

Г.Г. Фокін<sup>1,2</sup>, О.В. Кравець<sup>2</sup>

# Порівняльний аналіз функціональних результатів та якості життя після трансоральної CO<sub>2</sub>-лазерної мікрохірургії та дефінітивної променевої терапії у пацієнтів з раннім ВПЛ-асоційованим раком ротоглотки

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна<sup>2</sup>Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 28.04.2026

Прийнято до друку 04.05.2026

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.35893

**Актуальність.** Захворюваність на плоскоклітинний рак ротоглотки (ПРРГ), що асоційований з вірусом папіломи людини (ВПЛ), невпинно зростає протягом останніх двох десятиліть, досягаючи епідемічних масштабів у розвинених країнах. Завдяки сприятливому біологічному профілю ВПЛ-позитивних пухлин пацієнти з ранніми стадіями захворювання мають високі показники 5-річної загальної виживаності (ЗВ), що сягають 85–90%, а отже — тривалий час живуть із наслідками проведеного лікування. У цьому контексті віддалені функціональні результати та якість життя набувають першочергового значення, а дисфагія — одне з найпоширеніших і найбільш інвалідизуючих ускладнень як самого захворювання, так і його лікування — стає ключовим критерієм оцінки ефективності лікувальної тактики. **Мета дослідження.** Виконати порівняльний аналіз функціональних результатів та якості життя за даними опитувальників MDADI та EORTC Quality of Life Head and Neck Module (QLQ-H&N35) після трансоральної CO<sub>2</sub>-лазерної мікрохірургії та дефінітивної дистанційної променевої терапії (ДПТ) як первинних методів лікування раннього ВПЛ-позитивного раку ротоглотки. **Матеріали та методи дослідження.** Проспективне порівняльне клінічне дослідження охоплювало 64 пацієнтів із ВПЛ-позитивним раком ротоглотки (T1–T2, N0–N2). До групи трансоральної CO<sub>2</sub>-лазерної мікрохірургії (ТОЛМ) залучено 33 пацієнтів, до групи дефінітивної променевої терапії (ДПТ 66–70 Гр) — 31 пацієнта. Оцінку функціональних результатів проводили за опитувальником MDADI, якості життя — за EORTC QLQ-H&N35 у 5 часових точках: до лікування, на 7-й та 30-й день, через 6 та 12 міс. Статистичний аналіз включав t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна — Уїтні, лінійні моделі зі змішаними ефектами (Linear Mixed-Effects Model — LMM), критерій Фішера та багатофакторний регресійний аналіз. **Результати.** На 7-й день після початку лікування у групі ТОЛМ відзначалося різке зниження показників MDADI порівняно з ДПТ (68,2±11,1 проти 79,7±6,4; p <0,001), що відображає гострий післяопераційний період. Проте через 6 та 12 міс функція ковтання була достовірно кращою у групі ТОЛМ (83,8±8,6 проти 71,4±12,7; p <0,001). Аналогічну тенденцію зафіксовано для показників якості життя: через 12 міс показники QLQ-H&N35 були нижчими (кращими) у групі ТОЛМ (16,8±9,5 проти 29,2±8,5; p <0,001). LMM підтвердили статистично значущу взаємодію «час × метод лікування» як для MDADI (β=0,0498; p <0,001), так і для QLQ-H&N35 (β=0,0450; p <0,001). Багатофакторний аналіз свідчить, що приналежність до групи ТОЛМ є незалежним предиктором кращих функціональних результатів (β=12,02; p <0,001) та нижчого симптоматичного навантаження (β=-12,44; p <0,001) через 12 міс. **Висновки.** Незважаючи на більш виражене гостре функціональне погіршення в ранній післяопераційний період, ТОЛМ забезпечує достовірно кращу функцію ковтання та нижче симптоматичне навантаження через 12 міс після лікування порівняно з дефінітивною променевою терапією (MDADI: 83,8±8,6 проти 71,4±12,7; p <0,001; QLQ-H&N35: 16,8±9,5 проти 29,2±8,5; p <0,001). За результатами багатофакторного аналізу, приналежність до групи хірургічного лікування є незалежним предиктором кращих функціональних результатів (β=12,02; p <0,001) та нижчого симптоматичного навантаження (β=-12,44; p <0,001), що підтверджує перевагу трансоральної мікрохірургії у пацієнтів із раннім ВПЛ-позитивним раком ротоглотки за умови можливості уникнення або деескалації ад'ювантної терапії.

**Ключові слова:** опитувальник MDADI; опитувальник EORTC QLQ-H&N35; дисфагія; плоскоклітинний рак ротоглотки; глотка; піднебінний мигдалик; якість життя; хірургічне лікування; дистанційна променева терапія; органозберігальне лікування; злоякісні новоутворення.

## ВСТУП

Захворюваність на ПРРГ, асоційований із ВПЛ, стрімко зростає протягом останніх двох десятиліть, досягаючи епідемічних масштабів у розвинених країнах [1]. Дедалі більше досліджень свідчать про вищі показники 5-річної ЗВ у пацієнтів із ранніми стадіями (I–II) ВПЛ-асоційованого ПРРГ порівняно з ВПЛ-негативними пухлинами, що сягають 85% [2].

Основними методами лікування раннього ПРРГ, згідно з рекомендаціями Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), є хірургічне лікування, дефінітивна ДПТ або хіміпроменева терапія [3].

Кількість рандомізованих досліджень, у яких безпосередньо порівнювали ефективність первинного хірургічного лікування в обсязі трансоральної мікрохірургії та дефінітивної ДПТ, залишається обмеженою і представлена, зокрема, дослідженнями ORATOR, ORATOR 2 та дослідженням, що ще триває, «Best Of». Отримані на сьогодні результати не свідчать про наявність переконливої переваги жодного з підходів ані за показниками ЗВ, ані за функціональними результатами чи якістю життя пацієнтів. З огляду на це вирішальну роль при виборі первинного методу лікування відіграє частота ускладнень, віддалені функціональні результати та якість життя пацієнтів, стандарти закладу та вподобання самого пацієнта [2, 4, 5].

Одним із найпоширеніших і найбільш інвалідизуючих ускладнень, пов'язаних як із самим захворюванням, так і з наслідками його лікування, є дисфагія. Вона призводить не лише до порушення харчування, але й асоціюється з ризиком аспіраційної пневмонії, психоемоційними розладами та зниженням соціальної активності пацієнтів [6–8]. Водночас вона супроводжується зростанням витрат на медичну допомогу [9] і чинить особливо виражений негативний вплив у молодих пацієнтів, істотно знижуючи якість життя та працездатність.

**Метою дослідження** був порівняльний аналіз функціональних результатів та якості життя за даними опитувальників MDADI та EORTC QLQ-H&N35 після ТОЛМ та дефінітивної ДПТ як первинних методів лікування раннього ВПЛ-позитивного раку ротоглотки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилося як проспективне порівняльне клінічне в період 2024–2026 рр. на базі кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та науково-клінічного відділу пухлин голови та шиї Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку». Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на залучення в дослідження.

Це дослідження охоплювало пацієнтів віком від 18 років із гістологічно підтвердженим ПРРГ. Критеріями виключення були попереднє лікування пухлин голови та шиї, наявність віддалених метастазів, тяжкі супутні захворювання, що могли впливати на можливість заповнення опитувальників, а також недостатній рівень володіння українською мовою. Крім того, до дослідження не залучали пацієнтів із когнітивними порушеннями або психіатричними захворюваннями, що унеможливили адекватне заповнення опитувальників.

У дослідження залучено 64 пацієнтів з ВПЛ-позитивним ПРРГ стадій T1–T2, N0–N2 за класифікацією Американського об'єднаного комітету з питань раку (American Joint Commission on Cancer — AJCC) (8-ме видання). Після розподілу 33 хворі увійшли до групи ТОЛМ, а 31 — до групи дефінітивної променевої терапії у дозі 66–70 Гр (ДПТ 66–70 Гр).

Функціональні результати пов'язані з функцією ковтання оцінювали за опитувальником MDADI, а якість життя — за опитувальником EORTC QLQ-H&N35. Обидва опитувальники пацієнти заповнювали самостійно в паперовому форматі у 5 часових точках: до початку лікування (0 днів), на 7-й та 30-й день, а також через 6 і 12 міс від початку лікування.

Статистичний аналіз проводився з використанням програмного забезпечення R. Перевірка нормальності розподілу здійснювалася за критерієм Шапіро — Вілка. Для порівняння 2 незалежних груп застосовували t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна — Утні залежно від характеру розподілу. Динаміку показників у часі оцінювали із використанням LMM, в яких часова точка та група лікування розглядалися як фіксовані ефекти, тоді як ідентифікатор пацієнта включався як випадковий ефект. Частоту клінічно значущого погіршення функції ковтання визначали як частку пацієнтів зі зниженням MDADI від базового рівня на  $\geq 10$  балів (пороговий показник MCID) з подальшим міжгруповим порівнянням за критерієм Фішера. Для аналізу категоріальних змінних застосовували критерій  $\chi^2$  або точний тест Фішера. Предиктори якості життя через 12 міс оцінювали у дво- та багатофакторних моделях лінійної регресії. Для всіх множинних порівнянь використовувалася поправка Бонфероні. Рівень статистичної значущості приймали на рівні  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження залучено 64 пацієнтів з ВПЛ-позитивним ПРРГ T1–T2, N0–N2 стадії. Після розподілу 33 хворі увійшли до групи ТОЛМ, а 31 — до групи дефінітивної променевої терапії у дозі 66–70 Гр (ДПТ 66–70 Гр). У групі ТОЛМ чоловіків було 17 (51,5%), жінок — 16 (48,5%), тоді як у групі ДПТ — 17 (54,8%) та 14 (45,2%) відповідно. Середній вік пацієнтів у групі ТОЛМ становив 52,8±8,9 року, у групі ДПТ — 52,5±8,4 року.

Розподіл пацієнтів за локалізацією ПРРГ у групах ТОЛМ та ДПТ був наступним: піднебінний мигдалик — 19 (57,6%) та 18 (58,1%) відповідно; корінь язика — 6 (18,2%) та 5 (16,1%); м'яке піднебіння — 4 (12,1%) та 5 (16,1%); задня стінка глотки — 3 (9,1%) та 2 (6,5%); піднебінна дужка — 1 (3,0%) та 1 (3,2%).

За критерієм T розподіл пацієнтів був наступний: T1 встановлено у 16 (48,5%) хворих групи ТОЛМ та у 15 (48,4%) осіб групи ДПТ; T2 — у 17 (51,5%) та 16 (51,6%) відповідно. Розподіл за критерієм N був наступним: N0 — було встановлено у 6 (18,2%) пацієнтів групи ТОЛМ та у 5 (16,1%) групи ДПТ, переважав N1 — у 23 (69,7%) хворих групи ТОЛМ та у 22 (71,0%) осіб групи ДПТ; N2 виявлено у 4 (12,1%) та 4 (12,9%) пацієнтів відповідно. Абсолютна більшість хворих у групах ТОЛМ та ДПТ відповідала I стадії за AJCC (8-ме видання) — 90,9% та 87,1%. II стадію встановлено у 3 (9,1%) та 4 (12,9%) пацієнтів відповідно. Переважна локалізація первинної пухлини — піднебінний мигдалик (57,6 та 58,1%), що є типовим для ВПЛ-асоційованого раку ротоглотки (табл. 1).

**Таблиця 1.** Вихідна характеристика пацієнтів обох груп дослідження

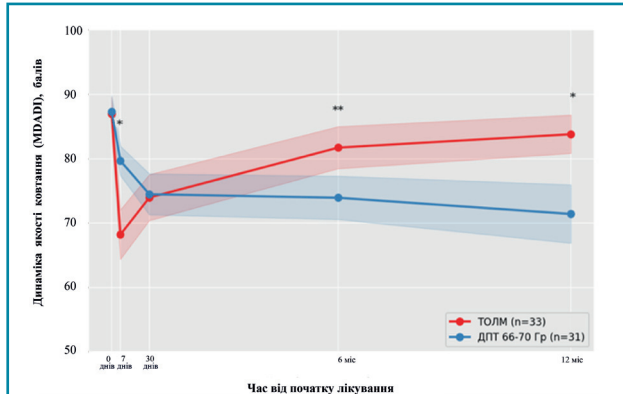
Показник	ДПТ 66–70 Гр (n=31)		p-показник
	ТОЛМ (n=33)	70 Гр (n=31)	
Вік, роки (M±SD)	52,8±8,9	52,5±8,4	0,879
Стать, n (%)			0,808
Чоловіча	17 (51,5)	17 (54,8)	
Жіноча	16 (48,5)	14 (45,2)	
<b>T-критерій, n (%)</b>			1,000
T1	16 (48,5)	15 (48,4)	
T2	17 (51,5)	16 (51,6)	
<b>N-критерій, n (%)</b>			0,975
N0	6 (18,2)	5 (16,1)	
N1	23 (69,7)	22 (71,0)	
N2	4 (12,1)	4 (12,9)	
<b>Стадія за AJCC-8, n (%)</b>			0,704
I	30 (90,9)	27 (87,1)	
II	3 (9,1)	4 (12,9)	
<b>Локалізація, n (%)</b>			0,985
Піднебінний мигдалик	19 (57,6)	18 (58,1)	
Корінь язика	6 (18,2)	5 (16,1)	
М'яке піднебіння	4 (12,1)	5 (16,1)	
Задня стінка глотки	3 (9,1)	2 (6,5)	
Піднебінна дужка	1 (3,0)	1 (3,2)	
Рецидив, n (%)	3 (9,1)	3 (9,7)	1,000

Примітки: M — середній показник; SD — стандартне відхилення; p-показник: t-тест для безперервних змінних, критерій  $\chi^2$  або точний критерій Фішера для категоріальних змінних.

Отже, як представлено в табл. 1, статистично значущих відмінностей за віком, статтю, локалізацією, TNM (T — tumor, «пухлина»; N — nodus, «вузол»; M — metastasis, «метастази»), стадією захворювання між групами не встановлено, що підтверджується рівністю p-показників у широкому діапазоні (0,704–1,000).

Перед початком спеціального протипухлинного лікування статистично значущих відмінностей за функцією ковтання між групами не виявлено: середній бал за MDADI становив 86,9±7,6 у групі ТОЛМ та 87,3±6,9 у групі ДПТ ( $p=0,836$ ), що свідчить про подібний початковий функціональний стан пацієнтів. На 7-й день від початку лікування у групі ТОЛМ зафіксоване різке зниження середнього показника за MDADI до 68,2±11,1 бала, а у групі ДПТ відмічалось лише помірне падіння до 79,7±6,4 бала ( $p < 0,001$ ). Цей ранній постхірургічний провал є передбачуваним і пов'язаний з тимчасовим набряком, болем та поступовим відновленням ковтання після оперативного втручання. Принципово важливо, що він виявився короткочасним. Подібні результати нами були отримані при попередній валідації анкети. На відміну від хірургічного спаду, який має чітку точку найгіршого значення і подальший вектор відновлення, динаміка показників у групі ДПТ виявилася іншою. До 30-го дня показники в обох групах практично не відрізнялися і становили 74,0±10,3 бала у групі ТОЛМ та 74,5±8,9 бала у групі ДПТ ( $p=0,834$ ). Через 6 міс від початку лікування у групі ТОЛМ відзначалося стійке

відновлення показника MDADI — до  $81,7 \pm 9,4$  бала, тоді як у групі ДПТ зафіксовано його зниження до  $73,9 \pm 9,4$  бала ( $p=0,002$ ). Через 12 міс ця тенденція стала ще більш вираженою та клінічно значущою: показник MDADI у групі ТОЛМ становив  $83,8 \pm 8,6$  бала, тоді як у групі ДПТ —  $71,4 \pm 12,7$  бала ( $p < 0,001$ ). Динаміка обох груп наочно представлена на **рис. 1**.



**Рис. 1.** Динаміка якості ковтання (MDADI) у групах ТОЛМ та ДПТ 66–70 Гр протягом 12 міс спостереження. Наведено середні показники  $\pm 95\%$  довірчого інтервалу (ДІ). \* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$  (після поправки Бонфероні).

Підтвердженням статистичної вірогідності цих відмінностей у динаміці стала LMM, яка включала часовий тренд, приналежність до групи та їх взаємодію. Коефіцієнт взаємодії «час  $\times$  група» виявився статистично значущим ( $\beta=0,0498$ ; стандартна похибка (Standard Error — SE) =  $0,0085$ ;  $p < 0,001$ ), що математично підтверджує, що різниця між групами не була сталою, а наростала в часі (**табл. 2**).

**Таблиця 2.** Порівняльна динаміка показників MDADI між групами в різних часових точках

Часова точка	ТОЛМ (n=33) M $\pm$ SD	ДПТ 66–70 Гр (n=31) M $\pm$ SD	p-показник*	Значущість
0 днів (вихідний)	86,9 $\pm$ 7,6	87,3 $\pm$ 6,9	0,836	ns
7 днів	68,2 $\pm$ 11,1	79,7 $\pm$ 6,4	<0,001	***
30 днів	74,0 $\pm$ 10,3	74,5 $\pm$ 8,9	0,834	ns
6 міс	81,7 $\pm$ 9,4	73,9 $\pm$ 9,4	0,002	**
12 міс	83,8 $\pm$ 8,6	71,4 $\pm$ 12,7	<0,001	***

\*t-тест або U-критерій Манна – Уїтні (для 12 міс, через порушення нормальності в групі ТОЛМ) з поправкою Бонфероні на множинні порівняння; ns – незначуще; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Так, через 12 міс після завершення лікування показник якості ковтання за опитувальником MDADI у групі ТОЛМ був статистично значуще вищим і становив  $83,8 \pm 8,6$  бала, тоді як у групі ДПТ —  $71,4 \pm 12,7$  бала ( $p < 0,001$ ). Аналіз із використанням LMM підтвердив статистично значущу взаємодію між часом та типом лікування ( $\beta=0,0498$ ; SE= $0,0085$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про більш швидке покращення функції ковтання у групі ТОЛМ порівняно з ДПТ та ліпшу динаміку її відновлення залежно від методу лікування.

Якість життя, оцінена за шкалою QLQ-H&N35 (де вищі показники асоціюються з більш вираженим симптоматичним навантаженням та нижчою якістю життя), виявило дзеркальну до MDADI картину, проте з дещо іншим часовим профілем. Перед початком спеціального протипухлинного лікування обидві групи не відрізнялися між собою —  $12,1 \pm 8,8$  та  $12,9 \pm 6,9$  бала у групах ТОЛМ та ДПТ відповідно ( $p=0,688$ ). На 7-й день ситуація змінилася, оскільки у групі ТОЛМ симптоматичне навантаження підвищилося до  $34,0 \pm 11,1$  бала, а у групі ДПТ приріст показників був значно меншим —  $23,5 \pm 8,7$  ( $p < 0,001$ ). На 30-й день відмічалася цікава та клінічно важлива точка перетину. У групі ТОЛМ симптоматичне навантажен-

ня поступово знижувалося —  $29,8 \pm 11,9$  бала, а в групі ДПТ вона продовжила наростати до максимального показника в  $35,8 \pm 9,5$  бала ( $p=0,034$ , проте статистично незначуще після поправки Бонфероні). Надалі розрив лише збільшувався. Через 6 міс у групі ТОЛМ симптоматичне навантаження знизилося до  $18,9 \pm 10,4$  бала. Через 12 міс різниця зберігалася та залишалася клінічно значущою:  $16,8 \pm 9,5$  проти  $29,2 \pm 8,5$  бала ( $p < 0,001$ ). Ці дані наведено в **табл. 3**.

**Таблиця 3.** Порівняльна динаміка показників QLQ-H&N35 між групами в різних часових точках

Часова точка	ТОЛМ (n=33) M $\pm$ SD	ДПТ 66–70 Гр (n=31) M $\pm$ SD	p-показник*	Значущість
0 днів (вихідний)	12,1 $\pm$ 8,8	12,9 $\pm$ 6,9	0,688	ns
7 днів	34,0 $\pm$ 11,1	23,5 $\pm$ 8,7	<0,001	**
30 днів	29,8 $\pm$ 11,9	35,8 $\pm$ 9,5	0,034 (†)	ns
6 міс	18,9 $\pm$ 10,4	31,9 $\pm$ 8,5	<0,001	**
12 міс	16,8 $\pm$ 9,5	29,2 $\pm$ 8,5	<0,001	**

Примітки: † – статистично значуще в парному порівнянні ( $p=0,034$ ), проте не досягає порогу значущості після поправки ( $p\text{-adj}=0,168$ ). \*t-тест з поправкою Бонфероні; \*\* $p < 0,001$ .

LMM для QLQ-H&N35 підтвердила значущість взаємодії «час  $\times$  група» ( $\beta=-0,0450$ ; SE= $0,0097$ ;  $p < 0,001$ ). Від’ємний знак коефіцієнта свідчить про те, що з часом симптоматичне навантаження у групі ТОЛМ знижувалося суттєво швидше, ніж у групі ДПТ, і цей ефект наростав нелінійно. Детальний аналіз окремих доменів QLQ-H&N35 виявив, що найбільш виражені відмінності стосувалися ксеростомії та ковтання твердої їжі. Через 12 міс ці показники були статистично значуще вищі у групі ТОЛМ ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою ДПТ, що відповідає відомому профілю пізньої токсичності слинних залоз після опромінення.

Отже, через 12 міс після завершення лікування показники якості життя за опитувальником QLQ-H&N35 у групі ТОЛМ були статистично значуще нижчими і становили  $16,8 \pm 9,5$  бала, тоді як у групі ДПТ —  $29,2 \pm 8,5$  бала ( $p < 0,001$ ). Аналіз із використанням LMM підтвердив статистично значущу взаємодію між часом та типом лікування ( $\beta=-0,0450$ ; SE= $0,0097$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про більш швидке зниження симптоматичного навантаження у групі ТОЛМ порівняно з групою ДПТ та відображає кращу динаміку відновлення якості життя залежно від методу лікування.

Аналіз підгруп усередині групи ТОЛМ дозволив отримати відповідь на принципово важливе клінічне питання щодо того, наскільки ад’ювантна терапія впливає на якість життя. Порівняння 5 підгруп виявило статистично значущі відмінності як за опитувальником MDADI ( $H=27,55$ ;  $p < 0,001$ ), так і за опитувальником QLQ-H&N35 ( $H=30,61$ ;  $p < 0,001$ ) — отримані дані наведено в **табл. 4**. Підгрупа «Спостереження» (пацієнти, які обмежилися лише операцією) мала найкращі результати: MDADI  $90,1 \pm 2,5$  та QLQ-H&N35  $10,2 \pm 5,7$  бала. Майже на тому самому рівні перебувала підгрупа ад’ювантної ДПТ 50 Гр — MDADI  $88,2 \pm 4,5$  та QLQ-H&N35  $14,7 \pm 7,8$ . Попарне порівняння із контрольною групою ДПТ 66–70 Гр підтвердило статистично значущі переваги для обох цих підгруп (для MDADI  $p=0,002$  та  $p=0,001$  відповідно; для QLQ-H&N35  $p < 0,001$  в обох випадках).

Принципово відмінна картина відзначалася для підгруп ДПТ 60 Гр та одночасна хіміпроменева терапія (ОХПТ). Їх показники за опитувальником MDADI  $78,4$  та  $71,6$  бала відповідно практично не відрізнялися від контрольної групи ДПТ 66–70 Гр ( $71,4$  бала;  $p=0,327$  та  $p=1,000$  відповідно). Схожа тенденція зберігалася і для QLQ-H&N35, тому додавання ад’ювантної хіміпроменевої терапії до хірургічного лікування, по суті, нівелює функціональну перевагу операції. Пацієнт, який переніс ТОЛМ з наступною ОХПТ, через 12 міс матиме таку саму якість ковтання, як і той, хто від самого початку отримав стандартну хіміпроменево терапію.

**Таблиця 4.** Показники якості ковтання (MDADI) та симптоматичного навантаження (QLQ H&N35) через 12 міс за підгрупами дослідження

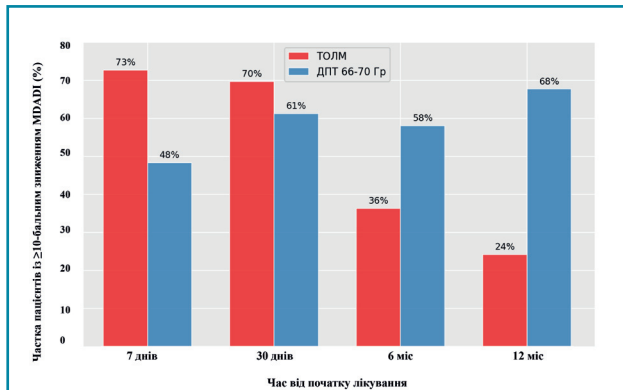
Підгрупа	n	MDADI 12 міс M±SD	MDADI 12 міс Медіана (МКД)	QLQ H&N35 12 міс M±SD	QLQ H&N35 12 міс Медіана (МКД)
Спостереження	9	90,1±2,5	91 (88–91)	10,2±5,7	10 (7–15)
ДПТ ад'ювантна 50 Гр	11	88,2±4,5	87 (85–92)	14,7±7,8	14 (12–22)
ДПТ ад'ювантна 60 Гр	8	78,4±5,6	77 (74–83)	24,5±8,2	25 (19–26)
Ад'ювантна ОХПТ	5	71,6±8,3	75 (64–77)	20,8±9,9	18 (17–25)
<b>ДПТ 66–70 Гр (контроль)</b>	<b>31</b>	<b>71,4±12,7</b>	<b>68 (65–79)</b>	<b>29,2±8,5</b>	<b>27 (23–36)</b>

Примітки: МКД – міжквартильний діапазон. Контрольну групу ДПТ 66–70 Гр виділено. Значущість попарного порівняння з групою ДПТ 66–70 Гр (критерій Манна – Утні з поправкою Бонфероні): для підгруп «Спостереження» та «ДПТ 50 Гр» –  $p < 0,002$ ; для підгруп «ДПТ 60 Гр» та «ОХПТ» –  $ns$ .

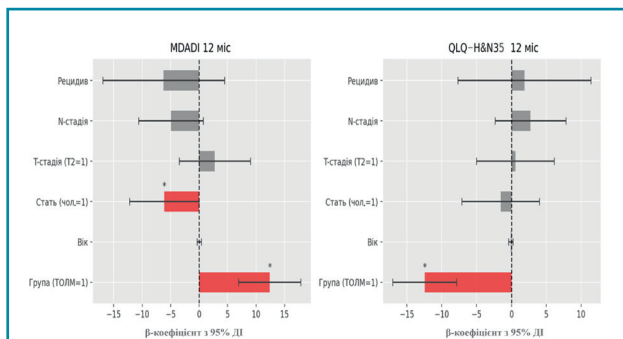
**Таблиця 5.** Результати багатфакторного лінійного регресійного аналізу предикторів якості ковтання (MDADI) та якості життя (QLQ H&N35) через 12 міс

Фактор	n	$\beta$	SE	t	95% ДІ	p	Значущість
<b>Залежна змінна: MDADI через 12 міс (<math>R^2=0,359</math>, <math>F=11,20</math>, <math>p &lt; 0,001</math>)</b>							
Група (ТОЛМ=1)		12,02	2,57	4,68	6,88–17,16	<b>&lt;0,001</b>	<b>**</b>
Стать (чоловіча=1)		-6,56	2,60	-2,52	-11,75 – -1,36	<b>0,014</b>	<b>*</b>
N-показник		-5,51	2,39	-2,31	-10,28 – -0,73	<b>0,024</b>	<b>*</b>
<b>Залежна змінна: QLQ H&amp;N35 через 12 місяців (<math>R^2=0,321</math>, <math>F=29,31</math>, <math>p &lt; 0,001</math>)</b>							
Група (ТОЛМ=1)		-12,44	2,30	-5,41	-17,03 – -7,85	<b>&lt;0,001</b>	<b>**</b>

Примітки:  $\beta$  – нестандартизований регресійний коефіцієнт. Предиктори відібрані за критерієм  $p < 0,10$  у двофакторному аналізі. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ .



**Рис. 2.** Частка пацієнтів із клінічно значущим погіршенням MDADI ( $\geq 10$  балів від вихідного рівня) в різних часових точках



**Рис. 3.** Forest plot предикторів якості ковтання (MDADI) та симптоматичного навантаження (QLQ-H&N35) через 12 міс. Наведено  $\beta$ -коефіцієнти з 95% ДІ \*Статистично значущий ефект.

Окрім статистичних відмінностей між середніми показниками, важливим є питання щодо того, яка частка пацієнтів зазнала погіршення стану, що є реально відчутним у повсякденному житті. Для оцінки цього використовували поріг клінічно значущої мінімальної різниці (Minimal Clinically Important Difference – MCID) зниження MDADI на  $\geq 10$  балів від вихідного рівня. На 7-й день більша частка пацієнтів групи ТОЛМ зазнала клінічно значущого погіршення ковтання –

72,7 проти 48,4% у групі ДПТ (співвідношення шансів (Odds ratio – OR) = 2,84;  $p=0,072$ ). Це підтверджує гостру хірургічну природу дисфагії в ранній післяопераційний період. Однак надалі тенденція повністю змінилася. Через 6 міс кількість пацієнтів після ТОЛМ зі значущим погіршенням зменшилася до 36,4%, тоді як у групі ДПТ цей показник продовжував зростати (58,1%). Через 12 міс розрив набув статистичної значущості. Графічно ця динаміка відображена на рис. 2.

Для визначення незалежних факторів функціональних результатів та якості життя через 12 міс було проведено лінійний регресійний аналіз, за допомогою якого для опитувальника MDADI отримано 3 значущі змінні: приналежність до групи ТОЛМ ( $\beta=12,40$ ;  $p < 0,001$ ), чоловіча стать ( $\beta=-6,13$ ;  $p=0,050$ ) та N-показник ( $\beta=-4,96$ ;  $p=0,085$ ). Для QLQ-H&N35 єдиним значущим предиктором у дво- та багатфакторному аналізах залишилася приналежність до групи ( $\beta=-12,44$ ; 95% ДІ -17,03 – -7,85;  $p < 0,001$ ). Від'ємний знак коефіцієнта відображає кращий функціональний стан (нижче симптоматичне навантаження) при приналежності до групи ТОЛМ. Модель пояснювала 32,1% варіабельності QLQ-H&N35 ( $R^2=0,321$ ). Результати багатфакторного аналізу представлено в табл. 5, а графічне відображення ефектів – на рис. 3.

Аналіз кореляції між MDADI та QLQ-H&N35 через 12 міс показав статистично значущий зворотний зв'язок ( $r=-0,36$ ;  $p=0,004$ ), що підтверджує валідність обох інструментів: пацієнти з кращим ковтанням (вищий MDADI) мають менш виражене симптоматичне навантаження (нижчий QLQ-H&N35). Помірна сила кореляції ( $r=-0,36$ , а не  $\geq -0,70$ ) означає, що обидва опитувальники оцінюють споріднені, проте відмінні симптоми. При використанні MDADI фокус був спрямований виключно на дисфагію, а при використанні QLQ-H&N35 охоплювався ширший спектр симптомів – ксеростомія, біль, голос, липка слина, які можуть бути значно виражені навіть за задовільного ковтання. Отже, їх сумісне використання в цьому дослідженні забезпечило більш повне та комплементарне охоплення функціональних наслідків лікування.

Так, за результатами дво- та багатфакторного аналізів встановлено, що приналежність до групи ТОЛМ є незалежним фактором, що визначає кращі функціональні результати за опитувальником MDADI та вищу якість життя за опитувальником QLQ-H&N35 через 12 міс після лікування. Приналежність до групи ТОЛМ асоціюється з підвищенням показника MDADI ( $\beta=12,40$ ;  $p < 0,001$ ) та зниженням симптоматичного навантаження за QLQ-H&N35 ( $\beta=-12,44$ ;  $p < 0,001$ ), що підтверджує перевагу ТОЛМ щодо відновлення функції ковтання та якості життя через 12 міс після лікування.

## ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в нашому дослідженні результати узгоджуються із сучасними підходами до лікування ранніх стадій ВПЛ-асоційованого раку ротоглотки, відповідно до яких як хірургічне лікування, так і променева терапія можуть застосовуватися як самостійні методи з подібними показниками контролю захворювання та виживаності. У зв'язку з цим вирішальне значення при виборі лікувальної тактики набувають якість життя та функціональні результати у віддаленому періоді [10]. Історично вища частота ускладнень, асоційованих із хірургічним лікуванням, була зумовлена застосуванням відкритих хірургічних доступів до ротоглотки. Впровадження малоінвазивних трансоральних підходів — CO<sub>2</sub>-лазерної та роботизованої мікрохірургії — суттєво знизило частоту як ранніх післяопераційних ускладнень, так і ускладнень, пов'язаних із хірургічним доступом, при збереженні високих показників локорегіонарного контролю та ЗВ [11, 12].

Результати нашого дослідження свідчать про достовірну перевагу хірургічного підходу за функціональними показниками вже через 12 міс спостереження (MDADI: 83,8±8,6 проти 71,4±12,7 бала;  $p < 0,001$ ; QLQ-H&N35: 16,8±9,5 проти 29,2±8,5 бала;  $p < 0,001$ ), що частково узгоджується з даними рандомізованих досліджень ORATOR та ORATOR2. У дослідженні ORATOR на 1-му році спостереження виявлено статистично значущу, проте клінічно незначущу перевагу (<10 балів) групи ДПТ за шкалою MDADI (86,9 у групі ДПТ проти 80,1 у групі хірургічного лікування;  $p=0,042$ ), що зменшувалася в динаміці та повністю нівелювалася на 5-му році (85,3±14,5 проти 84,6±13,0;  $p=0,11$ ) як через подальше функціональне відновлення у групі хірургічного лікування, так і через пізні погіршення показників у групі ДПТ, що автори пов'язують із розвитком пізньої променевої токсичності. Так, у нашому дослідженні вищі функціональні результати у групі ТОЛМ виявлено вже на 12-му місяці спостереження, тоді як у дослідженні ORATOR аналогічна тенденція простежувалася лише на 5-му році. Щодо якості життя, у дослідженні ORATOR, за даними опитувальників EORTC QLQ-C30 та H&N35, встановлено відмінності у профілі токсичності: більш виражена ксеростомія відмічалася після променевої терапії ( $p=0,032$ ), як і нейтропенія та зниження слуху, тоді як дисфагія й більшовий синдром — після хірургічного лікування ( $p=0,002$  для болю); при цьому загальна частота побічних явищ II–V ступеня між групами достовірно не відрізнялася (91 проти 97%;  $p=0,61$ ). В обох дослідженнях не встановлено статистично значущих відмінностей у показниках виживаності: 5-річна ЗВ — 84,0 проти 85,1% ( $p=0,92$ ), виживаність без прогресування — 84,0 проти 82,2% ( $p=0,83$ ) [2, 4].

Принципово важливим спостереженням є характер часової динаміки функціональних показників у двох групах, зокрема наявність «точки перетину» на 30-й день від початку лікування. На 7-й день у групі ТОЛМ відмічалася гостре погіршення функції ковтання (MDADI 68,2±11,1), зумовлене хірургічною травмою, набряком та боєм у ранній післяопераційний період. Водночас у групі ДПТ на 30-й день зафіксовано максимальне симптоматичне навантаження (QLQ-H&N35: 35,8±9,5), що відображає кумулятивну токсичність променевої терапії, тоді як у групі ТОЛМ на цей момент уже відзначалася позитивна динаміка відновлення (29,8±11,9). Цей феномен — коли погіршення стану після хірургічного лікування є гострим, але чітко обмеженим у часі, тоді як після променевої терапії воно досягає максимуму пізніше і має менш виражений вектор відновлення — є клінічно значущим і повинен бути врахований при інформуванні пацієнтів щодо очікуваного перебігу відновлення залежно від обраного методу лікування.

Результати дослідження слід інтерпретувати з урахуванням низької обмеженості. По-перше, відсутність рандомізації при розподілі пацієнтів може бути джерелом систематичної похибки відбору, незважаючи на встановлену вихідну порівняльність груп. По-друге, відносно невеликий розмір вибірки обмежує

статистичну потужність та узагальнення результатів. По-третє, термін спостереження 12 міс може бути недостатнім для повної оцінки пізньої токсичності, особливо у групі ДПТ, де прогресування функціональних порушень може тривати понад 2–3 роки.

## ВИСНОВКИ

Встановлено, що через 12 міс після завершення лікування показник якості ковтання за опитувальником MDADI у групі ТОЛМ був статистично значуще вищим і становив 83,8±8,6 бала, тоді як у групі ДПТ — 71,4±12,7 бала ( $p < 0,001$ ). Аналіз із використанням LMM підтвердив статистично значущу взаємодію між часом та типом лікування ( $\beta=0,0498$ ;  $SE=0,0085$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про більш швидке покращення функції ковтання у групі ТОЛМ порівняно з ДПТ та ліпшу динаміку її відновлення залежно від методу лікування.

Виявлено, що через 12 міс після завершення лікування показники якості життя за опитувальником QLQ-H&N35 у групі ТОЛМ були статистично значуще нижчими і становили 16,8±9,5 бала, тоді як у групі ДПТ — 29,2±8,5 бала ( $p < 0,001$ ). Аналіз із використанням LMM підтвердив статистично значущу взаємодію між часом та типом лікування ( $\beta=-0,0450$ ;  $SE=0,0097$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про більш швидке зниження симптоматичного навантаження у групі ТОЛМ порівняно з ДПТ та відображає кращу динаміку відновлення якості життя залежно від методу лікування.

Крім того, за результатами дво- та багатофакторного аналізів встановлено, що приналежність до групи ТОЛМ є незалежним фактором, що визначає ліпші функціональні результати за опитувальником MDADI та вищу якість життя за опитувальником QLQ-H&N35 через 12 міс після лікування. Приналежність до групи ТОЛМ асоціюється з підвищенням показника MDADI ( $\beta=12,40$ ;  $p < 0,001$ ) та зниженням симптоматичного навантаження за QLQ-H&N35 ( $\beta=-12,44$ ;  $p < 0,001$ ), що підтверджує перевагу ТОЛМ щодо відновлення функції ковтання та якості життя через 12 міс після лікування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Chen, A. M. (2025). Epidemiological trends in the characterization of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: A global perspective. *Current Treatment Options in Oncology*, 27, 1395–1400. doi: 10.1007/s11912-025-01656-4.
- Nichols, A. C., Theurer, J., Prisman, E., Read, N., Berthelet, E., Tran, E., Fung, K., ... Palma, D. A. (2024). Radiotherapy versus transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Final results of the ORATOR randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 42, 4023–4028. doi: 10.1200/JCO.23.02476.
- National Comprehensive Cancer Network (2025). NCCN clinical practice guidelines in oncology: Head and neck cancers (Version 2.2025). Retrieved from www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
- Palma, D. A., Prisman, E., Berthelet, E., Tran, E., Hamilton, S., Wu, J., ... Nichols, A. C. (2022). Assessment of toxic effects and survival in treatment deescalation with radiotherapy vs transoral surgery for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: The ORATOR2 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 8(6), 845–851. doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0615.
- Hamoir, M., Schmitz, S., Suarez, C., Grégoire, V., Strojan, P., Langendijk, J. A., & Lefebvre, J.-L. (2019). Organ preservation and late functional outcome in oropharyngeal carcinoma: Rationale of EORTC 1420, the «Best of» trial. *Frontiers in Oncology*, 9, 999. doi.org/10.3389/fonc.2019.00999.
- Attrill, S., White, S., Murray, J., Hammond, S., & Doeltgen, S. (2018). Impact of oropharyngeal dysphagia on healthcare cost and length of stay in hospital: a systematic review. *BMC Health Services Research*, 18, 594. doi: 10.1186/s12913-018-3376-3.
- Krebbers, I., Pilz, W., Vanbelle, S., Verdonchot, R. J. C. G., & Baijens, L. W. J. (2023). Affective Symptoms and Oropharyngeal Dysphagia in Head-and-Neck Cancer Patients: A Systematic Review. *Dysphagia*, 38, 127–144. doi: 10.1007/s00455-022-10484-8.
- Nund, R. L., Ward, E. C., Scarinci, N. A., Cartmill, B., Kuipers, P., & Porceddu, S. V. (2013). The lived experience of dysphagia following non-surgical treatment for head and neck cancer. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 16(3), 282–289. doi: 10.3109/17549507.2013.861869.
- Wopken, K., Bijl, H. P., & Langendijk, J. A. (2018). Prognostic factors for tube feeding dependence after curative (chemo-) radiation in head and neck cancer: A systematic review of literature. *Radiotherapy and Oncology*, 126, 56–67. doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.022.
- Fundakowski, C. E., & Lango, M. (2016). Considerations in surgical versus non-surgical management of HPV positive oropharyngeal cancer. *Cancers of the Head & Neck*, 7, 6. doi.org/10.1186/s41199-016-0007-8.
- Nguyen, A. T., Luu, M., Mullen-St Clair, J., Mita, A. C., Scher, K. S., Lu, D. J., Shiao, S. L., Ho, A. S., & Zumsteg, Z. S. (2020). Comparison of survival after transoral robotic surgery vs nonrobotic surgery in patients with early-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. *JAMA Oncology*, 6(10), 1555–1562. doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3172.
- Roselló, Á., Albuquerque, R., Roselló-Llabrés, X., Mari-Roig, A., Estrugo-Devesa, A., & López-López, J. (2021). Transoral robotic surgery vs open surgery in head and neck cancer. A systematic review of the literature. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 25(5), e599–e607. doi: 10.4317/medoral.2363.

## Comparative analysis of functional outcomes and quality of life following transoral CO<sub>2</sub> laser microsurgery versus definitive radiation therapy in patients with early-stage HPV-associated oropharyngeal cancer

H.H. Fokin<sup>1,2</sup>, O.V. Kravets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

**Introduction.** The incidence of HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) has been rising steadily over the past two decades, reaching epidemic proportions in developed countries. Owing to the favorable biological profile of HPV-positive tumors, patients with early-stage disease demonstrate high 5-year overall survival rates of 85–90%, and consequently live for extended periods with the sequelae of treatment. In this context, long-term functional outcomes and quality of life assume paramount importance, and dysphagia — one of the most prevalent and debilitating complications of both the disease and its treatment — becomes a key criterion for evaluating therapeutic strategies. **Objective.** To compare functional outcomes and quality of life, as assessed by the M.D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) and EORTC Quality of Life Head and Neck Module (QLQ-H&N35) questionnaires, following transoral CO<sub>2</sub> laser microsurgery (TLM) versus definitive radiation therapy as primary treatment modalities for early-stage HPV-positive oropharyngeal carcinoma. **Materials and methods.** This prospective comparative clinical study enrolled 64 patients with HPV-positive oropharyngeal carcinoma (T1–T2, N0–N2). The TLM group comprised 33 patients, and the definitive radiation therapy (DRT, 66–70 Gy) group comprised 31 patients. Functional outcomes were evaluated using the MDADI questionnaire, and quality of life was assessed using the EORTC QLQ-H&N35 at 5 time points: baseline, day 7, day 30, 6 months, and 12 months. Statistical analysis included Student's t-test or Mann–Whitney U-test, linear mixed-effects models, Fisher's exact test, and multivariable regression analysis. **Results.** On day 7 following treatment initiation, the TLM group exhibited a marked decline in MDADI scores compared with the DRT group (68.2±11.1 vs 79.7±6.4;  $p < 0.001$ ), reflecting the acute postoperative period. However, at 6 and 12 months,

swallowing function was significantly superior in the TLM group compared with the DRT group (83.8±8.6 vs 71.4±12.7;  $p < 0.001$ ). A similar trend was observed for quality-of-life measures: at 12 months, QLQ-H&N35 scores were lower (indicating better outcomes) in the TLM group than in the DRT group (16.8±9.5 vs 29.2±8.5;  $p < 0.001$ ). Linear mixed-effects models confirmed a statistically significant time × treatment modality interaction for both MDADI ( $\beta = 0.0498$ ;  $p < 0.001$ ) and QLQ-H&N35 ( $\beta = -0.0450$ ;  $p < 0.001$ ). Multivariable analysis demonstrated that assignment to the TLM group was an independent predictor of superior functional outcomes ( $\beta = 12.02$ ;  $p < 0.001$ ) and lower symptom burden ( $\beta = -12.44$ ;  $p < 0.001$ ) at 12 months. **Conclusions.** Despite more pronounced acute functional deterioration in the early postoperative period, transoral CO<sub>2</sub> laser microsurgery yields significantly better swallowing function and lower symptom burden at 12 months compared with definitive radiation therapy (MDADI: 83.8±8.6 vs 71.4±12.7;  $p < 0.001$ ; QLQ-H&N35: 16.8±9.5 vs 29.2±8.5;  $p < 0.001$ ). Multivariable analysis identified surgical treatment group assignment as an independent predictor of superior functional outcomes ( $\beta = 12.02$ ;  $p < 0.001$ ) and lower symptom burden ( $\beta = -12.44$ ;  $p < 0.001$ ), confirming the advantage of transoral microsurgery in patients with early-stage HPV-positive oropharyngeal carcinoma.

**Key words:** MDADI questionnaire; EORTC QLQ-H&N35 questionnaire; dysphagia; oropharyngeal squamous cell carcinoma; pharynx; palatine tonsil; quality of life; surgical treatment; definitive radiation therapy; organ-preserving treatment; malignant neoplasms.

Адреса для листування:

Фокін Геннадій Геннадійович

01601, Київ, просп. Берестейський, 34

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

E-mail: fokinhenadii@gmail.com

Correspondence:

Hennadii Fokin

34 Beresteisky ave., Kyiv, 01601

Bogomolets National Medical University

E-mail: fokinhenadii@gmail.com