=0,001$), відповідно); стадією IV ($BP=3,18$ (95% ДІ 2,17-4,68; $p<0,001$) та $BP=3,34$ (95% ДІ 2,26-4,92; $p<0,001$), відповідно); наявністю хірургічних ускладнень ($BP=2,26$ (95% ДІ 1,59-3,21; $p<0,001$) та $BP=2,24$ (95% ДІ 1,58-3,18; $p<0,001$), відповідно). Не виявлено зв'язку загальної та безрецидивної виживаності зі статтю, віком та локалізацією раку ротової порожнини.

За допомогою багатофакторного аналізу встановлено незалежний прогностичний вплив на загальну та безрецидивну виживаність IV стадії захворювання ($BP=3,44$ (95% ДІ 2,33-5,06; $p<0,001$) та $BP=3,57$ (95% ДІ 2,42-5,28; $p<0,001$), відповідно); наявності хірургічних ускладнень ($BP=2,50$ (95% ДІ 1,76-3,56; $p<0,001$) та

$BP=2,46$ (95% ДІ 1,73-3,50; $p<0,001$), відповідно) (табл. 1).

Рис. 1. Криві загальної виживаності пацієнтів з різними локалізаціями раку ротової порожнини: 1 – слизова оболонка альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння; 2 – слизова оболонка дна ротової порожнини; 3 – слизова оболонка альвеолярного паростка нижньої щелепи; 4 – слизова оболонка ретромолярного трикутника; 5 – слизова оболонка щоки; 6 – язик.

Рис. 2. Криві безрецидивної виживаності пацієнтів з різними локалізаціями раку ротової порожнини: 1 – слизова оболонка альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння; 2 – слизова оболонка дна ротової порожнини; 3 – слизова оболонка альвеолярного паростка нижньої щелепи; 4 – слизова оболонка ретромолярного трикутника; 5 – слизова оболонка щоки; 6 – язик.

Методом однофакторного аналізу патологічних прогностичних факторів виявлено зв'язок загальної та безрецидивної виживаності з позитивним краєм резекції ($BP=3,26$ (95% ДІ 1,94-5,47; $p<0,001$) та $BP=3,17$ (95% ДІ 1,89-5,31; $p<0,001$), відповідно); екстранодальним поширенням пухлинних клітин ($BP=3,63$ (95% ДІ 2,55-5,18; $p<0,001$) та $BP=3,53$ (95% ДІ 2,48-5,04; $p<0,001$), відповідно); метастатичним ураженням множинних

шийних лімфовузлів (BP=3,57 (95% ДІ 2,50-5,09; p<0,001) та BP=3,74 (95% ДІ 2,62-5,34; p<0,001), відповідно); периневральною інвазією (BP=1,75 (95% ДІ 1,22-2,51; p=0,002) та BP=1,83 (95% ДІ 1,27-2,62; p=0,001), відповідно); лімфоваскулярною інвазією (BP=2,14 (95% ДІ 1,43-3,20; p<0,001) та BP=2,07 (95%

ДІ 1,39-3,08; p<0,001), відповідно); товщиною пухлини (BP=1,34 (95% ДІ 1,05-1,70; p=0,02) та BP=1,40 (95% ДІ 1,10-1,77; p=0,007), відповідно); високим ступенем злоякісності пухлини (BP=1,78 (95% ДІ 1,33-2,37; p=0,001) та BP=1,89 (95% ДІ 1,41-2,53; p<0,001), відповідно).

Таблиця 1

Багатофакторний аналіз впливу клінічних факторів на загальну та безрецидивну виживаність пацієнтів

Фактори ризику	Безрецидивна виживаність			Загальна виживаність		
	*коефіцієнт моделі, b±m	рівень значимості відмінності, p	BP (95% BI)	*коефіцієнт моделі, b±m	рівень значимості відмінності, p	BP (95% BI)
Стадія IV	1,27±0,20	<0,001	3,57 (2,42-5,28)	1,24±0,20	<0,001	3,44 (2,33-5,06)
Наявність хірургічних ускладнень	0,90±0,18	<0,001	2,46 (1,73-3,50)	0,92±0,18	<0,001	2,50 (1,76-3,56)

Примітки: * – Коефіцієнти багатофакторної моделі регресії Кокса (b) та стандартної похибки (±m).

За допомогою багатофакторного аналізу встановлено незалежний прогностичний вплив на загальну та безрецидивну виживаність таких факторів: позитивного краю резекції (BP=4,00 (95% ДІ 2,36-6,78; p<0,001) та BP=3,87 (95% ДІ 2,29-6,56; p<0,001), відповідно); екстранодального поширення пухлинних клітин (BP=2,57 (95% ДІ 1,75-3,79; p<0,001) та BP=2,43 (95% ДІ 1,65-3,58; p<0,001), відповідно); метастатичного ура-

ження множинних шийних лімфовузлів (BP=2,41 (95% ДІ 1,63-3,55; p<0,001) та BP=2,53 (95% ДІ 1,71-3,73), відповідно); високого ступеня злоякісності пухлини (BP=1,48 (95% ДІ 1,10-1,98; p=0,009) та BP=1,58 (95% ДІ 1,18-2,12; p=0,003) відповідно). Не виявлено прогностичного впливу на загальну та безрецидивну виживаність периневральної інвазії, лімфоваскулярної інвазії та товщини пухлини (табл. 2).

Таблиця 2

Багатофакторний аналіз впливу патологічних факторів на загальну та безрецидивну виживаність

Фактори ризику	Безрецидивна виживаність			Загальна виживаність		
	*коефіцієнт моделі, b±m	рівень значимості відмінності, p	показник відношення ризику, BP (95% BI)	*коефіцієнт моделі, b±m	рівень значимості відмінності, p	показник відношення ризику, BP (95% BI)
Позитивний край резекції	1,35±0,26	<0,001	3,87 (2,29-6,56)	1,39±0,27	<0,001	4,00 (2,36-6,78)
Екстранодальне поширення	0,89±0,20	<0,001	2,43 (1,65-3,58)	0,94±0,20	<0,001	2,57 (1,75-3,79)
Метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів	0,93±0,20	<0,001	2,53 (1,71-3,73)	0,88±0,20	<0,001	2,41 (1,63-3,55)
Високий ступінь злоякісності пухлини	0,46±0,15	<0,01	1,58 (1,18-2,12)	0,39±0,15	<0,01	1,48 (1,10-1,98)

Примітки: * – Коефіцієнти багатофакторної моделі регресії Кокса (b) та стандартної похибки (±m).

Обговорення

У ході досліджень, у яких порівнювали виживаність пацієнтів з різними локалізаціями раку ротової порожнини, було виявлено суперечливі результати. Murthy та співавтори продемонстрували, що локальний контроль, локорегіонарний контроль та безрецидивна виживаність у хворих на місцевопоширений рак язика та дна ротової порожнини були достовірно нижчими у порівнянні з такими у пацієнтів на рак слизової оболонки щоки, слизової оболонки альвеолярного паростка нижньої щелепи, слизової оболонки ретромоларного трикутника, слизової оболонки альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння та слизової оболонки губи [10]. Farhood та співавтори встановили, що у пацієнтів з раком оральної частини язика вищим є ризик 5-річної смертності порівняно з пацієнтами з раком дна ротової порожнини, слизової оболонки альвеолярного паростка верхньої щелепи або раком слизової оболонки ретромоларного трикутника [12]. На противагу цьому, Bell та співавтори не виявили достовірних відмінностей у виживаності пацієнтів з раком язика порівняно з хворими з іншими локалізаціями раку ротової порожнини [13]. У дослідженні Samilon та співавторів було показано, що загальна та безрецидивна виживаність хворих на рак слизової оболонки щоки така ж сама у порівнянні з пацієнтами з раком ротової порожнини інших локалізацій [14]. Liu та співавтори не виявили статистично достовірних відмінностей у 5-річній виживаності пацієнтів з різними локалізаціями раку ротової порожнини [15]. У проведеному дослідженні також не виявлено статистично достовірних відмінностей у загальній та безрецидивній виживаності у пацієнтів з місцево-поширеним ПРРП різних локалізацій.

Перинеуральна та лімфоваскулярна інвазія є відомими показниками несприятливого прогнозу у хворих на ПРРП [6, 16]. Методом багатофакторного аналізу в нашому дослідженні не встановлено незалежного прогностичного впливу перинеураль-

ної та лімфоваскулярної інвазії на загальну та безрецидивну виживаність у хворих на резектабельний ПРРП III-IV стадії. У дослідженні J. Bernier та співавторів було показано, що у пацієнтів з місцево-поширеним плоскоклітинним раком голови та шийї позитивний край резекції та екстранодальне поширення пухлинних клітин є найбільш значущими прогностичними факторами для поганого прогнозу. Додавання цисплатину до післяопераційної ПТ покращує результат у пацієнтів з одним або обома зазначеними факторами ризику [17]. Noble та співавтори продемонстрували, що хворі на ПРРП III-IV стадії з високим ступенем злоякісності, або з множинним ураженням шийних лімфовузлів прогностично відмічали більш високий ризик рецидиву захворювання [18]. У ході нашого дослідження було встановлено, що позитивний край резекції, екстранодальне поширення пухлинних клітин, метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів та високий ступінь злоякісності пухлини є незалежними патологічними факторами несприятливого прогнозу у пацієнтів із місцево-поширеним ПРРП. Таким чином, на нашу думку, необхідні дослідження щодо вивчення необхідності проведення післяопераційної одночасної ХПТ у хворих з метастатичним ураженням множинних шийних лімфовузлів та високим ступенем злоякісності пухлини.

Висновки

1. У дослідженні не встановлено статистично достовірних відмінностей у загальній та безрецидивній виживаності у пацієнтів з місцево-поширеним резектабельним ПРРП різних локалізацій.

2. Незалежними клінічними прогностичними факторами у хворих на місцево-поширений ПРРП були IV стадія та наявність хірургічних ускладнень.

3. Незалежними патологічними прогностичними факторами визначено: позитивний край резекції, екстранодальне поширення пухлинних клітин, метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів та високий ступінь злоякісності пухлини.

1. Fedorenko ZP, Mikhailovich YU, Gulak LO, Gorokh EL, Ryzhov AY, Sumkina OV, et al. [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Morbidity, mortality, indicators of the oncological service]. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, 2019. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm. [In Ukrainian].
2. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(1): 166-81. doi: 10.1093/ije/dyp350.
3. Kloss-Brandstätter A, Weissensteiner H, Erhart G, Schäfer G, Forer L, Schönherr S, et al. Validation of Next-Generation Sequencing of Entire Mitochondrial Genomes and the Diversity of Mitochondrial DNA Mutations in Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135643. doi: 10.1371/journal.pone.0135643.
4. Tsai WC, Kung PT, Wang ST, Huang KH, Liu SA. Beneficial impact of multidisciplinary team management of the survival in different stages of oral cavity cancer patients: results of a nationwide cohort study in Taiwan. *Oral Oncol*. 2015; 51(2): 105-11. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.006.
5. D'Cruz AK, Vaish R, Dhar H. Oral cancer: Current status. *Oral Oncol*. 2018; 87: 64-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.
6. Majumdar B, Patil S, Sarode SC, Sarode GS, Rao RS. Clinico-pathological prognosticators in oral squamous cell carcinoma: an update. *Translat Resin Oral Oncol*. 2017; 2: 1-14. doi: org/10.1177/2057178X17738912.
7. Noble AR, Greskovich JF, Han J, Reddy CA, Nwizu TI, Khan MF, et al. Risk factors associated with disease recurrence in patients with stage III/IV squamous cell carcinoma of the oral cavity treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Anticancer Res*. 2016; 36(2): 785-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26851040>.
8. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Gudino C, Mita A, Scher KS, et al. Metastatic Lymph Node Burden and Survival in Oral Cavity Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 3601-9. doi: 10.1200/JCO.2016.71.1176.
9. Adel M, Kao HK, Hsu CL, Huang JJ, Lee LY, Huang Y, et al. Evaluation of Lymphatic and Vascular Invasion in Relation to Clinicopathological Factors and Treatment Outcome in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Medicine*. 2015; 94(43): e1510. doi: 10.1097/MD.0000000000001510.
10. Murthy V, Agarwal JP, Laskar SG, Gupta T, Budrukkar A, Pai P, et al. Analysis of prognostic factors in 1180 patients with oral cavity primary cancer treated with definitive or adjuvant radiotherapy. *J of Canc Res and Therap*. 2010; 6(3): 282-9. doi: 10.4103/0973-1482.73360.
11. Liao CT, Huang SF, Chen IH, Kang CJ, Lin CY, Fan KH, et al. Tongue and buccal mucosa carcinoma: is there a difference in outcome? *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(11): 2984-91. doi: 10.1245/s10434-010-1174-1.
12. Farhood Z, Simpson M, Ward GM, Walker RJ, Osazuwa-Peters N. Does anatomic subsite influence oral cavity cancer mortality? A SEER database analysis. *The Laryngoscope*. 2019; 129(6): 1400-6. doi: 10.1002/lary.27490.
13. Bell RB, Kademani D, Homer L, Dierks EJ, Potter BE. Tongue cancer: Is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity? *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Feb; 65(2): 229-36. doi: 10.1016/j.joms.2005.11.094.
14. Camilon PR, Stokes WA, Fuller CW, Nguyen SA, Lentsch EJ. Does buccal cancer have worse prognosis than other oral cavity cancers? *The Laryngoscope*. 2007; 124(6), 1386-91. doi: 10.1002/lary.24496.
15. Liu SA, Wang CC, Jiang RS, Lee FY, Lin WJ, Lin JC. Pathological features and their prognostic impacts on oral cavity cancer patients among different subsites – A single institute's experience in Taiwan. *Sci Rep*. 2017;7(1):7451. doi: 10.1038/s41598-017-08022-w.
16. Guryanov VG, Lyakh Yue, Pari VD, Short OV, Chaly OV, Chaly KO, Tsekhmister YaV. [Manual on biostatistics. Analysis of medical research results in the EZR package (R-statistics)]. Kiev: Vistka, 2018. 208 p. [In Ukrainian].
17. Jardim JF, Francisco AL, Gondak R, Damascena A, Kowalski LP. Prognostic impact of perineural invasion and lymphovascular invasion in advanced stage oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jan;44(1):23-8. doi: 10.1016/j.ijom.2014.10.006.
18. Bernier JJ, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005 Oct;27(10):843-50. doi: 10.1002/hed.20279.
19. Noble AR, Greskovich JF, Han J, Reddy CA, Nwizu TI, Khan MF, et al. Risk Factors Associated with Disease Recurrence in Patients with Stage III/IV Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity Treated with Surgery and Postoperative Radiotherapy. *Anticancer Res*. 2016; 36(2): 785-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26851040>.

Надійшла до редакції 21.03.2020

ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ НА РЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ РІЗНИХ ЛОКАЛІЗАЦІЙ

Кравець ОВ, Чернієнко ВВ
Національний інститут раку МОЗ України
e-mail: ncr.ukraine@gmail.com

А н о т а ц і я

Мета: Вивчення показників загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів з резектабельним плоскоклітинним раком ротової порожнини III-IV стадії різних анатомічних локалізацій та вплив клініко-патологічних факторів на прогноз захворювання.

Об'єкт і методи: Вивчено дані 295 хворих на резектабельний плоскоклітинний рак ротової порожнини III-IV стадії.

Результати: При порівнянні кривих загальної та безрецидивної виживаності статистично достовірних відмінностей між різними локалізаціями раку ротової порожнини не встановлено ($p=0,55$ та $p=0,77$ за логранговим критерієм, відповідно). Багатофакторним аналізом встановлено незалежний прогностичний вплив на загальну та безрецидивну виживаність IV стадії захворювання (ВР=3,44 (95% ДІ 2,33-5,06; $p<0,001$) та ВР=3,57 (95% ДІ 2,42-5,28; $p<0,001$), відповідно); наявності хірургічних ускладнень (ВР=2,50 (95% ДІ 1,76-3,56; $p<0,001$) та ВР=2,46 (95% ДІ 1,73-3,50; $p<0,001$), відповідно); позитивного краю резекції (ВР=4,00 (95% ДІ 2,36-6,78; $p<0,001$) та ВР=3,87 (95% ДІ 2,29-6,56; $p<0,001$), відповідно); екстранодально-го поширення пухлинних клітин (ВР=2,57 (95% ДІ 1,75-3,79; $p<0,001$) та ВР=2,43 (95% ДІ 1,65-3,58; $p<0,001$), відповідно); метастатичного ураження множинних шийних лімфовузлів (ВР=2,41 (95% ДІ 1,63-3,55; $p<0,001$) та ВР=2,53 (95% ДІ 1,71-3,73), відповідно); високого ступеня злоякісності пухлини (ВР=1,48 (95% ДІ 1,10-1,98; $p=0,009$) та ВР=1,58 (95% ДІ 1,18-2,12; $p=0,003$), відповідно).

Висновки: У дослідженні не встановлено статистично достовірних відмінностей загальної та безрецидивної виживаності в пацієнтів з місцево-поширеним резектабельним плоскоклітинним раком ротової порожнини різних локалізацій. Незалежними клінічними прогностичними факторами у хворих на місцево-поширений резектабельний плоскоклітинний рак ротової порожнини були IV стадія та наявність хірургічних ускладнень; незалежними патологічними факторами – позитивний край резекції, екстранодальне поширення пухлинних клітин, метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів та високий ступінь злоякісності пухлини.

Ключові слова: плоскоклітинний рак ротової порожнини; загальна виживаність; безрецидивна виживаність; прогностичні фактори.

SURVIVAL OF PATIENTS WITH RESECTABLE ADVANCED ORAL CANCER OF DIFFERENT SUBSITES

Kravets OV, Cherniienko VV
National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine
e-mail: ncr.ukraine@gmail.com

Abstract

Objective: The aim of the study was to analyze the differences in survival of patients with resectable oral squamous cell carcinoma at stages III-IV of different oral cavity subsites and the impact of clinical and pathological factors on the prognosis of the disease.

Materials and methods: 295 patients with resectable oral squamous cell carcinoma at stages III-IV.

Results: Comparing the overall and free survival curves, no statistically significant difference between the different subsites was established ($p=0.55$ and $p=0.77$, respectively, according to the logrank test). Independent prognostic impact on overall and free survival of the disease stage was revealed during multivariate analysis (HR=3,44 (95% CI 2,33-5,06; $p<0,001$) and HR=3,57 (95% CI 2,42-5,28; $p<0,001$); presence of surgical complications (HR=2,50 (95% CI 1,76-3,56; $p<0,001$) and HR=2,46 (95% CI 1,73-3,50; $p<0,001$) respectively); positive resection margin HR=4,00 (95% CI 2,36-6,78; $p<0,001$) and HR=3,87 (95% CI 2,29-6,56; $p<0,001$) respectively); extracapsular extension (HR=2,57 (95% CI 1,75-3,79; $p<0,001$) and HR=2,43 (95% CI 1,65-3,58; $p<0,001$) respectively); multiple lymph node involvement (HR=2,41 (95% CI 1,63-3,55; $p<0,001$) and HR=2,53 (95% CI

1,71-3,73); high histopathological grade (HR=1,48 (95% CI 1,10-1,98; p=0,009) and HR=1,58 (95% CI 1,18-2,12; p=0,003) respectively).

Conclusion: The study found no statistically significant differences between overall survival and disease-free survival in patients with advanced resectable oral squamous cell carcinoma of different oral subsites. The independent clinical prognostic factors of poor prognosis in patients with locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma were stage IV and the presence of surgical complications. Independent pathological factors were: positive surgical margin, extracapsular nodal extension, multiple lymph node involvement and histopathological grade.

Keywords: oral squamous cell carcinoma; overall survival; disease-free survival; prognostic factors.