

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.17
УДК 616-006.6+616.31+616.321+615.28

ОЦІНКА ДИНАМІЧНИХ ЗМІН МІСЦЕВОГО ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ З ОРОФАРИНГЕАЛЬНИМ РАКОМ НА ФОНІ ПРОМЕНЕВОЇ ТА ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Г.А. Гірна¹, І.Д. Костишин¹, П.І. Михайлюк¹, З.Б. Попович²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,
м. Івано-Франківськ, Україна

²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра стоматології ПО,
м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0003-1492-5349, e-mail: ggyrna@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-2893-5153, e-mail: ikostyshyn@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0006-4150-8339, e-mail: Mykhailiuk_Pe@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-4472-3748, e-mail: zpopovych@ifnmu.edu.ua

Резюме. Мета дослідження – проаналізувати зміни слинних концентрацій INF-α, INF-γ, IL-6, sIgA у хворих на орофарингеальний рак під впливом променевого і хіміопроменевого лікування

Матеріали і методи. Здійснено аналіз динамічних змін показників INF-α, INF-γ, IL-6, sIgA, у 40 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки, що отримували променеву чи хіміопроменеву терапію в період з 2017 по 2022 роки. Дослідження ротової рідини проводили на початку, та після половини отриманого протипухлинного лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження INF-α та INF-γ у ротовій рідині, показує незначне зниження концентрацій після половини спеціального лікування, але не відзначено вірогідних відмінностей в групах. Однак його зменшення під впливом хіміопроменевої терапії свідчить про її імуносупресивний вплив, відповідно збереження чи прояв протипухлинної імунної відповіді не відбувається.

Статистично достовірної динамічної зміни концентрації IL-6 та sIgA під впливом протипухлинного лікування також не виявлено. Але, варто відмітити деяке зростання концентрації IL-6 в ротовій рідині хворих І групи, що можна вважати ознакою прогресування захворювання.

Висновки. Імуносупресивний вплив цитостатичного лікування відображався на всіх рівнях мукозального імунітету. Про це свідчать гранично низькі показники INF-α, знижені рівні INF-γ, відмінні показники IL-6 та sIgA ротової рідини у хворих групах. Отримані дані свідчать про пошкоджуючий вплив хіміо/променевої терапії на оточуючі здорові тканини та імунну систему з погіршенням, що мотивує до пошуку методів посилення протипухлинного місцевого імунітету.

Показано, що ці дані місцевого імунітету можуть вказувати як на регрес пухлини під впливом хіміо/променевої терапії, так і на пригнічуючий вплив цих методів лікування на місцеву імунну систему, але це потребує уточнення в подальших дослідженнях з більшою кількістю учасників і досконалішим дизайном роботи.

Ключові слова: рак ротової порожнини та ротоглотки, променева терапія, хіміопроменева терапія, інтерферон-α інтерферон-γ, інтерлейкін-6, секреторний імуноглобулін А, місцевий імунітет.

Вступ. Променева терапія впливає на імунну систему і це проявляється ініціацією протипухлинного імунітету [1, 2, 3].

Дистанційне гамма-опромінення стимулює імунні процеси в багатокомпонентному мікрооточенні пухлини, результатом чого є підвищення кількості імунних клітин навколо і в пухлині [4]. Вивчено, що у суміжних до опромінення тканинах посилений синтез цитокінів, таких як IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, TGF-β [5]. IL-1 викликає локальний набряк та адгезію нейтрофілів, IL-6 синтезує фібриноген і С-реактивний білок (CRP), TNF-α індукуює певні метаболічні зміни, розширення периферичних судин, діє прокоагулянтно [6, 7]. Викликані різні клітинні пошкодження потенціюють вроджені та набуті імунні відповіді [8].

Модифікація мікрооточення пухлини під впливом місцевого опромінення також провокує генерацію різних типів інтерферону, особливо IFN-γ, який володіє цитотоксичними та антипроліферативними

ефектами на пухлинні клітини, а також стимулює імунні реакції проти пухлинних антигенів [9, 10].

Проведено дослідження спадкового дефіциту IFN-γ і його рецептора, та визначено, що цей дефіцит сприяє спонтанній прогресії пухлини [11].

Променева терапія призводить до розвитку запалення, що вважається потенційно сприятливою умовою, у якому інтерферони і цитокіни, безумовно, беруть корисну участь. Однак, є обмежена інформація про точну їх роль в пухлині і її оточенні. Ще визначаються, які саме імунні параметри критичні для протипухлинних реакцій [12].

Мета дослідження. Проаналізувати зміни слинних концентрацій INF-α, INF-γ, IL-6, sIgA у хворих на орофарингеальний рак під впливом променевого і хіміопроменевого лікування.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 40 хворих на рак ротової порожнини і ротоглотки. Обстеження і лікування проводилося в період 2017-2022 років в умовах комунального

некомерційного підприємства «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківського обласної ради». Будь-яке інше лікування хворим до початку спеціального лікування не проводили. Усі пацієнти були інформовані щодо плану лікування, від яких отримано письмову форму згоди. Дослідження проводилося з дотриманням принципів Гельсінської декларації та етичної комісії Івано-Франківського національного медичного університету (протокол дослідження № 94/17 від 16.11.2017 р.). Хворі були поділені на дві групи залежно від методу лікування. Хворим I групи (ПТ) проводилася на I-му етапі спеціального лікування променева терапія, а хворим II групи (Х/ПТ) – променева терапія з хіміотерапевтичним потенціюванням.

Променева терапія полягає у застосуванні дистанційного гамма-випромінювання на апараті «Cobalt-60»: 5 сеансів на тиждень, дозою 2-2,5 Гр за сеанс до сумарної вогнищевої дози 36-40 Гр на ділянку первинної пухлини і шляхи регіонарного метастазування.

Хіміотерапевтичне потенціювання передбачало проведення регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії згідно запатентованого нами способу [13].

Для її проведення використовували поверхневу скроневу артерію зі сторони ураження. Регіонарну внутрішньоартеріальну хіміотерапію проводили цисплатином у дозі 20 мг/м² протягом 5 днів. Введення починали одночасно із променевою терапією. Завершивши регіонарне внутрішньоартеріальне введення цитостатика, променеву терапію продовжували до сумарної дози 40 Гр, контролюючи гематологічні показники 1 раз на тиждень.

У всіх пацієнтів гістологічно було підтверджено плоскоклітинний рак. Найчастіше це був помірнодиференційований (G2), зокрема, в 13 (65%) хворих у I групі і 10 (50%) – у II. З меншою частотою зустрічався плоскоклітинний G1: 5 хворих (25%) I групи і 8 (40%) – II. Найменше, по 2 (10%) хворих у обох групах було із плоскоклітинним G3 (табл. 1).

В залежності від форми росту пухлини, найбільше хворих мали ендofітний ріст – 13 (65%) хворих II групи і 11 (55%) хворих I групи. Найменше було хворих із екзофітною пухлиною, тільки 3 (15%) у I групі і 2 (10%) у II групі (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристика груп хворих залежно від гістологічної диференціації пухлини.

Групи	Високо-диференційований G1		Помірно-диференційований G2		Низько-диференційований G3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група ПТ	5	25%	13	65%	2	10%
II група Х/ПТ	8	40%	10	50%	2	10%
Всього	13	32,5%	23	57,5%	4	10%

Примітки: абс. – абсолютне число хворих, % - частота.

Таблиця 2

Характеристика груп хворих залежно від морфологічного типу пухлини

Групи	Екзофітний ріст пухлини		Ендofітний ріст пухлини		Мезofітний ріст пухлини	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група ПТ	3	15%	11	55%	6	30%
II група Х/ПТ	2	10%	13	65%	5	25%
Всього	5	12,5%	24	60%	11	27,5%

Примітки: абс. – абсолютне число хворих, % – частота.

У нашому дослідженні збережена світова тенденція зі зверненням хворих у запущених стадіях. Так, в загальному, було 39 (97,5%) хворих з III чи IV стадіями, тільки 1 хворий II групи мав II стадію раку язика (табл. 3). Аналізуючи хворих I групи, зауважимо, що 9 (45%) хворих було у III стадії і 11 (55%) мали IV стадію. У II групі: 11 (55%) хворих мали III стадію захворювання, а 8 (40%) – IV. Як видно із таблиці 3, у дослідженні найбільше було хворих із пухлиною ротоглотки та язика, по 11 (27,5%) осіб, відповідно до згаданої локалізації. Дещо менше був уражений боковий і фронтальний відділи дна ротової порожнини, а саме по 6 (15%) хворих. По 1 (2,5%) хворому було із пухлиною слизової ретромолярної ділянки, твердого піднебіння.

Враховуючи намір дослідити імунний статус у хворих, ми провели аналіз їхніх наявних супутніх

захворювань. У всіх випадках це були хронічні захворювання тієї чи іншої системи, що не було протипоказом до лікування основного захворювання та не впливало на коректну інтерпретацію результатів місцевого імунітету. В обох групах 90% та 80% хворих відповідно мали захворювання серцево-судинної системи, в яких були діагностовані ішемічна хвороба серця, кардіосклероз, атеросклероз, гіпертонічна хвороба. Часто, а саме у 55% хворих I групи і у 30% II групи були раніше діагностовані хронічний панкреатит, гепатит чи холецистит. Відомо з анамнезу, що у 25% хворих I групи та 20% хворих II групи наявний цукровий діабет. У більшості хворих двох груп було декілька супутніх захворювань, але це не впливало на проведення лікування основного захворювання (табл. 4).

Таблиця 3

Характеристика груп хворих залежно від стадії і локалізації пухлини.

	Стадія	Ротоглотка	Язик	Бок, відділ дна рот. пор	Фронт. відділ дна рот. пор	Слизова комір. частини н.щ.	Ретромолярна ділянка	Тверде піднебіння	Слизова щок	Всього
		абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	
I група ПТ	III	3	3	1	1		1			9 (45%)
	IV	4		4	2	1				11 (55%)
Всього у I групі		7	3	5	3	1	1			20 (100%)
II група Х/ПТ	II		1							1 (5%)
	III	1	6	1	2				1	11 (55%)
	IV	3	1		1	1		1	1	8 (40%)
Всього у II групі		4	8	1	3	1		1	2	20 (100%)
Всього		11	11	6	6	2	1	1	2	40

Примітки: абс. – абсолютне число хворих, % – частота.

Таблиця 4

Характеристика груп хворих на орофарингеальний рак залежно від супутніх захворювань

Супутня патологія	I група ПТ N=20		II група Х/ПТ N=20	
	абс.	%	абс.	%
Захворювання серцево-судинної системи	18	90%	16	80%
Захворювання легень	5	25%	5	25%
Захворювання ШКТ	-		3	15%
Захворювання печінки, жовче-вивідних шляхів	11	55%	6	30%
Захворювання підшлункової залози	5	25%	4	20%
Захворювання сечовидільної системи	-		3	15%

Примітки: абс. – абсолютне число хворих, % – частота.

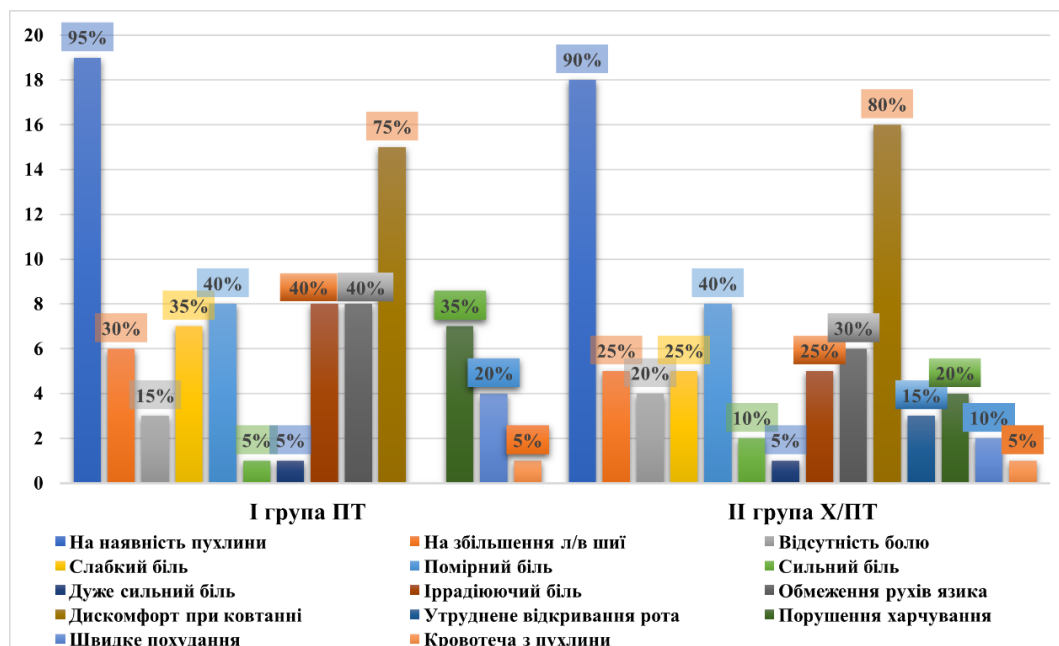


Рис. 1. Характеристика ГРКП хворих на орофарингеальний рак згідно скарг на час поступлення.

Враховуючи пізню стадію на якій зверталися хворі за медичною допомогою, то 90-95% із них мали скарги на наявність пухлини і в 40% хворих на

помірний біль в ділянці пухлини, але 15-20% хворих не відмічали болі. 40% хворих I групи і 25% хворих II групи відмічали іррадіюючий біль. Залежно від

локалізації у хворих проявлялися відповідні скарги, як видно із діаграми 1, 75% хворих I групи і 80% хворих II групи скаржилися на дискомфорт при ковтанні, 40% і 30% хворих по групах на обмежені рухи язика. До 35% хворих мали порушення харчування (рис. 1).

Хворі I групи отримували променевою терапією і 12 (60%) з них завершили лікування отримавши 40 Гр, 3 (15%) хворих отримали 38 Гр гамма-терапії і також 3 (15%) – 36 Гр, також променева терапія вважалася завершеною у 1 (5%) хворого на дозі 22 Гр і в 1 (5%) – 20 Гр. Паліативне променеве лікування отримали 9 (45%) хворих.

9 (45%) хворим II групи провели 40 Гр дистанційної гамма терапії, 4 (20%) хворим – 38 Гр, і 6 (30%) хворих отримали 36 Гр, та 1 (5%) – 34 Гр. Усі хворі отримували ретроградне внутрішньоартеріальне хіміотерапевтичне потенціювання в середній дозі 140 мг цисплатину. Доза цитостатика коливалася від найменшого значення 80 мг за курс до найбільшого – 210 мг. Спеціальне паліативне лікування мали 3 (15%) хворих.

Для оцінки стану місцевого гуморального та клітинного імунітету нами вивчалися показники sIgA, INF- α INF- γ IL-6.

Імунологічні дослідження ротової рідини для оцінки місцевого імунітету (sIgA, INF- α , INF- γ , IL-6) виконувалися на проточному цитофлуориметрі Epics XL (USA) за допомогою людського ELISA Kit набору, в умовах науково-дослідницького інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Лабораторне дослідження проводилося до початку спеціального лікування та після половини отриманого лікування близько 20 Гр ДГТ. Процедура забору слини проводилася вранці, натще, до гігієни ротової порожнини і без використання подразників слиновиділення. Кількість зібраної слини становила приблизно 5-10 мл. Зразки слини зберігалися в холодильній системі (морозильник) при температурі близько -20°C до проведення аналітичних процедур.

Статистичний метод обробки даних проводили за допомогою пакету Statistical software EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна. Перевірку розподілу кількісних показників на нормальність у випадку закону розподілу відмінного від нормального – через медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q_1 – Q_3).

Результати. Оскільки середні величини виявилися не репрезентативними, у зв'язку з нестандартним розподілом варіантів ряду величин, ми визначали медіанні значення досліджуваних показників та

відповідні міжквартильні інтервали. До лікування значення INF- α у I групі хворих становили – 0,01 пг/мл (0,0100-0,196 пг/мл), у II групі хворих – 0,564 пг/мл (0,149-0,628 пг/мл). Після отримання половини лікування значення відображалися для груп відповідно – 0,01 пг/мл (0,0100-0,0100 пг/мл) та 0,01 пг/мл (0,0100-0,0100 пг/мл), $p>0,05$.

Дія променевого чи хіміопроменевого лікування викликає сильне пригнічення синтезу INF- α слизовою оболонкою ротової порожнини, що видно з рис. 2. Більші концентрації INF- α в II групі до початку лікування можна вважати, що це відповідь місцевої імунної системи на розвиток пухлини, тобто це наслідок імунореактивності. Зменшення цього показника під впливом хіміопроменевої терапії свідчить про її імуносупресивний вплив, відповідно збереження чи прояв протипухлинної імунної відповіді не відбувається.

Для оцінки стану місцевого імунітету хворих на орофарингеальний рак визначили показники INF- γ у ротовій рідині, відмічається незначне зниження концентрацій з 2,91 пг/мл (2,542-3,833 пг/мл) до 2,264 пг/мл (1,586-10,308 пг/мл) після 20 Гр ДГТ у хворих I групи, $p>0,05$. Також реєструвалося незначне зниження концентрацій INF- γ з 2,196 пг/мл (1,055-3,551 пг/мл) до 2,146 пг/мл (1,241-2,788 пг/мл) у хворих II групи, $p>0,05$.

Проти антигенів пухлини задіяна специфічна цитотоксична клітинна імунна реакція, яку реалізує INF- γ , і його синтез є відповіддю на пухлинний антиген. Збереження або й посилення його синтезу, засвідчує певну активність клітинної імунної відповіді на злоякісні клітини. Однак в нашому дослідженні не відзначено вірогідних відмінностей концентрацій (збільшення) INF- γ у ротовій рідині до і після цитостатичної терапії в групах.

Одним з біологічних ефектів IL-6 є імунний захист у відповідь на локальне ураження слизової оболонки, що проявляється місцевим посиленням його синтезом. Визначені нами медіанні значення і міжквартильні інтервали IL-6 у ротовій рідині до лікування і після половини терапії в I групі хворих: 5,16 пг/мл (3,64-11,7 пг/мл) і відмічалася незначне їх збільшення після 20 Гр ДГТ – 6,35 пг/мл (2,79-38,128 пг/мл). В II групі хворих концентрації IL-6 в динаміці були відносно сталими: 4,605 пг/мл (2,97-6,78 пг/мл) до лікування і 4,86 пг/мл (4,437-22,685 пг/мл) після половини терапії (рис. 3). Не відзначалося вірогідної динаміки концентрації IL-6 у ротовій рідині до і після терапії в різних групах спостереження. Варто відмітити деяке зростання концентрації IL-6 в ротовій рідині хворих I групи, що могло вказувати на ризик прогресування пухлини, але статистично не вірогідно.

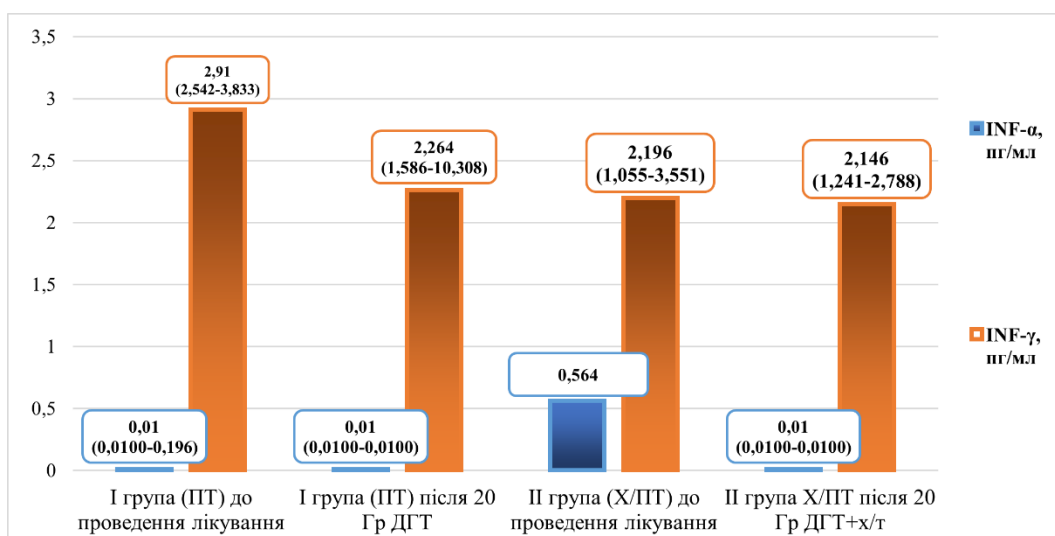


Рис. 2. Медіанні значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII), INF-α, INF-γ слини у хворих на орофарингеальний рак в динаміці протипухлинного лікування.

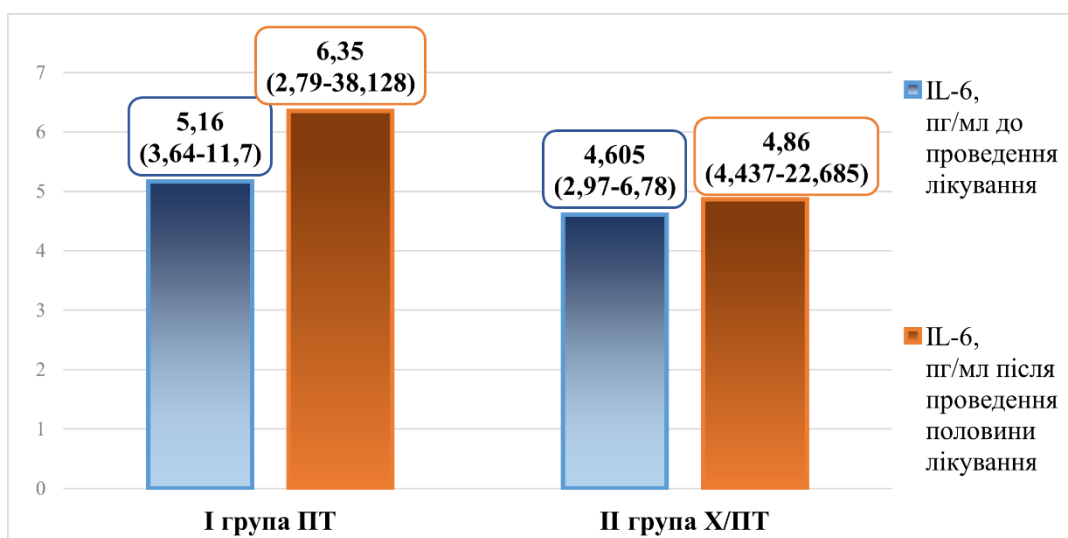


Рис. 3. Медіанні значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII), IL-6 слини у хворих на рак ротової порожнини і ротоглотки в динаміці протипухлинного лікування.

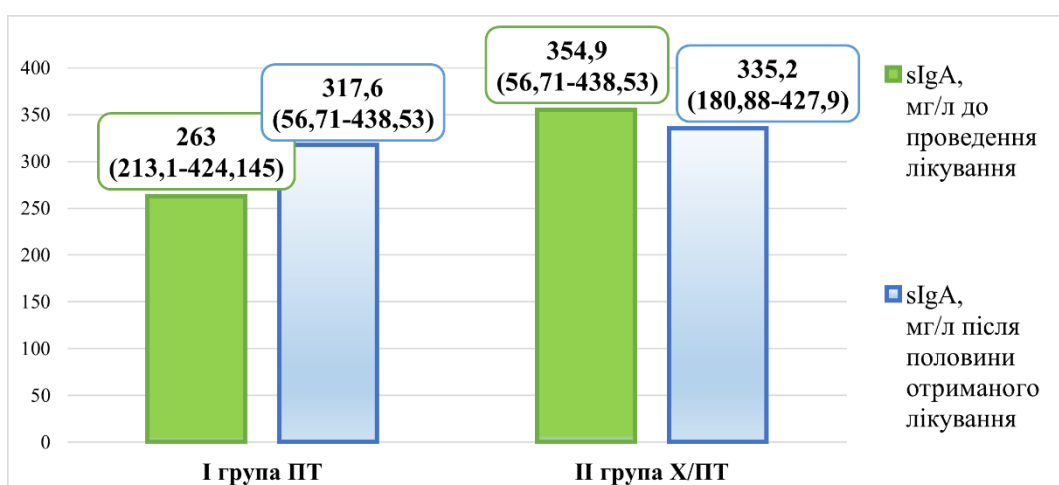


Рис. 4. Медіанні значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII), sIgA у хворих на орофарингеальний рак в динаміці протипухлинного лікування.

Порушення місцевого імунітету ротової порожнини на гуморальному рівні в першу чергу представлено основним показником – sIgA. У нашому дослідженні було визначено такі вихідні концентрації sIgA у хворих I групи – 263 мг/л (213,1-424,145 мг/л), після половини променевого лікування відмічалася збільшення до 317,6 мг/л (56,71-438,53 мг/л), (рис. 4). У хворих II групи медіанне значення і міжквартильний інтервал sIgA становили – 354,9 мг/л (199,01-509,7 мг/л), а після половини лікування спостерігалася незначне зниження рівня sIgA до 335,2 мг/л (180,88-427,9 мг/л). Щодо показника гуморального місцевого імунітету – sIgA у ротовій рідині, не виявлено достовірних відмінностей ($p>0,05$) у хворих до і після половини променевого чи хіміопроменевого лікування у групах дослідження.

Обговорення. Місцева дія гамма променів на пухлину видозмінює мікрооточення її і сприяє синтезу прозапальних цитокінів, до яких входять IFN- α , IFN- γ , що сприяють стійкій імунній реакції [14]. IFN- α є одним з активаторів природнього і набутого імунітету, оскільки стимулює Т-клітини [15]. У кількох дослідженнях було визначено, що стимуляція функції інтегрину може призвести до зменшення пухлини у відповідь на променеву терапію [16]. Однак у хворих на орофарингеальний рак навпаки було виявлено значне зниження рівня антитіл до IFN- α у слині після променевого впливу, відповідно тому не реалізується місцевий протипухлинний захист [17]. Тобто, є багато досліджень, але результати щодо функції і рівнів IFN- α залишаються неоднозначними. У нашому дослідженні рівні IFN- α у слині досить низькі, що говорить про нереалізацію протипухлинного місцевого імунітету.

Пухлина, під впливом гамма променів збільшує продукцію IFN- γ , який також може здійснювати ефективну протипухлинну відповідь, але для цього необхідно збалансування між позитивними і негативними ефектами IFN- γ з врахуванням багато інших факторів [18]. Є різні дані досліджень концентрацій IFN- γ у хворих на рак ротової порожнини і ротоглотки, в одних з них визначилося, що продукція IFN- γ злоякісними клітинами значно знижена після променевої терапії, а в інших дослідженнях встановили, що після хіміо/променевого лікування є посилений синтез IFN- γ в слині хворих на рак порожнини рота і ротоглотки в порівнянні з показниками до лікування [17, 19]. В нашій роботі реєструється деяке зменшення концентрацій IFN- γ як наслідок ефекту хіміо/променевого лікування.

IL-6 використовується як онкомаркер для раннього виявлення онкологічного захворювання і моніторингу його лікування [20]. Багато досліджень підтверджують, що у хворих на рак ротової порожнини і ротоглотки підвищені концентрації IL-6 в 16-22 рази в порівнянні із здоровими людьми [21]. Доказано, що їх експресія при ендокринній формі росту пухлини вища [22]. В нашому ж дослідженні середні показники, медіанні значення були від 3,78-5,39 пг/мл, що не відповідало іншим дослідженням, але поодинокі у хворих зустрічалися високі рівні.

Різні наукові дослідження показували різні результати щодо концентрації sIgA у пацієнтів на рак ротової порожнини і ротоглотки [23]. Однак, при використанні будь-якої методики їх визначення, їх рівні значно нижчі у хворих, ніж у здорових людей [24, 25].

Аналіз показників sIgA також не виявив залежності їх від клінічної стадії, гістологічного типу пухлини, та наявності метастазів у лімфатичні вузли до лікування, тобто дані параметри не впливають на їх концентрації. У нашому дослідженні медіанні значення sIgA відповідали більшості інших досліджень, де відмічалася тенденція до зниження концентрацій sIgA, особливо у хворих I групи в порівнянні з II. Але, після отриманої половини променевого і хіміопроменевого лікування у хворих I групи медіанні показники незначно збільшилися, а в II групі понизилися.

Висновки. Імуносупресивний вплив цитостатичного лікування відображався на всіх рівнях мукозального імунітету. Про це свідчать гранично низькі показники INF- α , знижені рівні INF- γ , відмінні показники IL-6 та sIgA ротової рідини у хворих групах. Отримані дані свідчать про пошкоджуючий вплив хіміо/променевої терапії на оточуючі здорові тканини, імунну систему з погіршенням, що стимулює до пошуку методів посилення протипухлинного місцевого імунітету.

Аналіз отриманих нами показників місцевого імунітету і порівняння їх з іншими науковими дослідженнями показують, що дані неоднозначні, можуть вказувати як на регрес пухлини під впливом хіміо/променевої терапії, так і на пригнічуючий вплив цих методів лікування на місцеву імунну систему із можливим нівелюванням місцевого імунного протипухлинного захисту. Тому для уточнення ефективності місцевого протипухлинного імунітету у хворих на орофарингеальний рак, які отримують хіміо/променеве лікування будуть проводитися подальші наукові дослідження з більшою кількістю учасників і досконалішим дизайном роботи.

References.

1. Song D, Ding Y. A new target of radiotherapy combined with immunotherapy: regulatory T cells. *Front Immunol.* 2024;14:1330099. doi:10.3389/fimmu.2023.1330099.
2. Zheng Z, Su J, Bao X, Wang H, Bian C, Zhao Q, Jiang X. Mechanisms and applications of radiation-induced oxidative stress in regulating cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2023;14:1247268. doi: 10.3389/fimmu.2023.1247268.
3. Fleischmann M, Glatzer M, Rödel C, Tselis N. Radioimmunotherapy: future prospects from the perspective of brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2021;13(4):458-467. doi: 10.5114/jcb.2021.108601.
4. Korbecki J, Bajdak-Rusinek K, Kupnicka P, Kapczuk P, Simińska D, Chlubek D, et al. The Role of CXCL16 in the Pathogenesis of Cancer and Other Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3490. doi:10.3390/ijms22073490
5. Rothlin CV, Ghosh S. Cracking the Cell Death Code. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020;12(5):a036343. doi: 10.1101/cshperspect.a036343.
6. Zhang W, Borchering N, Kolb R. IL-1 Signaling in Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1240:1-23. doi: 10.1007/978-3-030-38315-2_1.
7. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):335-345. doi:10.1038/s41584-020-0419-z.

8. Mirjolet C, Truc G. Abscopal effect: Myth or reality? *Cancer Radiother.* 2021;25(6-7):533-536. doi: 10.1016/j.canrad.2021.07.002.
9. Mohammed AK. Comparison of TNF- α and IL-19 concentrations at different stages of breast cancer. *J Med Life.* 2022;15(6):845-849. doi:10.25122/jml-2021-0359.
10. Yu R, Zhu B, Chen D. Type I interferon-mediated tumor immunity and its role in immunotherapy. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(3):191. doi:10.1007/s00018-022-04219-z.
11. Zeng Z, Veitch M, Kelly GA, Tuong ZK, Cruz JG, Frazer IH, et al. IFN- γ Critically Enables the Intratumoural Infiltration of CXCR3⁺ CD8⁺ T Cells to Drive Squamous Cell Carcinoma Regression. *Cancers (Basel).* 2021; 13(9):2131. doi:10.3390/cancers 13092131
12. Akbor M, Hung KF, Yang YP, Chou SJ, Tsai PH, Chien CS, Lin LT. Immunotherapy orchestrates radiotherapy in composing abscopal effects: A strategic review in metastatic head and neck cancer. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(2):113-116. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000234.
13. Hirna HA, Kostyshyn ID, Rozhko MM, et al. Method of chemotherapeutic potentiation in radiation therapy of patients with oral cancer: Patent. 142686 Ukraine. No. u201911428; Declared. 25.11.2019; published. 25.06.2020, Bul. No. 12. 3 p. [Ukrainian].
14. Alimohammadi M, Ghaffari-Nazari H, Alimohammadi R, Bakhshandeh M, Jalali SA, Rezaei N. Radiotherapy Combination: Insight from Tumor Immune Microenvironment (TIME). *Avicenna J Med Biotechnol.* 2023;15(4):209-215. doi: 10.18502/ajmb.v15i4.13490.
15. Alinezhad M, Bakhshandeh M, Rostami E, Alimohammadi R, Mosaffa N, Jalali SA. Synergistic effects of anti-PDL-1 with ablative radiation comparing to other regimens with same biological effect dose based on different immunogenic response. *PLoS One.* 2020 Apr 14;15(4):e0231507. doi: 10.1371/journal.pone.0231507. PMID: 32287292; PMCID: PMC7156084.
16. Wu W, Xu H, Liao C, Wang Y, Wu R, Wu J, Zheng W, Li Y, Jin C, Zhao Y, Quan J, Yue X, Bu X. Blockade of USP14 potentiates type I interferon signaling and radiation-induced antitumor immunity via preventing IRF3 deubiquitination. *Cell Oncol (Dordr).* 2022;45(6):1347-1361. doi: 10.1007/s13402-022-00724-2.
17. Hirna H, Kostyshyn I, Rozhko M, Levandovskiy R, Nakashidze G. Analysis of immune changes and their role in the development of oral and oropharyngeal cancer. *Georgian Med News.* 2021;1(310):29-35. https://www.geomednews.com/Articles/2021/1_2021/29-35.pdf
18. Link B, Torres Crigna A, Hölzel M, Giordano FA, Golubnitschaja O. Abscopal Effects in Metastatic Cancer: Is a Predictive Approach Possible to Improve Individual Outcomes? *J Clin Med.* 2021 Oct 31;10(21):5124. doi: 10.3390/jcm10215124.
19. Hutton DA, Clayton ZS. Physical activity-related suppression of cancer growth: is a transient increase in cytokine production required for tumour angiogenesis? *J Physiol.* 2019;597(16):4137-4138. doi: 10.1113/JP 278347.
20. Riccardi G, Bellizzi MG, Fatuzzo I, Zoccali F, Cavalcanti L, Greco A, Vincentiis M, Ralli M, Fiore M, Petrella C, Minni A, Barbato C. Salivary Biomarkers in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Proteomic Overview. *Proteomes.* 2022;10(4):37. doi: 10.3390/proteomes1004 0037.
21. Bastías D, Maturana A, Marín C, Martínez R, Niklander SE. Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection: An Exploratory Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):2634. doi: 10.3390/ijms25052634.
22. de Kort WWB, Haakma WE, van Es RJJ, Gawlitta D, Driehuis E, Gansevoort M, Willems SM. Jaw Bone Invasion of Oral Squamous Cell Carcinoma Is Associated with Osteoclast Count and Expression of Its Regulating Proteins in Patients and Organoids. *J Clin Med.* 2023;12(18):6035. doi: 10.3390/jcm12186035. PMID: 37762975;
23. Yadav P, Shetty V, Dave A, Chandolia B, Mathur A, Saluja P. A study to estimate the serum IgA and salivary IgA levels in patients with oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2023;27(2):275-281. doi:10.4103/jomfp. jomfp_97_21.
24. Uz U, Eskiizmir G. Association Between Interleukin-6 and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2021;14(1):50-60. doi:10.21053/ceo. 2019.00906.
25. Sobczak-Jaskow H, Kochańska B, Drogoszewska B. A Study of Oral Health Parameters and the Properties and Composition of Saliva in Oncological Patients with and without Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Who Take Bisphosphonates. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(6):1073. doi:10.3390/medicina 59061073

UDC 616-006.6+616.31+616.321+615.28

ASSESSMENT OF DYNAMIC CHANGES IN THE LOCAL STATUS OF PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL CANCER ON THE BACKGROUND OF RADIATION AND CHEMORADIOTHERAPY

H.A. Hirna¹, I.D. Kostyshyn¹, P.I. Mykhailiuk¹, Z.B. Popovych²¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine²Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Dentistry, Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine

ORCID ID: 0000-0003-1492-5349,

e-mail: ggyna@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-2893-5153,

e-mail: ikostyshyn@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0006-4150-8339,

e-mail: Mykhailiuk_Pe@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-4472-3748,

e-mail: zpopovych@ifnmu.edu.ua

Abstract. The aim of the study was to investigate the dynamics of changes in the concentrations of INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA in the saliva of patients with oral and

oropharyngeal cancer during radiation and chemoradiation therapy.

Materials and methods. The dynamic changes in INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA indices were analyzed in 40 patients with oral and oropharyngeal cancer who received radiation or chemoradiation therapy from 2017 to 2022. The oral fluid was examined at the beginning and after half of the anticancer treatment.

Results of the study and their discussion. Before treatment, the concentration of INF- α in group I was 0.01 pg/ml (0.0100-0.196 pg/ml), after treatment - 0.01 pg/ml (0.0100-0.0100 pg/ml) in patients of group I. And in group II: before treatment - 0.564 pg/mL (0.149-0.628 pg/mL), after treatment - 0.01 pg/mL (0.0100-0.0100 pg/mL). The decrease in this indicator under the influence of chemoradiation therapy indicates its immunosuppressive effect, respectively, the preservation or manifestation of an antitumor immune response does not occur.

The study of INF- γ in the oral fluid shows a slight decrease in concentrations after half of the special treatment from 2.91 pg/ml (2.542-3.833 pg/ml) to 2.264 pg/ml (1.586-10.308 pg/ml) in patients of group I. A slight decrease was also recorded in group II from 2.196 pg/mL (1.055-3.551 pg/mL) to 2.146 pg/mL (1.241-2.788 pg/mL). There were no significant differences in the concentrations of INF- γ in the oral fluid before and after cytostatic therapy in the groups.

In group I, before treatment, IL-6 in saliva was 5.16 pg/ml (3.64-11.7 pg/ml), and in group II - 4.605 pg/ml (2.97-6.78 pg/ml). After 20 Gy of gamma therapy, the indicators increased in patients of group I to 6.35 pg/mL (2.79-38.128 pg/mL), in group II they were relatively

constant - 4.86 pg/mL (4.437-22.685 pg/mL). It is worth noting a slight increase in the concentration of IL-6 in the oral fluid of patients in group I, which could indicate a risk of tumor progression.

The median value and interquartile range of sIgA in patients of group I before treatment was 263 mg/L (213.1-424.145 mg/L), in group II - 354.9 mg/L (199.01-509.7 mg/L). After half of the treatment, sIgA levels increased in group I to 317.6 mg/L (56.71-438.53 mg/L), and in group II patients, a slight decrease in sIgA levels to 335.2 mg/L (180.88-427.9 mg/L) was observed, but no significant differences in the dynamics were found.

Conclusions. The immunosuppressive effect of cytostatic treatment was reflected in all levels of mucosal immunity. This is evidenced by extremely low levels of INF- α , reduced levels of INF- γ , excellent levels of IL-6 and sIgA in the oral fluid in the patient groups. The data obtained indicate the damaging effect of chemotherapy/radiation therapy on the surrounding healthy tissues, the immune system with deterioration, which stimulates the search for methods to enhance mucosal immunity in order to initiate local antitumor immunity.

It has been shown that these indicators of local immunity can indicate both tumor regression under the influence of chemotherapy/radiation therapy and the immunosuppressive effect of these treatments, but this needs to be clarified in further studies with a larger number of participants and a more sophisticated study design.

Keywords: oral and oropharyngeal cancer, radiation therapy, chemoradiation therapy, interferon- α interferon- γ , interleukin-6, secretory immunoglobulin A, local immunity.

Стаття надійшла в редакцію 18.04.2024 р.

Стаття прийнята до друку 14.06.2024 р.