RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Kalvis Pastars

**PRIMĀRAS MUTES DOBUMA
REKONSTRUKCIJAS AR
MIKROVASKULĀRIEM LĒVERIEM
PACIENTIEM AR MUTES VĒZI
VĒLĪNĀS STADIJĀS,
IETEKME UZ PACIENTU
DZĪVILDZI UN DZĪVES KVALITĀTI**

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – plastikas ķirurģija

Rīga, 2019

RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Kalvis Pastars

PRIMĀRAS MUTES DOBUMA
REKONSTRUKCIJAS AR MIKROVASKULĀRIEM
LĒVERIEM PACIENTIEM AR MUTES VĒZI
VĒLĪNĀS STADIJĀS, IETEKME UZ PACIENTU
DZĪVILDZI UN DZĪVES KVALITĀTI

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – plastikas ķirurģija

Darba zinātniskais vadītājs:
Dr. habil. med. profesors **Andrejs Skāgers**

Rīga, 2019

ANOTĀCIJA

Mutes vēzis ir biežākais vēža veids galvas kakla rajonā. Sākotnēji redzams, kā izmainīta gļotāda, pietūkums vai neliela čūla. Mutes vēzis bieži agrīni metastazējas kakla limfmezglos. Mutes plakanšūnu vēzis ir piektais visbiežāk diagnosticētais vēzis vīriešiem un septītais sievietēm ar predominanci vairāk kā 3% no ļaundabīgiem audzējiem. Pasaulē mutes vēzis sastopams arvien biežāk, kas saistīts ar populācijas pieaugumu un tās novecošanos. Mutes vēža sākotnējā gaita ir asimptomātiska, tāpēc audzējs bieži vien tiek diagnosticēts tikai vēlīnās stadijās. Latvijā pēdējos 10 gados mutes vēža saslimstība ir pieaugusi par 16%. 2016. gadā no 200 pacientiem, kuriem tika konstatēts mutes vēzis, 132 pacientiem tas tika diagnosticēts vēlīnā stadijā.

Audzēja ķirurģiska ekscīzija ir pamata ārstēšanas metode. Ekscīzijas defektu ir viegli slēgt audzēja agrīnās stadijās, taču tas kļūst sarežģīti, ja mutes vēzis ir vēlīnā stadijā. Šiem pacientiem nepieciešama audzēja ekscīzija, kakla limfmezglu ekstirpācija un mutes dobuma rekonstrukcija ar lēveri. Ja neveic ķirurģisku ārstēšanu, alternatīva ir staru terapija ar vai bez ķīmijterapijas.

Mūsu pētījuma mērķis bija salīdzināt dzīvildzi pacientiem, kuriem tika veikta ķirurģiska ārstēšana, ar pacientiem, kuriem pamatārstēšana bija staru terapija. Tika analizēta audzēja izmēra, diferenciācijas pakāpes un lokalizācijas ietekme uz dzīvildzi. Tāpat tika analizēta audzēja lokalizācijas saistība ar audzēja metastazēšanās tieksmi reģionālajos limfmezglos un limfmezglu iesaistes pakāpes ietekme uz pacienta dzīvildzi. Pacientiem, kuriem tika pielietota ķirurģiska ārstēšana, tika veikta pēcoperācijas komplikāciju analīze, kā arī novērtēta dzīves kvalitāte.

Pētījumā tika iekļauti 185 pacienti ar mutes vēzi vēlīnā stadijā (III un IV stadija), no kuriem ķirurģiska ārstēšana tika veikta 142 pacientiem, bet staru terapija, kā pamata ārstēšanas metode, tika pielietota 43 pacientiem.

Darba rezultātā tika konstatēts, ka vienīgā ārstēšanas metode, kas nodrošina 5 gadu dzīvildzi ir ķirurģiska ārstēšana. Neviens pacients, kuram tika pielietota staru terapija ar vai bez ķīmijterapijas, 5 gadus nenodzīvoja. Savukārt pacientiem, kuriem tika veikta ķirurģiska ārstēšana, 5 gadu dzīvildze bija 42%. Būtiskākie faktori, kas ietekmē pacientu dzīvildzi ir rezekcijas līniju stāvoklis un metastāžu esamība kakla limfmezglos. Pēcoperācijas komplikāciju risks ir saistīts ar mutes dobuma rekonstrukcijas veidu. Pacientiem pēc ķirurģiskas ārstēšanas ir novērojams vispārējās dzīves kvalitātes ievērojams uzlabojums.

ANNOTATION

Oral cancer is the most common type of cancer in the head neck area. Initially can be seen that mucosa is altered, swelling or a small ulcer are formed; tumor often early metastasizes in cervical lymph nodes. Oral flat squamous cell cancer is the fifth most commonly diagnosed cancer in men and the seventh in women with a predominance of more than 3% of malignancies. Worldwide, oral cancer is more and more associated with growth and aging of population. Due to the asymptomatic course of oral cancer for a long time, often a tumor is diagnosed in late stages. In Latvia, the incidence of oral cancer has increased by 16% over the past 10 years. In 2016, out of 200 patients who were found to have had oral cancer, in 132 patients it was diagnosed at an advanced stage.

Tumor surgery is the corner stone of the treatment. An excision defect is easy to correct at an early stage of the tumor, but it becomes more difficult if oral cancer is at an advanced stage. These patients require excision of the tumor, extrusion of the cervical lymph nodes and oral reconstruction with flap. If no surgical treatment is performed, the radiotherapy with or without chemotherapy is an alternative.

The aim of our study was to compare survival in patients undergoing surgical treatment with patients whose basic treatment was a radiation therapy. The effects of tumor size, degree of differentiation and localization on survival were analyzed. We analyzed the tumor association with tumor metastasis tendency to regional lymph nodes and lymph node involvement degree of impact on patient survival. For patients who used surgical treatment was performed post-operative complications analysis, as well as evaluation of the quality of life.

The study included 185 patients with oral cancer advanced stage (III and IV), from which the surgery was carried out in 142 patients, and radiotherapy, as the main method of treatment was applied to 43 patients.

Our Work led to the conclusion that the only method of treatment which provides a 5-year survival is a surgical treatment. None of the patients who received radiotherapy with or without chemotherapy did not live for 5 years. Conversely, in patients undergoing surgical treatment, 5-year survival rate was 42%.

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	6
IEVADS	7
Problēmas aktualitāte.....	7
Ielaista mutes vēža statistika un slimnieku dzīvildze	7
Darba mērķis.....	12
Darbā izvirzītās hipotēzes.....	12
Darba zinātniskā un praktiskā novitāte.....	13
Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums	13
Ētiskie aspekti.....	13
1. LITERATŪRAS APSKATS	14
1.1. Ārstēšanas metodes un problēmas to pielietojumā	14
1.2. Faktori, kas ietekmē ārstēšanas metodes izvēli	14
1.2.1. Audzēja faktors	16
1.2.2. Pacienta faktors	16
1.3. Ārstēšanas metodes un problēmas to pielietojumā	17
1.4. Mikrovaskulārās rekonstrukcijas pielietojums galvas un kakla vēža ķirurģijā	19
1.5. Rekonstruktīvo operāciju attīstība mutes un rīkles vēža ķirurģiskajā ārstēšanā.....	20
1.6. Radiālās artērijas lēveris	22
1.7. Augšdelma laterālais lēveris	24
1.8. Mazā liela kaula lēveris	27
1.9. Pēcoperācijas komplikācijas un ārstēšanas rezultāti.....	31
1.10. Dzīves kvalitātes pētījumi.....	33
2. MATERIĀLS UN METODES.....	35
2.1. Pacientu grupas un atlase	35
2.1.1. Iekļaušanas kritēriji	36
2.1.2. Izslēgšanas kritēriji	36
2.2. Pētījuma metodes	36
2.2.1. Dzīvildzes novērtēšanas metodika	37
2.2.2. Dzīves kvalitātes novērtēšanas metodika.....	38
2.3. Datu statistiskā analīze.....	41
3. REZULTĀTI	42
3.1. Slimnieku klīniskais un vēža patomorfoloģiskais raksturojums.....	42
3.2. Dzimums un vecums.....	44
3.3. Audzēja topogrāfija.....	45
3.4. Klasifikācija pēc TNM sistēmas	46
3.5. Audzēja lokalizācijas saistība ar metastazēšanās biežumu kakla limfmezglos	47
3.6. Blakusslimības	52
3.7. Pacientu dzīvildzes analīze	55
3.7.1. Pacientu dzimuma ietekme uz dzīvildzi.....	56
3.7.2. Ekscīzijas līniju ietekme uz pacientu dzīvildzi pētījuma grupā	58
3.7.3. Audzēja izmēra (T stadijas) ietekme uz pacientu dzīvildzi pētījuma un kontroles grupās.....	58

3.7.4. Limfmezglu iesaistes pakāpes ietekme uz pacientu dzīvildzi pētījuma un kontroles grupās.....	60
3.7.5. Audzēja diferenciācijas pakāpes (<i>Grade</i>) ietekme uz pacientu dzīvildzi pētījuma un kontroles grupās.....	63
3.8. Dzīves kvalitātes novērtējums	67
3.9. Mikrovaskulās rekonstrukcijas metožu pielietojums.....	70
3.10. Pētījuma grupas pacientu stacionārā pavadītā laika analīze	73
3.11. Pēcoperāciju komplikāciju analīze pētījuma grupā	73
3.12. Rekonstrukcijas veida ietekme uz pēcoperācijas komplikāciju biežumu	75
DISKUSIJA	77
SECINĀJUMI	97
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	98
PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	99
PATEICĪBAS	102
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	103

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

CT	datortomogrāfija
DZK	dzīves kvalitāte
EGF	repidermālās augšanas faktora receptori
LAL	laterālais augšdelma lēveris
LS	limfoscintigrāfija
Me	mediāna
MLKL	mazā liela kaula lēveris
MRI	magnētiskā rezonanse
MRKA	mugurējā radiālā kolaterālā artērija
NVD	Nacionālais veselības dienests
OPG	ortopantomogramma
PET	pozitronu emisijas tomogrāfija
RAL	radiālās artērijas lēveris
r_s	Spīrmena korelācijas koeficients
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
USG	ultrasonogrāfija
UW-QOL v4	Vašingtonas Universitātes dzīves kvalitātes anketa

IEVADS

Problēmas aktualitāte

Pasaules veselības aprūpes slogs no saslimstības ar vēzi turpina palielināties, jo pieaug populācija un novērojama tās novecošanās. Nemazinās arī populācijas kaitīgie paradumi, kas ir etioloģiski faktori vēža attīstībā. Pēc GLOBOCAN datubāzes, ko izveidojis Global Cancer Observatory, datiem pasaulē 2018. gadā pasaulē reģistrēti vairāk nekā 18 miljoni primāru vēža gadījumu un 9,5 miljoni nāves gadījumu vēža dēļ, no tiem 56% saslimšanas gadījumu un 64% nāves gadījumu reģistrēti ekonomiski attīstītajās valstīs (Cancer 2018, September 12).

Ļaundabīgie audzēji galvas kakla rajonā ir bieži sastopami pārsvarā epiteliālas dabas audzēji, kas lokalizējas mutes dobumā, paranazālos sīnosos, deguna dobumā, rīklē un balsenē. Katru gadu pasaulē tiek diagnosticēti 644 000 jauni galvas kakla vēža gadījumi, no kuriem divas trešdaļas tiek diagnosticētas jaunattīstības valstīs. Vidējais vecums, kurā pacientam tiek diagnosticēts galvas kakla vēzis ir 60 gadi. Vīriešiem šī saslimšana tiek diagnosticēta trīs reizes biežāk nekā sievietēm (Jemal 2011).

Mūsu pētījuma galvenais objekts ir pacienti ar ielaistu mutes vēzi, t. i., III un IV stadijas audzēji, kuru ārstēšana ir grūtākā un rezultāti ar ierastajām metodēm neviennozīmīgi. Izvēlējamies tikai lokāli izplatījušos audzēju gadījumus, kuru radikāla izņemšana rada plašus audu defektus. Labvēlīgu onkoloģisku, funkcionālu un estētisku rezultātu sasniegšanai nepieciešama liela izmēra un komplicētas uzbūves labi apasiņotu audu fragmentu pārstādīšana. Cerīgas iespējas šajā virzienā atklāj mikroķirurģiska labi apasiņotu lielu lēveru transplantācija.

Ielaista mutes vēža statistika un slimnieku dzīvildze

Mutes vēzis ir visbiežākais vēža veids galvas un kakla rajonā. Plakanšūnu karcinoma ir biežākais vēža veids, kuram ir augsts lokālās invāzijas un reģionālās metastazēšanās risks. Tiek uzskatīts, ka mutes vēzis rodas no šūnu daudzveidīgiem ģenētiskiem bojājumiem, kuri rodas no kancerogēnu faktoru – smēķēšanas, alkohola, vīrusu infekcijas un hronisku iekaisumu, ilglaicīgas iedarbības.

Mutes plakanšūnu vēzis ir piektais visbiežāk diagnosticētais vēzis vīriešiem un septītais sievietēm ar prevalenci vairāk nekā 3% no ļaundabīgiem audzējiem ar vidējo piecu gadu

dzīvildzi 60% (Scully and Bagan 2009). Mutes vēža biežums ir atšķirīgs dažādos kontinentos un dažādās valstīs (1. att.) (Weatherspoon, Chattopadhyay et al. 2015).

1. attēls. **Mutes vēža izplatība dažādos pasaules reģionos un valstīs**
(Weatherspoon, Chattopadhyay et al. 2015)

Pēc Jemal A. 2011. gada publikācijas datiem augstākā saslimstība ar mutes vēzi reģistrēta Šrilankā, Indijā, Pakistānā, Bangladešā, bet Eiropā – Ungārijā un Francijā. Kā redzams pēc šī pētījuma datiem, Latvija nav valsts, kur novērojama augstākā saslimstība.

Lai arī vēzis mutē var attīstīties jebkurā lokalizācijā, ir aprakstīti pētījumi, kur mēle un mutes pamatne ir audzēja lokalizācija līdz pat 90% gadījumu (Brandizzi, Gandolfo et al. 2008). Citas biežākās lokalizācijas mutē ir smaganas, retromolārais trīsstūris un apakšžoklis, ko skaidro ar pacientu zemu pašnovērtēšanas spēju šajās lokalizācijās, kā arī smaganu vēža tuvumu žokļa kaulam un agru iesaistīšanu tajā (Seoane-Romero, Vazquez-Mahia et al. 2012).

2. attēls. **Mutes vēža izplatība dažādos mutes dobuma orgānos**
(Weatherspoon, Chattopadhyay et al. 2015)

Molekulārie mutes vēža kancerogēzes mehānismi ir daļēji izpētīti molekulārajā bioloģijā, tomēr paliek daudz neizskaidrotu jautājumu, kas saistīti ar mutes vēzi. Turpmākie pētījumi molekulārajā bioloģijā dos dziļāku izpratni par mutes vēža patoģenēzes procesiem un sniegs ieteikumus ārstēšanas metožu izvēlē un to pilnveidošanā (Chinn and Myers 2015).

Mutes vēža ārstēšanas metožu izvēlē un ārstēšanas rezultātos izšķiroša nozīme ir vēža izplatības plašumam un dziļumam attiecīgajā lokalizācijā, vai vērojama izplatība uz blakusrajoniem, izsēšanās pa limfātisko vai asinscirkulācijas sistēmu. Izejot no šiem kritērijiem nosaka audzēja stadijas, izmantojot TNM sistēmu: T – primārā audzēja izmēri, N – izplatība reģionālajos limfmezglos un M – hematogēnas metastāzes attālos orgānos.

Vēlīnas III, IV stadijas mutes vēzim raksturīgs liels audzējs (T3 un T4) vai / un metastāzes reģionālajos limfmezglos (N1, N2, N3). Robežšķirtne starp agrīnu, savlaicīgi diagnosticētu mutes vēzi ir T2 (audzējs ir lielāks kā 2 cm, bet nepārsniedz 4 cm) un N0 (kakla limfmezglos metastāzes nav). Papildus galvenajiem etioloģiskajiem faktoriem, t. i., smēķēšanai un alkoholem, kas visvairāk traucē normālai mutes dobuma epitēlija reģenerācijai, pēdējā laikā tiek vairāk ziņots par zobārstnieciskās palīdzības iztrūkumu vai nepilnību. Tika novērots, ka mutes vēža slimniekiem, kas bija jaunāki par 64 gadiem, 37% gadījumu bija bezzobu žokļi un zobārstu viņi bija reti apmeklējuši (Rubright, Hoffman et al. 1996).

Latvijā onkoloģisko saslimšanu biežums pēdējo 10 gadu laikā ir ievērojami pieaudzis. Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) dati rāda, ka 2006. gadā no jauna reģistrēto onkoloģisko saslimšanu gadījumu skaits bija 477,5 pacienti uz 100 000 iedzīvotājiem, taču 2016. gadā jau 567,5 pacienti uz 100 000 iedzīvotājiem. Šie dati norāda uz 16% pieaugumu 10 gadu laikā. Saskaņā ar SPKC 12.06.2017. atjauninātiem pacientu reģistra datiem, Latvijā 2016. gadā 200 pacientiem tika diagnosticēts lūpas, mutes dobuma, rīkles mutes daļas ļaundabīgs audzējs (diagnožu kodi C00-C10 atbilstoši Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakcijai (SKK-10)), kas ir 10,2 pacienti uz 100 000 iedzīvotājiem. Savukārt 2009. gadā tie bija 6,92 pacienti uz 100 000 iedzīvotājiem. Jāatzīmē, ka 132 no 200 pacientiem, kuriem diagnosticēts ļaundabīgs audzējs 2016. gadā, tas tika diagnosticēts vēlīnā stadijā (III stadijā – 45 pacientiem, bet IV stadijā – 87 pacientiem). 21 pacientam mutes vēzis bija diagnosticēts bez stadijas precizējuma. 2009. gadā 86 no 118 pacientiem mutes vēzis tika diagnosticēts vēlīnā stadijā (III stadijā 21 pacientam, bet 65 pacientiem IV stadijā). Analizējot vecuma grupas, 2009. gadā mutes vēža augstākā incidence sievietēm bija 70–74 gadu vecumā, bet 2016. gadā vecuma grupā no 55 līdz 59 gadiem.

Savukārt vīriešiem visaugstākā incidence gan 2009. gadā, gan 2016. gadā bija vecuma grupā no 60–64 gadiem un tikai nedaudz zemāka incidence bija 50–54 gadu vecumā. 2016. gada beigās ar diagnozēm C00-C10 Latvijā onkoloģisko pacientu reģistra uzskaitē bija 873 pacienti uz 100 000 iedzīvotājiem, no tiem ilgāk par pieciem gadiem pēc diagnozes uzstādīšanas izdzīvoja 472 pacienti.

Mutes vēža ārstēšanas metodi, pirmkārt, izvēlas izejot no audzēja morfoloģiskās ainas, kur norādīta arī audzēja diferenciācijas pakāpe. Otrkārt ārstēšanas metode tiek izvēlēta atkarībā no slimības stadijas, tomēr ķirurģiskā ārstēšana ir un paliek daudzveidīgas ārstēšanas pamatmetode. Primāru staru un ķīmijterapiju parasti pielieto pacientiem, kuriem ir problēmas pārciest ķirurģisku, sevišķi liela apjoma, iejaukšanos, vai ķirurģiskas ārstēšanas rezultāti ir apšaubāmi (Huang and O'Sullivan 2013, Omura 2014). Sasniegumi mikrovaskulārajā rekonstruktīvajā ķirurģijā ir paplašinājuši ablastiskas ekscīzijas robežas (audzējs izņemts veselo audu robežās), uzlabojuši ārstēšanas funkcionālos un estētiskos rezultātus (Stathopoulos, Smith 2017).

Pēdējo gadu laikā pasaulē pacientu ar mutes vēzi vidējā dzīvildze ir ievērojami uzlabojusies. Ja 1960. gadā 5 gadu dzīvildze sastādīja 48%, tad 2000. gadā 5 gadu dzīvildze sasniedz 63% (Montero and Patel 2015). Lai arī kopējie 5 gadu izdzīvošanas rādītāji mutes dobuma vēzim pēdējos 30–40 gados ir uzlabojusies, tas pamatā ir noticis pateicoties uzlabotai diagnostikai un ārstēšanai sākumstadijās diagnosticētiem vēžiem. Diemžēl pacientiem ar mutes vēzi vēlīnās stadijās dzīvildzes rādītāji nav tik daudzsoļi.

Pasaulē 5 gadu dzīvildzes dati pacientiem ar mutes vēzi vēlīnās stadijās ir dažādi, kas būtu skaidrojams ar veselības aprūpes pieejamību, sabiedrības izglītības līmeni un labklājību noteiktajā reģionā. *Schneider et al.* savā pētījumā, analizējot Brazīlijā ārstēto pacientu 5 gadu dzīvildzi, konstatēja, ka pacientiem ar vēlīnās stadijas mutes vēzi 5 gadu dzīvildze ir 30,8% (Schneider, Flores et al. 2014). Savukārt Vašingtonas Universitātē veiktais pētījums rāda, ka ārstēto pacientu ar mutes vēzi 5 gadu dzīvildze ir 57% (Sessions, Spector et al. 2002). Slimības apkopojošos rakstos 5 gadu dzīvildze ārstētiem pacientiem ar mutes vēzi vidēji ir 50% (Kumar, Nanavati et al. 2016), taču šis rādītājs ir sasniegts tikai dažās publikācijās. Pētot sīkāk vēlīno stadiju mutes audzēju ārstēšanas rezultātus, redzams, ka aina nav tik optimistiska, un rezultāti var krasi atšķirties. Ārstēto pacientu ar mutes vēzi atšķirīgā dzīvildze ir saistīta ar pieejamo ārstēšanas metožu dažādību un iespējām tās kombinēt dažādās valstīs. *Pablo H. Montero un Snehal G. Patel* apkopoja literatūrā pieejamos dzīvildzes rādītājus dažādās pasaules valstīs, skatīt 1. tabulu (Montero and Patel 2015).

Ar mutes vēzi ārstēto pacientu 5 gadu dzīvildzes apkopojums dažādās pasaules valstīs

Valsts	Gads	Pacientu skaits	5 gadu dzīvildze visu stadiju pacientiem (%)	Stadija I (%)	Stadija II (%)	Stadija III (%)	Stadija IV (%)
ASV	1997.	398	57	—	—	—	—
Taivāna	1999.	7032	36,1	72,0	38,9	26,7	11,8
ASV	2000.	30803	43	—	—	—	—
Brazīlija	2002.	3642	43	74		33,0	
Indija	2000.	15051	45,9	68,9		26,6	9,5
Anglija	2008.	541	56	—	—	—	—
ASV	2014.	1816	62	78,5	68,4	64,5	34,5

Diemžēl arī pasaulē 60% gadījumu mutes vēzis tiek diagnosticēts un ārstēšana uzsākta III un IV stadijā ar 5 gadu dzīvildzi 10–40% (Gorsky and Dayan 1995, Onizawa, Nishihara et al. 2003, Brouha, Tromp et al. 2005, Morelatto, Herrera et al. 2007, Huang and O'Sullivan 2013).

Šobrīd Latvijā nav pieejama precīza mutes vēža slimības stadiju 5 gadu dzīvildzes statistika.

Neārstējot pacientus ar mutes vēzi, vēlīnās stadijās 5 gadu dzīvildze ir tikai 12,6% (Cheraghlou, Kuo et al. 2018).

Dzīves kvalitāte ir jēdziens, kas sevī ietver gan objektīvus, gan subjektīvus indikatorus, un to savstarpējās mijiedarbības kopumu, kas atspoguļojas noteiktā labklājības pakāpē, kura ir atkarīga no indivīda resursiem un zināšanām. Cilvēkam ar funkcionāliem traucējumiem dzīves kvalitāte nozīmē, ka ir apmierinātas indivīda pamatvajadzības un indivīdam ir iespējas īstenot pamata funkcijas sabiedrībā (izglītība, darbs, ģimene un sociālās attiecības). Šajā pētījumā tika analizētas ielaistu, vēlīnu stadiju onkoloģisku slimnieku radikālas ķirurģiskas ārstēšanas iespējas, izvērtējot mikroķirurģiskās rekonstrukcijas medicīniskos rezultātus. Apzinoties dzīves kvalitātes nozīmi onkoloģisko pacientu dzīvē, veicām arī šī aspekta subjektīvu novērtēšanu, ņemot vērā personīgos un sabiedriskās dzīves faktorus.

Darba mērķis

Pierādīt, ka mutes dobuma vēža vēlīnās (III-IV) stadijās viena etapa audzēja ekscīzija un defekta rekonstrukcija ar mikrovaskulāru lēveri dod iespēju radikāli ārstēt pacientus ar mutes vēzi vēlīnās stadijās, pagarina pacientu dzīvildzi un uzlabo dzīves kvalitāti.

Darba uzdevumi

1. Salīdzināt 2 gadu dzīvildzi pacientiem, kuriem pielietota viena etapa ķirurģiska ārstēšana, ar pacientiem, kuriem pielietota staru terapija kā primārā vēlīnu stadiju mutes vēža ārstēšanas metode.
2. Salīdzināt 5 gadu dzīvildzi pacientiem, kuriem veikta viena etapa vēlīnu stadiju mutes vēža ekscīzija un mutes dobuma rekonstrukcija ar mikrovaskulāru lēveri, ar pacientiem, kuriem pielietota staru terapija, kā primārā ārstēšanas metode.
3. Analizēt dažādu faktoru ietekmi uz dzīvildzi pacientiem ar vēlīnu stadiju mutes vēzi.
4. Veikt agrīna pēcoperācijas perioda un komplikāciju analīzi pacientu grupai ar mīksto audu rekonstrukciju un pacientiem ar kompleksu mīksto un kaulaudu rekonstrukciju.
5. Noteikt un salīdzināt ķirurģiski ārstēto pacientu dzīves kvalitāti pirms ārstēšanas, 3 mēnešus pēc ārstēšanas un 12 mēnešus pēc ārstēšanas.

Darbā izvirzītās hipotēzes

Mutes vēža vēlīnās stadijās viena etapa audzēja ekscīzija un defekta rekonstrukcija ar mikrovaskulāru lēveri dod iespēju veikt radikālu audzēja ārstēšanu.

Mikrovaskulāro rekonstrukciju agrīnās komplikācijas ir atkarīgas no audzēja stadijas, pacientu vecuma, blakusslimībām, un pielietotās rekonstrukcijas metodes.

Pacientu dzīves kvalitātes rādītāji, veicot mutes dobuma rekonstrukciju ar mikrovaskulāru lēveri tiek saglabāti vai pat uzlaboti salīdzinot ar pirms ārstēšanas dzīves kvalitātes rādītājiem.

Mutes vēža pacientu dzīvildze un dzīves kvalitāte ir atkarīga no audzēja lokalizācijas un izvēlētās mutes dobuma rekonstrukcijas metodes.

Darba zinātniskā un praktiskā novitāte

1. Pirmo reizi Latvijā veikts padziļināts pētījums par pacientiem ar mutes vēzi vēlīnās stadijās, kuriem veikta vieneta audzēja ekscīzija un defekta rekonstrukcija ar mikrovaskulāriem lēveriem un veikts ārstēšanas rezultātu izvērtējums.
2. Pirmo reizi Latvijā pētīta pacientu ar mutes vēzi vēlīnā stadijā dzīves kvalitāte pēc ķirurģiskas ārstēšanas un mutes dobuma rekonstrukcijas ar mikrovaskulāru lēveri.
3. Pētījumā iegūti dati, kas turpmāk ļauj prognozēt pacientu ar mutes vēzi vēlīnā stadijā, dzīvildzi un dzīves kvalitāti, pielietojot audzēja ķirurģisku rezekciju un mutes dobuma rekonstrukciju ar mikrovaskulāru lēveri.
4. Pētījumā iegūti dati ļauj perspektīvā Latvijā izstrādāt mutes vēža vēlīno stadiju ķirurģiskas ārstēšanas vadlīnijas.

Promocijas darba struktūra un autora personīgais ieguldījums

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darbam ir šāda struktūra: ievads, darba mērķis, uzdevumi un hipotēzes, literatūras apskats, materiāls un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, izmantotās literatūras saraksts. Darba apjoms ir 136 lappuses, ieskaitot 13 tabulas, 60 attēlus un vienu pielikumu. Literatūras saraksts ietver 148 nosaukumus.

Promocijas darba autors Latvijā sācis veikt kompleksas mutes dobuma rekonstrukcijas ar mikrovaskulāriem lēveriem, ieviesis šīs ārstēšanas pamatprincipus klīniskajā praksē. Promocijas darba autors veicis visu pētījumā iekļauto pacientu izmeklēšanu, ķirurģisku ārstēšanu, pacientu pirms-operācijas un pēc-operācijas datu analīzi, dzīves kvalitātes novērtēšanu, anketēšanu, apkopojis, sistematizējis un analizējis iegūtos rezultātus.

Ētiskie aspekti

Pētījuma veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja (1. pielikums).

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Ārstēšanas metodes un problēmas to pielietojumā

Mērķis mutes vēža ārstēšanā ir likvidēt audzēju, atjaunot struktūru un funkciju audzēja skartajā zonā, novērst ārstēšanas sekas un iespēju attīstīties audzējam atkārtoti. Gadījumos, kad audzējs nav radikāli ārstējams, ārstēšanas uzdevums ir uzlabot vai saglabāt dzīves kvalitāti līdz pacienta nāvei.

Mutes vēža ārstēšanā vecākā un visplašāk izmantojamā ārstēšanas metode ir ķirurģija. Attīstoties staru terapijai galvas kakla audzēju ārstēšanā, tā kļuva par nozīmīgu ārstēšanas metodi mutes vēža pacientiem. Dažādos attīstības posmos un dažādiem audzējiem staru terapija ilgstoši tika uzskatīta pat par pamata ārstēšanas metodi. Taču, pētot ārstēšanas rezultātus, tika pierādīts, ka izolēta ķirurģiska ārstēšana ir efektīvāka metode nekā izolēta staru terapija pacientiem ar galvas kakla audzējiem (Shah and Gil 2009). Līdz pat 70. gadiem ķīmijterapija tika uzskatīta par paliatīvu ārstēšanas metodi, taču, parādoties jauniem preparātiem (piemēram, *cis-platinum*), ievērojamam pacientu skaitam pēc ķīmijterapijas tika novērots labs ārstēšanas rezultāts. Sākot plašāk izmantot ķīmijterapiju konstatēja, ka, neskatoties uz vērā ņemamiem rezultātiem citu lokalizāciju galvas un kakla audzēju ārstēšanā, mutes vēža ārstēšanā ķīmijterapija nespēj nodrošināt ilgtermiņa stabilus terapeitiskus rezultātus. Būtisku ietekmi uz audzēju rada epidermālā augšanas faktora receptoru (EGFR) inhibitori, kā arī plaši tiek pētītas imūnterapijas un gēnu terapijas pielietošanas iespējas mutes vēža ārstēšanā. Tomēr neviena metode pilnībā nenodrošina absolūti efektīvu mutes vēža ārstēšanas rezultātu, tāpēc bieži šīs metodes tiek kombinētas (Scully and Bagan 2009, Chinn and Myers 2015).

1.2. Faktori, kas ietekmē ārstēšanas metodes izvēli

Pasaulē plaši tiek lietota un akceptēta mutes plakanšūnu vēža TNM sistēma (skat. 1.2. tabulu). Šī sistēma tiek lietota, lai raksturotu primārā audzēja izmēru (T), reģionālo limfmezglu iesaistes pakāpi un apjomu (N), kā arī attālu metastāžu esamību vai neesamību (M). Mutes vēža TNM sistēmas izmantošana nodrošina labu izvērtēšanas bāzi plānojot ārstēšanu un nosakot prognozi. Mutes vēzis, neskatoties uz nelielu vai pat nemanāmu primārā procesa izmēru, var dot metastāzes un izraisīt nāvi. T1-T2 stadijas audzēji metastazējas 10–30% gadījumu. Biežākā lokalizācija ir kakla limfmezgli. Tiek uzskatīts, ka audzēja izmērs nosaka

korelāciju ar pieaugošu kakla limfmezglu metastāžu risku. Tačus *Montero et al.* norādīja, ka svarīgākais faktors, kas nosaka audzēja tieksmi metastazēties, ir audzēja biezums (Montero and Patel 2015). Otrs faktors, kas nosaka metastazēšanās risku ir audzēja lokalizācija. Audzēja lokalizācijai ir saistība ar audzēja tieksmi metastazēties kakla limfmezglos (Junior, Barboza et al. 2008).

Scully et al. un *Kumar et al.* apraksta audzēja lokalizācijas svarīgo lomu slimības norises prognozē (Scully and Bagan 2009, Kumar, Nanavati et al. 2016). Pēc daudzu autoru publikācijām audzēji, kas lokalizēti mēlē, ir ar vislielāko tieksmi metastazēties kakla limfmezglos (Sessions, Spector et al. 2002, Noguti, De Moura et al. 2012, Lin, Jen et al. 2013, López-Cedrún and Andrés de Llano 2015, Le Champion, Ribeiro et al. 2017).

Balstoties uz TNM sistēmu tiek noteikta audzēja stadija, un veidota pacienta ārstēšanās rezultāta prognoze.

1.1. tabula

Mutes vēža izplatības mūsdienu klasifikācija, izmantojot TNM sistēmu
(Doescher, Veit et al. 2017, Huang and O'Sullivan 2017)

Stadija	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IV B	Jebkurš T	N3	M0
	T4b	Jebkurš N	M0
IV C	Jebkurš T	Jebkurš N	M1

Mūsdienās pacientiem ar mutes vēzi piemērotākais ārstēšanas plāns tiek izvēlēts, izvērtējot divus galvenos faktorus. Pirmais ir primārā audzēja faktors, otrs ir pacienta faktors.

1.2.1. Audzēja faktors

Ar primārā audzēja faktoru saprot audzēja lokalizāciju, izmērus, saistību ar blakusstruktūrām, limfmezglu iesaisti procesā, audzēja struktūru un uzbūvi (histoloģiju), kā arī iepriekš pielietoto ārstēšanu. Vairāk nekā 95% audzēju mutes dobumā ir plakanšūnu karcinoma (Scully and Bagan 2009), kurai ir izteikta tendence metastazēties kakla limfmezglos (Bittar, Ferraro et al. 2016). Ir dati, kuros tiek uzsvērtā tieša korelācija ar audzēja izmēru un metastazēšanās risku kakla limfmezglos (Spiro, Huvos et al. 1986, O'Brien, Lauer et al. 2003, Veness, Morgan et al. 2005). Prognostiski svarīga ir arī audzēja lokalizācija. Audzēji, kas lokalizējas lūpas, cieto aukslēju vai smaganu gļotādā ir ar mazāku tendenci metastazēties, salīdzinot ar mēles, mutes pamatnes vai rīkles gļotādā lokalizētu vēzi. Mutes dobuma priekšējās daļas audzēji ir ar daudz labvēlīgāku gaitu, salīdzinot ar mutes dobuma mugurējās daļas audzējiem, jo mutes dobuma mugurējās daļas vēzis ir ar ievērojami augstāku metastazēšanās tendenci kakla limfmezglos. Virspusējs, maza izmēra sākumstadijas mutes vēzis ir salīdzinoši viegli ārstējams. Šajā gadījumā pirmās izvēles ārstēšanas metode ir ķirurģija. Tumora radikāla ekscīzija ar atkāpi veselos audos un brūces primāra slēgšana nodrošina pacientu izārstēšanu vairumā gadījumu. Savukārt lielāka izmēra audzējiem, kuri lokalizēti cieši blakus citām mutes dobumu veidojošām struktūrām, kā piemēram, apakšžoklī vai augšžoklī, nepieciešama plašāka pieeja un audzēja ekscīzija, izvērtējot kakla limfmezglu stāvokli. Vēlīnās mutes vēža stadijās vienlaicīgi ar primāra tumora radikālu ekscīziju un iesaistīto limfmezglu ektirpāciju, nepieciešama mutes dobuma rekonstrukcija, izmantojot audu pārstādīšanu.

1.2.2. Pacienta faktors

Pacienta faktors ietver sevī pacienta vecumu, blakussaslimšanas, dzīvesveidu, kā arī pacienta līdzestību. Pacienta vecums sen vairs nav kontrindikācija plašai ķirurģiskai ārstēšanai (Ozkan, Ozgentas et al. 2005, Kesting, Holzle et al. 2011). Svarīga loma ārstēšanas metodes izvēlē ir blakussaslimšanām. Kardiopulmonālas saslimšanas palielina morbiditātes un mortalitātes risku plašas ķirurģiskas ārstēšanas laikā un pēcoperācijas periodā. Vispārējais veselības stāvoklis var ietekmēt pacienta spējas tolerēt optimālo ārstēšanas programmu, kas, savukārt, nosaka pielietojamās ārstēšanas metodes izvēli. Pacienta līdzestība ir būtisks faktors izvēloties atbilstošu ārstēšanas programmu. Tāpat ārstēšanas rezultātu ievērojami ietekmē pacienta dzīvesveids. Ja pacients nav gatavs atmest kaitīgos ieradumus, tādus kā smēķēšanu,

alkohola lietošanu, tad cerēt uz labu ārstēšanas rezultātu ir grūti, ievērojami pieaug komplikāciju risks ārstēšanas laikā, kā arī iespēja attīstīties multipli primāriem audzējiem.

1.3. Ārstēšanas metodes un problēmas to pielietojumā

Primārā audzēja ķirurģiskās ārstēšana apjomu nosaka tumora izmērs, infiltrācijas pakāpe un dziļums, lokalizācija un tumora attiecības ar apakšžokli vai augšžokli. Audzējiem, kas ir lokalizēti tuvu apakšžoklim vai augšžoklim, nepieciešams izvērtēt audzēja ieaugšanu kaulā. Šim nolūkam nepieciešams veikt ortopantomogrammu (OPG), kas norādīs par iespējamu kaula iesaisti procesā, precīzākas diagnostiskās metodes ir galvas-kakla datortomogrāfija (CT) vai magnētiskā rezonanse (MRI). Mutes vēzis sākumstadijās ir salīdzinoši viegli ārstējams. Primāra tumora ekscīzija ar atkāpi veselo audu robežās un brūces primāra slēgšana, vai, lokālas plastikas izmantošana ir pamata ārstēšanas metodes pacientiem ar I un bieži arī II mutes vēža stadiju. Pacientiem ar III un IV mutes vēža stadiju indicēta plaša audzēja radikāla ekscīzija ar iesaistītā kaula rezekciju, visbiežāk apakšžokļa rezekciju (mandibulektomiju). Marginālā mandibulektomija, visbiežāk alveolārā izauguma (*procesus alveolaris*) rezekcija, ir bieži izmantota metode jauniem pacientiem ar tumora ieaugšanu kaulā, bet neskartu spongiozo kaula daļu. Savukārt pacientiem, kuriem ir audzēja ieaugšana spongiozajā kaula daļā, vai ir bezzobu apakšžoklis, vai arī ir anamnēzē bijusi staru terapija, šāda pieeja nav vēlama, jo grūti nodrošināt radikalitāti un liels kaula patoloģiska lūzuma risks. Šādiem pacientiem nepieciešama segmentāla mandibulektomija. Tāpat segmentāla mandibulektomija indicēta pacientiem ar primāru, no žokļa izejošu audzēju gadījumā un apakšžokļa metastāžu gadījumā, kā arī gadījumos, kad notikusi tumora ieaugšana apakšējā alveolārajā nervā vai tā kanālā, un gadījumos, ja ir liels mīksto audu audzējs, kas plaši aptver apakšžokli (Scully and Bagan 2009).

Visiem pacientiem ar mutes vēzi indicēta kakla limfmezglu izvērtēšana, lai izslēgtu metastāzes kakla limfmezglos. Kakla limfmezglu stāvoklis tiek uzskatīts par būtisku prognostisku faktoru. Ir pētījumi, kas secina, ka tikai 25–40% pacientu ar metastāzēm kakla limfmezglos nodzīvo 5 gadus, savukārt pacienti bez metastāzēm kakla limfmezglos piecu gadu dzīvildzi sasniedz 90% gadījumu (Noguti, De Moura et al. 2012, Snow, van den Brekel et al. 1994, Greenberg, Fowler et al. 2003, Ramaswamy, Ross et al. 2003). Kakla limfmezglu palpācija, ko veic pieredzējis speciālists, ir laba, pietiekoši informatīva izmeklēšanas metode skrīningam. Diemžēl, pie palpācijas var konstatēt tikai limfmezglu palielinājumu, bet nevar izvērtēt vai izmaiņas limfmezglos ir reaktīvas vai specifiskas. Šim nolūkam vēlams veikt

ultrasonogrāfiju (USG) kakla limfmezgliem, kas ir salīdzinoši vienkārša un lēta metode. CT, MRI, limfoscintigrāfija (LS) vai pozitronu emisijas tomogrāfija (PET) kaklam ir informatīvas, bet salīdzinoši dārgas un ne vienmēr pieejamas metodes. Diagnostiskos nolūkos tiek izmantota arī USG asistēta aspirācijas punkcijas biopsija. Lai arī šīs izmeklēšanas metodes ir pietiekoši precīzas un specifiskas, tās līdz galam neatrisina diagnostikas un tālākās ārstēšanas taktikas jautājumus. Joprojām noris diskusija - vai nepieciešams veikt limfmezglu biopsiju, vai selektīvu limfadenektomiju, ja nav norādes par metastātisku procesu. Ir autori, kuru pētījumi rāda, ka no 19% līdz pat 25% gadījumu, kad nav klīnisku datu par metastāzēm kakla limfmezglos, histoloģiski tiek konstatētas metastāzes (Dunne, Budach et al. 2004, Bittar, Ferraro et al. 2016). Ir pētījumi, kas norāda, kad pacientiem ar N0 veicot selektīvu limfadenektomiju, izārstēšanās biežums nepalielinās, bet ir ievērojami samazināts lokālā recidīva biežums (Myers 2010). Šobrīd daudzās pasaules klīnikās plānveida selektīva limfadenektomija ir “zelta standarts”, taču prakse rāda, ka $\frac{3}{4}$ pacientu tā veikta nepamatoti. Tāpēc ir klīnikas, kur pieturas pie “gaidi un vēro” taktikas. Tas, protams, rada risku konstatēt metastāzi limfmezglos novēloti. Gadījumos, kad ir tiešas norādes par metastātisku procesu kakla limfmezglos, indicēta kakla limfmezglu ekstirpācija jeb limfadenektomija. Šobrīd pasaulē arvien biežāk izvēlas veikt selektīvu limfadenektomiju. Šī metode, salīdzinot ar klasisko limfadenektomiju, samazina morbiditāti, kas saistīta ar kaklam veikto ķirurģiju.

Staru terapija, ko visbiežāk pacients saņem pēc operācijas, ir plaši izmantota mutes plakanšūnu vēža ārstēšanas metode. Staru terapiju parasti nenožīmē pirms operācijas, jo tā rada audu fibrozi, kas, savukārt, apgrūtina veikt radikālu audzēja ekscīziju (Noguti, De Moura et al. 2012). Pacienti ar lieliem primāriem audzējiem saņem staru terapiju vairumā gadījumu, savukārt kakla metastāžu gadījumā praktiski visiem ir indicēta staru terapija, lai novērstu potenciālu metastāžu un recidīvu risku (Spencer, Ferguson et al. 2002). Tiek attīstītas dažādas tehnikas, lai paaugstinātu staru terapijas ārstēšanas efektivitāti. Tādas kā, piemēram, akcelerēta vai hiperfrakcionēta staru terapija kombinācijā ar ķīmijterapiju vai mērķterapiju uzrāda daudzsoļus rezultātus (Bourhis, Lapeyre et al. 2006, Specenier and Vermorken 2009).

Ķīmijterapija ir sistēmiska ārstēšana, kas mērķēta, lai iznīcinātu ļaundabīgās šūnas, kontrolētu audzēja izmēru un samazinātu metastazēšanās risku. Lai arī parasti tā nav ārstējoša, ja tiek pielietota kā vienīgā ārstēšanas metode, ķīmijterapija tiek plaši izmatota pirms operācijas, vai pēc operācijas kopā ar staru terapiju (Calais, Alfonsi et al. 1999, Specenier and Vermorken 2009). Diemžēl ķīmijterapija kombinācijā ar staru terapiju bieži vien saistīta ar paaugstinātu toksicitāti, kas ir salīdzinoši būtiski augstāka, ja pielieto tikai vienu no šīm

metodēm (Lambert, Fortin et al. 2010). Tas ievērojami samazina pacientu loku, kas ir piemēroti un spēj tolerēt šādu ārstēšanas metožu kombināciju.

1.4. Mikrovaskulārās rekonstrukcijas pielietojums galvas un kakla vēža ķirurģijā

Mutes plakanšūnu vēzis ir asimptomātisks ilgu laiku, kā rezultātā bieži tas tiek diagnosticēts novēloti. Pamatārstēšana ir audzēja ekscīzija ar atkāpi veselo audu robežās. Pacientiem ar vēlīnu mutes vēža stadiju (T3 vai T4 stadija), tumora radikāla ekscīzija rada plašu mīksto audu un/vai kaulaudu defektu, kam nepieciešama rekonstrukcija.

Vēsturiski, kad vēl nebija pieejama mikrovaskulārā tehnika, reģionālie lēveri tika plaši izmantoti audu defektu rekonstrukcijām pacientiem ar mutes vēzi vēlīnās stadijās. Mediāli bāzēts deltopektorālais lēveris tika ieviests un plaši izmantots pagājušā gadsimta 60. gados (Bakamjian 1965). Galvenais šī lēvera trūkums ir nepieciešamība veidot mutes fistulu, kuru slēdz otrajā etapā, veicot atkārtotu operāciju. 80. gados *musculus pectoralis major* miokutānais lēveris ieguva plašu popularitāti (Huang, Wu et al. 2017). Šobrīd tiek attīstīti dažādi jauni perforatora tipa lokāli lēveri, kas uzlabos lokālo lēveru pielietošanas iespējas mutes dobuma rekonstrukcijās (Patel, Hartig et al. 2017).

Kopš *Yang* aprakstīja radiālās artērijas mikrovaskulāru lēveri, tā izmantošana pavēra plašas rekonstrukcijas iespējas galvas kakla ķirurģijā (Yang, Chen et al. 1997). Pēdējos 20–30 gadus mutes dobuma rekonstrukcijā vadošo lomu spēlē brīvie jeb mikrovaskulārie lēveri.

Mikrovaskulārās tehnikas attīstība ievērojami paplašināja galvas kakla audzēju ķirurģiskās ārstēšanas iespējas pacientiem ar vēlīnas stadijas mutes vēzi. Nepieciešamība veikt plašu audu rezekciju vēlīnās stadijās bieži bija cēlonis, kāpēc pacientiem tika piedāvāta paliatīva ārstēšana. Lokālie lēveri nenodrošina pietiekošu efektīvu un drošu rekonstrukciju mutes dobumam pie plašiem audu defektiem. Mutes fistulas, lēveru nekrozes, lēvera donora vietas problēmas bija bieža lokālo lēveru pēc operācijas perioda sastāvdaļa. Savukārt audu pārstādīšana mikroķirurģiskā tehnikā dod iespēju veikt mutes dobuma rekonstrukciju, pārstādot mutes audu uzbūvei, formai un funkcijai līdzīgus audus. Tā piemēram, mīksto audu rekonstrukcijai var tikt pārstādīti dažādi lēveri, sākot no fasciokutāniem lēveriem – mutes dobuma gļotādas rekonstrukcijai, līdz tievās zarnas (*jejunum*) pārstādīšanai rīkles un barības vada rekonstrukcijai (Moradi, Glass et al. 2010). Savukārt augšžokļa vai apakšžokļa kaula defekta rekonstrukcijai tiek plaši izmantoti mazā liela kaula (*os fibulae*), lāpstiņas (*os scapulae*), iegurņa kaula (*os ileum*), spieķa kaula (*os radii*) vai pat ribas (*os costale*) transplantāti.

Populārākie lēveri ir mazā liela kaula lēveri, *crista iliaca* lēveri, kā arī lāpstīņas lēveri. Šie lēveri popularitāti ieguvuši, jo tos var izmantot ne tikai kaulu defektu rekonstrukcijām, bet arī kombinētām mīksto un kaulaudu defektu rekonstrukcijām.

1.5. Rekonstruktīvo operāciju attīstība mutes un rīkles vēža ķirurģiskajā ārstēšanā

Pasaulē pirmā aprakstītā galvas kakla rekonstrukcija veikta Indijā aptuveni 800 gadus pirms mūsu ēras, kad indiešu ārsts *Sushruta* aprakstīja deguna rekonstrukciju ar vaiga lēveri cilvēkam, kam ticis nogriezts deguns. Interesanti, ka *Sushruta* ir arī aprakstījis pieres lēveri deguna rekonstrukcijai, ko izmanto vēl šobrīd. Eiropā pirmie raksti par galvas rekonstrukcijām parādījās senajā Itālijā, kad *Antonio Branca* 1460. gadā aprakstīja deguna rekonstrukciju ar augšdelma lēveri. Diemžēl metode savu popularitāti guva tikai pēc autora nāves, kad to gandrīz gadsimtu vēlāk aprakstīja *Gasparo Tagliacozzi* (1.1. att.). Zīmīgi, ka šo metodi joprojām izmanto daudzās valstīs, kurās nav attīstīta mikroķirurģija.

1.1. attēls. Gasparo Tagliacozzi grāmatas titullapa (Veneziā 1597)

Deguna rekonstrukcijas, pielietojot itāļu metodi, Eiropā praktiski izplatījās 19. un 20. gadsimtu mijā. Viens no aktīvākajiem bija *Johann Friedrich Dieffenbach* (1792–1847). No tā paša 16. gadsimta nāk arī šodienas ķirurģijai nozīmīgi *A. Pare* darbi. *Ambroise Paré* (1510–1590) bija miesas ārsts četriem Francijas karaļiem, oficiālajā amatā *barber chirurgien*, ieguva lielu kara lauka ķirurģijas pieredzi un nonāca pie dzīvo audu maksimāli saudzējošas jeb “laipnās” ķirurģijas koncepcijas (Friedman 2018). Modernās, t. i., mūsdienās pielietojamās,

zinātniski pamatotas ķirurģijas, tajā skaitā arī plastiskās un rekonstruktīvās ķirurģijas, plašākas attīstības sākumi saistās ar 19. gadsimtu un *Johann Friedrich Dieffenbahs* (1792–1847), *Julius von Szymanowski* (1829–1868) un *Nikolaja Pirogova* (1810–1881) darbiem. *J. F. Dieffenbahs* (1829) sastādīja divu sējumu rokasgrāmatu par bojāto audu atjaunošanas pamatprincipiem un metodēm. Vairākās publikācijās *J. F. Dieffenbahs* tiek vērtēts par plastiskās un mutes, sejas un žokļu ķirurģijas tēvu (Ulrich and Lauritzen 1992).

2010. gadā plaši Krievijā un arī Rietumu pasaulē tika atzīmēta *Nikolaja Pirogova* (1810–1881) 200. dzimšanas diena. Rīgā notika Baltijas sejas, žokļu un plastiskās ķirurģijas kongress veltīts šai jubilejai. Plaša vēriena ārsts, ķirurgs, sevišķi izglītots kara lauka ķirurģijā ar Krimas kara pieredzi, ķirurģiskās anatomijas pamatlicējs un aktīvs virzītājs ķirurgu apmācības procesā, triju dimensiju anatomisko pētījumu aizsācējs. *N. Pirogova*, zāģējot sasalušus līkus, dalot tos trijās projekcijās, aizsāka metodiku, kuru mūsdienās mēs pazīstam, kā modernu radioloģiskās diagnostikas metodi – 3 dimensiju datortomogrāfiju. 1835. gada vasarā ceļā no trīsgadīgas kvalifikācijas celšanas Vācijas universitātēs profesoru institūcijas programmā *N. Pirogova* vairākus mēnešus uzturējās Rīgā, sākumā kā slimnieks, Rīgas kara hospitālī, kur ir piemiņas plāksne. Vēlāk veica vairākas paraugoperācijas, no kurām pats par veiksmīgāko uzskatīja deguna rekonstrukciju pēc indiešu metodes. *N. Pirogova* bija atzīts par sava laika veiksmīgāko rinoplastijas speciālistu un savos vairākos referātos par šo tēmu atkārtoja, ka veiksmīgākais esot pirmais jeb “Rīgas deguns”.

Arī citam pasaulē atzītam plastiskās ķirurģijas vispārējās metodikas un matemātiskās plānošanas pamatlicējam *Julius von Szymanowski* (1829–1868) Rīga ir dzimtā pilsēta un dzīves vieta līdz 6 gadu vecumam.

Liels solis galvas kakla rekonstrukciju attīstībā tika sperts I un II pasaules kara laikā, kad *Archibald McIndoe* un *Harold Gilles* attīstīja tubulāros (stiebrveida) lēverus. Savukārt Krievijā un citur Austrumeiropā tubulāro lēveru attīstību saista ar *V. Filatova* (1875–1956) un viņa skolnieku eksperimentālajiem un klīniskajiem pētījumiem, uzsverot, ka *V. Filatova* par šo veiksmīgo operāciju ziņojis Odesā oftalmologu biedrībā jau 1916. gada 22. novembrī. Tas bija pilnīgi jauns pavērsiens rekonstruktīvajā ķirurģijā. Autoriem bija dziļāka sapratne par lēvera uzbūvi, un lēvera izveidi balstīja uz asinsrites nodrošināšanu pārstādāmajos audos. Tas savukārt atvēra durvis jaunām rekonstrukcijas iespējām galvas un kakla ķirurģijā.

Tubulārie lēveri tika plaši izmantoti arī mutes dobuma rekonstrukcijās, taču pēc būtības tie bija randomizētas asinsrites lēveri. Viens no pirmajiem, kurš, pētot ādas asinsriti, attīstīja aksiālas asinsrites lēverus bija *Johannes Fredericus Samuel Esser* (1877–1946) – ievērojams

holandiešu izcelsmes ķirurgs, kurš pirms 100 gadiem izmantoja uz *a. facialis* bāzētus vaiga lēverus sejas defektu slēgšanai.

1965. gadā *Bakamjian* aprakstīja deltopektorālo lēveri, kam asinsriti nodrošina internā mammārā artērija (*a. mammaria interna*) – starpribu perforatoru artērija. Tas bija pirmais aprakstītais aksiālas asinsrites lēveris, kas ticis izmantots mutes dobuma rekonstrukcijā (*Bakamjian* 1965). Problēmas ar deltopektorālo lēveri bija nepietiekami laba asinsrite lēvera distālā daļā, ko *Bakamjian* ierosināja risināt veicot atliktā lēvera ķirurģiju. Tika izveidots lēveris, bet tā rotācija uz recipienta vietu un defekta rekonstrukciju veikta pēc 14 dienām. Lai arī tas uzlaboja lēvera izdzīvošanas procentu, lēveris bija labs kakla rekonstrukcijām, bet mutes dobuma rekonstrukcijām bija nepieciešams cits risinājums. *S. Aryian* 1979. gadā aprakstīja *m. pectoralis major* lēvera izmantošanu mutes dobuma rekonstrukcijai (*Ariyan* 1979). Lēvera asinsriti nodrošina torakoakromiālā artērija (*a. thoracoacromialis*), kas ir aksilārās artērijas (*a. axillaris*) zars. Diemžēl daudzos gadījumos šis lēveris ir pārāk biezs, lai veiksmīgi rekonstruētu mutes dobumu. Lēvera donorvietas slēgšanas rezultātā bieži pasliktinās pleca abdukcijas funkcija (*Refos, Witte et al.* 2016), un krūts zirnītis tiek nobīdīts, kas rada pacientiem estētiskas dabas problēmas. Neskatoties uz vairākiem būtiskiem šī lēvera trūkumiem, *m. pectoralis major* lēveris guva plašu popularitāti arī Latvijā, līdz pat mikroķirurģijas ienākšanai rekonstruktīvajā ķirurģijā.

Vēsturiski, kad vēl nebija pieejama mikrovaskulārā tehnika, lokālie un reģionālie lēveri tika plaši izmantoti audu defektu rekonstrukcijām pacientiem ar mutes vēzi arī vēlīnās stadijās. Mediāli bāzēts deltopektorālais lēveris tika ieviests un plaši izmantots 1960. gados (*Bakamjian* 1965). Galvenais šī kā arī citu iepriekš minēto rotēto lēveru trūkums ir nepieciešamība veidot mutes fistulu, kuru slēdz otrajā etapā, veicot otru operāciju. 1980. gados *musculus pectoralis major* miokutānais lēveris ieguva plašu popularitāti (*Huang, Wu et al.* 2017). Šobrīd tiek attīstīti dažādi jauni perforatora tipa lokāli lēveri, kas uzlabos lokālo lēveru pielietošanas iespējas mutes dobuma rekonstrukcijā (*Patel, Hartig et al.* 2017).

1.6. Radiālās artērijas lēveris

Mikroķirurģijai durvis galvas kakla rekonstruktīvajā ķirurģijā atvēra ķīniešu ķirurgs *Yang*. 1981. gadā viņš apraksta radiālās artērijas mikrovaskulāra lēvera (RAL) uzbūvi un tā pielietošanas iespējas. Interesanti, ka pirmais RAL tika izmantots kakla pēcapdeguma kontraktūras rekonstrukcijā (*Yang, Chen et al.* 1997). RAL ir fasciokutāns lēveris, kura asinsriti

nodrošina *a. radialis*. Lēvera izveidošanā tiek upurēta radiālā artērija (1.2. att.). Tā kā apakšdelmā ir divas dominantās artērijas, tad rokas asinsrite veselam cilvēkam būtiski netiek kompromitēta, un to nodrošina *a. ulnaris*. RAL piemīt būtiskas priekšrocības, kas bieži vien nav raksturīgas ne tikai lokāliem vai reģionāliem lēveriem, bet arī citiem mikrovaskulāriem lēveriem. Tas padara RAL universāli izmantojamu. RAL ir plāns, labi apasiņots, ar konstantu anatomiju, drošs lēveris, kam ir gara asinsvadu kājiņa ar liela diametra asinsvadiem.

1.2. att. **Izveidots radiālās artērijas lēveris**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta operācijas)

RAL plaši tiek izmantots dažādu mutes dobuma gļotādu defektu rekonstrukcijām. RAL var tikt izmantots kā apasiņots ādas lēveris vai kā apasiņotas fascijas lēveris un salīdzinoši viegli var tikt transformēts arī kompleksos lēveros (Santamaria, Granados et al. 2000, Elsherbiny, Mebed et al. 2008, Jeremic and Nikolic 2015). Lēvera sastāvā var tikt iekļauts *m. palmaris longus* apasiņots cīpslas transplantāts, lai rekonstruētu mutes atveres obturācijas funkciju (Jeremic and Nikolic 2015). RAL sastāvā var tikt iekļauti praktiski visi priekšējās grupas muskuļi tilpuma defektu aizpildīšanai (Cordeiro, Cohen et al. 1998). Visbiežāk tiek izmantots *m. flexor carpi radialis* viss muskulis vai tā daļa, jo tas ir tehniski vieglāk paņemams un nerada būtisku funkcionālu defektu. RAL var veidot kā osteokutānu lēveri, tā sastāvā iekļaujot spieķa kaula fragmentu apakšžokļa vai retāk augšžokļa rekonstrukcijām (Santamaria, Granados et al. 2000, Silverman, Przylecki et al. 2016). Donora vieta praktiski vienmēr tiek slēgta ar plāninātu ādas transplantātu (1.3. att.).

1.3. attēls. **Radiālās artērijas lēvera donorvieta gadu pēc operācijas**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta operācijas)

Pateicoties savām īpašībām RAL tika plaši pielietots dažādu rekonstrukciju vajadzībām un kļuva par “darba zirgu” daudzās pasaules klīnikās. Galvenie trūkumi RAL ir vienas maģistrālās artērijas upurēšana un donorvietas morbiditāte.

Pacientam ar izteiktu aterosklerozi, vai rokas traumā, radiālās artērijas iztrūkums var pasliktināt apakšdelma asins apgādi. Savukārt donorvieta, kas tiek slēgta ar plāninātu ādas transplantātu, var nesadzīt, kā rezultātā paliek atsegtas cīpslas. Literatūras dati rāda, ka līdz pat 53% gadījumu ir daļēja ādas transplantāta nepiedzīšana, un līdz 33% gadījumos tiek atsegtas cīpslas (Swanson, Boyd et al. 1990). Atsegtas cīpslas rada sekundāru dzīšanu veicina cīpslu rētošanos, lizēšanos, kā rezultātā pasliktinās rokas funkcija un ir deformējoša rēta (Emiroglu 1998, Riecke, Kohlmeier et al. 2016, Satteson, Satteson et al. 2017).

1.7. Augšdelma laterālais lēveris

Apzinoties RAL vājās puses tika meklēts “perfektais” lēveris, kam būtu tik pat universālas izmantošanas iespējas, netiktu upurēta maģistrālā artērija un donorvietu varētu slēgt primāri. Daļēji šīm prasībām atbilst laterālais augšdelma lēveris (LAL), ko 1982. gadā aprakstīja Song, kā septokutānu lēveri (Song, Song et al. 1982). LAL lokalizējas augšdelma laterālā virsmā (1.4. att.) un tā asinsriti nodrošina mugurējā radiālā kolaterālā artērija (MRKA), kas ir mugurējais zars no brahiālās artērijas (*a. brachialis*).

1.4. attēls. **Laterālā augšdelma lēvera lokalizācija augšdelma laterālā virsmā**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta operācijas)

MRKA iet starpfasciju telpā, ko veido no priekšpuses *m. brachialis*, *m. brachioradialis* un *m. biceps brachii*, no mugurpuses *m. triceps brachii*. Lēvera asinsvadu kājiņas garums var sasniegt līdz 13 cm (Gellrich, Kwon et al. 2000) un primāri donorvietu var slēgt, ja lēvera izmēri platumā nepārsniedz 6 centimetrus. Lēveris var tik pagarināts arī distāli, sniedzoties virs epikondīļa un nedaudz proksimāli apakšdelmā (1.5. att.).

1.5. attēls. **Izveidots laterālais augšdelma lēveris ar izpreparētu mugurējo radiālo kolaterālo artēriju un radiālo nervu**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta operācijas)

Vēlāk tika ieviestas dažādas LAL variācijas. Inervētam LAL tika izmantots mugurējais brahiālais ādas nervs (*n. cutaneous brachialis posterior*) (Harpf, Papp et al. 1998, Hennerbichler, Etzer et al. 2003, Karamursel, Bagdatly et al. 2005). Osteokutānam LAL tika izmantots *humerus* kortikālā kaula fragments (Haas, Rappl et al. 2003, Hennerbichler, Etzer et al. 2003), muskulotendofasciokutānam lēverim tika izmantoti *m. triceps brachii* komponenti (Hennerbichler, Etzer et al. 2003), vai LAL var tikt veidots kā vienkāršs fasciāls lēveris. Lai arī Haas 2007. gadā aprakstīja vienu gadījumu no 14 gadījumiem, kad nebija MRKA, tomēr tiek uzskatīts, ka LAL ir pastāvīga anatomija (Haas, Ensaf et al. 2007). LAL iespējams paņemt

dažāda biezuma, atkarībā no vietas, kur lēveris tiek veidots. Pat pacientiem ar aptaukošanos var iegūt salīdzinoši plānu lēveri, ja to projicē virs *humerus* laterālā epikondīļa. Tiesa gan, Hage 2005. gadā izteica šaubas par distālās daļas asins apgādes pietiekamību (Hage, Woerdeman et al. 2005), bet praksē pareizi veidots lēveris ir drošs un piemērots mutes dobuma rekonstrukcijām. Vislielākais pārkums LAL ir zema donorvietas morbiditāte. Netiek kompromitēta rokas asinsrite un netiek ietekmētas elkoņa kustības. Vienīgais faktors, kas var satraukt pacientu, ir rētas estētiskais izskats, jo vairums LAL donorvietas iespējams slēgt primāri (1.6. att.).

1.6. attēls. Donorvieta pēc laterālā augšdelma lēvera paņemšanas
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta pēcoperācijas perioda)

Iemesls, kāpēc LAL pilnvērtīgi nevar aizstāt RAL ir salīdzinoši īsāka asinsvadu kājiņa, mazāks asinsvadu diametrs, un bieži novērojama tikai viena pavadošā vēna, kas padara lēvera pārstādīšanu tehniski daudz prasīgāku un sarežģītāku. Asinsvadu mikroanastomozes šī iemesla dēļ jāveido ne tik ērtās vietās, kā to var atļauties ja asinsvadu kājiņa ir pietiekami gara. Asinsvadu diametrs un viena pavadošā vēna prasa ļoti precīzu ķirurģisko tehniku, kas var būt tikai gadījumos, kad ir gūta pietiekoša pieredze un tiek veikta regulāra mikroķirurģiskās tehnikas prakse. Šī iemesla dēļ daudzi joprojām saglabā RAL, kā pirmās izvēles lēveri. LAL tā arī nav spējis pilnvērtīgi aizstāt RAL rekonstruktīvajā mikroķirurģijā. Taču jāatzīst, ka LAL rekonstrukcijas potenciāls ir līdz galam nenovērtēts un nepamatoti aizmirsts.

1.8. Mazā liela kaula lēveris

Līdz pat mikrovaskulāru lēveru pārstādīšanai apakšžokļa un sejas vidusdaļas rekonstrukcijas iespējas bija visai ierobežotas. Apakšžokļa priekšējā loka defekts tika dēvēts kā “*Andy Gump*” deformācija. Deformācija savu nosaukumu ieguva pateicoties kādam zobārstam, kurš sava rakstā to salīdzināja ar kādas populāras multfilmas varoni, kas bija bez zoda. Šiem pacientiem bija ne tikai kosmētisks defekts, bet arī izteiktas funkcionālas problēmas. Pacientiem bija apgrūtināta rīšana un runāšana. Viņi nevarēja pilnvērtīgi sakošļāt barību, pilnībā aizvērt muti un izteiktas siekalošanās rezultātā siekalas tecēja pāri vaigam.

Mazā liela kaula lēveri sāka izmantot 1970. gadu vidū *tibijas* defektu rekonstrukcijām, bet apakšžokļa rekonstrukcijai to pirmo reizi izmantoja *Hidalgo* 1989. gadā (Hidalgo 1989). Šobrīd apakšžokļa un augšžokļa rekonstrukcijas ar mazā liela kaula lēveri ir kļuvušas par “zelta standartu” visā pasaulē (Maldonado and Langerman 2017).

Mazais liela kauls ir tievs, garš kauls apakšstilbā, kam iet blakus peroneālā artērija (*a. peronea*) ar pavadošajām vēnām, kas dod zarus uz kaulu un apasiņo to. Tādējādi mazo liela kaulu ir iespējams paņemt kā apasiņotu kaula transplantātu uz asinsvadu kājiņas.

Mazais liela kauls piedalās pēdas locītavas veidošanā, tāpēc distālā osteotomija vienmēr jāveic vismaz 6 cm proksimāli no mazā liela kaula distālās epifīzes. Tādā veidā tiek nodrošināta anatomiski intakta pēdas locītava (1.7. att.).

1.7. attēls. Mazā liela kaula osteokutāna lēvera projekcija apakšstilba laterālā virsmā
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta pirmsoperācijas perioda)

Peroneālā artērija dod perforatorus uz ādu apakšstilba laterālā virsmā, kas ļauj mazā liela kaula lēveri ņemt, kā osteokutānu lēveri. Ādas perforatori nav ar konstantu anatomiju un skaitu, bet statistiski visbiežākā lokalizācija ir vidējā trešdaļa (1.8. att.).

1.8. attēls. **Mazā liela kaula osteokutāns lēveris**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta operācijas perioda)

Ja pacientam ir vairāk kā viens perforators ir iespējams ņemt mazā liela kaula osteokutānu lēveri ar divām ādas saliņām (1.9. att.), ko var izmantot gadījumos, kad mutes audzējs ir cauraudzis apakšžokli un ir iesaistīta sejas āda (Chang and Yu 2017).

1.9. attēls. **Mazā liela kaula osteokutāns lēveris ar divām ādas saliņām**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta operācijas perioda)

Mazā liela kaula intraosālā un periostālā asinsapgāde visa kaula garumā ļauj veikt multiplas osteotomijas, saglabājot asinsriti katram kaula fragmentam, kas savukārt ļauj izveidot loku (attēls nr. 1.10.) un veikt praktiski visa apakšžokļa rekonstrukciju visā tā garumā (Shen, Yu et al. 2017) (1.11. att.).

1.10. attēls. **Mazā liela kaula transplantāts ar multiplām osteotomijām**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta operācijas perioda)

1.11. attēls. **Izveidots apakšžokļa loks no mazā liela kaula transplantāta pēc veiktām osteotomijām un osteosintēzes ar mini plāksnēm**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta operācijas perioda)

Savukārt ādas saliņa ļauj veikt kompleksu mutes dobuma rekonstrukciju ar vienu lēveri. Mazā liela kaula lēvera trūkums ir salīdzinoši īsa asinsvadu kājiņa, kas var tik pagarināta ņemot kaula transplantātu iespējami distāli. Mazajam lielam kaulam ir nepietiekams kaula augstums salīdzinot ar apakšžokli. Kaula augstums ir svarīgs pacientiem, kam plāno veikt zobu

rehabilitāciju ar zobu implantiem. Kaula augstumu var audzēt, vai nu augmentējot jau pārstādīto mazo liela kaulu, veicot vertikālo distrakciju. Otrs variants, veicot apakšžokļa rekonstrukciju ir izmantot “divstobru” tehniku (1.12. att.), kad mazā liela kaula transplantāts tiek likts viens uz otra virsū, tādējādi sasniedzot vēlamo kaula augstumu (Bahr, Stoll et al. 1998).

1.12. attēls. **Apakšžokļa rekonstrukcija, izmantojot “divstobru” tehniku**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta operācijas perioda)

Attīstoties implantātu tehnoloģijām, pēdējie pētījumi liecina, ka kaula augstums vairs nav tik nozīmīgs faktors, lai pacientiem veiktu zobu rehabilitāciju ar zobu implantiem (Kumar, Kumar et al. 2017). Neskatoties uz mazā liela kaula lēvera plašajām rekonstrukcijas iespējām vājais punkts šim lēverim ir donorvieta. Lai arī literatūrā tiek aprakstīts, ka kaula iztrūkums nerada būtiskus funkcionālus defektus, svarīgi izvērtēt ir asinsvadu stāvokli apakšstilbā. Daži autori iesaka veikt angiogrāfiju visiem pacientiem, kuriem plāno veikt mazā liela kaula lēvera pārstādīšanu, lai izvērtētu apakšstilba asins apgādi (Young, Trabulsy et al. 1994). Taču prakse rāda, ka tā ir indicēta tikai pacientiem ar izteiktām aterosklerozes pazīmēm. Ādas defektu var slēgt primāri, ja tas platumā nepārsniedz 5 cm, taču praksē bieži vien kājas tūska neļauj primāri slēgt vairums donorvietas defektu (1.13. att.).

1.13. attēls. **Donorvietas slēgšana ar plāninātu ādas transplantātu**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta pēcoperācijas perioda)

Visbiežākais defekta slēgšanas veids ir ar pilna biezuma vai ar plāninātu ādas transplantātu. Svarīga ir adekvāta brūces drenāža donorvietā, lai novērstu hematomas veidošanos, jo osteotomijas vietas var asiņot pat vairākas dienas. Ierosinājums kaula galus pildīt ar medicīnisko vasku nav guvis popularitāti, jo tas ir svešķermenis, kas palielina infekcijas risku.

Mazā liela kaula iztrūkums parasti nerada funkcionālus traucējumus pēdā. Ja tiek pareizi paņemts mazā liela kaula transplantāts, saglabājot distālo epifīzi pietiekamā garumā, tad paliek neskarta apakšstilba sindesmoze, un pēdas locītavas stabilitāte netiek kompromitēta. Reta komplikācija ir *m. flexor hallucis longus* rētošanās procesā izveidojusies kontraktūra, kas izpaužas kā savilkts īkšķis. Pacienta īkšķis ir fleksijas pozīcijā un nevar veikt aktīvu ekstenziju, tas ierobežo pacientu apavu izvēlē. Šādu komplikāciju parasti ārstē, veicot īkšķa garās saliecējciņšas pārdalīšanu. Lai arī bieži apraksta donorvietas palēninātu dzīšanu, ilgtermiņā donorvietas morbiditāte ir salīdzinoši zema (1.14. att.) (Xu, Bai et al. 2017).

1.14. attēls. **Mazā liela kaula lēvera donorvieta pēc pusgada**
(attēls no pētījumā iesaistīta pacienta pēcoperācijas perioda)

1.9. Pēcoperācijas komplikācijas un ārstēšanas rezultāti

Komplikāciju biežums un ārstēšanas rezultāti ir tieši saistīti ar mutes vēža stadiju un pacienta vispārējo veselības stāvokli. Literatūras dati rāda, ka komplikāciju biežums var sasniegt līdz pat 50% gadījumu. Kakla disekcija, mutes dobuma rekonstrukcijas veids, traheostomas nepieciešamība, atrašanās ilgums intensīvās terapijas nodaļā ir faktori, kas negatīvi ietekmē komplikāciju biežumu. Kakla disekcija ievērojami palielina operācijas laiku un laiku. Operācijas laiku ietekmē arī defekta rekonstrukcijas veids. Mutes dobuma defekta rekonstrukcija ar mikrovaskulāru lēveri ir būtiski garāka operācija, salīdzinājumā ar lokālu

lēveri. *G.M. Melo et al.* savā pētījumā konstatēja, ka operācijās, kuru laiks pārsniedza 6 stundas, komplikāciju biežums bija 67,4%, bet operācijām, kuru laiks bija īsāks nekā 6 stundas, tas bija 39,4% (de Melo, Ribeiro et al. 2001). Operācijas laiks par 14% palielina sistēmisko komplikāciju biežumu, arī brūces infekcijai ir tieša korelācija ar operācijas laiku. Brūces infekcija tiek aprakstīta kā biežākā pēcoperāciju komplikācija. *Belusic-Gobic et al.* savā pētījumā aprakstīja brūces infekciju 62,12% gadījumu (Belusic-Gobic, Car et al. 2007), kas ievērojami pārsniedz *G. M. Melo et al.* pētījumā konstatēto infekcijas biežumu – 22,7% gadījumos. Pēcoperācijas asiņošanas var sasniegt līdz pat 6% gadījumu, kas savukārt var būt nāves cēlonis 2,6% gadījumu (Tsai, Chang et al. 2012, Pollei, Hinni et al. 2013). Mutes dobuma rekonstrukcijās ar apasiņotiem lēveriem būtiska komplikācija ir kompromitēta asinsrite pārstādītajos audos. Pārstādīto lēveru nekrozes biežums var sasniegt līdz pat 23%, brūces šuvju dehiscence jeb pasliktināta dzīšana novērojama līdz pat 20% gadījumu (Nouraei, Middleton et al. 2015). Fistula, kas bieži vien ir brūces šuvju dehiscences sekas novērojama 10% gadījumu (Lodders, Schulten et al. 2016, Zhou, Zhang et al. 2017).

Pacientiem ar mutes vēzi vēlīnās stadijās līdz pat 90% pacientu ārstēšanas laikā tiek veiktas trahestomijas. Lai arī nav pierādīta tieša korelācija starp traheostomu un krūškurvja infekcijām, traheostoma tiek uzskatīta par riska faktoru.

Postoperatīvās plaušu komplikācijas, tādas kā pneimonija, atelektāze, pleirāls izsvīdums, plaušu embolija, plaušu tūska, pneimotorakss vai elpošanas mazspēja tiek aprakstīts līdz pat 18,8% (Loeffelbein, Julinek et al. 2016). Pēcoperācijas mirstība literatūrā variē no 1% līdz pat 20% (Schwam, Sosa et al. 2015, Mulvey, Brant et al. 2017). Biežākie cēloņi ir pēkšņa sirds apstāšanās līdz pat 50% gadījumu, nieru mazspēja 30% gadījumu, smadzeņu insults un miokarda infarkts 18–19% gadījumu, septisks šoks 19% un plaušu trombembolija vairāk nekā 6% gadījumu.

Ārstēšanas rezultāti var tik novērtēti izmantojot divus kritērijus. Pirmais ir pacienta dzīvildze, otrais kritērijs ir dzīves kvalitāte. Pacienta dzīvildzes mērījumu var iedalīt divās grupās – pacienta vispārīgo dzīvildzi (*overall survival*) un ar slimību saistīto dzīvildzi (*disease-specific survival*). Pacienta vispārīgo dzīvildzi izdala atsevišķi, jo pacienti ar mutes vēzi pārsvarā ir cilvēki gados un nāves cēlonis var būt ar vēzi nesaistīts. Tāpēc ārstēšanas rezultāta izvērtēšanā tiek izmantots ar slimību saistītā dzīvildze, kad pacienta nāve ir saistīta ar mutes vēzi vai tas ir tiešs nāves cēlonis. Piecu gadu dzīvildzes rādītāji atšķiras literatūras datos. Pacientiem ar mutes vēzi vēlīnās stadijās, kuriem veikta ārstēšana piecu gadu dzīvildze ir no 30,8% (Schneider, Flores et al. 2014) līdz 52% (Kumar, Nanavati et al. 2016, Franceschi, Gupta et al. 1993,

Sessions, Spector et al. 2000, Brandizzi, Gandolfo et al. 2008, Hsieh, Chang et al. 2012, Lin, Jen et al. 2013, Schneider, Flores et al. 2014, Tiwana, Wu et al. 2014, López-Cedrún and Andrés de Llano 2015, Le Campion, Ribeiro et al. 2017, Stathopoulos and Smith 2017, Tangthongkum, Kirtsreesakul et al. 2017). Amerikas galvas un kakla biedrības (*American head and neck society*) mājas lapā publicēti dati, kas apgalvo, ka mutes vēža III stadijai piecu gadu dzīvildze ir 50%, bet IV stadijai piecu gadu dzīvildze ir 37% (<https://www.ahns.info/resources/oral-cavity-cancer/4/>). Neskatoties uz būtisku ārstniecības procesa progresu pasaulē, pacientu dzīvildzi ar vēzi vēlīnās stadijās pēdējos gados būtiski uzlabot nav izdevies. Tāpēc arvien lielāks uzsvars tiek likts uz pacienta dzīves kvalitāti.

1.10. Dzīves kvalitātes pētījumi

Pacients, kuram pēc ārstēšanās nav vēža, nav vienīgais faktors, kas nosaka veiksmīgu ārstēšanas rezultātu. Arī pacienta dzīves kvalitāte pēc terapijas būtu jāņem vērā. Pacientu dzīvildzes uzlabojumi, pielietojot vissarežģītāko multimodālo terapiju, ir bezjēdzīgi, ja netiek nodrošināta samērīga dzīves kvalitāte. Tāpēc jāņem vērā funkcionāli, estētiski, emocionāli un sociāli faktori, kas nosaka dzīves kvalitāti, plānojot ārstēšanu un rehabilitāciju.

Literatūras dati norāda uz to, ka daudziem pacientiem ar mutes vēzi pat pēc veiksmīgas ārstēšanas ir ne tikai kosmētiskas problēmas, bet arī funkcionāli traucējumi (Klug, Neuburg et al. 2002). Lai arī pacientam ārstēšanas rezultātā audzējs ir likvidēts (*disease free*), dzīves kvalitāte pēc pielietotās ārstēšanas ir būtiski pasliktinājusies. Funkcionālus defektus var noteikt veicot klīniskas pārbaudes, bet kosmētiskais rezultāts bieži vien ir individuāla personas pašuztvere, kas balstīta uz kultūrvēsturiskām vērtībām un sociāliem faktoriem. Līdz ar to kļūst arvien svarīgāk veikt mutes dobuma rekonstrukcijas, kas nodrošina labu funkcionālu rezultātu ar iespējami labāko estētisko rezultātu.

Ir radītas dažāda veida anketas, lai novērtētu dzīves kvalitāti pacientiem, kuriem veikta galvas kakla audzēja ārstēšana (Cella, Tulsky et al. 1993, Rogers, Fisher et al. 1999). Pasaulē populārākās ir divas anketas. Viena ir Eiropas vēža pētniecības un ārstēšanas organizācijas (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) dzīves kvalitātes novērtēšanas anketa (Aaronson, Ahmedzai et al. 1993, Bjordal, Ahlnerelmqvist et al. 1994). Otra anketa ir Vašingtonas Universitātes dzīves kvalitātes anketa (*University of Washington Quality of Life Questionnaire*), kas ir visbiežāk izmantotā pētījumos (Hassan and Weymuller 1993).

Kombinējot vispārīgus jautājumus ar saslimšanai specifiskiem jautājumiem, abas anketas novērtē pielietotās ārstēšanas ietekmi uz pacienta dzīves kvalitāti.

Vašingtonas Universitātes dzīves anketa (*UW-QOL v4*) sastāv no 12 jautājumu domēniem, kam ir 3 līdz 6 atbildes, kas tiek vērtētas ar secīgu punktu skaitu. No 0 punktiem – ļoti slikti, līdz 100 punktiem – izcili. Jautājumu domēni izvērtē sāpes, izskatu, aktivitāti, atpūtu, rīšanu, košļāšanu, runu, pleca stāvokli, garšu, siekalas, garastāvokli un raizes. Vēl ir arī trīs globāli jautājumi. Viens jautājums par pacienta pašsajūtu pirms tika diagnosticēts vēzis. Otrs jautājums par pacienta veselības stāvokli saistībā ar pacienta dzīves kvalitāti, un trešais jautājums par pacienta vispārējo dzīves kvalitātes pašnovērtējumu.

Daudzas publikācijas norāda, ka 3 mēnešus pēc operācijas ir novērojama dzīves kvalitātes pasliktināšanās. Savukārt 6 mēnešus pēc operācijas, pacientiem novēro dzīves kvalitātes uzlabojumu, kas skaidrojams ar adaptācijas laiku pēc operācijas un rētas formēšanos.

Vēlīno stadiju mutes vēži raksturojami ar ievērojamu funkcijas pasliktināšanos. Publicētie dati rāda, ka plaša audzēja ķirurģiska rezekcija, kam nepieciešama mutes dobuma rekonstrukciju ar lēveri saistīta ar zemu dzīves kvalitāti. To ievērojami pasliktina runas un rīšanas traucējumi (Schliephake, Neukam et al. 1995, Rogers, Lowe et al. 1999, Klozar, Lischkeova et al. 2001, Rogers, Lowe et al. 2002, Rogers, Miller et al. 2006, Rathod, Livergant et al. 2015). *De Araujo Jr et al.* norādīja, ka dzīves kvalitāti nosaka audzēja lokalizācija (Junior, Barboza et al. 2008). Tumoru, kuru lokalizācija ir mēle, mīkstās aukslējas vai mutes pamatne, ārstēšanas rezultāti ir ar viszemāko dzīves kvalitāti. Vairāki faktori, tādi kā nazogastrālā zonde, blakus saslimšanas, traheostoma, tumora lokalizācija un stadija tiek norādīti, kā potenciāli dzīves kvalitāti pasliktinoši iemesli (Murphy, Ridner et al. 2007). *Mücke T. et al* savā pētījumā secināja, ka operācija ar sekojošu staru terapiju būtiski ietekmē dzīves kvalitāti, salīdzinājumā ar gadījumiem, ja tiek veikta tikai operācija bez staru terapijas (Mucke, Koschinski et al. 2015). Arī pacienta dzimums ietekmē dzīves kvalitāti. Vīriešiem raksturīgs mazāks dzīves kvalitātes uzlabojums pēc ārstēšanas, salīdzinot ar sievietēm. Tas skaidrojams ar distresa sindromu, kas biežāk ir novērojams vīriešiem (Frampton 2001, Buchmann, Conlee et al. 2013). Pacienta vecuma ietekme uz dzīves kvalitāti joprojām tiek vērtēta pretrunīgi. Dažas publikācijas norāda, ka gados vecākiem pacientiem ir zemāka tolerance un līdz ar to lielāka ietekme uz dzīves kvalitāti (Milet, Mallet et al. 2010). Ir pētījumi, kas norāda, ka pacienta vecums dzīves kvalitāti neietekmē (Gobbo, Bullo et al. 2016).

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Pacientu grupas un atlase

Pētījumā tika iekļauti 185 pacienti, kuriem klīniski diagnosticēts un histoloģiski apstiprināts mutes vēzis vēlīnā stadijā. Visiem pacientiem tika veikta biosija ar kuras palīdzību verificēja audzēja morfoloģiju. Pacienti tika sadalīti divās grupās. Pirmajā grupā tika iekļauti 142 pacienti, kuriem tika pielietota ķirurģiska ārstēšana. Visi pacienti tika operēti Rīgas Austrumu slimnīcā, Latvijas Onkoloģijas centrā no 2008. gada novembra līdz 2016. gada aprīlim. Visiem pētījumā iekļautajiem 142 pacientiem tika histoloģiski verificēts audzējs, izvērtēts limfmezglu stāvoklis, un izslēgtas attālas metastāzes. Izejot no audzēja lokalizācijas un apkārtējo struktūru iesaistes, tika veikta audzēja ekscīzija. Pacientiem, kam bija tikai mīksto audu audzējs bez iesaistīšanas kaulaudos, tika veikta tikai mīksto audu rezekcija. Gadījumos, kad audzējs iesaistījās apakšžoklī vai augšžoklī, tad tika veikta arī kaula rezekcija (segmetāla mandibulektomija, vai maksilloektomija). Pacientiem tika izvērtēti kakla limfmezgli, veicot USG, vai gadījumos, kad bija indicēts, tika veikta CT vai MRI. Pacientiem, kam pastāvēja aizdomas vai bija diagnosticēta specifiska limfadenopātija, tika veikta selektīva iesaistīto vai aizdomīgo limfmezglu limfadenektomija. Lai ievērotu antiseptikas un aseptikas pamatprincipus, pacientiem ar mutes vēzi un specifisku limfadenopātiju kaklā, vispirms tika veikta selektīva limfadenektomija, un tad tika ekscidēts audzējs. Tādējādi tika samazināts risks brūces infekcijai. Pēc audzēja ekscīzijas, vai gadījumos, kad defekta izmērs bija prognozējams, audzēja ekstripācijas laikā, tika uzsākta lēvera elevācija. Pacientiem, kuriem bija nepieciešama mīksto audu rekonstrukcija visbiežāk tika pārstādīti fasciokutāni lēveri. Biežāk lietotie lēveri bija RAL, LAL vai priekšējais laterālais augšstilba lēveris (*anteriorlateral thigh flap*). Pacientiem, kam nepieciešama apakšžokļa vai augšžokļa segmenta vai totāla rekonstrukcija, tika pārstādīts osteokutāns lēveris, vai himēras tipa lēveris. Osteokutāns lēveris sevī iekļauj apasiņotu kaula transplantātu un apasiņotu ādas-fascijas lēveri. Savukārt himēras tipa lēveris, var būt no dažādiem asinrites baseiniem veidots lēveris, kas sevī ietver apasiņotu kaulu, muskuli, fasciju, cīpslu un ādu. Lēvera dizains tiek pielāgots attiecībā, kādas mutes dobuma struktūras nepieciešams rekonstruēt. Izvērtējot gala histoloģijas atbildi, pēc operācijas pacientiem, kuriem bija indicēta, tika nozīmēta staru terapija, un, ja nepieciešams, arī ķīmijterapija. Indikācijas izvērtēja staru un ķīmijterapiju konsīlijs. Ķīmijterapijas pielietošana tika saskaņota arī ar Nacionālo veselības dienestu.

Kā kontrolgrupa tika izmantota pacientu grupa, kuri nepiekrīta ķirurģiskai ārstēšanai, un kā pamatārstēšanas metode tika veikta staru terapija, atsevišķos gadījumos, kuros tas bija nepieciešams, pievienojot ķīmijterapiju. Kontrolgrupā tika iekļauti 43 pacienti. Visiem kontroles grupas pacientiem tika veikta biopsija, lai verificētu audzēja morfoloģiju. Kontrolgrupas pacienti saņēma staru terapiju ar vai bez papildus ķīmijterapijas. Ārstēšanas plāns tika apstiprināts onkologu konsīlijā Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā "Latvijas Onkoloģijas centrs". Konsīlijā piedalījās otorinolaringologs, sejas žokļu ķirurgs, staru terapeits, ķīmijterapeits un plastikas ķirurgs. Ķīmijterapijas pielietošana tika saskaņota arī ar Nacionālo veselības dienestu (NVD). Pētījums tika veikts no 2008. gada 2. decembra līdz 2018. gada 18. februārim.

2.1.1. Iekļaušanas kritēriji

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem:

- klīniski diagnosticēts un histoloģiski verificēts mutes vēzis vēlīnā (III–IV) stadijā;
- nav diagnosticētas attālas metastāzes;
- pacients piekrīt piedalīties pētījumā.

2.1.2. Izslēgšanas kritēriji

Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem:

- diagnosticētas attālas metastāzes;
- pacienta vispārējais veselības stāvoklis neļauj veikt ķirurģisku ārstēšanu;
- audzējs ir inoperabls.

2.2. Pētījuma metodes

Pētījuma metodes var iedalīt divos virzienos. Pirmais pētījuma virziens ir analizēt audzēja patomorfoloģisko raksturojumu, audzēja lokalizāciju, tā stadiju, pielietoto ārstēšanu, rekonstrukcijas metodi, ārstēšanas rezultātu un pacienta dzīvildzi. Pacientu atlases kritēriji paskaidroti 2.1. attēlā.

2.1. attēls. Pacientu atlases kritēriji pētījuma grupai, kontroles grupai un dzīves kvalitātes pētījuma grupai

2.2.1. Dzīvildzes novērtēšanas metodika

Pētījuma grupā iekļautajiem pacientiem tika veikta tumora ekscīzija, ar vai bez kakla limfadenekomijas, un tika veikta mutes dobuma rekonstrukcija ar mikrovaskulāru lēveri. Pacienti tika novēroti no 5 dienām līdz 3103 dienām, vidējais novērošanas laiks 860 dienas.

Lai izvērtētu pacienta vispārējo un lokālo stāvokli, rekonstruētās daļas funkciju un estētisko rezultātu pacienti ieradās uz vizīti pie ārsta 3 mēnešus, 6 mēnešus un 12 mēnešus pēc operācijas. Tālākā apsekošana tika veikta attiecīgi 18 mēnešus, 24 mēnešus pēc operācijas. Apskates laikā tika izvērtēts pacienta vispārējais veselības stāvoklis. Tika apsekots lokālais stāvoklis, lai izslēgtu lokālu recidīva esamību. Pētījumā iekļauto pacientu klīniskie dati tika analizēti, izvērtējot audzēja topogrāfiju, patomorfoloģisko raksturojumu, pielietoto ārstēšanu, rekonstrukcijas metodi un ārstēšanas rezultātu. Lai varētu salīdzināt ķirurģiskas ārstēšanas rezultātus, tika izveidota un pētīta kontroles grupa. Kontroles grupā tika iekļauti pacienti ar mutes vēzi vēlīnā stadijā, kuriem netika pielietota ķirurģiska ārstēšana. Kontroles grupas pacienti, kā pamata ārstēšanas metodi, saņēma staru terapiju ar vai bez papildus ķīmijterapijas. Kontroles grupā iekļauto pacientu klīniskie dati tika analizēti, izvērtējot audzēja topogrāfiju, patomorfoloģisko raksturojumu, pielietoto ārstēšanu, ārstēšanas rezultātu un dzīvildzi.

2.2.2. Dzīves kvalitātes novērtēšanas metodika

Lai izvērtētu mutes dobuma rekonstrukcijas rezultātu, tika izmantotas divu veidu izvērtēšanas metodes. Viena ir objektīva klīnicista veikta izmeklēšana, otra ir pacienta paša novērtējums. Funkcionālus rezultātus tādus kā rīšana, mutes oklūzija (slēgšanās), mutes atvērums, lūzuma konsolidācija tika novērtēta, veicot klīniskus vai radioloģiskus testus, savukārt subjektīvos, piemēram, estētiskos rezultātus izvērtēja pats pacients. Šos abus raksturlielumus apvieno izstrādātā dzīves kvalitātes novērtējuma anketa. Mūsu pētījumā, lai izvērtētu pētījuma grupas pacienta dzīves kvalitāti (DZK) pēc operācijas, tika izmantota Vašingtonas Universitātes dzīves kvalitātes anketa (*University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL v4)*), kas ļauj sistematizēt un pacientam subjektīvi izvērtēt savu dzīves kvalitāti, kam ir samērā tieša korelācija ar pacientam veiktās rekonstrukcijas rezultāta novērtējumu. Pacienti, kuri piekrita piedalīties DZK pētījumā bija jāaizpilda *University of Washington Quality of Life Questionnaire version 4 (UW-QOL v4)* anketu pirms operācijas, 3 mēnešus pēc operācijas un 12 mēnešus pēc operācijas. Diemžēl tikai 20 pacienti pētījumu pabeidza. Pacienta nāve, nepilnīgi aizpildīta anketa, vai neierašanās uz kontrollaika nozīmēto aptaujas vizīti bija iemesli, kāpēc pacienti tika izslēgti no dzīves kvalitātes pētījuma. UW-QOL v4 sastāv no divām jautājumu grupām. Pirmo grupu veido trīs tā sauktie globālo jautājumu domēni, katram domēnam ir 5–6 atbilžu varianti, kas tiek novērtēti no 0 (visliktākais) līdz 100 (vislabākais) punktiem (2.1. tabula). Otro jautājumu grupu veido ar slimību saistīto jautājumu domēni. Tādi ir 12 jautājumu domēni, kuriem ir 3 līdz 6 atbilžu varianti, kas tiek novērtēti no 0 (visliktākais) līdz 100 (vislabākais) punktiem atbilstošā kārtībā (2.2. tabula).

2.1. tabula

Dzīves kvalitātes novērtēšanas globālo jautājumu domēni

Kā Jūs vērtētu savu ar veselības stāvokli saistīto dzīves kvalitāti mēnesi pirms Jums attīstījās vēzis?	
Daudz labāk	100
Mazliet labāk	75
Apmēram tāpat	50
Nedaudz sliktāk	25
Daudz sliktāk	10
Vispārīgi Jūs teiktu, ka ar Jūsu veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte pēdējās 7 dienās ir:	
Izcila	100
Ļoti laba	80
Laba	60

2.1. tabulas turpinājums

Mērena	40
Zema	20
Ļoti zema	0
Tā kā dzīves kvalitāte ir ne tikai fiziska un garīga veselība, bet iekļauj sevī arī daudzus citus faktorus, kā ģimene, draugi, garīgums, personīgie vaļasprieki, kas ir svarīgi dzīvespriekam. Ņemot vērā visu, kas sniedz personīgu labklājību, novērtējiet savu dzīves kvalitāti pēdējās 7 dienās.	
Izcila	100
Ļoti laba	80
Laba	60
Mērena	40
Zema	20
Ļoti zema	0

2.2. tabula

Ar slimību saistīto jautājumu domēni (jautājumi par pēdējām 7 dienām)

Sāpes
Nav sāpes (100)
Nelielas sāpes nevajag medikamentus (75)
Vidējas sāpes lietoju regulāri medikamentus (50)
Stipras sāpēs lietoju recepšu medikamentus (25)
Stipras sāpes, kuras nevar kontrolēt ar medikamentiem (0)
Izskats
Nav izmaiņu izskatā (100)
Nelielas izmaiņas izskatā (75)
Mans izskats man nepatīk, bet es sadzīvoju ar to (50)
Mans izskats man traucē atrasties publiskās vietās (25)
Es nevaru atrasties cilvēkos sava izskata dēļ (0)
Aktivitāte
Esmu aktīvs, kā agrāk (100)
Ir reizes kad es nevaru būt tikpat aktīvs, bet ne bieži (75)
Esmu noguris un samazinājis savas aktivitātes, tomēr kustos (50)
Es ārā neeju, jo nav spēka (25)
Pārsvarā es guļu vai sēžu un ārā neeju (0)
Atpūta
Nav problēmu atpūsties mājās vai ārpus tās (100)
Ir dažas lietas ko nedaru vairāk, bet joprojām baudu dzīvi (75)
Bieži vēlos doties ārpus mājas, bet pietrūkst spēka (50)
Ir daudz ierobežojumi, ko es nevaru darīt, tāpēc palieku mājās un skatos TV (0)
Rīšana
Es varu norīt kā iepriekš (100)
Es nevaru norīt noteiktu cietas barības veidu (70)
Varu norīt tikai šķidru barību (30)
Es nevaru norīt, jo aizrijos (0)

Košļāšana	
	Varu košļāt kā iepriekš (100)
	Varu ēst gandrīz jebkuru cietu barību (50)
	Nevaru košļāt cietu barību (0)
Runa	
	Mana runa nav mainījusies (100)
	Man ir problēmas izrunāt atsevišķus vārdus, bet runājot pa tālruni mani saprot (70)
	Vienīgi ģimene saprot ko es runāju (30)
	Manu runu nesaprot (0)
Plecs	
	Man nav problēmas ar manu plecu (100)
	Mans plecs ir stīvs, bet tas neietekmē manu spēku (70)
	Sāpes plecā ir mainījušas manus dzīves paradumus (30)
	Es nevaru strādāt pleca dēļ (0)
Garša	
	Varu sajūst garšu normāli (100)
	Garšu sajūtu vairumam ēdiena (70)
	Varu sajūst garšu dažiem ēdieniem (30)
	Nejūtu garšu vispār (0)
Siekalas	
	Manas siekalas ir normālas konsistences (100)
	Man ir mazāk siekalu kā parasti, bet ir labi (70)
	Man ir par maz siekalu (30)
	Man nav siekalu (0)
Garastāvoklis	
	Mans garastāvoklis ir lielisks (100)
	Mans garastāvoklis ir labs, reizēm to ietekmē vēža saslimšana (75)
	Esmu ne labā, ne sliktā garastāvoklī saistībā ar vēža saslimšanu (50)
	Esmu nedaudz nomākts sakarā ar vēža saslimšanu (25)
	Esmu depresijā, jo esmu slims (0) Esmu depresijā, jo esmu slims (0)
Raizes	
	Es neraizējos par savu vēža saslimšanu (100)
	Esmu nedaudz noraizējies par vēža saslimšanu (70)
	Esmu noraizējies par vēža saslimšanu (30)
	Esmu ļoti noraizējies par vēža saslimšanu (0)

Nobeigumā pacientiem jāatzīmē vissvarīgākās no zemāk uzskaitītajām problēmām pēdējo 7 dienu laikā (līdz 3 problēmām):

Sāpes, izskats, aktivitāte, atpūta, rīšana, košļāšana, runa, plecs, garša, siekalas, garastāvoklis, raizes.

Iegūtās anketas tika analizētas, attiecīgi ievērojot UW-QOL v4 vadlīnijas (Head and Neck Surgery Outcome Tool: UW-QOL-R4).

2.3. Datu statistiskā analīze

Statistiskā analīze tika veikta pielietojot *Microsoft Excel (2016)* un *IBM SPSS version 24.0* programatūru (*SPSS, Inc., Armonk, NY, USA*). Rezultāti tika prezentēti kā vidējā vērtība M un ($\pm$ standarta deviācija). Kategoriskās pazīmes tika izteiktas skaitļos un procentos un analizētas izmantojot Pīrsona hī kvadrāta vai Fišera precīzo testu. Korelācijas analīzei izmantoja Spīrmena korelācijas koeficienta analīzi (r_s). Izdzīvotības jeb dzīvildzes analīzei izmantoja Kaplana-Meijera analīzi ar sekojošu *Log-ranka* statistiskā testa analīzi, vairāku izdzīvotības līkņu savstarpējai atšķirību vērtēšanai izmantoja *Post-hoc* analīzi. Dzīvildzes līknes novērtēšanai izmantoja mediānu (Me) un atbilstošo 95% ticamības līmeni. P-vērtība 0,05 tika uzskatīta kā statistiski ticama.

3. REZULTĀTI

3.1. Slimnieku klīniskais un vēža patomorfoloģiskais raksturojums

Pētījuma grupā, kurā tika veikta ķirurģiska ārstēšana ar vai bez staru terapijas un ķīmijterapijas, tika iekļauti 142 pacienti. Visiem pacientiem pirms ārstēšanas tika veikta diagnostiskā biopsija. Diviem pacientiem tika histoloģiski verificēta bazālšūnu karcinoma (1%), bet 140 pacientiem tika histoloģiski diagnosticēts plakanšūnu vēzis (99%). Kontroles grupā, kas saņēma tikai staru terapiju ar vai bez ķīmijterapijas, tika iekļauti 43 pacienti. Visiem pacientiem pirms ārstēšanas tika veikta diagnostiskā biopsija. Visiem kontroles grupas pacientiem (100%) tika histoloģiski verificēts plakanšūnu vēzis (3.1. attēls).

3.1. attēls. Patomorfoloģiskais vēžu sadalījums pētījuma un kontroles grupās

Izvērtējot klīniski primārā tumora izmēru, lokalizāciju un saistību ar apkārtējām audu struktūrām pētījuma grupā T3 stadija tika diagnosticēta 93 pacientiem (65%), T4 tika diagnosticēta 49 pacientiem (35%). Izvērtējot klīniski primārā tumora izmēru kontroles grupā T3 tika diagnosticēts 22 pacientiem (51%) un T4 tika diagnosticēts 21 pacientam (49%). Skatīt 3.2. attēlu.

3.2. attēls. **Pacientu sadalījums pēc T pētījuma grupā un kontroles grupā**

Pētījuma grupā, izvērtējot reģionālo limfmezglu iesaistes pakāpi un apjomu, 54 pacientiem (38%) netika diagnosticētas metastāzes kakla limfmezglos (N0), N1 stadija tika konstatēta 45 pacientiem (32%), N2 stadija tika diagnosticēta 42 pacientiem (29%), un N3 stadija tika konstatēta vienam pacientam (1%). Nevienam no pētījuma grupā iekļautajiem pacientiem netika diagnosticētas attālas metastāzes (M0).

Kontroles grupā, izvērtējot reģionālo limfmezglu iesaistes pakāpi un apjomu, metastāzes kakla limfmezglos (N0) netika konstatētas 5 pacientiem (12%), N1 stadija tika konstatēta 19 pacientiem (44%), N2 stadija bija 18 pacientiem (40%), N3 stadija tika diagnosticēta 1 pacientam (2%). Nevienam no kontrolgrupā iekļautajiem pacientiem netika diagnosticētas attālas metastāzes (M0). Grafisks pacientu sadalījums pēc N stadijas parādīts 3.3. attēlā.

3.3. attēls. **Pacientu sadalījums pēc N pētījuma grupā un kontroles grupā**

Pēc gala patomorfoloģiskās atbildes saņemšanas, izmantojot TNM sistēmas stadiju noteikšanas metodi (*staging*), pacientiem pētījuma grupā 70 pacientiem tika uzstādīta gala diagnozes stadija III, bet stadija IV tika uzstādīta 72 pacientiem.

Savukārt kontroles grupā stadija III tika uzstādīta 14 pacientiem, bet stadija IV tika uzstādīta 29 pacientiem. Procentuālais pacientu sadalījums pa stadijām pētījuma grupā un kontroles grupā parādīts 3.4. attēlā.

3.4. attēls. Pacientu procentuālais sadalījums pa stadijām kontroles un pētījuma grupās

3.2. Dzimums un vecums

Pētījuma grupā no 142 pacientiem 31 pacients bija sievietes un 111 pacienti bija vīrieši (3.5. attēls). Vidējais vecums uz ārstēšanas uzsākšanas brīdi bija 58 (SD=11,21) gadi (no 30 gadiem līdz 81 gada vecumam). Sieviešu vidējais vecums bija 59 (SD=12,32) gadi (no 30 gadiem līdz 81 gadiem). Vīriešu vidējais vecums bija 58 (SD=10,92) gadi (no 31 gada līdz 79 gadiem).

3.5. attēls. Pētījuma grupas pacientu procentuālais sadalījums pa dzimumiem

Kontroles grupā no 43 pacientiem 7 bija sievietes, bet 36 pacienti bija vīrieši. Pacientu procentuālais sadalījums pa dzimumiem atspoguļots attēlā 3.6. Pacientu vidējais vecums bija 61 (SD=12,35) gads (no 27 gadiem līdz 83 gadu vecumam). Vīriešu vidējais vecums bija 59 (SD=12,46) gadi (no 27 gadiem līdz 83 gadiem), savukārt sieviešu vidējais vecums bija 66 (SD=11,08) gadi (no 45 gadiem līdz 79 gadiem).

3.6. attēls. Kontrolgrupas pacientu procentuālais sadalījums pa dzimumiem

3.3. Audzēja topogrāfija

Izvērtējot mutes audzēja lokalizāciju mutes dobumā pētījumu grupā 19 pacientiem audzējs lokalizējās mutes pamatnē, 53 pacientiem audzējs lokalizējās mutes pamatnē ar ieaugšanu mēlē, 20 pacientiem audzēja lokalizācija bija mēle, 6 pacientiem audzējs lokalizējās mutes pamatnē ar ieaugšanu apakšžoklī, 19 pacientiem audzēja lokalizācija bija apakšžoklis, 8 pacientiem audzējs lokalizējās mutes pamatnē ar ieaugšanu vaigā, 7 pacientiem audzējs atradās vaigā, 8 pacientiem audzējs bija no lūpas izejošs, diviem pacientiem audzēja lokalizācija bija augšžoklis.

Izvērtējot mutes audzēja lokalizāciju mutes dobumā kontroles grupā 4 pacientiem audzējs lokalizējās mutes pamatnē, 12 pacientiem audzējs lokalizējās mēlē, vienam pacientam mutes audzējs lokalizējās vaigā, 6 pacientiem audzējs lokalizējās mutes pamatnē ar ieaugšanu mēlē, vienam pacientam mutes audzējs lokalizējās mutes pamatnē ar ieaugšanu apakšžoklī, 9 pacientiem audzējs lokalizējās mandeļu lokos (*tonsille palatinae*) un 10 pacientiem audzējs lokalizējās mandeļu lokos ar ieaugšanu mēlē. Audzēja topogrāfijas dati apkopoti 3.1. tabulā.

Audzēja topogrāfija pētījuma grupai un kontrolgrupai

Tumora lokalizācija	Reģionālo limfmezglu iesaiste pētījuma grupai N (%)	Reģionālo limfmezglu iesaiste kontroles grupai N (%)
Mutes pamatne	19 (13)	4 (9)
Mēle	20 (14)	12 (28)
Mutes pamatne un mēle	53 (38)	6 (14)
Vaigs	7 (5)	1 (2)
Mutes pamatne un vaigs	8 (6)	0
Apakšžoklis	19 (13)	0
Mutes pamatne un apakšžoklis	6 (4)	1 (2)
Augšžoklis	2 (1)	0 (0)
Lūpa	8 (6)	0 (0)
Mandeļu loks	0 (0)	9 (21)
Mandeļu loks un mēle	0 (0)	10 (24)

3.4. Klasifikācija pēc TNM sistēmas

Analizējot pētījuma grupā iekļauto 142 pacientu gala patomorfoloģiskos slēdzienus, konstatēja, ka diviem pacientiem tika histoloģiski verificēta bazālšūnu karcinoma, bet 140 pacientiem tika histoloģiski diagnosticēts plakanšūnu vēzis. Histoloģiski izvērtējot primārā tumora izmēru T3 tika diagnosticēts 93 pacientiem (65%), T4 tika diagnosticēts 49 pacientiem (35%).

Izvērtējot reģionālo limfmezglu iesaistes pakāpi un apjomu 54 pacientiem netika diagnosticētas metastāzes limfmezglos (N0), N1 stadija tika konstatēta 45 pacientiem, N2 stadija tika diagnosticēta 42 pacientiem, un N3 stadija tika konstatēta vienam pacientam. Salīdzinot pacientu pirms operācijas uzstādīto diagnozi, izmantojot TNM audzēja klasifikatoru ar pēcoperācijas gala diagnozi, konstatēja, ka visiem pacientiem uzstādītās diagnozes sakrita.

Nevienam no pētījuma grupā iekļautajiem pacientiem netika diagnosticētas attālas metastāzes (M0).

Kontroles grupā tika iekļauti 43 pacienti, kas saņēma tikai staru terapiju ar vai bez pievienotas ķīmijterapijas. Visiem pacientiem bija histoloģiski verificēts plakanšūnu vēzis. Izvērtējot primārā tumora izmēru T3 tika diagnosticēts 21 pacientam un T4 tika diagnosticēts 22 pacientiem. Izvērtējot reģionālo limfmezglu iesaistes pakāpi un apjomu metastāzes kakla limfmezglos netika konstatētas 5 pacientiem (N0), N1 stadija tika konstatēta 19 pacientiem,

N2 stadija bija 18 pacientiem, N3 stadija tika diagnosticēta 1 pacientam. Nevienam no kontrolgrupā iekļautajiem pacientiem netika diagnosticētas attālas metastāzes (M0).

3.5. Audzēja lokalizācijas saistība ar metastazēšanās biežumu kakla limfmezglos

Analizējot audzēja lokalizācijas saistību ar audzēja metastazēšanās tieksmi, audzēju lokalizācijas tika nosacīti sadalītas 3 grupās. Pirmā grupa, kur audzējs ir lokalizēts mutes pamatnē. Otrā grupa, kur audzējs lokalizēts mēlē, trešā grupa audzējs lokalizēts citās mutes dobuma daļās. Audzēji, kas lokalizējās gan mēlē gan mutes pamatnē tika pieskaitīti pie mēles lokalizācijas, pamatojoties uz to, ka literatūras dati norāda par mēles lokalizācijas audzēju visizteiktāko tieksmi metastazēties kakla limfmezglos.

Kontroles grupā no 43 pacientiem, pieciem pacientiem mutes audzējs bija lokalizēts mutes pamatnē. No tiem diviem pacientiem ar mutes pamatnes audzēju netika konstatētas metastāzes, trīs pacientiem N1, bet N2 un N3 netika diagnosticēts nevienam pacientam (3.7. att.).

3.7. attēls. **Mutes pamatnes audzēju tieksme metastazēties kakla limfmezglos kontroles grupā**

Savukārt pacienti, kuriem audzējs bija lokalizēts mēlē kontroles grupā bija 27 pacienti. N0 bija trīs pacienti, N1 bija 11 pacienti, N2 bija 13 pacienti, bet N3 netika diagnosticēts nevienam pacientam (3.8. att.)

3.8. attēls. **Mēles audzēju tieksme metastazēties kakla limfmezglos kontroles grupā**

Kontroles grupas pacienti, kuriem audzēja lokalizācija tika nominēta grupā – citas lokalizācijas audzēji, bija 11 pacienti. N0 netika diagnosticēta nevienam pacientam, N1 bija pieciem pacientiem, N2 bija pieciem pacientiem, N3 vienam pacientam (3.9. att.)

3.9. attēls. **Citu lokalizāciju mutes audzēju tieksme metastazēties kakla limfmezglos kontroles grupā**

Pētījuma grupas pacientus sadalot pēc audzēja lokalizācijas trijās grupās, un analizējot audzēja tieksmi metastazēties atkarībā no lokalizācijas kakla limfmezglos, konstatēja, ka no 142 pacientiem kakla metastāzes bija 88 pacientiem, savukārt 54 pacientiem metastāzes kakla limfmezglos nekonstatēja.

Pacientiem, kuriem audzējs lokalizējās mutes pamatnē bija 54 pacienti. No kuriem N0 bija 19 pacientiem, N1 bija 18 pacientiem, N2 bija 17 pacientiem, N3 netika konstatēts nevienam pacientam (3.10. att.)

3.10. attēls. Mutes pamatnes audzēju tieksme metastazēties kakla limfmezglos pētījuma grupā

Pacientiem, kuriem audzēja lokalizācija bija mēle pavisam bija 71 pacients, no kuriem N0 bija 23 pacientiem, N1 bija 23 pacientiem, N2 bija 24 pacientiem un N3 bija 1 pacientam (3.11. att.).

3.11. attēls. Mēles audzēju tieksme metastazēties kakla limfmezglos pētījuma grupā

Savukārt pacienti, kuru audzēju lokalizācijas tika iekļautas grupā - citas lokalizācijas audzēji, pavisam bija 17 gadījumu. Metastāzes kakla limfmezglos netika diagnosticētas 12 pacientiem, N1 bija 4 pacientiem, N2 bija vienam pacientam un N3 netika diagnosticēts nevienam pacientam (3.12. att.).

3.12. attēls. **Citu lokalizāciju mutes audzēju tieksme metastazēties kakla limfmezglos pētījuma grupā**

Apkopojot iegūtos datus, kontroles grupā mutes vēzis lokalizēts mutes pamatnē metastazējās kakla limfmezglos 60% gadījumu, savukārt pētījuma grupā mutes pamatnes vēzis kakla limfmezglos metastazējās 65% gadījumu.

Audzēji, kuri bija lokalizēti mēlē kontroles grupā metastazējās 89% gadījumu, bet pētījuma grupā 68% gadījumu.

Audzēji, kas bija nominēti, kā citas lokalizācijas, kontroles grupā kakla metastāzes tika konstatētas 100%, savukārt pētījuma grupā 30%. Veicot statistisko analīzi, netika konstatēta statistiski ticama asociācija starp lokalizāciju un N stadiju ($p=0,24$), tomēr ir novērojama tendence, ka mēles lokalizācijai ir visaugstākā metastazēšanās tieksme. Pacientu skaits, kuriem vēzis ir lokalizēts mēlē un ir metastāzes kakla limfmezglos – 2,6 reizes pārsniedz pacientu skaitu, kuriem nav kakla limfmezglos metastāzes, kamēr mutes pamatnei 1,71 reizes, bet citām lokalizācijām – 1,25 reizes pacientu skaits ar metastāzēm kakla limfmezglos pārsniedz pacientus skaitu bez metastāzēm kakla limfmezglos. Audzēja lokalizācijas saistība ar metastazēšanās biežumu pētījumā iekļautajiem pacientiem ir redzama 3.13. attēlā.

3.13. attēls. **Audzēja lokalizācijas saistība ar metastazēšanās biežumu pētījumā iekļautajiem pacientiem**

Savukārt audzēja lokalizācijas saistība ar kakla limfmezglu iesaistes pakāpi (N) pētījuma iekļautajiem pacientiem ir attainota 3.14. attēlā.

3.14. attēls. **Audzēja lokalizācijas saistība ar N stadiju pētījumā iekļautajiem pacientiem**

Audzēja lokalizācijas un metastāžu biežuma saistības procentuālais sadalījums pētījuma un kontroles grupās ir redzams 3.15. attēlā.

3.15. att. Ielaista mutes vēža kakla metastāžu biežums atkarībā no audzēja lokalizācijas kontroles un pētījuma grupā

3.6. Blakusslimības

Analizējot pētījuma grupu, no pētījuma grupā iekļautajiem 142 pacientiem blakussaslimšanas netika konstatētas 29 pacientiem. 113 pacientiem tika konstatētas 224 blakussaslimšanas. 40 pacientiem tika konstatēta viena blakus saslimšana, bet 73 pacientiem tika konstatētas divas vai vairākas blakus saslimšanas. Procentuālais sadalījums redzams 3.16. attēlā.

3.16. attēls. Pacientu procentuālais sadalījums pa grupām atkarībā no blakussaslimšanu skaita

Biežākā konstatētā blakussaslimšana bija smēķētāja bronhīts (80 pacientiem). Otra biežākā saslimšana – arteriālā hipertensija (52 pacientiem). Koronārā sirds slimība tika konstatēta 36 pacientiem. Cukura diabēts 12 pacientiem, centrālās nervu sistēmas (CNS) saslimšanas 11 pacientiem, alkoholisms 9 pacientiem, aknu slimības 6 pacientiem, aterosklerozes diagnoze bija uzstādīta 5 pacientiem, bet kuņģa čūlas slimība 4 pacientiem, prostatas adenoma un reimatoīdais artrīts 2 pacientiem. Procentuālais blakussaslimšanu biežuma sadalījums redzams 3.2. tabulā.

3.2. tabula

Procentuālais blakussaslimšanu biežuma sadalījums pacientiem pētījuma grupā

Pacientu blakussaslimšana	Biežums procentos (%)
Smēķētāja bronhīts	36
Arteriālā hipertensija	23
Koronārā slimība	16
Cukura diabēts	5
CNS saslimšana	5
Alkoholisms	4
Aknu saslimšana	3
Vēl viens audzējs	2
Ateroskleroze	2
Kuņģa čūlas slimība	2
Reimatoīdais artrīts	1
Prostatas adenoma	1

Pieciem pacientiem anamnēzē jau tika diagnosticēts un ārstēts vēl viens citas lokalizācijas audzējs. Audzēji, kuri pacientiem anamnēzē tika ārstēti bija krūts vēzis, plaušu vēzis, dzemdes kakla vēzis, ādas vēzis un ne-Hodžkina limfoma. Brīdī, kad pacienti tika iekļauti pētījumā, viņi tika uzskatīti no šiem audzējiem klīniski veseli.

Analizējot 6 mirušo pacientu datus pētījuma grupā, tika konstatēts, ka visiem sešiem pacientiem bija vairāk nekā viena blakusslimība. Četriem pacientiem bija blakussaslimšana arteriālā hipertensija un četriem pacientiem bija smēķētāja bronhīts. Diviem no mirušajiem pacientiem bija koronārā sirds slimība, vienam pacientam bija cukura diabēts, vienam ateroskleroze un vienam alkoholisms. Procentuālais blakussaslimšanu sadalījums mirušo pacientu grupā redzams 3.17. attēlā.

3.17. attēls. Procentuālais blakussaslimšanu sadalījums mirušo pacientu grupā

Ja analizē pacientu blakusslimības pacientiem, kuriem pētījuma grupā pēc operācijas attīstījās komplikācijas, tad tika konstatēts, ka no 26 pacientiem, kuriem attīstījās komplikācijas pēc operācijas, pieciem pacientiem blakusslimības netika diagnosticētas. 6 pacientiem bija viena blakusslimība, bet 19 pacientiem bija vairāk nekā viena blakusslimība. Visbiežāk diagnosticētā blakusslimība bija smēķētāja bronhīts 17 gadījumos, arteriāla hipertensija bija 10 gadījumos, koronārā sirds slimība 8 gadījumos, cukura diabēts un kuņģa čūla 2 gadījumos. Ateroskleroze, CNS saslimšana, prostatas adenoma un alkoholisms vienā gadījumā. Procentuālais blakussaslimšanu sadalījums pacientiem ar pēcoperācijas komplikācijām redzams 3.18. attēlā.

3.18. att. Procentuālais blakussaslimšanu saslimšanu sadalījums pacientiem ar pēcoperācijas komplikācijām

3.7. Pacientu dzīvildzes analīze

Lai noteiktu pacientu izdzīvotību jeb dzīvildzi, tika analizēta pētījuma grupa un kontrolgrupa, izvērtējot pacienta dzimuma, rezekcijas līniju stāvokļa un audzēja veida, tā stadijas ietekmi uz dzīvildzi. Analizējot gan pētījuma grupā, gan kontroles grupā ārstēto pacientu dzīvildzi, ieguva kopējo izdzīvotības līkni, kas ir parādīta 3.19. attēlā. Visiem kontroles grupā un pētījuma grupā ārstētiem pacientiem izdzīvotības mediāna ir 2,25 gadi (95% TI: 1,52–2,98 gadi).

3.19. attēls. Kopējā izdzīvotības līkne

Analizējot kontrolgrupas un pētījuma grupas dzīvildzes rādītājus, tika konstatēts, ka pētījuma grupas dzīvildze ir ievērojami ilgāka salīdzinot ar kontroles grupu (3.20. att.). Pētījuma grupai 2 gadu dzīvildze bija 60%, bet kontroles grupai 30%. Savukārt piecu gadu dzīvildze pētījuma grupai bija 42%, bet no kontroles grupas pacientiem piecus gadus nenodzīvoja neviens patients.

3.20. attēls. **Kapana-Meijera dzīvildzes līknes pētījuma grupai un kontroles grupai**

Log-ranka statistiskā testa analīzē konstatēja, ka dzīvildzes līknes kontroles grupai (Me = 1,07 gadi; 95% TI: 0,58–1,57 gadi) un pētījuma grupai (Me = 3,27; 95% TI: 1,78–4,76 gadi) statistiski ticami atšķiras ($p < 0,001$).

3.7.1. Pacientu dzimuma ietekme uz dzīvildzi

Analizējot pacienta dzimuma ietekmi uz dzīvildzi, konstatēja, ka sievietēm 2 gadu dzīvildze pētījuma grupai un kontroles grupai ir vienāda 65%. Savukārt 5 gadu dzīvildze pētījuma grupai ir 45%, bet kontroles grupā neviena sieviete 5 gadus nenodzīvoja. Diemžēl sievietēm aprēķinus starp kontroles un pētījuma grupām nav iespējams izvērtēt, jo ir ierobežots sieviešu skaits. Kapana Meijera dzīvildzes līknes sievietēm pētījuma un kontroles grupai attēlota 3.21. attēlā.

3.21. attēls. **Kapšana-Meijera dzīvildzes līknes sievietēm pētījuma un kontroles grupai**

Vīriešiem 2 gadu dzīvildze pētījuma grupā sastāda 60%, bet kontroles grupā 25%. Savukārt 5 gadu dzīvildze vīriešiem sastāda pētījuma grupā 42%, bet kontroles grupā neviens vīrietis 5 gadus nenodzīvoja (3.22. att.). Pamatojoties uz log-rank testu vīriešu grupā starp kontroles (Me = 0,89; 95% TI: 0,55–1,22 gadi) un pētījuma grupas (Me = 2,91; 95% TI: 1,265–4,57 gadi) dzīvildzes līknēm pastāv statistiski ticama atšķirība (log-ranka tests, $p < 0,001$).

3.22. attēls. **Kapšana-Meijera dzīvildzes līknes vīriešiem pētījuma grupai un kontrolgrupai**

3.7.2. Ekscīzijas līniju ietekme uz pacientu dzīvildzi pētījuma grupā

Izvērtējot pētījuma grupā iekļauto pacientu operāciju rezultātus, tika analizētas audzēja ekscīzijas līnijas un to ietekmi uz dzīvildzi. Pētījuma grupā 138 pacientiem ekscīzijas līnijas bija tīras, bet četriem pacientiem tika konstatēts audzējs ekscīzijas līnijās. Kaplan-Meijera līkne rāda, ka pacientiem pētījuma grupā ar tīrām ekscīzijas līnijām 2 gadu dzīvildze bija 60%, bet 5 gadu dzīvildze sasniedza 43%. Savukārt pētījuma grupā 4 pacienti, kuriem ekscīzijas līnijas bija pozitīvas (audzēja šūnas ekscīzijas līnijās), nenodzīvoja pat 2 gadus (3.23. att.).

3.23. attēls. Kaplan-Meijera izdzīvotības līkne pacientiem ar tīrām ekscīzijas līnijām un ar audzēja šūnām ekscīzijas līnijās

3.7.3. Audzēja izmēra (T stadijas) ietekme uz pacientu dzīvildzi pētījuma un kontroles grupās

Izvērtējot audzēja izmērus, pētījuma grupā 65% pacientu tika diagnosticēta T3 stadija, bet kontroles grupā T3 stadija tika diagnosticēta 51%. Analizējot audzēja izmēra (T) ietekmi uz pacientu dzīvildzi, konstatēja, ka pacientiem ar T3 stadiju 2 gadu dzīvildze pētījuma grupā bija 60%, bet kontroles grupā 35%. Savukārt 5 gadu dzīvildze pētījuma grupā bija 41%, bet kontroles grupā neviens pacients piecus gadus nenodzīvoja. Lai arī pacientu grupā ar T3 stadiju log-ranka testā starp kontroles (Me = 1,94; 95% TI: 1,05–2,83 gadi) un pētījuma grupām (Me = 2,87; 95% TI: 1,24–4,50 gadi) netika konstatēta statistiski ticama atšķirība (log-ranka tests, $p = 0,29$), tomēr ir novērojama skaidri izteikta tendence, ka kontrolgrupai izdzīvotības rādītāji ir zemāki par pētījuma grupu (3.24. att.).

3.24. attēls. **Kapana-Meijera izdzīvotības līkne pacientiem ar T3 stadiju kontroles un pētījuma grupām**

Savukārt T4 stadija tika diagnosticēta 35% pacientu pētījuma grupā un 49% pacientu kontroles grupā. Analizējot pacientu grupu ar T4 stadiju un tās ietekmi uz dzīvildzi, konstatēja, ka 2 gadu dzīvildze pētījuma grupā bija 60%, bet kontroles grupā bija 21%. Savukārt 5 gadu dzīvildze pētījuma grupā bija 50%, bet kontroles grupā neviens patients nenodzīvoja piecus gadus. Izmantojot log-ranka statistiskā testa analīzi konstatēja, ka pacientu grupā ar T4 stadiju (3.25. att.), kontroles (Me = 0,33; 95%TI: 0,1-0,93 gadi) un pētījuma grupas (Me = 4,96; 95%TI: 0,93–9,00 gadi) līknēm ir statistiski ticama atšķirība ($p < 0,001$).

3.25. attēls. **Kapana-Meijera izdzīvotības līkne pacientiem ar T4 stadiju kontroles un pētījuma grupām**

Manna-Vitnija statistiskā testa analīzē (3.26. att.), starp T3 un T4 un dzīvildzi kontroles grupā konstatēja statistiski ticamu atšķirību ($p < 0,01$), savukārt pētījuma grupā statistiski ticamu atšķirību nekonstatē ($p = 0,20$).

3.26. attēls. Dzīvildzes laika salīdzinājums starp T3 un T4 stadijām:
 a) kontroles, b) pētījuma grupā

3.7.4. Limfmezglu iesaistes pakāpes ietekme uz pacientu dzīvildzi pētījuma un kontroles grupās

Pētījuma grupā, izvērtējot reģionālo limfmezglu iesaistes pakāpi un apjomu, N0 bija 38% pacientu, N1 stadija tika konstatēta 32%, N2 stadija tika diagnosticēta 29%, un N3 stadija tika konstatēta 1% pacientu. Kontroles grupā N0 stadija bija 12% gadījumu, N1 stadija tika konstatēta 43%, N2 stadija bija 43%, N3 stadija tika diagnosticēta 2% gadījumu.

Analizējot pacientu grupu bez kakla limfmezglu metastāzēm (N0) pētījuma grupā 2 gadu dzīvildze sasniedza 75%, bet kontroles grupā 58%, savukārt 5 gadu dzīvildze pētījuma grupā sasniedza 65%, bet kontroles grupā piecus gadus nenodzīvoja neviens pacients (3.27. att.).

N0 grupā log-ranka statistiskā testa analīzē starp abām līknēm nekonstatē statistiski ticamu atšķirību ($p = 0,26$), tomēr ir vizuāli novērojama tendence, ka kontroles grupā dzīvildze ir sliktāka nekā pētījuma grupā, un izdzīvotības līkņu mediānu nav iespējams aprēķināt, jo visi N0 pacienti nerasniedz izdzīvotības funkcijas 0,5 vērtību.

3.27. attēls. **Kapana-Meijera izdzīvotības līkne pacientiem ar N0 stadiju kontroles un pētījuma grupām**

Pacientiem ar N1 stadiju pētījuma grupā 2 gadu dzīvildze sasniedza 62%, bet kontroles grupā 25%. Savukārt 5 gadu dzīvildze pētījuma grupā bija 38%, bet kontroles grupā neviens pacients piecus gadus nenodzīvoja (3.28. att.).

Log-ranka statistiskā testa analīzē starp kontroles (Me = 0,89; 95% TI: 0,47–1,31 gadi) un pētījuma grupas (Me = 3,83; 95% TI: 1,70–5,97 gadi) līknēm konstatē statistiski ticamu atšķirību ($p = 0,001$).

3.28. attēls. **Kapana-Meijera izdzīvotības līkne pacientiem ar N1 stadiju kontroles un pētījuma grupām**

Analizējot pacientus ar N2 stadiju, tika konstatēts, ka pētījuma grupā 2 gadus dzīvildze bija 40%, bet kontroles grupā bija 30%. Savukārt 5 gadu dzīvildze pētījuma grupā bija 25%, bet kontroles grupā neviens pacients 5 gadus nenodzīvoja (3.29. att.).

3.29. attēls. **Kaplana-Meijera izdzīvotības līkne pacientiem ar N2 stadiju kontroles un pētījuma grupām**

Iedalot pacientu izdzīvotību pēc N, ieguva, ka N2 grupā log-ranka statistiskā testa analīzē starp kontroles un pētījuma dzīvildzes līknēm konstatē statistiski ticamu atšķirību ($p = 0,03$), un kontroles grupā dzīvildzes mediāna ir $Me = 0,72$; 95%TI: 0,1–1,60 gadi un pētījuma grupā izdzīvotības mediāna ir divreiz ilgāka – $Me = 1,41$; 95%TI: 0,75–2,08 gadi.

Analizējot korelāciju starp pacientu dzīvildzi un N stadiju (3.30. att.), ieguva, ka kontroles grupā statistiski ticamu sakarību nekonstatē ($p = 0,32$), tomēr ir novērojama tendence, ka dzīvildzes ilguma mediāna, pieaugot N stadijai, samazinās, kamēr pētījumā grupā ir novērojama negatīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = -0,23$; $p < 0,01$).

3.30. attēls. **Dzīvildzes laika kastveida diagrammas pie dažādām N stadijām kontroles un pētījuma grupās**

3.7.5. Audzēja diferenciācijas pakāpes (*Grade*) ietekme uz pacientu dzīvildzi pētījuma un kontroles grupās

Analizējot audzēja diferenciācijas pakāpi jeb *Grade* ietekmi uz pacientu dzīvildzi (skatīt 3.31. att.), konstatēja, ka 2 gadu dzīvildze pacientiem kontroles grupā (skatīt 3.31.a. att.) ar augsti diferencietas pakāpes audzēju (*Grade 1*) bija 25%, ar vidēji diferencietas pakāpes audzēju (*Grade 2*) – 32%, zemas diferencietas pakāpes audzēju (*Grade 3*) – 45%, savukārt piecus gadus nenodzīvoja neviens pacients ar *Grade 1*, *Grade 2* vai *Grade 3*.

Pētījuma grupai (skatīt 3.31.b. att.) 2 gadu dzīvildze pacientiem ar *Grade 1* bija 100%, *Grade 2* – 55%, *Grade 3* – 61%. 5 gadu dzīvildze pētījuma grupas pacientiem ar *Grade 1* bija 100%, *Grade 2* – 38% un *Grade 3* – 45%.

3.31. attēls. **Kaplana-Meijera izdzīvotības liknes pacientiem ar dažādām *Grade* pakāpēm:**
a) kontroles un b) pētījuma grupām

Kontroles grupā pie *Grade 1* dzīvildzes mediāna bija 0,72 gadi (95% TI: 0,10–1,58), pie *Grade 2* (Me = 1,10; 95% TI: 0,36–1,85), pie *Grade 3* (Me = 1,07; 95% TI: 0,1–2,53). Log-ranka statistiskā testa analīzē kontroles grupā statistiski ticamu atšķirību nekonstatē starp dažādām audzēja diferenciācijas (*Grade*) pakāpēm ($p = 0,73$), kamēr pētījuma grupā pastāv statistiski ticama Kaplana-Meijera līkņu atšķirība ($p = 0,03$).

Pētījuma grupā pie *Grade 1* visi 8 pacienti tiek cenzēti un ilgākais laiks, ko nodzīvo pacients ir 7,5 gadi. Savukārt pie *Grade 2* dzīvildzes Me = 2,50; 95% TI: 1,36–3,63 gadi un *Grade 3* (Me = 4,25; 95% TI: 1,21–7,23 gadi).

Kaplana-Meijera Post-hoc analīzē konstatēja, ka pētījuma grupā augstākas diferenciācijas pakāpes (*Grade 1*) dzīvildzes līkne atšķiras statistiski ticami no zemākām diferenciācijas pakāpēm (*Grade 2* un *Grade 3*) ($p < 0,001$), kamēr starp vidēji diferencietas pakāpes (*Grade 2*) un zemas diferenciācijas pakāpes (*Grade 3*) netika konstatēta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,40$).

Log-ranka statistiskā testa analīzē kontroles grupā statistiski ticamu atšķirību nekonstatē ($p = 0,22$) starp dažādām audzēja lokalizācijām, audzējam lokalizētam mutes pamatnē dzīvildzes mediāna nav aprēķināma, bet audzējam lokalizētam mēlē dzīvildzes mediāna ir 0,71 gadi (95%TI: 0,1–1,43), pie citas audzēja lokalizācijas izdzīvotības mediāna ir 1,07 (95%TI: 0,73–2,10). Skatīt 3.32. attēlu.

3.32. attēls. Audzēju lokalizācijas saistība ar dzīvildzi kontroles grupā

Un pētījuma grupā log-ranka statistiskā testa analīzē konstatē statistiski ticamu atšķirību pie dažādām audzēja lokalizācijām ($p = 0,03$), mutes pamatnei un citām lokalizācijām izdzīvotības mediānu aprēķināt nav iespējams, bet mēles lokalizācijai izdzīvotības mediāna ir 2,20 gadi (95%TI: 1,18–3,20). Skatīt 3.33. attēlu.

3.33. attēls. Audzēju lokalizācijas saistība ar dzīvildzi pētījuma grupā

Analizējot audzēja stadijas ietekmi uz pacientu dzīvildzi, pacientiem ar III stadijas mutes vēzi kontroles grupā 2 gadu dzīvildze bija 42%, pētījuma grupā – 70%, bet 5 gadu dzīvildze pētījuma grupā bija 52%. Savukārt IV stadijā 2 gadu dzīvildze kontroles grupā bija 28%, bet pētījuma grupā 53%. IV stadijas 5 gadu dzīvildze pētījuma grupā bija 37%.

3.34. attēls. **Kapana-Meijera izdzīvotības līknes pacientiem ar mutes vēzi III stadijā un IV stadijā: a) kontroles un b) pētījuma grupām**

Izmantojot log-ranka statistiskā testa analīzi, konstatēja, ka kontroles grupā III un IV stadijas dzīvildzes līknes statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,09$). III stadijai dzīvildzes mediāna ir 1,55 (95% TI: 0,82–2,28 gadi), bet IV stadijai dzīvildzes mediāna ir divreiz īsāka – 0,71 (95% TI: 0,02–1,39 gadi).

Analizējot pētījuma grupas pacientus, ieguva, ka ar III stadiju pacientu dzīvildzes mediānu nav iespējams aprēķināt, jo vairāk nekā puse pacientu ir cenzēti, bet ar IV stadiju dzīvildzes mediāna ir 2,43 (95% TI: 1,78–4,76 gadi).

Faktoru ietekmes kopsavilkums uz 2 gadu un 5 gadu dzīvildzi pacientiem kontroles grupā un pētījuma grupā attēlots 3.3. tabulā.

3.3. tabula

Dažādu faktoru ietekmes kopsavilkums uz 2 gadu un 5 gadu dzīvildzi pacientiem kontroles grupā un pētījuma grupā

Ietekmējošie faktori	2 gadu dzīvildze		5 gadu dzīvildze	
	Kontroles grupa (%)	Pētījuma grupa (%)	Kontroles grupa (%)	Pētījuma grupa (%)
Sievietes	65	65	0	45
Vīrieši	25	60	0	42
T3	35	60	0	41
T4	21	60	0	50
N0	58	75	0	65
N1	25	62	0	38

Ietekmējošie faktori	2 gadu dzīvildze		5 gadu dzīvildze	
	Kontroles grupa (%)	Pētījuma grupa (%)	Kontroles grupa (%)	Pētījuma grupa (%)
N2	30	40	0	25
Grade 1	25	100	0	100
Grade 2	32	55	0	38
Grade 3	45	61	0	45
Stage III	42	70	0	52
Stage IV	28	53	0	37
Kopējā dzīvildze	30	60	0	42

Analizējot komplikāciju saistību ar blakusslimībām, ieguva, ka no pacientiem, kuriem ir blakusslimības, komplikācijas bija gandrīz piektdaļai – 26 (18,31%). Taču 88 (61,97%) pacientiem bija blakusslimības, bet komplikāciju nebija, savukārt 23 (16,20%) pacientiem nebija blakusslimības un nebija arī komplikācijas, bet 5 (3,52%) pacientiem nebija blakusslimības, bet bija komplikācijas. Statistiski ticama asociācija starp blakusslimībām un komplikācijām netika konstatēta ($p = 0,57$), tomēr aprēķinot izredžu attiecību, ieguva tendenci, ka tiem, kam ir blakusslimības, 1,38 reizes biežāk ir komplikācijas.

3.35. attēls. **Blakusslimību un komplikāciju skaita sadalījums kontroles un pētījuma grupas pacientiem**

3.8. Dzīves kvalitātes novērtējums

No pētījumā 142 iekļautajiem pacientiem dzīves kvalitātes pētījumā piedalīties piekrita 36 pacienti, kam tika veikta mutes vēža ablācija un mutes dobuma rekonstrukcija ar mikrovaskulāru lēveri. Pētījumu pabeidza 18 vīrieši (90 %) un divas sievietes (10%). Vidējais vecums operācijas laikā bija 53 (SD=10,40) gadi (no 34 līdz 76 gadiem).

Izmantojot UW-QOL datu prezentēšanas vadlīnijas (Head and Neck Surgery Outcome Tool: UW-QOL-R4) tika iegūti sekojoši rezultāti globālo jautājumu domēnos. 3.4. tabula atspoguļo pirms operācijas datus globālo jautājumus domēnos.

3.4. tabula

UW-QOL globālo jautājumu domēnu rezultāti pirms operācijas

UW-QOL	N	0	20	25	40	50	60	75	80	100	Vidējā vērtība	Labākās atbildes %
A. Salīdzināt ar veselības stāvokli saistīto DZK mēnesi pirms Jums attīstījās vēzis	20	13		3		2		0		1	14	15
B. Jūsu ar veselības stāvokli saistītā DZK pēdējās 7 dienās ir	20	8	7		2		2		1	0	21	15
C. Novērtējiet savu DZK pēdējās 7 dienās	20	5	10		2		2		1	0	24	15

3.5. tabula atspoguļo rezultātus globālo jautājumu domēnos gadu pēc operācijas.

3.5. tabula

UW-QOL globālo jautājumu domēnu rezultāti gadu pēc operācijas

UW-QOL	N	0	20	25	40	50	60	75	80	100	Vidējā vērtība	Labākās atbildes%
A. Salīdzināt ar veselības stāvokli saistīto DZK mēnesi pirms Jums attīstījās vēzis	20	4		11		5		0		0	26	25
B. Jūsu ar veselības stāvokli saistītā DZK pēdējās 7 dienās ir	20	0	0		5		6		9	0	64	75
C. Novērtējiet savu DZK pēdējās 7 dienās	20	0	1		4		11		4	0	58	75

Izvērtējot iegūtos datus, ir redzams, ka A domēnā vidējais punktu skaits ir palielinājies no 14 punktiem līdz 26 punktiem, savukārt labāko iespējamo atbilžu procentuālais īpatsvars pieaudzis no 15 līdz 25%. B domēnā vidējais punktu skaits ir palielinājies no 21 punkta līdz 64 punktiem, bet labāko iespējamo atbilžu procentuālais īpatsvars ir pieaudzis no 15 līdz 75%. Savukārt C domēnā, vidējais punktu skaits ir pieaudzis no 24 punktiem, līdz 58 punktiem, bet labāko iespējamo atbilžu variantu procentuālais īpatsvars ir palielinājies no 15 līdz 75%.

Izmantojot UW-QOL datu prezentēšanas vadlīnijas tika iegūti sekojoši rezultāti ar slimību saistīto jautājumu domēnos 3.6. tabula atspoguļo pirms operācijas datus.

3.6. tabula

UW-QOL ar slimību saistīto jautājumu domēnu rezultāti pirms operācijas

UW-QOL	N	0	25	30	50	70	75	100	Vidējā vērtība	Labākās atbildes%
Sāpes	20	0	4		7		7	2	58,75	10
Izskats	20	1	0		3		7	9	78,75	45
Aktivitāte	20	0	1		6		6	7	73,75	35
Atpūta	20	0	0		4		7	9	81,25	45
Rīšana	20	0		4		5		11	78,5	55
Košļāšana	20	9			6			5	40	25
Runa	20	00		1		7		12	86	60
Plecs	20	0		0		0		20	100	100
Garša	20	0		1		3		16	92	80
Siekalas	20	0		1		1		18	95	90
Garastāvoklis	20	0	4		8		4	4	60	20
Raizes	20	0		10		7		3	54,5	15

Izmantojot UW-QOL datu prezentēšanas vadlīnijas tika iegūti sekojoši rezultāti ar slimību saistīto jautājumu domēnos. 3.7. tabula atspoguļo 12 mēnešus pēc operācijas.

3.7. tabula

UW-QOL ar slimību saistīto jautājumu domēnu rezultāti 12 mēnešus pēc operācijas

UW-QOL	N	0	25	30	50	70	75	100	Vidējā vērtība	Labākās atbildes%
Sāpes	20	0	0		1		5	14	91	70
Izskats	20	0	1		3		13	3	71	15
Aktivitāte	20	0	0		4		11	5	76	25
Atpūta	20	1	0		3		13	3	71	15
Rīšana	20	0		6		9		5	66	25
Košļāšana	20	16			3			1	13	5
Runa	20	1		2		13		4	69	20
Plecs	20	0		0		0		20	100	100
Garša	20	1		3		11		5	68	25
Siekalas	20	0		1		1		18	95	90
Garastāvoklis	20	0	2		1		12	5	75	25
Raizes	20	0		3		17		0	64	0

Analizējot iegūtos rezultātus ar slimību saistīto jautājumu domēnos, redzams, ka vidējais punktu skaits pēc operācijas salīdzinot ar pirms operācijas periodu ir palielinājies domēnos – aktivitāte, garastāvoklis, raizes. Statistiski ticami vidējais punktu skaits ir palielinājies domēnā – sāpes ($p = 0,001$), no 58,75 punktiem līdz 91 punktam. Nav statistiski ticami izmainījies punktu skaits pirms un pēc operācijas pleca ($p = 0,08$) un siekalu ($p = 0,68$) domēnos. Punktu skaits samazinājies domēnos – izskats ($p = 0,08$), atpūta ($p = 0,01$), rīšana ($p = 0,1$), runa ($p = 0,005$), un garša ($p < 0,001$). Visizteiktākā pasliktināšanās ir košļāšanas domēnā ($p = 0,1$) no 40 punktiem līdz 13 punktiem. Analizējot labāko iespējamo atbilžu variantu, procentuālais īpatsvars ir būtiski pieaudzis sāpju domēnā no 10 līdz 70%. Vislielākais kritums labāko iespējamo atbilžu procentuālajā īpatsvarā ir garšas domēnā no 80 līdz 25%. Pilnīgi nemainīgs labāko iespējamo atbilžu procentuālais īpatsvars pirms un pēc operācijas saglabājas domēnos – plecs 100% un siekalas 90%.

Izvērtējot DZK iegūtos datus, ieguva, ka bez izmaiņām saglabājas domēni – plecs ($p = 0,08$) un siekalas ($p = 0,68$). Statistiski ticams ($p < 0,05$) uzlabojums ir domēnos – sāpes, garastāvoklis un raizes. Statistiski ticams ($p < 0,05$) pasliktinājums ir domēnos – košļāšana, atpūta, runa un garša. Ar tendenci pasliktināties, bet bez statistiskās ticamības ($p > 0,05$) bija domēnos – izskats, aktivitāte, rīšana. Skatīt 3.36. attēlu.

3.36. attēls. Ar slimību saistīto jautājumu domēnu rezultāta izmaiņas gada laikā

Tāpat pacienti atzīmēja trīs svarīgākās problēmas, ievērojot svarīguma prioritātes. Kā pirmo atzīmējot problēmu, kas pacientu satrauc visvairāk, tad pēc svarīguma otro svarīgāko problēmu un tad trešo svarīgāko problēmu, kas pacientus uztrauc visvairāk trīs laika posmos –

pirms operācijas, trīs mēnešus pēc operācijas un gadu pēc operācijas. Vietu sadalījums tika veidots saskaitot sniegtās atbildes un pirmajā vietā ierindojošot problēmu, kura satrauc visvairāk vislielāko aptaujāto pacientu skaitu. Analizējot pacientu atbildes, tika iegūta sekojošs vietu sadalījums. Skatīt 3.8. tabulu.

3.8. tabula

Vietu sadalījums svarīgākajām problēmām, kas pasliktina dzīves kvalitāti pacientiem pirms operācijas, 3 mēnešus pēc operācijas un gadu pēc operācijas

UW-QOL	Vietu sadalījums pirms operācijas	Vietu sadalījums trīs mēnešus pēc operācijas	Vietu sadalījums gadu pēc operācijas
Sāpes	3	7	8 =*
Izskats	7	8=	7
Aktivitāte	4=	5=	4=
Atpūta	11=	12	8=
Rīšana	4=	2=	3
Košļāšana	1	1	1
Runa	8	2=	2
Plecs	11=	10=	12
Garša	9=	4	4=
Siekalas	9=	10=	8=
Garastāvoklis	4=	8=	8=
Raizes	2	5=	6

*= norāda, ka noteikto vietu pēc svarīguma daļa vairāki domēni

No iegūtajiem rezultātiem redzams, ka pirms operācijas trīs svarīgākās problēmas pacientiem ir košļāšana, raizes, un sāpes. Trīs mēnešus pēc operācijas un gadu pēc operācijas trīs svarīgākās problēmas, kas pasliktina dzīves kvalitāti ir košļāšana, runa un rīšana. Analizējot visus kontroles laika posmus, redzams, ka košļāšana ir vissvarīgākā problēma, kas pasliktina dzīves kvalitāti visa ārstniecības procesa laikā un tālākā pacienta novērošanas laika posmā.

3.9. Mikrovaskulās rekonstrukcijas metožu pielietojums

Visiem 142 pacientiem pētījuma grupā tika veikta mutes dobuma vieneta rekonstrukcija ar mikrovaskulāriem lēveriem. Kopumā tika veiktas 111 mīksto audu rekonstrukcijas un 31 kompleksa kaulaudu un mīksto audu rekonstrukcija. Procentuālais rekonstrukciju veidu sadalījums atspoguļots 3.37. attēlā.

3.37. attēls. **Rekonstrukciju veidu procentuālais sadalījums**

Kopumā tika pārstādīti 144 mikrovaskulāri lēveri. No tiem 113 lēveri bija fasciokutāni lēveri, 31 osteokutāni lēveri. Procentuālais sadalījums redzams 3.38. attēlā.

3.38. attēls. **Lēveru veidu procentuālais sadalījums**

Veicot mutes dobuma mīksto audu rekonstrukcijas, visbiežāk izmantotais fasciokutānais lēveris bija RAL – 69% gadījumu, otrs biežāk pielietotais fasciokutānais lēveris bija LAL – 29% gadījumu, un ALT tika pārstādīts 2% gadījumu. Pārstādīto fasciokutāno lēveru statistika redzama 3.39. attēlā.

3.39. attēls. **Pārstādīto fasciokutāno lēveru veidi un skaits**

Veicot kompleksas mīksto un kaulaudu mutes dobuma rekonstrukcijas visbiežāk izmantotais osteokutānais lēveris bija mazā liela kaula lēveris (*fibula*) – 94% gadījumu, savukārt 2% tika pārstādīts *scapulas* lēveris un 2% *crista iliaca* lēveris. Izmantoto osteokutāno lēveru veidi un skaits redzams 3.40. attēlā.

3.40. attēls. **Pārstādīto osteokutāno lēveru veidi un skaits**

Pacientiem ar plašiem komplicētiem mutes dobuma defektiem ne vienmēr ir iespējams veikt rekonstrukciju ar vienu mikrovaskulāru lēveri. Tādos gadījumos tiek veikta mutes dobuma rekonstrukcija ar diviem mikrovaskulāriem lēveriem. Vienam pacientam tika veikta mutes dobuma kompleksa rekonstrukcija ar RAL un fibulas lēveri, lai nodrošinātu atbilstošu pārstādāmo audu daudzumu, kas bija saistīts ar fibulas lēvera ādas daļas anatomiskām īpatnībām.

3.10. Pētījuma grupas pacientu stacionārā pavadītā laika analīze

Operēto pacientu vidējais stacionārā pavadītais laiks bija 20,5 dienas (no 8–44 dienām). Netika konstatēta statistiski ticama korelācija ($p > 0,05$) starp pacientu vecumu un stacionārā pavadīto laiku. Taču stacionārā pavadītais laiks korelēja ar tumora izmēru. Pacientiem ar lielāku audzēja izmēru pieauga stacionārā pavadīto dienu skaits (3.41. att.).

3.41. attēls. Stacionārā pavadīto gultas dienu skaita izmaiņas pie dažādām T stadijām pētījuma grupas pacientiem

Veicot korelācijas analīzi starp T un gultas dienu skaitu, ieguva pozitīvu, vāju un statistiski ticamu korelāciju ($r_s = 0,16$; $p = 0,04$).

3.11. Pēcoperāciju komplikāciju analīze pētījuma grupā

Pēcoperācijas periodā izveidojušās komplikācijas nosacīti var iedalīt lielajās un mazajās komplikācijās. Ar lielajām komplikācijām saprot pacienta vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanos pēcoperācijas periodā, kā rezultātā var iestāties pacienta nāve, un pārstādīto

audu nekrozi, kas savukārt novēloti ārstēta var izraisīt virkni citu komplikāciju, kas var apdraudēt pacienta dzīvību.

No operētajiem 142 pacientiem pēcoperācijas periodā nomira 6 pacienti. 4 pacientiem tika veikta kompleksa mutes dobuma rekonstrukcija ar osteokutānu lēveri, bet diviem pacientiem tika veikta mīksto audu rekonstrukcija ar fasciokutānu lēveri. Mirušo pacientu dati apkopoti 3.9. tabulā.

3.9. tabula

Pēcoperācijas periodā mirušo pacientu klīniski demogrāfiskie dati

Pacienta dzimums	Diagnoze	Pēcoperācijas nāves diena	Pārstādītā lēvera veids	Nāves cēlonis
Vīrietis	Ca mandibulae T3N0M0	8	Mazā liela kaula lēveris	Akūta plaušu trombembolija
Sieviete	Basalioma cutis facie et maxillae T3N0M0	11	Lāpstiņas lēveris	Akūta kardiovaskulāra mazspēja. Hroniski smadzeņu asinsrites traucējumi
Vīrietis	Ca mandibulae T3N1M0	9	Mazā liela kaula lēveris	Abpusēja pneimonija. Akūts respirators distresa sindroms. Akūta kardiopulmonāra nepietiekamība
Vīrietis	Ca mandibulae	6	Mazā liela kaula lēveris	Akūta sirds-plaušu mazspēja
Sieviete	Ca fundi cavi oris	10	Radiālās artērijas lēveris	Plaušu trombembolija. Akūta sirds mazspēja
Vīrietis	Ca fundi cavi oris T4N2M0	6	Radiālās artērijas lēveris	Plaušu tromembolija

No kopā pārstādītajiem 144 lēveriem 142 lēveri piedzija. Veiksmīgas lēveru pārstādīšanas procents sastāda 98,6%. Trijiem pacientiem pēcoperācijas periodā parādījās asinsrites traucējumi pārstādītajā lēverī (2%). Divos gadījumos tie bija osteokutāni lēveri (67%), vienā gadījumā fasciokutāns lēveris (33%). Visiem trim pacientiem tika konstatētas lēvera vēnu mikroanastomožu trombozes. Visos gadījumos tika veikta lēvera glābšanas revīzijas operācijas. Veicot brūces asinsvadu mikroanastomožu revīziju vienā gadījumā lēveri izdevās glābt. Neskatoties uz veikto revīziju diviem pacientiem pārstādītos mikrovaskulāros lēverus neizdevās glābt. Šiem pacientiem tika veikta atkārtota mutes dobuma rekonstrukcija ar cita veida mikrovaskulāru lēveri. Mazās komplikācijas operētajiem pacientiem bija brūces hematoma, šuvju dehiscence un margināla brūces nekroze. No 142 operētajiem pacientiem 17 pacientiem tika novērotas sekojošas komplikācijas. 14 gadījumos konstatēja hematomu, kas

prasīja atkārtotu operāciju hematomas evakuācijai. Vienam pacientam bija intraorālās brūces šuvju dehiscence. Diviem pacientiem bija brūces margināla nekroze. Mazo komplikāciju procentuālais sadalījums redzams 3.42. attēlā.

3.42. attēls. Mazo pēcoperācijas komplikāciju procentuālais sadalījums

3.12. Rekonstrukcijas veida ietekme uz pēcoperācijas komplikāciju biežumu

Pacientiem pētījuma grupā, kuriem tika veikta mīksto audu rekonstrukcija – 91 pacientam (64,08%) nebija komplikācijas, bet 20 pacientiem (14,08%) bija komplikācijas. Savukārt no pacientiem, kuriem tika veikta kompleksa mīksto un kaulaudu rekonstrukcija – 20 pacientiem (14,08%) nebija komplikācijas, bet 11 pacientiem (7,75%) bija komplikācijas (3.43. att.). Veicot statistisko analīzi starp rekonstrukcijas veidu un komplikācijām, konstatēja statistiski ticamu asociāciju ($p = 0,03$). Pacientiem ar komplekso rekonstrukciju izredzes, ka būs komplikācijas ir 2,50 (95% TI: 1,03–6,04) reizes biežāk salīdzinājumā ar mīksto audu rekonstrukciju.

3.43. attēls. Rekonstrukcijas veida ietekme uz pēcoperācijas komplikāciju biežumu

DISKUSIJA

Mutes vēzim raksturīgā asimptomātiskā gaita un agrīnā tendence metastazēties kakla limfmezglos rada saslimšanas novēlotu diagnostiku. Valstīs ar attīstītu ekonomiku mutes vēzis vēlīnās stadijās tiek diagnosticēts salīdzinoši retāk, nekā valstīs ar vāji attīstītu ekonomiku. Tas skaidrojams ne tikai ar veselības aprūpes pieejamību, bet arī ar sabiedrības veselības izglītību. Audzēja klīniskā gaita diemžēl joprojām rada problēmas agrīnai diagnostikai, kā rezultātā arī attīstītās valstīs mutes vēzis vēlīnās stadijās saglabā ievērojamu īpatsvaru. Saskaņā ar SPKC datiem 2016. gadā 66% pacientu tika diagnosticēts mutes vēzis vēlīnā stadijā.

Pasaulē, pēc literatūras datiem, vidējais pacientu saslimšanas vecums ar mutes vēzi, ir 60 gadi. Pētījumā visu iekļauto pacientu vidējais vecums bija 58 gadi (no 30 līdz 81 gadam), sievietēm vidējais vecums bija par gadu vairāk – 59 gadi. Šie dati sakrīt ar SPCK datiem par 2016. gadu. 2009. gadā augstākā incidence vīriešiem ar mutes vēzi bija 60–64 gadu vecuma grupā, un salīdzinot ar 2016. gadu, saslimušo vīriešu vecums praktiski nemainās. Sievietēm, kurām diagnosticēts mutes vēzis, augstākā incidence 2009. gadā bija 70–74 gadu vecuma grupā, savukārt 2016. gadā tas jau bija 55–59 gadu vecuma grupā. Tendence arvien jaunākām sievietēm saslimt ar mutes vēzi skaidrojama ar pieaugošu smēķētāju īpatsvaru sieviešu grupā. Salīdzinot mūsu pētījuma datus ar SPKC datiem redzams, ka arī mūsu pētījumā abu dzimumu incidences būtībā sakrīt par attiecīgo laika periodu.

Pasaulē vīriešiem mutes vēzis ir trīs reizes biežāk nekā sievietēm (Weatherspoon, Chattopadhyay et al. 2015). No mūsu pētījumā iekļautajiem pacientiem vīrieši bija 3,5 reizes biežāk pētījuma grupā un 5 reizes biežāk kontroles grupā. Analizējot patomorfoloģisko audzēju veidu, Latvijas populācijā audzēja veids neatšķiras no pasaules literatūras datiem (Montero and Patel 2015), jo pētījuma grupā 99% tika diagnosticēts plakanšūnu vēzis, savukārt kontroles grupā plakanšūnu vēzis bija visos gadījumos (100%).

Ja analizē audzēja lokalizāciju mutes dobumā, tad mūsu pētījuma dati atšķirās no citu valstu datiem. Pēc literatūrā pieejamiem datiem 90% audzēju lokalizējas mēlē un mutes pamatnē (Montero and Patel 2015), tomēr mūsu pētījuma grupā audzējs lokalizējās mutes pamatnē un mēlē 75% gadījumu. Savukārt kontroles grupā 53% gadījumu audzējs lokalizējas mutes pamatnē un mēlē. Tas skaidrojams ar to, ka sākumstadijās tumora primāro lokalizāciju parasti ir viegli noteikt, neliela čūla ar skaidri izteiktām robežām parasti nerada problēmas lokalizēt tumoru un to pareizi definēt. Savukārt vēlīnās stadijās, kad audzējs skāris vairākas struktūras, piemēram, mēli, mutes pamatni un smaganas vai vaigu, ir novērojama audzēja

destrukcija ar lokālu iekaisumu, primārā audzēja lokalizāciju precīzi definēt bieži vien ir sarežģīti. Nepieciešams sistematizēt audzēja lokalizācijas definēšanu, kas pēc tam atvieglo pacientu datu apstrādi. Tāpēc daudzās klīnikās jau ir izveidota sistematizēta audzēju lokalizācijas metode, kas sagrupē audzējus noteiktās lokalizāciju grupās (Punhani, Dongarwar et al. 2017). Šādas sistēmas izveidošana ļauj vieglāk salīdzināt iegūtos datus ar pasaules datiem.

Analizējot audzēju patomorfoloģiskos rezultātus, jāsecina, ka TNM sistēma ļauj precīzi novērtēt primārā audzēja izmērus, limfmezglu stāvokli un distanto metastāžu esamību vai neesamību. Lai izvērtētu apkārtējo struktūru iesaisti audzēja procesā pasaulē CT un MRI galvai un kaklam ir standarta izmeklējums, tomēr Latvijā šis izmeklējums ne vienmēr ir pieejams pacientiem ar ierobežotu izmeklējumam atvēlēto laiku. Joprojām pastāv diskusija, kurš izmeklējums ir vērtīgāks. CT ir lētāks izmeklējums, tas ļauj labi izvērtēt kaulu iesaisti procesā, trūkums ir tas, ka CT ir rentgenoloģisks starojums un bieži kvalitatīvi izvērtēt procesu neļauj artefakti, ko rada zobi. Savukārt MRI ir izmeklējums, kas ļauj labāk izvērtēt mīkstos audus, tumora perineirālu invāziju. Trūkums ir apgrūtināta kaula iesaistes izvērtēšana un artefakti, kas saistīti ar galvas kustībām, kas veiktas izmeklējuma laikā. Tāpēc bieži vien šos izmeklējumu kombinē, lai iegūto maksimāli objektīvu informāciju. Pēdējos gados onkoloģijā strauji ienācis PET izmeklējums, kas ļauj agrīni lokalizēt attālas metastāzes. Tā kā lielākajai daļai pacientu ar mutes vēzi risks attīstīties attālām metastāzēm ir niecīgs, šī izmeklējuma loma mutes vēža diagnostikā ir apšaubāma. OPG ir lēts un pieejams izmeklējums Latvijā, bet tas nenodrošina precīzu diagnostiku, jo kaula izmaiņas sākumprocesā ne vienmēr ir vizualizējamas. Mūsu pētījums rāda, ka pacientiem ar mutes audzēju vēlīnā stadijā, nevienā gadījuma netika mainīta diagnoze pēc gala histoloģijas atbildes saņemšanas, kas liecina, ka pieredzējušu speciālistu rokās šīs slimības primārā diagnostika ir samērā precīza.

Primārā tumora izvērtēšana ir svarīgs nosacījums veiksmīga ārstēšanas plāna izstrādē. Precīzi izvērtējot audzēja lokalizāciju un saistību ar apkārtējām struktūrām iespējams pareizi plānot operācijas apjomu, nepieciešamās rekonstrukcijas veidu un papildus manipulācijas, kas nodrošinās viegli un droši vadāmu pēcoperācijas atlabšanas periodu. Neskatoties uz mutes dobuma komplicēto anatomisko uzbūvi, plašās mutes dobuma rekonstrukcijas iespējas dod ķirurgam iespēju radikāli ekscidēt audzēju. Mūsu pētījuma dati rāda, ka pētījuma grupā tikai četriem pacientiem ekscīzijas līnijas bija pozitīvas. Pārējos 138 gadījumos audzējs tika radikāli izņemts veselo audu robežās.

Audzēja lokalizācija mutes dobumā nav svarīga tikai primārā tumora ārstēšanas taktikas izstrādei, bet arī kakla limfmezglu metastāžu izvērtēšanai. Kā liecina literatūras dati (Shah,

Candela et al. 1990, Bittar, Ferraro et al. 2016), kakla limfmezglu stāvoklis un to precīza diagnostika visvairāk ietekmē pacienta dzīvildzes prognozi. Zinot veidu, kā notiek metastazēšanās kakla limfmezglos, iespējams izvēlēties visatbilstošāko kakla disekcijas veidu. Pacientiem ar klīniski negatīviem kakla limfmezgļiem vislielākā iespēja metastāzēm ir I–III līmenī (Shah, Candela et al. 1990). Reti metastāzes atrodamas arī IV līmenī, īpaši, ja audzējs lokalizējas mēles priekšējā daļā. Metastāzes V līmenī ir retas (1%), pat ja pacientam ir kakla metastāzes citos līmeņos. No visiem mutes dobuma audzējiem tieši mēles audzējiem ir vislielākā tieksme metastazēties kakla limfmezglos un audzēja biezums ir svarīgākais prognostiskais faktors izvērtējot audzēja risku metastazēties (Fakih, Rao et al. 1989, Montero and Patel 2015). Mūsu pētījums apstiprina to, ka mēlē lokalizētam audzējam ir augsta tieksme metastazēties kakla limfmezglos. Kontroles grupā kakla limfmezglos metastāzes bija 89%, bet pētījuma grupā 86% gadījumu. Šis rādītājs ir ievērojami augstāks kā mutes pamatnē lokalizētam audzējam par vairāk nekā 20%. Kontroles grupā tas bija 60%, bet pētījuma grupā 65% gadījumu. Lielākās atšķirības mūsu iegūtajos datos no literatūras datiem bija neticami augsta tumora metastazēšanās kakla limfmezglos citu lokalizāciju audzējiem kontroles grupā, kas sasniedza 100%. Savukārt pētījuma grupā tie bija tikai 30%. Tas būtu skaidrojams ar to, ka pētījuma grupas diagnostika ir precīzāka, jo no 142 pacientiem 139 tika veiktas limfadenektomijas, un iegūtie audi tika histoloģiski izmeklēti. Savukārt kontroles grupai nevienam pacientam limfadenektomija netika veikta, bet kakla limfmezglu stāvoklis tika noteikts ar klīniskiem izmeklējumiem. Neveicot histoloģisku izmeklējumu limfmezgļiem pastāv kļūdas iespējamība. Tāpat citu lokalizāciju audzēju grupa nav viendabīga, jo tajā ietilpst gan lūpas vēzis, kam ir viszemākā tendence metastazēties, gan vēzis, kas ir lokalizēts mandeļu lokā (*tonsillae palatine*), kuram ir ievērojami augstāka tendence metastazēties. Lai iegūtu pilnīgi korektus datus, būtu jāietver arī audzēja diferenciācijas pakāpe (*Grade*), kas šajā pētījumā netika ņemts vērā.

Shah J.P. et al. norāda, ka audzējiem, kuru dziļums nepārsniedz 2 mm kakla metastazēšanās risks kakla limfmezglos ir 13%, ja tumora dziļums sasniedz 3–8 mm, tad metastazēšanās risks kakla limfmezglos ir 46%, bet, ja vairāk kā 8 mm, tad metastazēšanās risks kakla limfmezglos sasniedz 65%. Būtu interesanti ar šiem rezultātiem salīdzināt mūsu pētījuma datus, bet diemžēl Latvijā veiktās patomorfoloģiskās analīzes visbiežāk apraksta tumora izmēru, bet ne biezumu, tāpēc izpētīt saistību starp tumora biezumu un metastazēšanās biežumu kakla limfmezglos nebija iespējams.

Analizējot mutes vēža lokalizāciju ar tendenci metastazēties kakla limfmezglos, objektīvi varēja izvērtēt tikai pētījuma grupu, jo kontroles grupā netika veiktas kakla limfadenektomijas. Savukārt pētījuma grupā 139 pacientiem tika veikta kakla limfadenektomija, un tikai trijiem pacientiem netika veikta kakla limfadenektomija.

Interesanti, ka no 73 pacientiem, kas pētījuma grupā bija ar diagnosticētu audzēju mēlē, kakla limfmezglu metastāzes tika diagnosticētas lielākajai daļai pacientu – 50 pacientiem, no kuriem T1 bija 25 pacientiem, T2 bija 24 pacientiem un T3 bija vienam pacientam. Savukārt 23 pacientiem metastāzes kakla limfmezglos diagnosticētas netika.

Kontroles grupā no 43 pacientiem 28 pacientiem audzēja lokalizācija bija mēle. No šiem 28 pacientiem trīs pacientiem kakla limfmezglos metastāzes netika konstatētas. 11 pacientiem tika diagnosticēts N1, 13 pacientiem tika diagnosticēts N2, un vienam pacientam N3. Iegūtie dati liecina, ka audzējam lokalizētam mēlē ir augsta tieksme metastazēties kakla limfmezglos.

Lai izvērtētu iespējamo ietekmes faktoru saistību ar operāciju rezultātiem un komplikāciju biežumu tika analizētas pacientu blakussaslimšanas. Pētījuma grupā no 142 pacientiem tikai 20% pacientu netika konstatētas blakussaslimšanas. 80% pacientu tika konstatētas 224 blakussaslimšanas. Vairāk kā pusei no pētījuma grupas bija vairāk kā viena blakussaslimšana. Biežākā blakussaslimšana bija smēķētāja bronhīts, kas sasniedza 36% no pētījuma grupas pacientu skaita. Tas, ka smēķētāja bronhīts ir līderis starp blakusslimībām nav pārsteigums, zinot, ka mutes vēža viens no galvenajiem etioloģiskajiem faktoriem ir smēķēšana (Lambert, Sauvaget et al. 2011, Kumar, Nanavati et al. 2016). Lai arī literatūrā kā galvenie etioloģiskie faktori tiek atzīti smēķēšana un alkohola lietošana, *Alam et al.* savā pētījumā konstatēja, ka smēķēšana vai tabakas zelēšana ir galvenais etioloģiskais faktors mutes vēzim. Autors pētījums liecināja, ka izolēta alkohola lietošana, kā etioloģiskais faktors sastādīja mazāk par vienu procentu.

Otrā biežākā blakusslimība bija arteriālā hipertensija 23% un koronārā slimība 16% pacientu. Tas korelē ar šo saslimšanu īpatsvaru populācijā gan Latvijā, gan pasaulē. Pārējo saslimšanu īpatsvars bija nenozīmīgs, taču būtisks ir fakts, ka 2% pacientu pētījuma grupā tika diagnosticēts un ārstēts vēl viens citas lokalizācijas audzējs, pirms tika uzstādīta mutes vēža diagnoze. Pacientiem ar mutes vēzi risks iegūt otru primāru galvas un kakla vēzi ir apmēram 4-7% (Leon, Martinez et al. 2012), taču nav precīzu datu, cik liels ir risks slimot ar vēl vienu citas lokalizācijas vēzi. *Alicandro et al.*, pētot kafijas lietošanas iespējamo ietekmi uz vēža attīstību, konstatēja saistību, ka pacientiem, kas dzer vienu tasīti kafijas dienā ir retāk sastopams mutes vēzis (Alicandro, Tavani et al. 2017).

Mūsu pētījumā ietvertu visu ārstēto pacientu dzīvildzes mediāna bija 2,25 gadi. Salīdzinot dzīvildzi starp vīriešiem un sievietēm nākas konstatēt, ka sievietēm divu gadu dzīvildze pētījuma grupā ir par 5% augstāka nekā vīriešiem, bet 5 gadu dzīvildze ir par 3% augstāka, kas nav būtiska atšķirība. Savukārt kontroles grupā sievietēm divu gadu dzīvildze joprojām ir 65%, bet vīriešiem vairs tikai 25%. Kontroles grupā piecus gadus nenodzīvoja ne vīrieši, ne sievietes. Rezultāti liek secināt, ka pacientu dzimums būtiski neietekmē dzīvildzi. 40% atšķirība kontroles grupā 2 gadu dzīvildzē skaidrojama ar nelielo sieviešu īpatsvaru kontroles grupā. Ja vīriešiem pētījuma un kontroles grupās izdevās iegūt statistiski ticamu atšķirību, tad sievietēm statistiski ticamus un korektus aprēķinus nevarēja veikt, jo bija pārāk mazs pacientu skaits.

Lai izvērtētu, vai ķirurģiski ārstēto pacientu dzīvildze ir ilgāka, nekā pacientiem, kuriem ķirurģiska ārstēšana netika pielietota, tika salīdzinātas pētījuma grupas un kontroles grupas dzīvildzes.

Mūsu pētījums rāda, ka pacientiem, kuriem tika pielietota tikai staru terapija ar vai bez ķīmijterapijas, 2 gadu dzīvildze bija par 30% zemāka, kā pacientiem, kas tika operēti. No pacientiem, kuriem tika veikta audzēja ekscīzija, piecus gadus nodzīvoja 42%. No 43 pacientiem, kas tika ārstēti ar staru terapiju, piecus gadus nenodzīvoja neviens pacients. Tas apstiprina faktu, ka ķirurģiska ārstēšana joprojām ir pamatārstēšanas metode pacientiem ar mutes vēzi (Smee, Broadley et al. 2012) un pacienti ir jāmotivē neatteikties no operatīvas terapijas, jo tas var būtiski pagarināt viņi dzīvildzi.

Pētījuma grupā pacienti ar T3 bija par 14% vairāk pacientu nekā kontroles grupā, bet pacienti ar T4 bija par 14% mazāk nekā kontroles grupā. Analizējot audzēja izmēra ietekmi uz pacientu dzīvildzi, konstatēja, ka pacientiem ar T3 audzēju 2 gadu dzīvildze pētījuma grupā bija par 25% augstāka nekā kontroles grupā, bet 5 gadu dzīvildze pētījuma grupā sasniedza 41%, savukārt kontroles grupā neviens pacients piecus gadus nenodzīvoja. Pacientiem ar T4 pētījuma grupā 2 gadu dzīvildze bija par 39% augstāka nekā kontroles grupā. Savukārt 5 gadu dzīvildze pētījuma grupā bija 50%, bet kontroles grupā neviens pacients nenodzīvoja piecus gadus. Salīdzinot T3 ar T4 dzīvildzi redzams, ka audzēja izmēram nav izšķiroša loma pacientu dzīvildzē. Ir redzams, ka pacientiem ar T3 un T4 pētījuma grupā 2 gadu dzīvildze neatšķirās, tie ir 60%. Bet 5 gadu dzīvildze pacientiem pētījumā ar T3 ir pat par 9% zemāka nekā pacientiem ar T4. Tas apstiprina faktu, ka audzēja izmēram nav izšķiroša nozīme pacienta dzīvildzē (Punhani, Dongarwar et al. 2017).

Pasaules literatūrā nav daudz datu, kā audzēja diferenciācijas pakāpe (*Grade*) ietekmē pacienta dzīvildzi. Visbiežāk audzēja diferenciācijas pakāpe tiek ņemta vērā nosakot, vai nepieciešama papildus staru un ķīmijterapija. Latvijā daudzi onkologi, uzskata, ka audzēja diferenciācijas pakāpe ir būtisks faktors, izstrādājot ārstēšanas plānu. Pastāv uzskats, ka pacientiem ar zemas diferenciācijas pakāpes audzēju, ķirurģiska ārstēšana nav indicēta. Analizējot audzēja diferenciācijas pakāpes ietekmi uz pacientu dzīvildzi, konstatēja, ka audzēja diferenciācijas pakāpe ir būtisks prognostisks faktors, bet ne izšķirošs. Kontroles grupā 2 gadu dzīvildze pacientiem ar *Grade 1* bija par 20% zemāka, nekā *Grade 3*, kas norāda, ka staru terapija ir efektīva ārstēšanas metode zemu diferencētiem audzējiem, un tā ir indicēta kā papildus ārstēšana arī pacientiem, kam veikta ķirurģiska ārstēšana. Pētījuma grupā pacientiem ar augstas diferenciācijas pakāpes (*Grade 1*) audzēju 2 gadu un 5 gadu dzīvildze bija 100%. Pacientiem ar zemas diferenciācijas pakāpes audzēju (*Grade 3*) 5 gadu dzīvildze salīdzinot ar 2 gadu dzīvildzi, lai arī samazinās par 16%, tomēr saglabā 45%, kas ir par trīs procentiem ilgāk nekā kopēja dzīvildze pētījumā.

Montero un Patel apraksta, ka pacietam ar mutes vēzi un ar metastāzēm kakla limfmezglos, izdzīvošanas iespējas samazinās par 50%, salīdzinot ar pacientu, kuram ir identisks mutes audzējs, bet nav kakla limfmezglu metastāžu (*Montero and Patel 2015*). Analizējot pacientus bez kakla limfmezglu metastāzēm, konstatēja, ka pacientu dzīvildze ir salīdzinoši augsta. 2 gadu dzīvildze kontroles grupā ir 58%, bet pētījuma grupā – 75%, saglabājot augsto dzīvildzi arī 5 gadu periodā – 65%. Savukārt pacientiem ar kakla metastāzēm N1 kontroles grupā, salīdzinot ar pacientiem ar N0 kontroles grupā, 2 gadu dzīvildze samazinās par 33%. Lai arī pētījuma grupā, salīdzinot pacientus ar N0 un N1, strauja lejupslīde 2 gadu dzīvildzē netiek novērota, tā tomēr ir par 13% zemāka, tad 5 gadu dzīvildze pētījuma grupā pacientiem ar N1 samazinās par 27%. Ja kontroles grupā gan pacientu ar N1 gan pacientu ar N2 2 gadu dzīvildzei nav vērojama tendence pasliktināties, tad pētījuma grupā 2 gadu dzīvildze pacientiem ar N2 samazinās par 22%, bet 5 gadu dzīvildze – par 13%. Apkopotie dati apstiprina, ka primārā tumora izmēram un lokalizācijai nav izšķiroša nozīme dzīvildzes prognozē, bet izšķiroša nozīme ir metastāžu esamība kakla limfmezglos (*Shah, Candela et al. 1990*).

Ja ņem vērā, ka audzēja izmēram nav izšķirošā nozīme pacienta dzīvildzes prognozē, bet svarīga ir metastāžu esamība kakla limfmezglos, tika analizēta audzēja lokalizācijas ietekme uz dzīvildzi. *Scully et al.* un *Kumar et al.* apraksta audzēja lokalizācijas svarīgo lomu pacienta prognozē (*Scully and Bagan 2009, Kumar, Nanavati et al. 2016*). Audzēju lokalizācijai ir saistība ar audzēja tieksmi metastazēties kakla limfmezglos (*Junior, Barboza et al. 2008*). Pēc

daudzu autoru publikācijām audzēji, kas lokalizēti mēlē ir ar vislielāko tieksmi metastazēties kakla limfmezglos (Sessions, Spector et al. 2002, Noguti, De Moura et al. 2012, Lin, Jen et al. 2013, López-Cedrún and Andrés de Llano 2015, Le Champion, Ribeiro et al. 2017). Analizējot mutes audzēja lokalizācijas saistību ar kakla limfmezgliem, konstatējām, ka gan pētījuma grupā, gan kontroles grupā audzēji, kas lokalizēti mēlē ir ar augstu metastazēšanās tieksmi. Kontroles grupā tas bija par 35% augstāks un sasniedza 89% gadījumu. Savukārt audzējiem, kas lokalizēti mutes pamatnē metastazēšanās procents bija zemāks. Pētījuma grupā tas bija par 5% augstāks un sasniedza 65% gadījumu. Grupā – citas lokalizācijas audzēji, atšķirība starp kontroles grupu un pētījuma grupu bija 70%, sasniedzot 100% metastazēšanās tieksmi kontroles grupā. Tas liek apšaubīt šo datu korektumu. Iegūtie dati varētu būt skaidrojami ar šīs grupas audzēja lokalizāciju nevienmērīgumu. Grupā tika iekļauts gan lūpas vēzis, kam ir viszemāka metastazēšanās tieksme (Betka 2001), gan vēzis, kas lokalizēts aukslēju lokā, kam ir ievērojami augstāka metastazēšanās tieksme. Turklāt jāņem vērā, ka šajā grupā bija pavisam 17 pacienti un kontroles grupai netika veikta limfmezglu patomorfoloģiskā analīze.

Lai izvērtētu audzēja ekscīzijas līniju ietekmi uz ķirurģiskās ārstēšanas rezultātu un saistību ar dzīvildzi, tika izvērtēti pacienti ar tīrām ekscīzijas līnijām un pacienti ar audzēja šūnām ekscīzijas līnijās. To, cik svarīga ir audzēja ekscīzija veselo audu robežās, vairs neviens neapšaubā (Franceschi, Gupta et al. 1993, Sessions, Spector et al. 2002, Luryi, Chen et al. 2014, Montero and Patel 2015, Chen, Lai et al. 2016, Stathopoulos and Smith 2017). Tas ir pamats veiksmīgam ārstēšanas rezultātam onkoķirurģijā, bet vai tas ir izšķirošais faktors pacienta dzīvildzes prognozē, literatūras dati neprecizē. Mūsu pētījums norāda, ka audzēja ekscīzijas līnijām ir noteicoša loma pacienta dzīvildzē. Pacientiem kuriem ekscīzijas līnijas bija negatīvas (tīras) 5 gadu dzīvildze sasniedza 43%. Savukārt no pacientiem, kuriem ekscīzijas līnijas bija pozitīvas (audzēja šūnas ekscīzijas līnijās), neviens nenodzīvoja pat divus gadus.

Analizējot pētījuma grupas pacientiem pielietotās rekonstrukcijas metodes, jāsecina, ka visiem pacientiem, kuriem tika veikta ķirurģiska ārstēšana, tika veikta rekonstrukcija ar mikrovaskulāru lēveri. Nevienam pacientam netika pielietots lokāls vai reģionāls lēveris. Publikācijās tiek aprakstīts mikrovaskulāru lēveru pārākums pār lokāliem vai reģionāliem lēveriem (Schusterman, Kroll et al. 1991, Haas, Ensaf et al. 2007, Jeremic and Nikolic 2015, Shroff, Nair et al. 2017), un vairums pasaules medicīnas institūcijās pacientiem ar vēlīnas stadijas mutes vēzi, mutes dobuma rekonstrukcija ar mikrovaskulāru lēveri ir standarta procedūra. Visiem pacientiem pētījuma grupā tika veikta vienetapa ārstēšana. Audzēja ekscīzija

un mutes dobuma rekonstrukcija tika veikta vienā operācijā. Tas ļāva pacientiem samazināt operāciju skaitu, saīsināt ārstēšanās ilgumu, būtiski nezaudējot dzīves kvalitāti.

Latvijā laika periodā, kad nebija pieejama rekonstruktīvā mikroķirurģija, pacienti ar mutes vēzi vēlīnā stadijā, tika ārstēti izmantojot staru terapiju kā vienīgo ārstēšanas metodi. Kā rāda mūsu pētījums, šī ārstēšanas metode nenodrošina radikālu ārstēšanu, jo no kontroles grupas neviens pacients nenodzīvoja piecus gadus. Lokālie lēveri ieņēma nozīmīgu vietu mutes dobuma rekonstrukcijās pasaulē. Deltopektorālais lēveris un *m. pectoralis major* lēveris bija pamatlēveri, kurus izmantoja mutes dobuma rekonstrukcijai. Taču šos lēverus varēja izmantot tikai, kad bija nepieciešama mīksto audu rekonstrukcija. Savukārt kaulu struktūru rekonstrukcija, izmantojot šos lēverus, praktiski nebija iespējama. Lokālo lēveru lielākais trūkums ir nepieciešamība veikt divas operācijas. Pirmās operācijas laikā bija jāveido mutes fistula, ko slēdza otrās operācijas laikā. Tas ievērojami apgrūtināja pēcoperācijas aprūpi un būtiski pasliktināja pacienta dzīves kvalitāti. Pamatproblēma, kāpēc šie lēveri nespēja pilnvērtīgi veikt savu funkciju, bija pasliktinātā asinsrite lēvera distālā daļā. Nepietiekamas asinsrites rezultātā lēvera distālā daļa bieži vien nekrotizējās, kā rezultātā brūces dzija sekundāri. Pie plašākām audu nekrozēm, lēvera pārstādīšana nedeva vēlamo rezultātu, jo svarīgās mutes dobuma struktūras palika joprojām atsegtas. Augstais komplikāciju procents un ierobežotās rekonstrukcijas iespējas ar lokāliem lēveriem bija iemesls, kāpēc mutes dobuma rekonstrukcijas neguva popularitāti Latvijā, un staru terapija tika uzskatīta par efektīvāku un labākas dzīves kvalitātes nodrošinošu ārstēšanas metodi. Tas arī paskaidro, kāpēc mūsu pētījuma grupā visiem pacientiem tika izmantota mutes dobuma rekonstrukcijas ar mikrovaskulāriem lēveriem.

Pētījuma grupā mīksto audu mutes dobuma rekonstrukcijas tika veiktas $\frac{3}{4}$ pacientu, savukārt kompleksa mīksto un kaulaudu rekonstrukcija tika veikta ceturdaļai pacientu. Rekonstrukciju veidu attiecība skaidrojama ar centieniem mutes dobuma rekonstrukcijai rast optimālo risinājumu. Mutes dobuma rekonstrukcijai jānodrošina vai jāsaglabā mutes dobuma pamatfunkcijas, kā arī estētiskais izskats. Tām jābūt pēc iespējas tehniski vienkāršām, drošām un ar viegli prognozējamu rezultātu. Tāpēc pacientiem, kuriem bija iespējams aprobežoties ar apakšžokļa alveolāro izauguma rezekciju, saglabājot audzēja radikālas ekscīzijas pamatprincipus, tika veikta tikai šīs apakšžokļa daļas rezekcija. Tas ļauj saglabāt apakšžokļa integritāti un nav nepieciešama kompleksa mutes dobuma rekonstrukcija. Šiem pacientiem tika veikta tikai mīksto audu rekonstrukcija. No 113 pārstādītajiem fasciokutāniem lēveriem ARL tika izmantots 69% gadījumu. Šī lēvera popularitāte visā pasaulē iegūta pateicoties tā

plasticitātei, salīdzinoši tehniski vienkāršai anatomijai un labajiem rekonstrukcijas rezultātiem (Santamaria, Granados et al. 2000). Arī mūsu pētījums norāda ka RAL ir “darba zirgs” mūsu ārstētajiem pacientiem. Lēvera garā asinsvadu kājiņa nodrošina praktiski jebkuras lokalizācijas mutes dobuma mīksto audu rekonstrukciju. Asinsvadu diametrs nodrošina salīdzinoši vieglu asinsvadu mikroanastomozi, un drošu lēvera transplantāciju. Nevienam no mūsu pētījumā iekļautajiem pacientiem, kuriem tika veikta RAL transplantācija, netika konstatētas mikroanastomožu trombozes. Problēma, kas RAL liedz būt “perfektam” lēverim, ir donorvieta. Literatūrā tiek daudz runāts par *a. radialis* iztrūkuma potenciālajām problēmām, taču nav publikāciju, kas precīzi spētu definēt risku attīstīties asinrites traucējumiem pēc RAL paņemšanas (Swanson, Boyd et al. 1990, Elsherbiny, Mebed et al. 2008, Riecke, Kohlmeier et al. 2016). Tas skaidrojams ar to, ka roka ir labi vaskularizēts orgāns ar lielu skaitu asinsvadu kolaterāļu. Bez *a. radialis* un *a. ulnaris* ir vēl mazāk nozīmīgas artērijas. Tās ir *a. interossea anterior* un *a. interossea posterior*, kas, visticamāk, kompensē vienas maģistrālās artērijas iztrūkumu. Nevienam pacientam no mūsu pētījuma grupas netika konstatēts, ka *a. radialis* iztrūkums radītu rokas asinrites traucējumus. Biežāk sastopamās problēmas ir donorvietas slēgšana. Lai to veiktu visbiežāk tiek izmantota plānināta vai pilna biezuma ādas transplantāta pārstādīšana (ADP). Literatūras dati liecina, ka ADP nepiedzīst līdz pat 53%, un cīpslas ir atsegtas 33% gadījumu (Swanson, Boyd et al. 1990). Tā kā ādas transplantāts nav vaskularizēts, tad tā piedzīšanas procents ir zemāks, salīdzinot ar vaskularizētiem lēveriem. Vaskularizēts lēveris samazina risku donorvietas sekundārai dzīšanai. Mūsu pētījuma grupas pacientiem, kuriem tika veikta RAL transplantācija visiem pacientiem tika veikta donorvietas slēgšana ar ADP. Lai arī vairākiem pacientiem bija novērojama ADP lizēšanās un sekundāra dzīšana, nevienam pacientam nebija nepieciešama ķirurģiska donorvietas ārstēšana. Tas tika sasniegts pateicoties lēvera projekcijas vietas pareizai izvēlei. Apakšdelma distālās trešdaļas problēma ir liels cīpslu īpatsvars ar salīdzinoši maz muskuļaudiem. Cīpslu apvalki jeb paratendoni ir salīdzinoši vāji apasiņota struktūra, salīdzinājumā ar muskuļaudiem. ADP piedzīšanu nodrošina revaskularizācija, kas notiek, asinsvadiem no brūces gultnes izejot ādas transplantātā. Tāpēc ADP piedzīst pie labāk apasiņotas brūces gultnes, kas ir muskulis un nevis virs cīpslām, kur ir paratendons. Arī brūces laukumam, kas klāts ar ADP, ir nozīme revaskularizācijā. Lai samazinātu brūces laukumu, kas jāslēdz ar ADP, lēvera projekciju var veidot slīpi apakšdelmā, kas ļauj samazināt defekta izmēru. Gadījumos, kad asinsvadu kājiņa nav nepieciešama gara izmēra, lēveri projicē maksimāli proksimāli apakšdelmā, kur ir lielāks muskuļaudu īpatsvars.

Apakšdelma vidējā trešdaļā donorvietas cīpslas var viegli nosegt ar mukuļaudiem, kas nodrošina labu ADP piedzīšanu.

Riecke et al. savā publikācijā analizēja RAL donorvietas biežākās problēmas, izvirzot aizdomas, ka ADP salīdzinoši lēnākā un sliktākā dzīšana var vēlāk ietekmēt rokas funkciju (*Riecke, Kohlmeier et al. 2016*). Autors uzskata, ka, lai arī ADP izmantošana donorvietas slēgšanā būtiski nepasliktina rokas funkciju, tomēr lokāla lēvera izmantošana būtu vēlama, slēdzot donorvietu. Lai arī mūsu pētījumā iekļautajiem pacientiem rokas funkcija netika izvērtēta pēc operācijas, analizējot dzīves kvalitāti rokas funkcionālus traucējumus nekonstatēja.

Lai arī RAL ir ideāls lēveris mutes dobuma mīksto audu rekonstrukcijai, donorvietas problēmas tiek uzsvērtas kā galvenais šī lēvera trūkums. Daudzos rakstos tiek rekomēdēts LAL kā laba alternatīva RAL (*Haas, Rappl et al. 2003, Karamursel, Bagdatly et al. 2005, Haas, Ensaf et al. 2007*). LAL ir līdzīga audu struktūra, kā RAL, bet ir ievērojami zemāka donorvietas morbiditāte, jo donorvietu var slēgt primāri vairumā gadījumu. LAL netiek upurēta maģistrālā artērija, bet tiek izmantota augšdelmam mazsvarīga artērija. Tāpat tiek atzīmētas LAL priekšrocības pār citiem lēveriem, kas ir paredzama un droša asinsvadu anatomija ar konstantu MRCA atrašanās vietu. Tomēr *Franz Haas et al.* izteica šaubas par LAL konstanto anatomiju, jo konstatēja vienu gadījumu no 14 pacientiem, kad MRCA iztrūka (*Haas, Ensaf et al. 2007*). Mūsu pētījumā pētījuma grupā no 113 fasciokutāniem lēveriem LAL tika izmantots 29% gadījumu. Visos gadījumos tas bija fasciokutāns lēveris ar konstantu anatomiju, un nevienā gadījumā netika konstatēta anatomiska īpatnība, kas neļautu veikt LAL transplantāciju. Iepazīstot lēvera anatomiju, lēvera paņemšana kļūst ātra. Iespēja strādāt divās brigādēs ļauj samazināt operācijas laiku. Mūsu prakse rāda, ka laika ziņā lēvera paņemšana neprasa vairāk laika kā RAL. Laika ietaupījums ir salīdzinoši viegla un ātra donorvietas slēgšana. LAL dod iespēju paņemt dažāda biezuma lēveri atkarībā, kā tas tiek projicēts uz augšdelma. LAL dod iespēju paņemt plānu lēveri adipoziem pacientiem, kas ir būtiski veicot mutes dobuma rekonstrukciju. To var panākt projicējot lēveri virs laterālā epikondīla, kas ir salīdzinoši plāna vieta arī adipoziem cilvēkiem. *Hage et al.* izteica šaubas par LAL distālās daļas drošu vaskularizāciju, ja to projicē virs epikondīla (*Hage, Woerdeman et al. 2005*), pamatojot, ka nepieciešama augsta ķirurģiskā kompetence, lai nodrošinātu pareizu lēvera paņemšanas tehniku. Analizējot savus rezultātus, jāatzīst, ka autora izteiktās šaubas var būt pamatotas, jo vienīgajā gadījumā, kur tika konstatēta margināla nekroze lēverim bija tieši LAL. Galvenā LAL priekšrocība, kas to padara pievilcīgu, salīdzinot ar RAL, ir iespēja slēgt līdz pat 6 cm platu

donorvietu primāri, kas, savukārt, nodrošina zemu donorvietas morbiditāti. LAL transplantācijai, atšķirībā no RAL transplantācijas, netiek upurēta maģistrālā artērija, netiek kompromitēta elkoņa locītava, un donorvietas problēmas galvenokārt saistītas ar estētiskas dabas jautājumiem. Mūsu pētījumā nevienam pacientam netika konstatētas donorvietas dzīšanas problēmas, kā arī rokas funkcija netika ietekmēta.

Lai arī LAL donorvietas morbiditāte ir ļoti zema, šī lēvera transplantācija ir ievērojami komplikētāka un tehniski prasīgāka. Iemesls ir salīdzinoši īsāka asinsvadu kājiņa, diametrā mazāki asinsvadi un bieži vien ir viena pavadošā vēna. Mūsu pētījums rāda, ka vienīgais fasciokutānais lēveris pētījuma grupā no 113 pārstādītajiem fasciokutānajiem lēveriem, kuram bija jāveic revīzija, sakarā ar mikroanastomožu trombozi, bija LAL. Tas skaidrojams ar to, ka asinsvadu diametrs ir ievērojami mazāks nekā RAL, asinsvadu kājiņas garums ir īsāks, kas ierobežo recipienta asinsvadu izvēlē un nosaka mikroanatomozes lokalizāciju. 68% gadījumu anastomoze tika veikta ar *a. facialis*, kas ir tehniski grūtāk realizējama asinsvadu diametru atšķirības un neērtās lokalizācijas dēļ.

Vēl salīdzinoši nesen aktuāls jautājums bija inervētu lēveru izmantošana mutes defektu rekonstrukcijās. Vairāki autori, cenšoties uzlabot rekonstrukcijas rezultātus, izmantoja inervētus fasciokutānus lēverus, tādējādi cerot, ka tas varētu uzlabot rīšanas funkciju, un varbūt arī garšas funkciju. RAL un LAL ir ideāli piemēroti lēveri, lai veiktu inervēta lēvera transplantāciju, izmantojot ādas nervu. *Kim et al.* savā pētījumā konstatēja, ka inervētiem lēveriem ir labāka divu punktu diskriminācijas prove, un histoloģiski ir vairāk nervu šķiedru lēvera audos (Kim, Rho et al. 2008). *Biglioli et al.* 16 pacientiem veica mēles rekonstrukcijas ar inervētu RAL, atzīstot, ka inervēts lēveris dod ātrāku funkcionālu atlabšanu pacientiem pēc mutes dobuma rekonstrukcijas (Biglioli, Liviero et al. 2006). Savukārt, *Lahteenmaki et al.* atzina, ka nav būtiska statistiski ticama audu reinervācijas atšķirība starp inervētiem un neinervētiem lēveriem, un to nepieciešamība pielietot mutes dobuma rekonstrukcijām ir apšaubāma (Lahteenmaki, Waris et al. 1989). Autors apsvēra inervētu lēveru izmantošanu veicot rekonstrukciju rīkles daļā, iespējams, tādējādi mazinot risku attīstīties rīšanas traucējumiem pēcoperācijas periodā. Savukārt, *Bastian et al.* konstatēja, ka pareizi apmācot pacientus, rīšanas funkcija ir iespējama arī ar pilnīgu rīkles anestēziju (Bastian and Riggs 1999). *Shibahara et al.* pētīja, vai inervēts lēveris uzlabo garšas funkciju. Autors konstatēja, ka nevienam no 12 pacientiem garša funkcija nepasliktinājās pēc mutes dobuma rekonstrukcijas, taču bija spiests atzīt, ka garšas funkciju inervēts lēveris neuzlabo. Visiem pacientiem, kam veikta mutes dobuma rekonstrukcija, garšas funkciju kompensatori nodrošināja atlikušo mēles

kārpiņu hiperfunkcija. Izvērtējot neviennozīmīgos literatūras datus, mūsu pētījuma grupā inervēti lēveri netika pārstādīti, jo par recipienta nervu izmanto *n. lingualis*, kas, savukārt, pasliktina mēles jušanu un funkciju. Mūsu skatījumā, inervēta lēvera izmantošana būtu attaisnojama tad, ja tiek veikta mēles daļas rezekcija, kuras laikā *n. lingualis* tiek traumēts, taču pētījuma ietvaros šādas situācijas nebija.

RAL un LAL var izmantot arī kā osteokutānu lēveri, lai veiktu kompleksas mīksto audu un kaulaudu rekonstrukcijas (Haas, Rappl et al. 2003, Hennerbichler, Etzer et al. 2003, Avery 2010, van Gemert, van Es et al. 2012). Taču, šo lēveru trūkums ir ierobežotas iespējas paņemt pietiekoša lieluma kaula transplantātu. Tāpēc gadījumos, kad nepieciešama kaulaudu rekonstrukcija, priekšroka tiek dota citiem lēveriem.

Literatūrā aprakstīti daudz dažādu osteokutānu lēveru izmantošana. Apasiņota riba, lāpstiņa vai iegurņa kauls var tik izmantoti, kad nepieciešama lielu kaulu defektu rekonstrukcija, taču populārākais un visplašāk izmantoais lēveris ir apakšstilba mazais liela kauls. Pateicoties mazā liela kaula periostālai asinsritei un ādas perforatoram, kuru izmantojot, var rekonstruēt mutes dobuma mīksto un kaulaudu defektus, mazā liela kaula lēveris ir kļuvis par “zelta standartu” visā pasaulē (Lopez-Arcas, Arias et al. 2010). Mazā liela kaula asinsrite ļauj veikt multiplas osteotomijas, saglabājot asinsriti katram kaula fragmentam, tādējādi iespējams izveidot apakšžokli praktiski visā garumā, vai arī izveidot “rāmi” augšžoklim.

Mūsu pētījuma grupā tika pārstādīti 31 osteokutāni lēveri. 98% gadījumu tika izmantots mazais liela kauls, un tikai 4% cita veida osteokutāns lēveris. Vienā gadījumā tika izmantots lāpstiņas osteokutāns lēveris un vienā gadījumā *crista iliaca* osteokutāns lēveris. Mazā liela kaula lēvera popularitāti nodrošina konstantā anatomija ar plānu ādas saliņu, kas ir ideāla mutes dobuma mīksto audu defektu rekonstrukcijai. Lāpstiņas lēveris ir piemērots augšžokļa rekonstrukcijām, jo tā plakanā forma līdzinās cieto aukslēju formai. Diemžēl lāpstiņas kauls ir plāns praktiski visā laukumā, tas nenodrošina pietiekamu kaula apjomu, kas liedz vēlāk veikt zobu implantāciju. Otrs lēvera trūkums ir tas, ka lāpstiņas lēvera ādas daļa principā ir paraskapulārs vai skapulārs lēveris, kas bieži ir ar biezu zemādas taukaudu slāni. Lai nodrošinātu normālu mutes dobuma formu un funkciju, nepieciešama lēvera plānināšana. Machizuki et al. pētīja sakodiena funkciju pacientiem, kam veikta apakšžokļa rekonstrukcija ar lāpstiņas lēveri. Autors atzina, lai arī vairums pacientu bija apmierināti ar iegūto kosmētisko rezultātu, sakodiena spēks bija ievērojami samazināts un runas funkcija bija pasliktināta pēc rekonstrukcijas (Mochizuki, Omura et al. 2014). Savukārt, *crista iliaca* lēveris ir ideāls, ja nepieciešama kaula rekonstrukcija (Sarukawa, Noguchi et al. 2012, Lonie, Herle et al. 2016).

Kaula transplantāta apjoms ir pietiekošs ar biezu kortikālo slāni un bagātīgu spongiozo kaulu. Taču lēvera lielākais trūkums ir lēvera ādas daļas asinsrites īpatnības. Lai nodrošinātu lēvera ādas daļas asinsriti, lēverī jāiekļauj muskulis caur kuru iet ādas perforatori, un bieži venozā attece lēvera ādas daļai nav pietiekama, kas liek veikt papildus vēnas anastomozi ar lēvera zemādas vēnu venozās atces nodrošināšanai. Tas padara šī lēvera izmantošanu ļoti sarežģītu veicot mutes dobuma rekonstrukciju. *Sarukawa et al.* ierosināja apasiņotu *crista ilica* pārstādīšanu bez ādas salas, pamatojot, ka labi apasiņots kauls ātri granulē un var sadzīt sekundāri. Savā pētījumā, kurā tika iekļauti 11 pacienti, visiem pacientiem 4 nedēļu laikā brūce bija aizgranulējusi un tika novērota spontāna epitelizācija. Tādējādi tiek iegūta laba lēvera mīkstās daļas kontūra, un nav nepieciešama papildus operācija lēvera ādas daļas plānināšanai.

Yilmaz et al. salīdzināja apakšžokļa rekonstrukcijas rezultātus starp pacientiem, kuriem tika izmantots mazā liela kaula lēveris, un tiem, kuriem tika izmantota *crista iliaca* (Yilmaz, Vayvada et al. 2008). Autors atzīst, ka labāki rezultāti bija pacientiem, kuriem rekonstrukcija tika veikta ar mazā liela kaula lēveri. Pacientiem bija labāka sejas kontūra, mutes aizvēršanas funkcija, kā arī pacienti bija sociāli aktīvāki, jo neizjuta pastiprinātu uzmanību no apkārtējo cilvēku vidus. Savukārt *Grohmann et al.* salīdzināja mazā liela kaula lēveri, *crista iliaca* lēveri un skapulāro lēveri. Autors veica slodzes testu līķiem, kuriem bija veikta apakšžokļa rekonstrukcija ar augstāk minētajiem lēveriem. Pētījums apstiprināja, ka apakšžoklis pēc rekonstrukcijas ar mazā liela kaula lēveri uzrāda vislabāko rezultātu slodzes testā (Grohmann, Raith et al. 2015).

Pēdējos gados ar vien biežāk tiek izmatotas tehnoloģijas, kas dodo iespēju “individualizēt” apakšžokļa rekonstrukciju. Izmantojot jaunākās tehnoloģijas, kas balstītas uz CT trīs dimensiju (3D) rekonstrukcijām ir iespējams veikt virtuālo operācijas plānošanu (Witjes et al. 2018, Ren et al. 2018, Yang et al. 2018). Pateicoties šīm tehnoloģijām var ne tikai izprintēt apakšžokļa mulāžu, bet arī izveidot tā saucamos osteotomijas vaduļus (*cutting guide*), kurus fiksējot pie kaula transplantāta, iespējams veikt precīzas osteotomijas, veidojot apakšžokļa loku (Weitz et al. 2018). Tas ļauj veikt ne tikai precīzu, individualizētu apakšžokļa rekonstrukciju, bet arī izvietot zobu implantātus, jau apakšžokļa rekonstrukcijas laikā (Pauchet et al. 2018). Šobrīd ir iespējams, izmantojot 3D tehnoloģijas, precīzi pielāgot/izprintēt arī rekonstrukcijas plāksnes un cita veida implantus tieši konkrētajam pacientam precīzi atjaunojot anatomisko vienību (Chen et al. 2017). Šo daudzsološo tehnoloģiju šī brīža trūkums ir augstās izmaksas.

Apskatot literatūras datus, lēveru izdzīvotības procents ir dažāds. Mazās pētījuma grupās tas var sasniegt pat 100% (Sugiura, Sarukawa et al. 2018), taču lielās pētījuma grupās

tas svārstās no 90% līdz 93% (Lopez-Arcas, Arias et al. 2010, Gerressen, Pastaschek et al. 2013, Shroff, Nair et al. 2017, Liang, Yu et al. 2018) ar augtāku izdzīvošanas tendenci tieši fasciokutāniem lēveriem. Tas skaidrojams ar salīdzinoši vienkāršāku operāciju un īsāku operācijas laiku. Analizējot lēveru izdzīvotību pētījuma grupā konstatēja, ka visu pārstādīto lēveru kopējais izdzīvošanas procents bija 98,6%, kas ir augstāks, salīdzinot ar literatūras datiem. Pētījuma grupā no 111 pacientiem, kuriem veikta mutes dobuma rekonstrukcija ar fasciokutānu lēveri, vienam pacientam bija lēvera nekroze. Kopējais fasciokutāno lēveru izdzīvošanas procents bija 99%. Pētījuma grupā pacientiem, kuriem tika pārstādīts osteokutāns lēveri no 31 gadījuma tikai divos gadījumos tika konstatēti asinsrites traucējumi pārstādītajā lēverī. Abos gadījumos tas bija fibulas lēveris. Pacientiem tika veikta lēvera revīzija, konstatēta asinsvadu mikroanastomožu tromboze. Veicot reanastomozī, vienu lēveri izdevās glābt, bet viens lēveris nekrotizējās. Osteokutāno lēveru izdzīvošanas procents bija 97%. Mūsu pētījuma dati liek secināt, ka lēveru izdzīvošanas procents ir saistīts ar ķirurģu profesionalitāti un nepieciešamību šāda veida operācijas veikt regulāri, kā rutīnas procedūru, ar pieteikšanos lielu pacientu plūsmu.

Analizējot pēcoperācijas komplikācijas pētījuma grupā, mirstība sasniedza 2,8%. Salīdzinot literatūrā aprakstīto pēcoperācijas mirstību, kas var sasniegt līdz pat 20% (Mulvey, Brant et al. 2017), mūsu pētījuma grupā pēcoperācijas mirstība nepārsniedz literatūrā aprakstīto letalitāti. Analizējot nāves cēloņus pētījuma grupā mirušajiem pacientiem – 50% gadījumu nāves iemesls bija akūta plaušu trombembolija. Salīdzinot ar literatūras datiem, postoperatīvās plaušu komplikācijas var sasniegt līdz pat 18,8%, bet mirstība sasniedz 6% (Loeffelbein, Julinek et al. 2016). Mūsu pētījumā plaušu trombembolijas biežums un ar to saistītā letalitāte ir zemāka nekā vidēji pētījumā aprakstītā mirstība no plaušu trombembolijas. Izpētot nosacīti mazās komplikācijas, konstatējām, ka tās bija 11,9% pacientu. Biežākā komplikācija bija hematoma, kas sastādīja 82% no kopējā komplikāciju skaita, otra biežākā bija margināla brūces nekroze 12% gadījumu, un šuvju dehiscence tika novērota 6% gadījumu. Literatūras dati norāda, ka asiņošana var sasniegt līdz 6% gadījumus (Tsai, Chang et al. 2012, Pollei, Hinni et al. 2013), bet fistulas, kas ir sekas sekundārai brūces dzīšanai, var sasniegt līdz 10% (Lodders, Schulten et al. 2016, Zhou, Zhang et al. 2017). Mūsu pētījuma grupā no 142 pacientiem asiņošanas procents bija augstāks (9,8%), nekā literatūrā aprakstīts. Tomēr neviens pacients nenomira no pēcoperācijas asiņošanas. Savukārt, sekundāra dzīšana pēcoperācijas periodā tika novērota 2,1% gadījumu no 142 pacientiem, kas ir labāks rādītājs, salīdzinot ar literatūrā aprakstīto. Apkopojot pētījuma grupas datus un veicot statistisko analīzi starp rekonstrukcijas

veidu un komplikācijām, konstatēja statistiski ticamu saistību ($p = 0,03$). Pacientiem ar komplektu mutes dobuma rekonstrukciju izredzes, ka būs komplikācijas ir 2,50 reizes lielākas, salīdzinot ar pacientiem, kuriem tiek veikta mīksto audu rekonstrukcija (95% TI; 1,03–6,04).

Izvērtējot stacionārā pavadīto laiku pacientiem ar mutes vēzi pētījuma grupā vidējais ārstēšanās ilgums bija 20,5 dienas. Salīdzinot ar citu pētījumu datiem, šis, stacionārā pavadīto dienu skaits, ir ilgāks. Tas saistīts rehabilitācijas un ambulatoro medicīnisko pakalpojumu nepieejamību un sociāli ekonomiskiem faktoriem Latvijā.

Lai arī pielietotās ārstēšanas metodes ir ievērojami attīstījušās mutes vēža ārstēšanā, joprojām pacientu dzīvildze vēlīnās stadijās nav būtiski mainījusies. Tāpēc arvien svarīgāku lomu ārstēšanas rezultāta izvērtēšanā ieņem dzīves kvalitātes novērtējums. Mutes dobuma audzēji lokalizējas struktūrās, kuras saistītas ar svarīgām ikdienas aktivitātēm, tādām kā runāšana un ēšana. Turklāt sejas un kakla deformācijas noved pie sejas integritātes zuduma, kas rada nopietnas emocionāla un sociālas raktura problēmas. Izprotot šo faktoru ietekmi uz ārstēšanas procesu un pacientu, būtu vēlams ārstēšanas plānu veidot tā, lai pēc iespējas mazinātu ārstēšanas ietekmi uz pacienta dzīves kvalitāti (Murphy, Ridner et al. 2007). Kamēr funkcionālus rezultātus var novērtēt, izmantojot klīniskus testus vai izmeklējumus, dzīves kvalitāte bieži vien ir pacienta subjektīva pašsūtvere, kas balstīta uz kultūrvēsturiskām vērtībām un sociālajiem faktoriem. Problēmas ar dzīves kvalitātes novērtēšanu saistītas ar grūtībām precīzi definēt dzīves kvalitātes jēdzienu, kā dzīves kvalitāti precīzi novērtēt, un kā interpretēt iegūtos datus (Osoba 1994). Pieaugot nepieciešamībai izvērtēt pacienta vispārējo pašsajūtu, kas saistīta ar saslimšanu un pielietoto ārstēšanu, dzīves kvalitātes jēdziens tika izveidots pēdējo 30 gadu laikā. Dzīves kvalitāti ietekmē pacienta uzskati, vēlmes un pieredze, tāpēc dzīves kvalitāte būtu jāvērtē no pacienta perspektīvas. Dzīves kvalitātes novērtējumā cenšas iegūt saprotamu, multidimensiālu ainu, kas raksturo pacienta vispārējo veselības stāvokli. Lai to izvērtētu, jāizvērtē plaša diapazona raksturlielumi, tādi kā pacienta emocionālais, fiziskais, funkcionālais, sociālais, finansiālais un garīgais stāvoklis. Klīniskie simptomi var sniegt svarīgu infomāciju par pacienta slimību, bet tos nevajadzētu automātiski saistīt ar pacienta pašsajūtu. *Osoba et al.* uzsver, ka viena no lielākajām problēmām literatūrā, analizējot pacientus ar galvas-kakla audzējiem, ir nespēja nošķirt simptomus no dzīves kvalitātes mērījumiem. Tas jāpatur prātā, izvērtējot dzīves kvalitāti, jo ir iespējami trīs saistības veidi starp simptomiem un dzīves kvalitāti. Pirmais veids ir – simptomu intensitāte pieaug, samazinās dzīves kvalitāte. Otrais veids ir – simptomi neietekmē dzīves kvalitāti, kamēr nesasniedz intensīvu izpausmi. Trešais veids – pat zemas intensitātes simptomi ievērojami samazina dzīves kvalitāti. Tāpat mainīgas

var būt simptomu un dzīves kvalitātes savstarpējās attiecības ilgākā laika posmā. Kā pirmais modelis DZK saglabā stabilu saikni ilgākā laika posmā. Otrā modeļa gadījumā simptomu ietekme uz DZK samazinās, jo pacients adaptējās. Trešā modeļa gadījumā simptomu ietekme uz DZK pieaug, jo pacients ar laiku izsīkst. Šie modeļi var savstarpēji mainīties saslimšanas un ārstēšanas laikā pat viena indivīda ietvaros. Daudzās rietumu valstīs arvien vairāk uzsver DZK nozīmīgumu, un tas arvien biežāk tiek ņemts vērā, modificējot veselības aprūpes modeļus. DZK dati var tikt izmantoti, veidojot valsts veselības aprūpes politiku, farmakoloģijas kompānijām izstrādājot klīnisko pētījumu protokolus, bet vissvarīgākais – DZK pētījumi var palīdzēt pacientu ārstēšanas stratēģijas veidošanā.

Literatūrā ir daudz DZK pētījumu pacientiem ar mutes vēzi, bet pamatā tie ir pētījumi, kuros tiek analizēta DZK pacientiem ar mutes vēzi, neiedalot sīkāk pacientus pa stadijām. Ir salīdzinoši maz pētījumu, kur tiek analizēta DZK pacientiem ar mutes vēzi vēlīnās stadijās. Pacientiem ar agrīnas stadijas vēzi iespējams defektus slēgt primāri vai izmantojot lokālus lēverus. Minimāli invazīva procedūra nodrošina labāku DZK, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nepieciešams mikrovaskulārs lēveris (Murphy, Ridner et al. 2007, Mucke, Koschinski et al. 2015). Vēlīnas stadijas mutes vēzis ir saistīts ar būtisku funkcionālu bojājumu, kas varbūt saistīts ar audzēju vai pielietoto ārstēšanu. Publicētie dati rāda, ka plaša tumora ekscīzija un nepieciešamība veikt mutes dobuma rekonstrukciju ir saistīta ar sliktu DZK. Īpaši uzsverot runas un rīšanas funkciju (Klozar, Lischkeova et al. 2001, Buchmann, Conlee et al. 2013, Milet, Mallet et al. 2010, Gobbo, Bullo et al. 2016). Protams, iegūtie dati var būt atšķirīgi līdzīgās pacientu grupās pat viena reģiona vai medicīniskās institūcijas ietvaros. Tas saistīts ar ārstējošā ārsta pieredzi, ķirurģisko tehniku, un rehabilitācijas iespējām.

Mūsu pētījumā DZK tika analizēta tikai pētījuma grupai, pacientiem kuriem veikta mutes dobuma rekonstrukcija ar mikrovaskulāru lēveri. *Mucke et al.* salīdzināja trīs pacientu grupas. Pirmā grupa bija pacienti, kuriem veikta ķirurģiska ārstēšana. Otrā grupa bija pacienti, kuriem tika pielietota staru terapija, trešā grupa, kurā pacientiem pēc staru terapijas papildus attīstījās osteonekroze (Mucke, Koschinski et al. 2015). Pētījuma rezultāti atklāja, ka visās grupās DZK pasliktinājās, bet izteiktāk tas bija pacientiem pēc staru terapijas. *Mücke T. et al* savā pētījumā secināja, ka ķirurģija ar adjuvanto staru terapiju būtiski pasliktina DZK rādītājus, salīdzinot, ja pacientam tiek veikta tikai ķirurģiska ārstēšana (Mucke, Koschinski et al. 2015). Tas ir loģiski un skaidrojams ar staru terapijas daudzajām blaknēm, un ilgo laiku, kas nepieciešams pacienta adaptācijai pēc staru terapijas. Ir noteikti dažādi citi faktori, kas

prognostiski paredz DZK pasliktinājumu, tādi kā nazogastrālā zonde, blakussaslimšanas, traheostoma, audzēja lokalizācija un stadija (Murphy, Ridner et al. 2007).

Mūsu pētījuma mērķis bija izvērtēt, vai, pacientiem ar mutes vēzi vēlīnā stadijā veicot mutes dobuma rekonstrukciju, DZK saglabājas, vai tā tomēr pasliktinās. Tāpēc DZK pētījums tika veikts tikai pētījuma grupā. Lai arī loģiski būtu pieņemt, ka pēc liela apjoma mutes dobuma rekonstrukcijas, DZK vajadzētu pasliktināties, literatūrā ir pētījumi, kuros tiek analizēta DZK pēc veiktās ārstēšanas (Klug, Neuburg et al. 2002). Tas, mūsaprāt, nedod objektīvu analīzi, jo nav atskaites punkta. Mēs uzskatījām, ka, lai varētu salīdzināt ārstēšanas ietekmi uz dzīves kvalitāti, svarīgi ir noteikt DZK pirms un pēc ārstēšanas. Tas sniegtu objektīvu informāciju par izmaiņām DZK pēc ārstēšanas.

Literatūrā DZK kontroles punkti laika nogrieznī atšķiras. Biežāk izmantotie ir 3 mēneši, 6 mēneši, 12 mēneši. Dzīves kvalitāti ilgākā laika posmā parasti neanalizē, jo tiek uzskatīts, ka rēta veidojas 6 mēnešus un pacienta adaptācija ilgst no 3 līdz 9 mēnešiem. DZK vērtējums 12 mēnešus pēc operācijas tiek uzskatīts par labu prognostisku rezultātu ilgākā laika posmā (Rogers, Lowe et al. 1999) (Schliephake and Jamil 2002). Pēc gada būtiskas DZK izmaiņas nav sagaidāmas, ja vien nenotiek slimības progresēšana.

Analizējot literatūras datus norāda uz dzīves kvalitātes uzlabošanos 6 mēnešus pēc operācijas ar DZK pasliktināšanos 3 mēnešus pēc operācijas. Tas skaidrojams ar jau pieminēto adaptācijas periodu un rētas veidošanos. Mēs uzskatījām, ka interesanti būtu analizēt DZK 3 mēnešus pēc operācijas, kad pacients vēl pilnībā nav adaptējies un rēta vēl tikai veidojas, un 12 mēnešus pēc operācijas, kad var spriest par gala DZK līmeni. Starpība starp 6 mēnešiem un 12 mēnešiem, mūsaprāt, ir maz informatīva, jo rēta jau visbiežāk ir noformējusies un pacients jau praktiski ir adaptējies.

Izvērtējot DZK mūsu pētījuma grupā un salīdzinot iegūtos datus globālo jautājumu domēnos pirms operācijas un gadu pēc operācijas, tika konstatēts DZK uzlabojums visos trīs domēnos. Punktu skaits A jautājumā pieauga gandrīz divas reizes, no 14 uz 26 punktiem. Savukārt B un C domēnos uzlabojums bija vēl ievērojamāks. B domēnā iegūto punktu skaits gadu pēc operācijas trīskāršojās, no 21 uz 64 punktiem. C domēnā punktu skaits pieauga vairāk nekā divas reizes, no 24 uz 58 punktiem. Ja izvērtē labāko iespējamo atbilžu īpatsvaru, konstatēja, ka A domēnā procentuālais īpatsvars pieauga no 15% uz 25%. B un C domēnos pieaugums bija vēl nozīmīgāks. B domēnā tas pieauga no 15% uz 75%, bet C domēnā procentuālais īpatsvars pieauga no 15 uz 75%.

Apkopojot datus ir redzams, ka vispārējā DZK ir ievērojami uzlabojusies, pacienti savu vispārējo veselības stāvokli vērtē kā labu. B un C domēni, kas raksturo DZK pēc ārstēšanas, 75% pacientu savu ar veselības stāvokli saistīto dzīves kvalitāti atzīmē kā izcilu vai ļoti labu.

Analizējot ar slimību saistītos domēnus, dati ir atšķirīgi. Uzlabojums ir novērojams sāpju, aktivitātes, garastāvokļa un raižu domēnos. Izmaiņas nav novērotas pleca un siekalu domēnos, bet pasliktināšanās novērojama izskata, atpūtas, rīšanas, runas, garšas un košļāšanas domēnos. *Matsui et al.* secināja, ka ideāla rekonstrukcijas metode ir tā, kura nodrošina vismazāko ietekmi uz funkcionalitāti (*Matsui, Ohno et al. 2007*). Tas īpaši attiecināms uz pacientiem, kam jau pirms operācijas prognozējama būtiska ietekme uz runas funkciju. Tika konstatēts, ka runa vismazāk tika ietekmēta pacientiem, kuriem tika veikta primāra brūces slēgšana, salīdzinot ar pacientiem, kuriem tika izmantoti jebkāda veida lēveri. Tas saistīts ar to, ka rekonstrukcija ar lēveri ietekmē audu fleksibilitāti mutes dobumā un līdz ar to runas funkciju. Tāpat joprojām pastāv diskusija par mēles rekonstrukcijas ar mikrovaskulāru lēveri, lietderību. *Chen et al.* savā publikācijā izteica šaubas par mēles rekonstrukcijas nepieciešamību (*Chen, Zhang et al. 2002*). To apšaubīja *Hsiao et al.* savā pētījumā, norādot, ka pacientiem, veicot mēles rekonstrukciju, lai arī runas funkcijas uzlabojums ir nepietiekošs, rīšanas funkcija ievērojami uzlabojas (*Hsiao, Leu et al. 2003*). Savukārt *Biglioli*, izmantojot inervētus mikrovaskulārus lēverus, sasniedza labus rezultātus, norādot, ka pacientiem bija labi rezultāti izvērtējot gan rīšanas, gan runas funkciju, līdz ar to uzlabojas DZK rādītāji (*Biglioli, Liviero et al. 2006*).

Ja izvērtē labāko iespējamo atbilžu procentuālo īpatsvaru, tad būtisks uzlabojums redzams sāpju domēnā, kamēr mērens uzlabojums - garastāvokļa domēnā. Bez izmaiņām ir siekalu un pleca domēni. Ja siekalu domēns parasti norāda par staru terapijas ietekmi uz dzīves kvalitāti, tad pleca domēns saistīts ar kakla limfadenektomiju. Kakla disekcija bieži saistīta ar stīvumu, pasliktinātām kustībām, īpaši abdukciju, sāpēm, muskuļu adhēzijām, fibrozi un rētošanos. *Rathod et al.* atzīmēja, ka kakla disekcijas ietekme uz DZK atspoguļojas, samazinot punktu skaitu pleca, izskata, atpūtas un aktivitātes domēnos (*Rathod, Livergant et al. 2015*). Labāko atbilžu procentuālais īpatsvars nedaudz ir samazināts aktivitātes un raižu domēnos, bet mēreni samazināts izskata, atpūtas, rīšanas un runas domēnos. Būtiski labāko iespējamo atbilžu procentuālais īpatsvars ir samazinājies garšas un košļāšanas domēnos. Mūsu pētījuma rezultāti apstiprina literatūras datus, tāpat norāda, ka vislielākais pasliktinājums redzams košļāšanas un garšas domēnos. Tas skaidrojams ar zobu zudumu un mēles daļēju vai pilnīgu rezekciju operācijas laikā.

Interesanti, ka domēnos, kuros tika novērota būtiska uzlabošanās vai pasliktināšanās, tas tika konstatēts jau 3 mēnešu kontroles punktā, bet 12 mēnešu kontroles punktā tika novērota vien viegla korekcija. Savukārt, domēnos, kas palika nemainīgi pētījuma laikā, 3 mēnešu kontroles punktā tika novērota viegla pasliktināšanās. *Rogers et al.* novēroja galvenos prognostiskos faktorus, kas akumulējas un ietekmē DZK rezultātu. Tie ir audzēja izmērs, klīniski funkcionālais stāvoklis un operācijas veids. Viņš novēroja, ka DZK ir tendence pasliktināties pēc operācijas līdz 6 mēnešiem, kam seko mērens uzlabojums līdz vienam gadam (*Rogers, Lowe et al. 2002*). Autors atzina, ka svarīgi ir novērtēt pacienta izejas veselības stāvokli, jo bieži vien pacients jau ir ar funkcionālu deficītu pirms vēl sākt ārstēšanu. Tāpat jāsaprot, ka atgriešanās “izejas punktā” vēl nenozīmē labu DZK. Daudzi pētījumi norāda jau uz izmainītu DZK vēl pirms sākt ārstēšanu, kas saistīta ar nesen diagnosticēto saslimšanu un pacienta psihoemocionālo stāvokli.

Jautājot pacientiem atzīmēt trīs vissvarīgākās problēmas pirms operācijas, pacienti atzīmēja košļāšanu, raizes un sāpes, tomēr 3 mēnešus un 12 mēnešus pēc operācijas svarīgākās problēmas bija košļāšana, runa un rīšana. Kā redzams, košļāšana ir svarīgākais DZK pazeminošais domēns.

Šie dati nerada pārsteigumu, jo nevienam pacientam, kas piedalījās DZK pētījumā netika veikta zobārstnieciskā rehabilitācija. Attīstītās valstīs zobu atjaunošana, izmantojot implantātus, jau labu laiku ir neatņemama pacienta rehabilitācijas sastāvdaļa. Bieži zobu implantāti tiek ievietoti jau apakšžokļa rekonstrukcijas laikā. Zobi ir svarīgi ne tikai, lai nodrošinātu barības košļāšanas funkciju, bet piedalās arī runas un pacienta izskata veidošanā. Mūsu pētījuma grupas pacienti zobu implantāciju pēc ārstēšanas neveica, jo zobu protezēšana ir finansiāli dārga procedūra, un Latvijā valsts nenodrošina nekādu zobu rehabilitācijas palīdzību pacientiem, kas saslimuši ar mutes vēzi. Veicot mūsdienīgu stomatoloģisko rehabilitāciju, pacientiem ar mutes vēzi pēc mutes dobuma rekonstrukcijas ar mikrovaskulāru lēveri, tiktu būtiski uzlabota DZK košļāšanas domēnā, un, iespējams, tiktu uzlabota DZK runas un izskata domēnos.

Pacientu dzimums arī ieņem svarīgu lomu DZK prognozē. Pacientiem ar mutes vēzi bieži novērojams distresa sindroms. Tas biežāk attīstās tieši vīriešiem, un tā mazināšanās vīriešiem notiek retāk nekā sievietēm (*Frampton 2001, Buchmann, Conlee et al. 2013*). Vecuma ietekme uz DZK ir pretrunīga. Literatūrā sastopami pētījumi, kas liecina par zemāku toleranci un ietekmi uz dzīves kvalitāti vecumā (*Milet, Mallet et al. 2010*). Ir publikācijas, kas secina, ka pacienta vecums neietekmē DZK rezultātus (*Gobbo, Bullo et al. 2016*). Mūsu

pētījums norāda, ka pacienta vecums būtiski neietekmē pacienta DZK. Rezultāti liek domāt par tendenci, ka blakusslimībām un pacienta dzimumam ir lielāka tieksme ietekmēt DZK. *De Araújo Jr et al.* norādīja, ka izšķirošais DZK pasliktinošais faktors ir audzēja lokalizācija. Pēc autora domām mēle, mīkstās aukstlējas un mutes pamatne ir ar vissliktāko prognozi mutes dobuma plakanšūnu vēzim (Junior, Barboza et al. 2008). Salīdzinot trīs vissvarīgākās problēmas, kas pacientiem ir aktuālas un būtiski ietekmē DZK, jāsecina, ka mūsu pētījuma pacientiem ir ļoti līdzīgas problēmas, kādas tās ir aprakstītas literatūrā. Svarīga problēma Latvijā, kas šobrīd netiek risināta ir mūsdienīga zobārstnieciskā rehabilitācija. Nav šaubu, ka tas ievērojami uzlabotu pacientu DZK rādītājus ar slimību saistītajos domēnos.

SECINĀJUMI

1. Salīdzinot 2 gadu dzīvildzi pacientiem ar ielaistu mutes vēzi, kuriem tika pielietota ķirurģiska mutes vēža ārstēšana, ar pacientiem, kuriem staru terapija bija pamata ārstēšanas metode, 2 gadu dzīvildze operētajiem pacientiem bija par 30% biežāk.
2. Savukārt 5 gadu dzīvildzes dati rāda, ka staru terapija nenodrošina pacientiem ar mutes vēzi vēlīnās stadijās 5 gadu dzīvildzi, atšķirībā no ķirurģiskas ārstēšanas, kas nodrošina 5 gadu dzīvildzi 42% gadījumu.
3. Būtiskākie faktori, kas statistiski ticami ietekmē pacientu dzīvildzi ir rezekcijas līniju stāvoklis un metastāžu esamība kakla limfmezglos.
4. Pastāv saistība starp mutes dobuma rekonstrukcijas veidu un pēcoperācijas komplikāciju biežumu. Pacientiem, veicot kompleksu mutes dobuma rekonstrukciju, iespēja attīstīties komplikācijām ir 2,5 reizes lielāka, nekā veicot vienkāršu mutes dobuma rekonstrukciju.
5. Ielaista mutes vēža pacientiem pēc ķirurģiskas ārstēšanas ir novērojams vispārējās dzīves kvalitātes ievērojams uzlabojums, tomēr ar slimību saistītā dzīves kvalitāte ir svārstīga un ar negatīvu tendenci.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Pacienti ar mutes vēzi vēlīnās stadijās ķirurģiska ārstēšana ir vienīgā pamata ārstēšanas metode neatkarīgi no pacienta vecuma, dzimuma un blakussaslimšanu veida.
2. Mutes plakanšūnu vēža diferenciacijas pakāpe (Grade) būtiski neietekmē ķirurģiskas ārstēšanas iznākumu, taču staru terapijas efektivitāte pieaug pacientiem ar zemu diferencētu mutes vēzi, tāpēc ir neatņemama terapijas sastāvdaļa un apsverama tās pielietošana pirms ķirurģiskas ārstēšanas.
3. Pacienti ar mutes vēzi pēcoperācijas zobu rehabilitācijai būtu jābūt neatņemamai ārstēšanas plāna sastāvdaļai. Zobu rehabilitācija ar implanātiem būtiski uzlabotu pacientu ar slimību saistīto dzīves kvalitāti.

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas par darba tēmu

Pastars, K., Zarins, J., Tars, J., Ivanova, A., Skagers, A. 2018. Microsurgical reconstruction of oral defects with free flaps for patients with oral cancer: an 8 year experience with 153 consecutive cases. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 20, 39–42.

Pastars, K., Zariņš, J., Tārs, J., Ivanova, A., Skāgers, A. 2018. Oral reconstruction with free lateral arm flap analysis of complication and donor site morbidity for patients with advanced stage oral cancer. *Proceedings of Latvian Academy of Sciences. Section B*, Vol. 72 (2018), No. 5 (716), 20–30.

Pastars, K., Tars, J., Ivanova, A., Zarins, J., Sivins, A., Skagers, A. 2015. Reconstruction of esophagus with free jejunal graft. *Acta Chirurgica Latviensis* No. 15/2, 21–24.

Pastars, K. 2015. Реконструкция дефекта пищевода с использованием кишечного трансплантата на сосудистой ножке. *Orenburg Medical Journal* No. 2.

Ziņojumi starptautiskās konferencēs un kongresos

Pastars, K., Keirans, A., Pilaps, Z., Kazanceva, A., Tars, J. 2010. Lower face reconstruction with double skin paddle free fibula. Case report. *The 4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies*, Seoul, South Korea.

Kazanceva, A., Tars, J., Kornevs, E., Sokolovs, J., Pastars, K., Groma, V. 2010. Clinical and Pathomorphological Results of 30 Patients with Head and Neck Reconstructions Using Microvascular Flaps and Bone Graft. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.

Kazanceva, A., Tars, J., Kornevs, E., Lauskis, G., Pastars, K., Keirans, A., Groma, V. 2010. Clinical and pathomorphological results of 50 patients with head and neck reconstructions using microvascular flaps and bone grafts. *Proc. 7th Congr. Baltic Association Maxillofacial and Plastic Surgery*, 44–45.

Kazanceva, A., Tars, J., Pastars, K., Groma, V., Kornevs, E., Keirans, A. 2010. Clinical and Pathomorphological Results of 40 Patients with Head and Neck Reconstructions Using Microvascular Flaps and Bone Grafts. *Abstracts of the 4th World Congress of International Federation of Head and Neck Oncologic Societies*, 113.

Pastars, K., Keirans, A., Tars, J., Kazanceva, A. 2010. Head and neck soft tissue defect reconstruction with free flaps after tumor extirpation. *7th Congress of Baltic Association for Maxillofacial and Plastic Surgery*.

Pastars, K., Keirans, A., Tars, J., Kazanceva, A., Kornevs, A., Lauskis, G. 2010. Reconstruction of mandible defects with vascularised and nonvascularized bone grafts. *7th Congress of Baltic Association for Maxillofacial and Plastic Surgery*.

Pastars, K., Tārs, J., Zariņš, J., Ivanova, A., Keirāns, A., Pauliņa, B., Pīlavs Z. 2014. Outcome study of 87 patients with late stage oral cancers. *12th Joint Symposium Riga-Rostok Head and Neck oncology: Treatment and reconstruction Options*.

Pastars, K., Tārs, J., Zariņš, J., Ivanova, A., Keirāns, A., Pauliņa, B., Pīlavs Z. 2014. Reconstruction of esophagus with vascularised segment of intestine; late results (3 years follow up). *12th Joint Symposium Riga-Rostok Head and Neck oncology: Treatment and reconstruction Options*.

Pastars, K. 2011. Reconstructive and aesthetic surgery of the head and neck. *Joint meeting of Latvian association of plastic surgeons and Latvian association of oral and maxillofacial surgeons*.

Keirans, A., Pastars, K., Zarins J., Pilaps, Z., Tars, J., Ivanova, A., Paulina, B. 2014. Radial forearm flap versus lateral arm flap for oral cavity reconstruction. *12th Joint Symposium Riga-Rostok Head and Neck oncology: Treatment and reconstruction Options*.

Zarins, J., Pastars, K., Tārs, J., Keirans, A., Ivanova, A., Paulina, B., Pilaps, Z. 2014. Assessment of quality of life after late stage oral cavity cancer reconstruction with free flaps. *12th Joint Symposium Riga-Rostok Head and Neck oncology: Treatment and reconstruction Options*.

Bigestans, A., Salms, G., Skagers, A., Pastars, K., Kapickis, M. 2014. Case report: Treatment of fibrous dysplasia of the mandibule. *12th Joint Symposium Riga-Rostok Head and Neck oncology: Treatment and reconstruction Options*.

Kornevs, E., Tars, J. Lauskis, G., Kazanceva, A., Pastars, K., Paulina, B., Krastina A. 2014. Metastatic tumours of the parotid gland: Review of 20 years. *12th Joint Symposium Riga-Rostok Head and Neck oncology: Treatment and reconstruction Options*.

Pastars, K., Tārs, J., Ivanova, A., Zariņš, J., Keirāns, A., Sīvins, A., Januskevics V. 2013. Esophageal reconstruction with vascularised intestine. *8th congress of Baltic association for maxillofacial and plastic surgery*.

Zariņš, J., Pastars, K., Keirāns, A., Tārs, J., Ivanova A. 2013. Outcomne study of 87 patients with late stage oral cavity cancers: reconstruction, recurrence, survival rate and quality of life. *8th congress of Baltic association for maxillofacial and plastic surgery*.

Ivanova, A., Groma, V., Tars, J., Pastars, K., Korņevs, E., Liepa Z. 2011. Management of advanced SCC of the head and neck. *5th Baltic Otorhinolaryngology Congress*.

Ivanova, A., Groma, V., Tars, J., Pastars, K., Korņevs, E., Nora-Krukla, Z., Murovska, M. 2011. Epstein-Barr virus, Human herpes virus 6 and human herpes virus 7 association with oral squamous cell carcinoma and nasopharyngeal carcinoma. *5th Baltic Otorhinolaryngplogy Congress*.

Kazanceva, A., Groma, V., Korņevs, E., Tars, J., Pastars, K., Keirans, A. 2010. Clinical results of 50 patients with head and neck reconstructions using microvascular flaps and bone grafts. *7th Congress of Baltic Association for Maxillofacial and Plastic Surgery*.

Kazanceva, A., Tars, J., Groma, V., Pastars, K., Keirans, A., Kornevs, E. 2009. Reconstructive Surgery in the Head and Neck Oncology. *Pirmais Baltijas valstu rekonstruktīvās, rokas un estētiskās ķirurģijas iepazīšanās kongress*.

Pastars, K., Zarins, J., Tars, J. 2017. Complications of free lateral arm flap transfers: experience with 50 consecutive cases. *Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand* (Indonesia).

Pastars, K. 2017. Rekonstruktīva mikroķirurģija ielaistu mutes vēžu ārstēšanā. *8. Latvijas ārstu kongress*.

PATEICĪBAS

Izsaku pateicību darba vadītājam prof. Andrejam Skaķeram par darba vadīšanu, atbalstu, padomiem un pacietību darba tapšanā.

Paldies doc. Annai Ivanovai par nemitīgu un neatlaidīgu uzstājību sākt pētniecisko darbu un nesavtīgu atbalstu pētījuma tapšanas laikā.

Liels paldies LOC Galvas un kakla ķirurģijas nodaļas vadītājam Jurim Tāram par iespēju atvērt jaunu lappusi Latvijas galvas un kakla ķirurģijas sadaļā.

Paldies Mikroķirurģijas centra kolēģiem par atbalstu visneiedomājamākajos veidos pētījuma veikšanā.

Paldies Ilzei Mutulei, bez viņas atbalsta un palīdzības to paveikt nebūtu iespējams.

Un visbeidzot liels paldies manai mīļajai ģimenei par iecietību un sapratni.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., Dehaes, J., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Roze, P. B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M. and Takeda, F. 1993. The European organization for research and treatment of cancer QOL-C30-a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376.
2. Alicandro, G., Tavani, A. and La Vecchia, C. 2017. Coffee and cancer risk: a summary overview. *European Journal of Cancer Prevention*, 26(5), 424–432.
3. Ariyan, S. 1979. The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. *Plast Reconstr Surg*, 63(1), 73–81.
4. Avery, C. M. E. 2010. Review of the radial free flap: still evolving or facing extinction? Part two: osteocutaneous radial free flap. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 48(4), 253–260.
5. Bahr, W., Stoll, P. and Wachter, R. 1998. Use of the "double barrel" free vascularized fibula in mandibular reconstruction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 56(1), 38–44.
6. Bakamjian, V. Y. 1965. A two-stage method for pharyngoesophageal reconstruction with a primary pectoral skin flap. *Plast Reconstr Surg*, 36, 173–184.
7. Bastian, R. W. and Riggs, L. C. 1999. Role of sensation in swallowing function. *Laryngoscope*, 109(12), 1974–1977.
8. Belusic-Gobic, M., Car, M., Juretic, M., Cerovic, R., Gobic, D. and Golubovic, V. 2007. Risk factors for wound infection after oral cancer surgery. *Oral Oncology*, 43(1), 77–81.
9. Betka, J. 2001. Distant metastases from lip and oral cavity cancer. *Orl-Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 63(4), 217–221.
10. Biglioli, F., Liviero, F., Frigerio, A., Rezzonico, A. and Brusati, R. 2006. Function of the sensate free forearm flap after partial glossectomy. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 34(6), 332–339.
11. Bittar, R. F., Ferraro, H. P., Ribas, M. H. and Lehn, C. N. 2016. Predictive factors of occult neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 82(5), 543–547.
12. Bjordal, K., Ahlner-Elmqvist, M., Tolleson, E., Jensen, A. B., Razavi, D., Maher, E. J. and Kaasa, S. 1994. Development of a European organization for research and treatment of cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. *Acta Oncologica*, 33(8), 879–885.
13. Bourhis, J., Lapeyre, M., Tortochaux, J., Rives, M., Aghili, M., Bourdin, S., Lesaunier, F., Benassi, T., Lemanski, C., Geoffrois, L., Lusinchi, A., Verrelle, P., Bardet, E., Julieron, M., Wibault, P., Lubinski, M. and Benhamou, E. 2006. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: A GORTEC trial. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18), 2873–2878.
14. Brandizzi, D., Gandolfo, M., Velazco, M. L., Cabrini, R. L. and Lanfranchi, H. E. 2008. Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirurgia Bucal*, 13(9), E544–E548.
15. Brouha, X. D. R., Tromp, D. M., Hordijk, G. J., Winnubst, J. A. M. and de Leeuw, J. R. J. 2005. Oral and pharyngeal cancer: Analysis of patient delay at different tumor stages. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 27(11), 939–945.
16. Buchmann, L., Conlee, J., Hunt, J., Agarwal, J. and White, S. 2013. Psychosocial Distress is Prevalent in Head and Neck Cancer Patients. *Laryngoscope*, 123(6), 1424–1429.

17. Calais, G., Alfonsi, M., Bardet, E., Sire, C., Germain, T., Bergerot, P., Rhein, B., Tortochaux, J., Oudinot, P. and Bertrand P. 1999. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(24), 2081–2086.
18. Cancer, I. A. f. R. o. (2018, September 12). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. from http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2018/gco_globocan2018.php.
19. Cella, D. F., Tulsky, D. S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E., Bonomi, A., Silberman, M., Yellen, S. B., Winicour, P., Brannon, J., Eckberg, K., Lloyd, S., Purl, S., Blendowski, C., Goodman, M., Barnicle, M., Stewart, I., McHale, M., Bonomi, P., Kaplan, E., Taylor, S., Thomas, C. R. and Harris, J. 1993. The functional assessment of cancer therapy scale- development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology*, 11(3), 570–579.
20. Chang, E. I. and Yu, P. R. 2017. Prospective series of reconstruction of complex composite mandibulectomy defects with double island free fibula flap. *Journal of Surgical Oncology*, 116(2), 258–262.
21. Chen, C. J., Zhang, Z. Y., Gao, S. P., Jiang, X. Q. and Zhang, Z. H. 2002. Speech after partial glossectomy: A comparison between reconstruction and nonreconstruction patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 60(4), 404–407.
22. Chen, W. C., Lai, C. H., Fang, C. C., Yang, Y. H., Chen, P. C., Lee, C. P. and Chen, M. F. 2016. Identification of High-Risk Subgroups of Patients With Oral Cavity Cancer in Need of Postoperative Adjuvant Radiotherapy or Chemo-Radiotherapy. *Medicine*, 95(22).
23. Cheraghlou, S., Kuo, P., Mehra, S., Yarbrough, W. G. and Judson, B. L. 2018. Untreated oral cavity cancer: Long-term survival and factors associated with treatment refusal. *Laryngoscope*, 128(3), 664–669.
24. Chinn, S. B. and Myers, J. N. 2015. Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. *Journal of Clinical Oncology*, 33(29), 3269.
25. Cordeiro, P. G., Cohen S., Burt, M. and Brennan, M. F. 1998. The total volar forearm musculocutaneous free flap for reconstruction of extended forequarter amputations. *Annals of Plastic Surgery*, 40(4), 388–395.
26. de Melo, G. M., Ribeiro, K. D. B., Kowalski, L. P. and Deheinzelin D. 2001. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 127(7), 828–833.
27. Doescher, J., Veit, J. A. and Hoffmann, T. K. 2017. The 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery. *Hno*, 65(12), 956.
28. Dunne, A. A., Budach, V. G., Wagner, W. and Werner, J. A. 2004. Management of N0 neck in head and neck cancer: Current controversies. *Onkologie*, 27(4), 363–367.
29. Elsherbiny, M., Mebed, A. and Mebed, H. 2008. Microvascular radial forearm fasciocutaneous free flap for palatamaxillary reconstruction following malignant tumor resection. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 20(1), 90–97.
30. Emiroglu, M. 1998. Analysis of radial forearm free flaps in 37 consecutive cases. *European Journal of Plastic Surgery*, 21(6), 286–289.
31. Fakih, A. R., Rao, R. S., Borges, A. M. and Patel, A. R. 1989. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *The American Journal of Surgery*, 158(4), 309–313.
32. Frampton, M. 2001. Psychological distress in patients with head and neck cancer: review. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 39(1), 67–70.

33. Franceschi, D., Gupta, R., Spiro, R. H. and Shah, J. P. 1993. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *American Journal of Surgery*, 166(4), 360–365.
34. Friedman, S. G. 2018. Ambroise Pare: Barber vascular surgeon. *Journal of Vascular Surgery*, 68(2), 646–649.
35. Gellrich, N. C., Kwon, T. G., Lauer, G., Fakler, O., Gutwald, R., Otten, J. E. and Schmelzeisen, R. 2000. The lateral upper arm free flap for intraoral reconstruction. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 29(2), 104–111.
36. Gerressen, M., Pastaschek, C. I., Riediger, D., Hilgers, R. D., Holzle, F., Noroozi, N. and Ghassemi, A. 2013. Microsurgical Free Flap Reconstructions of Head and Neck Region in 406 Cases: A 13-Year Experience. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(3), 628–635.
37. Gobbo, M., Bullo, F., Perinetti, G., Gatto, A., Ottaviani, G., Biasotto, M. and Tirelli, G. 2016. Diagnostic and therapeutic features associated with modification of quality-of-life's outcomes between one and six months after major surgery for head and neck cancer. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 82(5), 548–557.
38. Gorsky, M. and Dayan, D. 1995. Referral delay in diagnosis of oro/oropharyngeal cancer in Israel. *Oral Oncology-European Journal of Cancer Part B*, 31B(3), 166–168.
39. Greenberg, J. S., Fowler, R., Gomez, J., Mo, V., Roberts, D., El Naggar, A. K. and Myers J. N. 2003. Extent of extracapsular spread – A critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer*, 97(6), 1464–1470.
40. Grohmann, I., Raith, S., Muecke, T., Stimmer, H., Rohleder, N., Kesting, M. R., Holzle, F. and Steiner, T. 2015. Biomechanical loading test on reconstructed mandibles with fibular, iliac crest or scapula graft: a comparative study. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 53(8), 741–747.
41. Haas, F., Ensaf, F., Windhager, R., Stammberger, H., Koch, H. and Scharnagl, E. 2007. Reconstructive potential of the lateral arm flap after tumor resection. *Microsurgery*, 27(3), 166–173.
42. Haas, F., Rappl, T., Koch, H., Pittler, P. and Scharnagl, E. 2003. Free osteocutaneous lateral arm flap: Anatomy and clinical applications. *Microsurgery*, 23(2), 87–95.
43. Hage, J. J., Woerdeman, L. A. and Smeulders, M. J. 2005. The truly distal lateral arm flap: rationale and risk factors of a microsurgical workhorse in 30 patients. *Ann Plast Surg*, 54(2), 153–159.
44. Hage, J. J., Woerdeman, L. A. E. and Smeulders, M. J. C. 2005. The Truly Distal Lateral Arm Flap: Rationale and Risk Factors of a Microsurgical Workhorse in 30 Patients. *Annals of Plastic Surgery*, 54(2), 153–159.
45. Harpf, C., Papp, C., Ninkovic, M., Anderl, H. and Hussl, H. 1998. The lateral arm flap: Review of 72 cases and technical refinements. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 14(1), 39–48.
46. Hassan, S. J. and Weymuller, E. A. 1993. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 15(6), 485–496.
47. Head and Neck Surgery Outcome Tool: UW-QOL-R4. from <https://www.entnet.org/content/head-and-neck-surgery-outcome-tool-uw-qol-r4>.
48. Hennerbichler, A., Etzer, C., Gruber, S., Brenner, E., Papp, C. and Gaber, O. 2003. Lateral arm flap: Analysis of its anatomy and modification using a vascularized fragment of the distal humerus. *Clinical Anatomy*, 16(3), 204–214.
49. Hidalgo, D. A. 1989. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 84(1), 71–79.

50. Hsiao, H. T., Leu, Y. S. and Lin, C. C. 2003. Tongue reconstruction with free radial forearm flap after hemiglossectomy: A functional assessment. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 19(3), 137–142.
51. Hsieh, T. Y., Chang, K. P., Lee, S. S., Chang, C. H., Lai, C. H., Wu, Y. C., Huang, S. H., Lai, C. S. and Lin, S. D. 2012. Free flap reconstruction in patients with advanced oral squamous cell carcinoma: analysis of patient survival and cancer recurrence. *Microsurgery*, 32(8), 598–604.
52. <https://www.ahns.info/resources/oral-cavity-cancer/4/>.
53. Huang, J. W., Wu, N. Y. and Lin, Y. Y. 2017. Using a pedicle pectoralis major musculocutaneous flap in head and neck reconstruction after modified radical mastectomy. *Medicine (United States)*, 96(15).
54. Huang, S. H. and O'Sullivan, B. 2013. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 18(2), E233–E240.
55. Huang, S. H. and O'Sullivan, B. 2017. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 18(7).
56. Yang, G. F., Chen, P. J., Gao, Y. Z., Liu, X. Y., Li, J., Jiang, S. X. and He, S. P. 1997. Forearm free skin flap transplantation: A report of 56 cases (Reprinted from the Chinese Medical Journal, Vol 61, 139–141, 1981). *British Journal of Plastic Surgery*, 50(3), 162–165.
57. Yang, W. F., et al. 2018. Three-dimensional printing of patient-specific surgical plates in head and neck reconstruction: A prospective pilot study. *Oral Oncology*, 78, 31–36.
58. Yilmaz, M., Vayvada, H., Menderes, A., Demirdover, C. and Kizilkaya, A. 2008. A comparison of vascularized fibular flap and iliac crest flap for mandibular reconstruction. *Journal of Craniofacial Surgery*, 19(1), 227–234.
59. Young, D. M., Trabulsi, P. P. and Anthony, J. P. 1994. The need for preoperative leg angiography in fibula free flaps. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 10(5), 283–287.
60. Jemal, A. 2011. (Global Cancer Statistics, Vol 61, 69, 2011). *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 134–134.
61. Jeremic, J. V. and Nikolic, Z. S. 2015. Versatility of Radial Forearm Free Flap for Intraoral Reconstruction. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 143(5–6), 256–260.
62. Junior, R., Barboza, C. A. G., Clebis, N. K., de Moura, S. A. and Costa, A. D. L. 2008. Prognostic significance of the anatomical location and TNM clinical classification in oral squamous cell carcinoma. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 13(6), E344–E347.
63. Karamursel, S., Bagdatly, D., Markal, N., Demir, Z. and Celebioglu, S. 2005. Versatility of the lateral arm free flap in various anatomic defect reconstructions. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 21(2), 107–112.
64. Kesting, M. R., Holzle, F., Wolff, K. D., Wagenpfeil, S., Hasler, R. J., Wales, C. J., Steinstraesser, L. and Rohleder, N. H. 2011. Use of Microvascular Flap Technique in Older Adults with Head and Neck Cancer: A Persisting Dilemma in Reconstructive Surgery? *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(3), 398–405.
65. Kim, J. H., Rho, Y. S., Ahn, H. Y. and Chung, C. H. 2008. Comparison of sensory recovery and morphologic change between sensate and nonsensate flaps in oral cavity and oropharyngeal reconstruction. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 30(8), 1099–1104.
66. Klozar, J., Lischkeova B. and Betka, J. 2001. Subjective functional results 1 year after surgery and postoperative radiation for oropharyngeal carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 258(10), 546–551.

67. Klug, C., Neuburg, J., Glaser, C., Schwarz, B., Kermer, C. and Millesi, W. 2002. Quality of life 2–10 years after combined treatment for advanced oral and oropharyngeal cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 31(6), 664–669.
68. Kumar, M., Nanavati, R., Modi, T. G. and Dobariya, C. 2016. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 458–463.
69. Kumar, V. V., Kumar, U., Pillai, V., Ponnusamy, V., Al-Nawas, B. and Kuriakose, M. A. 2017. Implant Stability and Bone Characteristics in Free Fibula Flaps Used for Jaw Reconstruction: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 32(5), 1145–1152.
70. Lahteenmaki, T., Waris, T., Askoseljavaara, S. and Sundell, B. 1989. Recovery of sensation in free flaps. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 23(3), 217–222.
71. Lambert, L., Fortin, B., Soulieres, D., Guertin, L., Coulombe, G., Charpentier, D., Tabet, J. C., Belair, M., Khaouam, N. and Nguyen-Tan, P. F. 2010. Organ preservation with concurrent chemoradiation for advanced laryngeal cancer: Are we succeeding? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(2), 398–402.
72. Lambert, R., Sauvaget, C., Cancela, M. D. and Sankaranarayanan, R. 2011. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 23(8), 633–641.
73. Le Campion, A. C. O. V., Ribeiro, C. M. B., Luiz, R. R., da Silva Júnior, F. F., Barros, H. C. S., Dos Santos, K. C. B., Ferreira, S. J., Gonçalves, L. S. and Ferreira, S. M. S. 2017. Low Survival Rates of Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Dent*, 2017: 5815493.
74. Leon, X., Martinez, V., Lopez, M., Garcia, J., del Prado Venegas, M., Esteller, E. and Quer, M. 2012. Second, third, and fourth head and neck tumors. A progressive decrease in survival. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 34(12), 1716–1719.
75. Liang, J. W., Yu, T., Wang, X., Zhao, Y. J., Fang, F. Q., Zeng, W. and Li, Z. D. 2018. Free tissue flaps in head and neck reconstruction: clinical application and analysis of 93 patients of a single institution. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 84(4), 416–425.
76. Lin, C. S., Jen, Y. M., Kao, W. Y., Ho, C. L., Dai, M. S., Shih, C. L., Cheng, J. C., Chang, P. Y., Huang, W. Y. and Su, Y. F. 2013. Improved outcomes in buccal squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 35(1), 65–71.
77. Lidders, J. N., Schulten, E., de Visscher, J., Forouzanfar, T. and Karagozoglu, K. H. (2016). Complications and Risk after Mandibular Reconstruction with Fibular Free Flaps in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 32(6), 455–463.
78. Loeffelbein, D. J., Julinek, A., Wolff, K. D., Kochs, E., Haller, B. and Haseneder, R. 2016. Perioperative risk factors for postoperative pulmonary complications after major oral and maxillofacial surgery with microvascular reconstruction: A retrospective analysis of 648 cases. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(8), 952–957.
79. Lonie, S., Herle, P., Paddle, A., Pradhan, N., Birch, T. and Shayan, R. 2016. Mandibular reconstruction: meta-analysis of iliac- versus fibula-free flaps. *Anz Journal of Surgery*, 86(5), 337–342.
80. Lopez-Arcas, J. M., Arias, J., Del Castillo, J. L., Burgueno, M., Navarro, I., Moran, M. J., Chamorro, M. and Martorell, V. 2010. The Fibula Osteomyocutaneous Flap for Mandible Reconstruction: A 15-Year Experience. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(10), 2377–2384.

81. López-Cedrún, J. L. and Andrés de Llano, J. 2015. A 22 years survival and prognostic factors analysis in a homogeneous series of 64 patients with advanced cancer of the tongue and the floor of the mouth. *J Craniomaxillofac Surg*, 43(3), 376–381.
82. Luryi, A. L., Chen, M. M., Mehra, S., Roman, S. A., Sosa, J. A. and Judson, B. L. 2014. Positive Surgical Margins in Early Stage Oral Cavity Cancer: An Analysis of 20,602 Cases. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 151(6), 984–990.
83. Maldonado, A. A. and Langerman, A. 2017. Fibula osteofascial flap with proximal skin paddle for intraoral reconstruction. *Microsurgery*, 37(4), 276–281.
84. Matsui, Y., Ohno, K., Yamashita, Y. and Takahashi, K. 2007. Factors influencing postoperative speech function of tongue cancer patients following reconstruction with fasciocutaneous/myocutaneous flaps – a multicenter study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(7), 601–609.
85. Milet, P. R., Mallet, Y., El Bedoui, S., Penel, N., Servent, V. and Lefebvre, J. L. 2010. Head and neck cancer surgery in the elderly - Does age influence the postoperative course? *Oral Oncology*, 46(2), 92–95.
86. Myers, E. N. 2010. Oral Cancer Overview: The Significance of Metastasis and Surgical Management of the Neck. *New York, Springer*.
87. Mochizuki, Y., Omura, K., Harada, H., Marukawa, E., Shimamoto, H. and Tomioka, H. 2014. Functional outcomes and patient satisfaction after vascularized osteocutaneous scapula flap reconstruction of the mandible in patients with benign or cancerous tumours. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(11), 1330–1338.
88. Montero, P. H. and Patel, S. G. 2015. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*, 24(3), 491–508.
89. Moradi, P., Glass, G. E., Atherton, D. D., Eccles, S., Coffey, M., Majithia, A., Speirs, A. J. D., Clarke, P. M. and Wood, S. H. 2010. Reconstruction of Pharyngolaryngectomy Defects Using the Jejunal Free Flap: A 10-Year Experience from a Single Reconstructive Center. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 126(6), 1960–1966.
90. Morelatto, R. A., Herrera, M. C., Fernandez, E. N., Corball, A. G. and Lopez De Blanc, S. A. 2007. Diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma in two diagnosis centers in Cordoba Argentina. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(7), 405–408.
91. Mucke, T., Koschinski, J., Wolff, K. D., Kanatas, A., Mitchell, D. A., Loeffelbein, D. J., Deppe, H. and Rau, A. 2015. Quality of life after different oncologic interventions in head and neck cancer patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(9), 1895–1898.
92. Mulvey, C. L., Brant, J. A., Bur, A. M., Chen, J. B., Fischer, J. P., Cannady, S. B. and Newman, J. G. 2017. Complications Associated with Mortality after Head and Neck Surgery: An Analysis of the NSQIP Database. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 156(3), 504–510.
93. Murphy, B. A., Ridner, S., Wells, N. and Dietrich, M. 2007. Quality of life research in head and neck cancer: A review of the current state of the science. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 62(3), 251–267.
94. Noguti, J., De Moura, C. F. G., De Jesus, G. P. P., Da Silva, V. H. P., Hossaka, T. A., Oshima, C. T. F. and Ribeiro, D. A. 2012. Metastasis from Oral Cancer: An Overview. *Cancer Genomics & Proteomics*, 9(5), 329–335.
95. Nouraei, S. A. R., Middleton, S. E., Hudovsky, A., Branford, O. A., Lau, C., Clarke, P. M., Wood, S. H., Aylin, P., Mace, A., Jallali, N. and Darzi, A. 2015. Role of reconstructive surgery in the management of head and neck cancer: A national outcomes analysis of 11,841 reconstructions. *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 68(4), 469–478.

96. O'Brien, C. J., Lauer, C. S., Fredricks, S., Clifford, A. R., McNeil, E. B., Bagia, J. S. and Koulmandas, C. 2003. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer – But what thickness? *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 25(11), 937–945.
97. Omura, K. 2014. Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*, 19(3), 423–430.
98. Onizawa, K., Nishihara, K., Yamagata, K., Yusa, H., Yanagawa, T. and Yoshida, H. 2003. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 39(8), 781–788.
99. Osoba, D. 1994. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 12(3), 608–616.
100. Ozkan, M., Ozgentas, H. E., Islamoglu, K., Boztug, N., Bigat, Z. and Dikici, M. B. 2005. Experiences with microsurgical tissue transfers in elderly patients. *Microsurgery*, 25(5), 390–395.
101. Patel, U. A., Hartig, G. K., Hanasono, M. M., Lin, D. T. and Richmon, J. D. 2017. Locoregional Flaps for Oral Cavity Reconstruction: A Review of Modern Options. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (United States), 157(2), 201–209.
102. Pollei, T. R., Hinni, M. L., Moore, E. J., Hayden, R. E., Olsen, K. D., Casler, J. D. and Walter, L. C. 2013. Analysis of Postoperative Bleeding and Risk Factors in Transoral Surgery of the Oropharynx. *Jama Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 139(11), 1212–1218.
103. Pauchet, D., et al. 2018. Prefabricated fibula free flap with dental implants for mandibular reconstruction. *European Annals of Otorhinolaryngology-Head and Neck Diseases*, 135(4), 279–282.
104. Punhani, N., Dongarwar, G. R., Mahajan, H., Daniel, M. J., Chalapathi, K. V. and Nayyar, A. S. 2017. Tumor Size and Its Relation to Cervical Lymph Node Metastasis and Its Significance as a Prognostic Indicator for Oral Squamous Cell Carcinomas. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 6(3), 153–166.
105. Ramaswamy, S., Ross, K. N., Lander, E. S. and Golub, T. R. 2003. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nature Genetics*, 33(1), 49–54.
106. Rathod, S., Livergant, J., Klein, J., Witterick, I. and Ringash, J. 2015. A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral Oncol*, 51(10), 888–900.
107. Rathod, S., Livergant, J., Klein, J., Witterick, I. and Ringash, J. 2015. A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral Oncology*, 51(10), 888–900.
108. Refos, J. W. J., Witte, B. I., de Goede, C. J. T. and de Bree, R. 2016. Shoulder morbidity after pectoralis major flap reconstruction. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 38(8), 1221–1228.
109. Ren, W. H., et al. 2018. Virtual Planning and 3D printing modeling for mandibular reconstruction with fibula free flap. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 23(3), E359–E366.
110. Riecke, B., Kohlmeier, C., Assaf, A. T., Wikner, J., Drabik, A., Catala-Lehnen, P., Heiland, M. and Rendenbach, C. 2016. Prospective biomechanical evaluation of donor site morbidity after radial forearm free flap. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 54(2), 181–186.
111. Rogers, S. N., Fisher, S. E. and J. A. Woolgar 1999. A review of quality of life assessment in oral cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 28(2), 99–117.
112. Rogers, S. N., Lowe, D., Brown, J. S. and Vaughan, E. D. 1999. The University of Washington head and neck cancer measure as a predictor of outcome following primary surgery for oral cancer. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 21(5), 394–401.

113. Rogers, S. N., Lowe, D., Fisher, S. E., Brown, J. S. and Vaughan, E. D. 2002. Health-related quality of life and clinical function after primary surgery for oral cancer. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 40(1), 11–18.
114. Rogers, S. N., Miller, R. D., Ali, K., Minhas, A. B., Williams, H. F. and Lowe D. 2006. Patients' perceived health status following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(10), 913–919.
115. Rubright, W. C., Hoffman, H. T., Lynch, C. F., Kohout, F. J., Robinson, R. A., Graham, S., Funk G. and McCulloch T. 1996. Risk factors for advanced-stage oral cavity cancer. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 122(6), 621–626.
116. Santamaria, E., Granados M. and Barrera-Franco J. L. 2000. Radial forearm free tissue transfer for head and neck reconstruction: Versatility and reliability of a single donor site. *Microsurgery*, 20(4), 195–201.
117. Sarukawa, S., Noguchi, T., Oh-iwa, I., Sunaga, A., Uda, H., Kusama, M. and Sugawara Y. 2012. Bare bone graft with vascularised iliac crest for mandibular reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40(1), 61–66.
118. Satteson, E. S., Satteson, A. C., Waltonen, J. D., Li, Z. Y., Wiesler, E. R., Apel P. J. and Graves B. R. 2017. Donor-Site Outcomes for the Osteocutaneous Radial Forearm Free Flap. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 33(8), 544–548.
119. Schliephake, H. and Jamil M. U. 2002. Prospective evaluation of quality of life after oncologic surgery for oral cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 31(4), 427–433.
120. Schliephake, H., Neukam, F. W., Schmelzeisen, R., Varoga, B. and Schneller, H. 1995. Long-term quality of life after ablative intraoral tumor surgery. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 23(4), 243–249.
121. Schneider, I. J., Flores, M. E., Nickel, D. A., Martins, L. G. and Traebert J. 2014. Survival rates of patients with cancer of the lip, mouth and pharynx: a cohort study of 10 years. *Rev Bras Epidemiol*, 17(3), 680–691.
122. Schusterman, M. A., Kroll, S. S., Weber, R. S., Byers, R. M., Guillamondegui, O. and Goepfert H. 1991. Intraoral soft-tissue reconstruction after cancer ablation-A comparison of the pectoralis major flap and free radial forearm flap. *American Journal of Surgery*, 162(4), 397–399.
123. Schwam, Z. G., Sosa, J. A., Roman, S. and Judson, B. L. 2015. Complications and mortality following surgery for oral cavity cancer: Analysis of 408 cases. *Laryngoscope*, 125(8), 1869–1873.
124. Scully, C. and Bagan, J. 2009. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncology*, 45(4), 301–308.
125. Seoane-Romero, J. M., Vazquez-Mahia, I., Seoane, J., Varela-Centelles, P., Tomas, I. and Lopez-Cedrun, J. L. 2012. Factors related to late stage diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 17(1), E35–E40.
126. Sessions, D. G., Spector, G. J., Lenox, J., Haughey, B., Chao, C. and Marks, J. 2002. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope*, 112(4), 616–625.
127. Sessions, D. G., Spector, G. J., Lenox, J., Parriott, S., Haughey, B., Chao, C., Marks, J. and Perez, C. 2000. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope*, 110(10), 1764–1772.
128. Shah, J. P., Candela, F. C. and Poddar, A. K. 1990. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*, 66(1), 109–113.
129. Shah, J. P. and Gil, Z. 2009. Current concepts in management of oral cancer – Surgery. *Oral Oncology*, 45(4–5), 394–401.

130. Shen, S. Y., Yu, Y., Zhang, W. B., Liu, X. J. and Peng X. 2017. Angle-to-Angle Mandibular Defect Reconstruction With Fibula Flap by Using a Mandibular Fixation Device and Surgical Navigation. *Journal of Craniofacial Surgery*, 28(6), 1486–1491.
131. Shroff, S. S., Nair, S. C., Shah, A. and Kumar B. 2017. Versatility of Fibula Free Flap in Reconstruction of Facial Defects: A Center Study. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*, 16(1), 101–107.
132. Silverman, D. A., Przylecki, W. H., Shnayder, Y., Tsue, T. T., Girod, D. A. and Andrews, B. T. 2016. Expanding the Utilization of the Osteocutaneous Radial Forearm Free Flap beyond Mandibular Reconstruction. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 32(5), 361–365.
133. Smee, R. I., Broadley, K., Bridger, G. P. and Williams, J. 2012. Floor of mouth carcinoma: Surgery still the dominant mode of treatment. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 56(3), 338–346.
134. Snow, G. B., van den Brekel, M. W., Leemans, C. R. and Patel, P. 1994. Surgical management of cervical lymph nodes in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 134, 43–55.
135. Song, R., Song, Y., Yu, Y. and Song, Y. 1982. The upper arm free flap. *Clinics in Plastic Surgery*, 9(1), 27–35.
136. Specenier, P. M. and Vermorken, J. B. 2009. Current concepts for the management of head and neck cancer: Chemotherapy. *Oral Oncology*, 45(4–5), 409–415.
137. Spencer, K. R., Ferguson, J. W. and Wiesenfeld, D. 2002. Current concepts in the management of oral squamous cell carcinoma. *Australian Dental Journal*, 47(4), 284–289.
138. Spiro, R. H., Huvos, A. G., Wong, G. Y., Spiro, J. D., Gnecco, C. A. and Strong E. W. 1986. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *The American Journal of Surgery*, 152(4), 345–350.
139. Stathopoulos, P. and Smith, W. 2017. Analysis of Survival Rates Following Primary Surgery of 178 Consecutive Patients with Oral Cancer in a Large District General Hospital. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*, 16(2), 158–163.
140. Stathopoulos, P. and Smith, W. P. 2017. Analysis of Survival Rates Following Primary Surgery of 178 Consecutive Patients with Oral Cancer in a Large District General Hospital. *J Maxillofac Oral Surg*, 16(2), 158–163.
141. Sugiura, Y., Sarukawa, S., Hayasaka, J., Kamochi, H., Noguchi, T. and Mori Y. 2018. Mandibular reconstruction with free fibula flaps in the elderly: a retrospective evaluation. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(8), 983–989.
142. Swanson, E., Boyd, J. B. and Manktelow, R. T. 1990. The radial forearm flap: Reconstructive applications and donor-site defects in 35 consecutive patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 85(2), 258–266.
143. Tangthongkum, M., Kirtsreesakul, V., Supanimitjaroenporn, P. and Leelasawatsuk, P. 2017. Treatment outcome of advance staged oral cavity cancer: concurrent chemoradiotherapy compared with primary surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 274(6), 2567–2572.
144. Tiwana, M. S., Wu, J., Hay, J., Wong, F., Cheung, W. and Olson, R. A. 2014. 25 year survival outcomes for squamous cell carcinomas of the head and neck: population-based outcomes from a Canadian province. *Oral Oncol*, 50(7), 651–656.
145. Tsai, C. H., Chang, K. P., Hung, S. Y., Chen, W. F., Cheng, M. H. and Kao, H. K. 2012. Postoperative morbidity in head and neck cancer ablative surgery followed by microsurgical free tissue transfer in the elderly. *Oral Oncology*, 48(9), 811–816.

146. Ulrich, U. and Lauritzen, C. 1992. Dieffenbach Johann Friedrich (1792–1847) – Germany father of plastic surgery. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 117(30), 1165–1167.
147. van Gemert, J. T. M., van Es, R. J. J., Rosenberg, A., van der Bilt, A., Koole, R. and Van Cann, E. M. 2012. Free Vascularized Flaps for Reconstruction of the Mandible: Complications, Success, and Dental Rehabilitation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(7), 1692–1698.
148. Veness, M. J., Morgan, G. J., Sathiyaseelan, Y. and Gebiski, V. 2005. Anterior tongue cancer and the incidence of cervical lymph node metastases with increasing tumour thickness: Should elective treatment to the neck be standard practice in all patients? *Anz Journal of Surgery*, 75(3), 101–105.
149. Weatherspoon, D. J., Chattopadhyay, A., Boroumand, S. and Garcia, I. 2015. Oral cavity and oropharyngeal cancer incidence trends and disparities in the United States: 2000–2010. *Cancer Epidemiology*, 39(4), 497–504.
150. Weitz, J., et al. 2018. Development of a novel resection and cutting guide for mandibular reconstruction using free fibula flap. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 46(11), 1975–1978.
151. Witjes, M. J. H., et al. 2018. Impact of 3D virtual planning on reconstruction of mandibular and maxillary surgical defects in head and neck oncology. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 26(2), 108–114.
152. Xu, Z. F., Bai, S., Zhang, Z. Q., Duan, W. Y., Wang, Z. Q. and Sun, C. F. 2017. A critical assessment of the fibula flap donor site. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 39(2), 279–287.
153. Zhou, W., Zhang, W. B., Yu, Y., Wang, Y., Mao, C., Guo, C. B., Yu, G. Y. and Peng, X. 2017. Risk factors for free flap failure: a retrospective analysis of 881 free flaps for head and neck defect reconstruction. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(8), 941–945.

PIELIKUMI

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel. 67409089

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Profesors Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Profesore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc.prof. Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc.prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Profesore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Profesors Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc.prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs

Pieteikuma iesniedzējs: Kalvis Pastars
Medicīnas fakultāte, doktorantūras nodaļa

Pētījuma nosaukums: „Primāras mutes dobuma rekonstrukcijas ar mikrovaskulāriem lēveriem pacientiem ar mutes vēzi vēlīnās stadijās, ietekme uz pacientu dzīvildzi un dzīves kvalitāti”.

Iesniegšanas datums: 28.07. 2014.

Pētījuma protokols: Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot ar pacientiem klīniski-analītisku darbu, (pirms un pēc operācijas analīzi un izvērtējumu), iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Personu (pacientu, dalībnieku) datu aizsardzība, brīvprātīga informēta piekrišana piedalīties pētījumā un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst biomedicīniskā pētījuma ētikas prasībām.

Izskaidrošanas formulārs: ir

Piekrišana piedalīties pētījumā: ir

Komitejas lēmums: piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr. miss., prof.

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 04.09.2014.