

УДК 616.21/.22-006.6-08:615.849+616-073.75]-056.1

Д. А. Бази́ка¹, М. О. Воробйов²✉, І. Л. Кечін³, О. М. Воробйов², О. В. Шми́кова²¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна²Комунальна підприємство «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» Запорізької обласної ради, вул. Культурна, 177а, м. Запоріжжя, 69040, Україна³Запорізький державний медичний університет, пр-т Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна

РАДІОТЕРМОМЕТРИЧНА ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ ПОРОЖНИНИ РОТА, РОТОВОЇ ТА ГОРТАННОЇ ЧАСТИН ГЛОТКИ ЗАНЕДБАНИХ (III, IVA ТА IVB) СТАДІЙ

Мета: покращення результатів хіміопроменевого лікування хворих на місцево-розповсюджений рак порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки шляхом радіотермометричного контролю та індивідуалізації кількості етапів індукційної радіосенсибілізуючої поліхіміотерапії до променевого лікування або одночасного застосування цих методів.

Матеріали та методи. Дослідження базується на результатах лікування і наступного спостереження за 280 хворими з морфологічно підтвердженим діагнозом раку слизової оболонки порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки III, IVA та IVB стадій за відсутності віддалених метастазів. Хворі були розподілені на 6 груп, залежно від виду виконаного хіміопроменевого лікування. У групах виділені контрольні та досліджувані підгрупи. У контрольних підгрупах прийняття рішень щодо подальшого лікування приймали на підставі оцінки ефективності за шкалою RECIST 1.1, а у досліджуваних – на підставі змін показників радіотермометрії (РТМ) у пухлинному осередку і метастазах. В програму дослідження входили клінічні обстеження згідно зі стандартами, РТМ, імунологічні дослідження, статистичний аналіз (графічна функція виживання за Kaplan-Meier).

Результати. В групах з внутрішньоартеріальною поліхіміотерапією (ВА ПХТ) до початку променевої терапії у хворих з пухлинами порожнини рота і ротоглотки 3-річна виживаність статистично вища у хворих з системними курсами ПХТ. У групах хворих на злоякісні пухлини гортаноглотки отримані протилежні результати. При порівнянні функцій виживання хворих, у котрих використовувався системний режим ПХТ, але в різних комбінаціях хіміопрепаратів, видно, що використання схем з поліплатином ефективніше, ніж схем з цисплатином, у лікуванні хворих зазначених локалізацій. При поглибленому аналізі цих груп виявлено, що за графіками функція виживання хворих у досліджуваних підгрупах вища порівняно з виживанням у групах і контрольних підгруп.

Висновки. Алгоритм індивідуалізації на основі РТМ контролю помітно впливає на якість і результати лікування хворих на місцево-розповсюджений рак порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки. РТМ може бути використана як метод контролю лікування злоякісних новоутворень зазначених локалізацій в комплексі зі стандартними методами дослідження. Застосування ВА ПХТ з наступною променевою терапією при лікуванні хворих з раковими пухлинами слизової порожнини рота і ротоглотки має переваги та дозволяє отримати оптимальний лікувальний ефект у порівнянні з системними режимами. Застосування індукційної системної поліхіміотерапії з поліплатином при лікуванні хворих з раковими пухлинами гортаноглотки має переваги перед використанням ВА ПХТ та системної хіміотерапії з цисплатином.

Ключові слова: злоякісні новоутворення порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки, хіміопроменево лікування, радіотермометрія, РТМ.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019. Вип. 24. С. 296–311. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-296-311

✉ Воробйов Микола Олегович, e-mail: tutmas@list.ru

D. Bazyka¹, M. Vorobyov²✉, I. Kechyn³, O. Vorobyov², O. Shmykova²

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriia Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

²Municipal Enterprise «Zaporizhzhya Regional Clinical Oncology Center» Zaporizhzhya regional Council, 177a Kulturna St., Zaporizhzhia, 69040, Ukraine

³Zaporizhzhia State Medical University, 26 Maiakovskiy Ave., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine

RADIOTHERMOMETRIC PERSONALISATION OF CHEMO- AND RADIOTHERAPY FOR PATIENTS WITH ADVANCED (III, IVA AND IVB) STAGES MALIGNANT LESIONS OF ORAL CAVITY, THROAT AND EPIGLOTTIS

Objective: optimization of treatment of patients with advanced malignant lesions of oral cavity, throat and epiglottis by means of radiothermic control and personalisation of the induction radio sensitizing polychemotherapy prior to radiotherapy or by applying both methods simultaneously.

Materials and methods. Study is based on the results of treatment 280 patients with morphologically confirmed cancer of mucosae of oral cavity, throat and epiglottis staged III, IVA and IVB without remote metastases were divided into 6 groups depending on a type of a radiotherapy applied. Each group was divided into a treatment and a control subgroup. A choice of treatment for control subgroups was done on the basis of RECIST 1.1. scale; a decision for treatment subgroups was done based on obtained radiothermic (RTM) personalisation data in tumours or metastases. The treatment program included follow-ups according to established guidelines, radiothermic measurements, immunology investigations, statistical analysis (cumulative survival by Kaplan-Meier).

Results. Groups of patients with tumours of oral cavity and epiglottis with intra-arterial polychemotherapy (IA PCT) prior to radiotherapy demonstrated improved mean 3 years survival rate. Groups with malignant tumours of upper laryngeal tract demonstrated opposite results. A comparison of mean survival rates between groups that were treated with systemic radiochemotherapy but using different combinations of different chemotherapy agents has shown that a use of polyplatin is superior to combinations with cisplatin. A further study showed that all treatment groups had demonstrated better survival rates compared to control groups.

Conclusions. The obtained results allow us to conclude that the therapy personalisation based on radiothermic personalisation significantly improves quality and outcomes for patients with localized cancer of oral cavity, throat and epiglottis. RTP can be used as a treatment control method of above mentioned lesions together with standard treatment pathways. The application of intra-arterial polychemotherapy followed by a radiotherapy of tumours of oral cavity and throat shows better outcomes compared to standard treatments only. The use of induction polychemotherapy with polyplatin for patients with tumours of epiglottis is superior to intra-arterial polychemotherapy and a chemotherapy with cisplatin.

Key words: malignant lesions of oral cavity, throat and epiglottis, radiochemotherapy, radiothermic measurements.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2019;24:296-311. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-296-311

ВСТУП

Злоякісні новоутворення порожнини рота, ротової та гортанної частини глотки є найчастішою формою раку голови та шиї. Об'єднує пухлини цієї локалізації гістологічна будова, яка є майже однорідною: 90–95 % становить плоскоклітинний рак різних ступенів диференціювання. Значно рідше трапляються аденоїдні варіанти пухлин, що виникають з малих слинних залоз, меланома, лімфома та різні види сарком [1]. У більшості країн захворюваність на рак цих локалізацій варіює від 1 до 10 випадків на 100 тис.

INTRODUCTION

Malignant neoplasms of the oral cavity, mouth and throat are the most common forms of head and neck cancer. These tumors share common histological structure that is almost similar, namely the squamous cell carcinoma of various degree of differentiation is diagnosed in 90–95 % of cases. The adenoid variants of tumors that arise from small salivary glands, melanoma, lymphoma, and various sarcomas occur much less frequently [1]. The morbidity varies from 1 to 10 cases on 100 000

✉ Mykola O. Vorobyov, e-mail: tutmas@list.ru

населення, поширеність відносно вища серед чоловіків, особливо похилого віку. Співвідношення осіб чоловічої статі до жіночої коливається від 2 : 1 до 4 : 1 [2].

Повторює світові тенденції епідеміологічна ситуація в Україні. Так, захворюваність на рак слизової оболонки ротової порожнини і глотки в 2015 році в Україні становила 6,4 на 100 тис. населення (співвідношення чоловіків до жінок – 3,56 : 1). У порівнянні з 2014 роком ці показники достовірно підвищились. З числа вперше захворілих III та IV стадію мали 46 % хворих на рак слизової оболонки порожнини рота та 74,3 % хворих на рак глотки. Це, своєю чергою, зумовлює високі показники смертності. Протягом першого року з моменту встановлення діагнозу в Україні помирає 41,2 % хворих, а в деяких областях (Харківській, Херсонській та Чернігівській) цей показник перевищує 50 %. У структурі злякисних пухлин слизової оболонки порожнини рота рак язика становить близько 60 %, рак слизової оболонки дна порожнини рота близько 20 %, рак слизової оболонки щік – близько 10 %, далі йде рак піднебіння та слизової оболонки альвеолярних відростків. Корінь язика є найчастішою локалізацією раку ротоглотки (до 50 %), рідше уражуються піднебінні мигдалики та вкрай рідко – задня стінка ротоглотки. В гортаноглотці пухлини найчастіше локалізуються в грушоподібному синусі (58 %). Найчастіше хворіють люди віком 50–70 років, але нерідко трапляються і значно молодші хворі. Особливістю клінічного перебігу злякисного процесу слизової оболонки порожнини рота та рото-гортаноглотки є локорегіонарне метастазування (до 70 %) і відносно рідкісне віддалене метастазування. Близько 81 % пацієнтів отримують спеціальне протипухлинне лікування протягом року з моменту встановлення діагнозу, тобто майже кожен п'ятий хворий взагалі не лікувався, або діагноз був встановлений помертньо [3].

Висока летальність хворих на рак орофарингеальних локалізацій зумовлена низьким відсотком виявлення захворювання на ранніх стадіях, високозлякисним перебігом патології, швидким поширенням пухлинного процесу на суміжні життєво важливі органи, частим метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли, високою резистентністю до хіміо- та променевої терапії, а також недостатнім використанням найбільш ефективних комбінованих і комплексних методів лікування [4].

Частина спеціалістів з пухлин голови та шиї вважають за доцільне розпочинати лікування з хірургічного втручання. До переваг, які вони наводять, належать: радикальний характер операції, складність

population, prevalence is relatively higher among men, especially the elderly. Males male to male female ranges from 2:1 to 4:1 [2].

Thus, the incidence of cancer of the mucous membrane of the oral cavity and pharynx in Ukraine in 2015 amounted to 6.4 per 100 thousand population (male to women – 3.56:1). Compared with 2014, these indicators have significantly increased. Of the first-ever stage III and IV patients, 46 % had oral cancer mucosal cancer and 74.3 % of patients with pharyngeal cancer. This, in turn, leads to high mortality rates. During the first year of the month of diagnosis in Ukraine dies 41.2 % of patients, in some regions (Kharkiv, Kherson and Chernihiv) this indicator exceeds 50 %. In the structure of malignant tumors of the mucous membrane of the oral cavity cancer of the tongue is about 60 %, cancer of the mucous membrane of the oral cavity is about 20 %, cancer of the mucous membrane of cheeks – about 10 %, followed by cancer of the palate and mucous membrane of the alveolar sprouts. The root of the tongue is the most common localization of oropharyngeal cancers (up to 50 %); less affected by palatine tonsils and extremely rarely – the posterior wall of the oropharynx. In the laryngotracheus, tumors are most often localized in a pear-shaped sinus (58 %). People who are sick most often are aged 50–70 years, but often there are many younger patients. The peculiarity of the clinical course of the malignant process of the mucous membrane of the oral cavity and of the mouth-larynx is a regional metastasis (up to 70 %) and a relatively rare distant metastasis. About 81 % of patients receive special anti-tumor treatment during the year with at the time of diagnosis, that is, almost every fifth patient was not treated, or the diagnosis was established posthumously [3].

The high mortality rate of cancer patients with oropharyngeal localizations is due to a low percentage of disease detection on early stages of activity, high-velocity pathology, rapid spread of the tumor process on adjacent vital organs, frequent metastases in regional lymph nodes, high resistance to chemo- and radiation therapy, as well also insufficient use of the most effective combination and integrated treatment methods [4].

Some of the experts consider it is advisable to start treatment with surgical intervention. The benefits include: the radical nature of the operation, the complexity of the interference on the

втручання на опромінених тканинах, неможливість проведення оперативного втручання в разі прогресування захворювання у первинно операбельних хворих на радіо- та хіміорезистентні форми раку [1]. Але виконання розширених оперативних втручань— травматичний, складний, тривалий процес, який пов'язаний з ризиком виникнення ускладнень і може призвести до інвалідизації пацієнтів [5].

Інші автори вважають основним способом лікування призначення променевої терапії. Ефективність самостійного застосування променевого впливу незадовільна: рецидиви і метастази розвиваються в 60–70 % спостережень, обмежуючи 5-річну виживаність на рівні 15–20 %. Тому з метою підвищення ефективності променевої терапії розробляються нові режими опромінення. Деякі автори наполягають на підвищенні сумарної дози до 70 Гр, інші — на проведенні гіпо- та гіперфракціонованих режимів лікування. Цілу низку науково-дослідних робіт присвячено посиленню дії опромінення за допомогою радіомодифікуючого впливу гіпертермії, індукційної хіміотерапії, проведенню одночасної хіміо-променевої терапії [6, 7].

В деяких дослідженнях автори рекомендують хворим з місцево-розповсюдженим пухлинним процесом орофарингеальної зони проводити інтенсивне хіміопротимене лікування, тому що онкологічні результати хірургічного і консервативного лікування достовірно близькі. В тих випадках, коли ефект неповний та наявна залишкова пухлина на шиї, деякі автори рекомендують проводити хірургічні етапи лікування в строки від 4 до 10 тижнів після променевого лікування, замість інтенсифікування консервативного лікування [8]. Існує думка, що можливості хіміопротимене лікування переоцінені, і хворі вмирають або від наслідків медикаментозного лікування, або внаслідок прогресування росту пухлини, тому при виборі варіанту та об'єму лікування необхідно ретельно оцінювати ризик загибелі хворого внаслідок цих причин. Питання кількості та об'єму консервативного лікування залишається відкритим у кожному конкретному випадку [9].

Багатьма дослідженнями доведено, що включення хіміотерапії до схеми локорегіонарного лікування покращує результати комбінованої терапії цього контингенту хворих. Протягом останніх двох десятиріч накопичено значний клінічний досвід використання хіміотерапії при лікуванні хворих на рак голови та шиї. Так, проведений групою MACH-NC (Meta-analysis of chemotherapy in Head and Neck Cancer) мета-аналіз

irradiated tissues and the impossibility of surgical intervention in case of progression of the disease in patients with primary operable on radio- and chemoresistant forms of cancer [1]. However, the implementation of advanced surgical interventions—traumatic, complex, long process associated with the risk of complications and can lead to disability [5].

Other authors consider a radiotherapy to be the main method of treatment. Results of the separately administered therapeutic radiation exposure are unsatisfactory: relapses and metastases develop in 60–70 % of observations, limiting 5-year survival to levels of 15–20 %. To increase the efficiency of radiation therapy new radiation regimes are being developed. Some authors insist on increasing the total dose to 70 Gy, others suggest to carry out hypo- and hyperfractionated treatment regimens. A number of research works are devoted to enhancement radiation exposure for using radiomodifying influence of hyperthermia, induction chemotherapy, conduction of simultaneous chemo-radiation therapy [6, 7].

In some studies, the authors recommend that patients with a locally advanced tumor process of the oropharyngeal zone undergo intensive chemoradiation therapy, since the results of surgical and conservative treatment are reliably close. In those cases where the effect is not complete and there is a residual tumor on the neck, other authors recommend surgical treatment stages in the 4 to 10 weeks after radiotherapy, instead of intensifying conservative treatment [8]. Other scientists believe that the possibilities of chemoradiation treatment are overestimated and patients die either from the side effects of drug therapy or as a result of the progression of tumor growth, therefore, when choosing a solution and volume of treatment, it is necessary to carefully assess the risk of death of the patient due to these reasons. The question of the amount and volume of conservative treatment remains open in each case [9].

Many studies have shown that the inclusion of chemotherapy before scheme of locoregional treatment improves the results of combination therapy in this contingent of patients. Over the past two decades, considerable clinical experience with the use of chemotherapy has been accumulated treatment of patients on head and neck cancer. Thus, a meta-analysis of the results of 93 randomized and meta-analyzes performed by the MACH-NC group

результатів 93 рандомізованих і нерандомізованих досліджень ефективності різних варіантів лікування 17 346 хворих на місцево-поширений рак голови та шиї показав підвищення 5-річної виживаності на 4,5 % за рахунок додаткового застосування хіміотерапії порівняно з тільки променевою терапією, без урахування схем поліхіміотерапії (ПХТ), доз хіміопрепаратів і режимів променевої терапії [10].

Вчені не дійшли єдиної думки щодо оптимального поєднання компонентів комплексного лікування пацієнтів зі злякисними пухлинами слизової оболонки ротової порожнини та глотки. ПХТ відносно променевої терапії може бути проведена в неoad'ювантному режимі як індукційна ПХТ або одночасна хіміопроменева терапія. Ще одним різновидом ПХТ є ад'ювантна, яку проводять як доповнення до застосованого раніше комбінованого чи комплексного лікування. Одержані обнадійливі попередні дані щодо чутливості раку цієї локалізації до хіміотерапії спонукали фахівців із лікування пухлин голови та шиї і хіміотерапевтів шукати нові підходи до проведення хіміопроменевого лікування у цих хворих, виявляти причини, які обмежують ефективність лікування, та розробляти способи їх подолання [11–15].

Вбачається декілька напрямів покращення результатів лікування у хворих на злякисні новоутворення порожнини рота, ротової і гортанної частин глотки. Деякі автори перспективним напрямом покращення результатів лікування таких хворих вважають подолання хіміорезистентності пухлин і прогнозування перебігу захворювання, відповіді пухлини на лікування за допомогою вивчення імуногістохімічних маркерів та змін в імунологічному статусі хворого. Наприклад: виконання імуногістохімічних дослідження рівнів експресії β -тубуліну та τ -білка в пухлинному матеріалі, взятому при біопсії, задля встановлення прогностичного значення цих імуногістохімічних маркерів щодо результатів терапії хворих на рак ротової порожнини з використанням таксанів [16]. Вивченням лімфоцитів, які інфільтрували карциному легені, було встановлено, що вони представлені різними клонами і субпопуляціями лімфоцитів, які експресували різні ланцюжки TCR, у тому числі й мутантні пептиди, на фоні лікувального процесу. Подібні клони клітин були виділені і з периферійної крові, що обумовило спрощення процесу контролю за змінами в імунологічному статусі під час лікування онкологічного захворювання [17, 18].

(Meta-analysis of chemotherapy in the head and neck cancer) unannounced studies of the effectiveness of various treatment options 17,346 sick on locally-spread head and neck cancer have improved the 5-year survival rate by 4.5 % for account for the additional use of chemotherapy compared to only radiotherapy, without taking into account the schemes of polychemotherapy (PCT), doses of chemotherapy and modes of radiation therapy [10].

Scientists do not have come to a consolidated view on optimal combination of components of complex treatment of patients with malignant tumors of the oral mucosa and pharynx. PCT for radiation therapy can be done in neoadjuvant mode as induction PCT or one-time chemoradiotherapy. Another type of PCT is adjuvant, which is carried out as an addition to previously applied combined or integrated treatment. Reliable preliminary data on the sensitivity of this localization to chemotherapy is recommended by specialists from treatment of head and neck tumors and chemotherapists to seek new approaches to carrying out chemoradiotherapy in these patients, to identify causes that limit the effectiveness of treatment, and develop ways to overcome them [11–15].

There are several ways of improving the results of treatment in patients with malignant neoplasms of the oral cavity, mouth and throat part of the pharynx. Some authors propose a direction to improve the results of treatment in patients with malignant neoplasms of the mouth, mouth and throat part of the throat consider the submission of chemoresistant tumors and prediction of the course of the disease, tumor response to treatment by means of study of immunohistochemical markers and changes in the immunological status of the patient. For example: the immunohistochemical studies of expression levels of β -tubulin and τ -protein in tumor material taken with biopsy are used in order to establish the predictive value of these immunohistochemical markers for the results of therapy for patients with oral cancer with using taxanes [16]. The study of lymphocytes infiltrating lung carcinoma showed that they were represented by different clones and subpopulations of lymphocytes expressing various TCR chains, including the mutant peptide, on the background of the healing process. Similar cell clones were isolated from the peripheral blood, which facilitated the control of changes in immunological status during the treatment of cancer [17, 18].

З огляду на вищевикладене, представляє інтерес пошук нових методів індивідуалізації контролю кожного етапу хіміопроменевого лікування з метою прогнозування ефекту, планування або зміни подальшого лікування, покращення результатів лікування, зменшення гематологічної токсичності шляхом зменшення кількості необґрунтованих курсів поліхіміотерапії.

Традиційно для неінвазивного контролю на етапах лікування використовуються методи, побудовані на принципах геометричної оцінки об'єму пухлинного процесу, а зміни оцінюються за оцінкою по RECIST 1.1. Недоліком цього методу оцінки є те, що геометричні зміни пухлини і метастазів після введення хіміопрепаратів стають вагомими лише через певний проміжок часу (в середньому 2–3 тижні), часу який втрачається.

У 1975 році був застосований тепловий метод дослідження пухлинного процесу, який отримав назву радіотермометрії (РТМ) або мікрохвильової радіометрії. Він ґрунтується на оцінці інтенсивності теплового випромінювання внутрішніх тканин у мікрохвильовому (дециметровому) діапазоні довжини хвиль, яке є пропорційним до їх термодинамічної температури. На відміну від давно відомої інфрачервоної термографії, яка візуалізує температуру шкіряних покривів, РТМ-метод вимірює температуру тканин на глибині до 5 см. Оскільки інтенсивність випромінювання прямо пропорційна температурі внутрішніх тканин, можна говорити, що РТМ-метод дозволяє вимірювати внутрішню температуру. Важливою властивістю РТМ є її абсолютна безпечність, що дозволяє проводити багаторазові обстеження, спостерігати динаміку захворювання і правильно вибирати тактику лікування [19].

У дослідженнях виявлена висока діагностична цінність методу при виявленні раних метастазів раку гортані в регіонарні лімфатичні вузли ший [20]. Був застосований динамічний РТМ-контроль з метою отримання даних про добові біоритми пухлин молочної залози та використання цих даних з метою індивідуалізації неад'ювантного лікування, що призвело до покращання 3-річної виживаності досліджуваної групи хворих на місцево-розповсюджений рак молочної залози [21]. Однак робіт з динамічного використання РТМ з метою індивідуалізації та оптимізації, покращення результатів лікування хворих з місцево-розповсюдженими пухлинними процесами орофарингеальної зони в літературі немає.

Зважаючи на це, актуальним є розроблення алгоритмів прийняття рішень щодо тактики подальшого ліку-

In connection with the foregoing, it is interesting to search new methods of individualizing the control of each stage of chemo-radiation therapy in order to predict the effect of these stages, to plan or change further treatment, to improve the treatment results, to reduce hematological toxicity by reducing the number of unreasonable courses of polychemotherapy.

Traditionally, for non-invasive control at the stages of treatment, methods are used based on the principles of geometric estimation of the tumor volume, and changes are evaluated according to the evaluation of RECIST 1.1. The disadvantage of this estimation method is that geometric changes in tumor and metastases after the introduction of chemotherapy drugs become significant only after a certain period of time (on average 2–3 weeks), the time is lost.

In 1975, a thermal method for investigating the tumor process, named radiothermometry (RTM) or microwave radiometry, was used. It is based on the assessment of the intensity of thermal radiation of internal tissues in the microwave (decimeter) wavelength range, which is proportional to their thermodynamic temperature. Unlike the long-known infrared thermography that visualizes the temperature of the skin, the RTM-method measures the temperature of the tissues at a depth of 5 cm. Since the intensity of radiation is directly proportional to the temperature of the inner tissues, we can say that the RTM method allows to measure the internal temperature. An important property of RTM is its absolute non-toxicity, which allows for multiple examinations, observation of the dynamics of the disease and the correct choice of treatment tactics [19].

In the studies, high diagnostic value of the method was found in the detection of early metastases in the metastatic laryngeal cancer in regional lymph nodes of the neck [20]. Dynamic RTM control was used to obtain data on the daily bronchitis of breast tumors and use these data to individualize neoadjuvant treatment and control, which led to an improvement in the 3-year survival rate of the study group of patients with locally transmitted breast cancer [21]. However, there is no work on the dynamic use of RTM for the purpose of personalisation and optimization, improvement of the results of treatment of patients with locally distributed tumor processes of the oropharyngeal zone in the literature.

In this regard, the development of decision-making algorithms for the tactics of the further

вання хворих на місцево-розповсюджений рак порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки, спираючись на дані радіотермометричних обстежень у кожному певному випадку, з метою покращання віддалених результатів лікування за рахунок РТМ індивідуалізації.

МЕТА

Покращення результатів хіміопроменевого лікування хворих на місцево-розповсюджений рак порожнини рота, ротової і гортанної частин глотки шляхом радіотермометричного контролю та індивідуалізації кількості етапів індукційної радіосенсибілізуючої поліхіміотерапії до променевого лікування, або одночасного застосування цих методів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження базується на результатах лікування і наступного спостереження за 280 хворими з морфологічно підтвердженим діагнозом раку слизової оболонки порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки III, IVA та IVB стадій за відсутності віддалених метастазів, які були виписані після лікування у Запорізькому обласному клінічному онкологічному диспансері в 2010–2016 роках. В наших дослідженнях були визначені гістологічні форми злоякісних пухлин: плоскоклітинна роговіюча та нероговіюча карцинома – 96,4 %, лімфоепітеліома – 3,6 % випадків.

Всі хворі були обстежені згідно зі стандартами. Обстеження регіонарних лімфовузлів і первинного осередку виконували за допомогою глибинного мікрохвильового радіотермометра РТМ-01-РЕС, призначеного для вимірювання внутрішньої інтегральної температури тканин за їх природним електромагнітним випромінюванням у мікрохвильовому діапазоні та вимірювання температури шкірних покривів за тепловим випромінюванням в інфрачервоному діапазоні до ПХТ та після завершення курсу хіміотерапії, етапів променевого лікування.

У частини хворих до та після кожного етапу лікування, синхронно з радіотермометричним дослідженням, виконували визначення субпопуляційного складу лімфоцитів у периферійній крові з використанням моноклональних антитіл до Т-клітинного рецептора та CD4 антигена з метою визначення радіогенних мутацій у локусі TCR. Цей етап дослідження на початковій стадії вивчення, тому потребує подальшого набору матеріалу для статистичної обробки, отримання достовірно значущих кореляційних зв'язків з даними радіотермометрії, оцінки результатів.

Нами проводилось комплексне лікування, яке має у своєму складі індукційну системну хіміотерапію у різ-

reatment of patients with locally advanced oral cancer, oral and throat parts of the pharynx is relevant, based on radio-thermometric data in each case, in order to improve the long-term results of treatment through RTM personalisation.

OBJECTIVE

Objective of the study was to improve the results of chemoradiotherapy in patients with locally advanced oral cavity, oral and throat part of the pharynx by means of radiothermometric control and individualization of the number of stages of induction radiosensitizing polychemotherapy to radiotherapy or simultaneous use of these methods.

MATERIALS AND METHODS

We started a study based on the results of treatment and follow-up of 280 patients with morphologically confirmed diagnosis of mucosal cancer of the oral cavity, mouth and throat part of the pharynx III, IVA and IVB stages in the absence of distant metastases that were prescribed after treatment in the Zaporizhzhya Regional Clinical Oncology Center in 2010–2016. We studied several histological forms of malignant tumors: squamous cell carotid and non-carotid carcinoma – 96,4 %, lymphoepithelioma – 3,6 % of cases.

All patients were examined according to the health care standards. The examination of regional lymph nodes and the primary foci was performed with the help of a deep microwave radiothermometer RTM-01-RES designed to measure the internal integral temperature of tissues by their natural electromagnetic radiation in the microwave range and measuring the temperature of the skin by thermal radiation in the infrared range to PCT and after the completion of the course of chemotherapy, the stages of radiation therapy.

Part of patients before and after each treatment, synchronously with radiothermometric studies, determination of lymphocyte subset structure in peripheral blood with monoclonal antibodies to the T-cell receptor and CD4 antigen was performed to determine the radiogenic mutations in the TCR locus. This stage of the study is in the initial stage of study, therefore, it requires further material for the bore for statistical processing, obtaining reliably significant correlations with the data of radio-thermometry, evaluation of the results.

We carry out complex treatment, which has in its composition an induction system chemotherapy in

них комбінаціях хіміопрепаратів і променевої терапії, індукційну регіонарну внутрішньоартеріальну хіміотерапію та променевої терапії, а надалі, за можливості, – хірургічне лікування або ад'ювантну системну хіміотерапію. Променевої терапії починали за показаннями одночасно з певним курсом ПХТ на гамма-терапевтичному апараті «Агат Р1» з розщепленням курсу на 30 Гр, до 50 Гр та до 70 Гр з двома перервами 7–10 днів класичним фракціюванням з додаванням ще індукційного курсу ПХТ на 3-му етапі променевого лікування.

Когорти хворих були згруповані згідно з локалізацією злоякісного процесу і видом проведеного хіміотерапевтичного лікування до початку променевої терапії з дотриманням дизайну та «чистоти» дослідження з метою стандартизації і рандомізації в групах для отримання достовірних даних при статистичній обробці.

Всього 6 досліджуваних груп хворих:

- 1а. ВА ПХТ у хворих на рак слизової порожнини рота та ротоглотки (47);
- 2а. Індукційна системна ПХТ з цисплатином у хворих на рак слизової порожнини рота та ротоглотки (99);
- 3а. Індукційна системна ПХТ з поліплатиленом у хворих на рак слизової порожнини рота та ротоглотки (43);
- 1б. ВА ПХТ у хворих на рак гортаноглотки (26);
- 2б. Індукційна системна ПХТ з цисплатином у хворих на рак гортаноглотки (46);
- 3б. Індукційна системна ПХТ з поліплатиленом у хворих на рак гортаноглотки (19).

Групи 2а, 3а, 2б, 3б були розподілені на контрольні (II) та досліджувані (I) підгрупи. У контрольних підгрупах прийняття рішень щодо вибору подальшого лікування приймали на підставі оцінки ефективності за шкалою RECIST 1.1, а у досліджуваних – на підставі змін показників РТМ у пухлинному осередку та метастазах. Групу 2а було поділено на досліджувану 2аI (47 хворих) та контрольну 2аII (52 хворих) підгрупи, відповідно, група 3а – 3аI (22 хворих) та 3аII (21 хворий), група 2б – 2бI (25 хворих) та 2бII (21 хворий), група 3б – 3бI (10 хворих) та 3бII (9 хворих).

До переваг неoad'ювантної регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії слід віднести можливість проведення тривалих курсів лікування при мінімальних загальнотоксичних проявах і більш виражений протипухлинний ефект при використанні менших доз хіміопрепаратів.

Проведення неoad'ювантної внутрішньовенної системної поліхіміотерапії у групах 2а та 2б починали з хіміотерапії з використанням таких препаратів: цисплатин 100 мг/м² в/в у 1-й день, 5-фторурацил 600 мг/м² у

a combination of chemotherapy and radiation therapy, induction regional intraarterial chemotherapy and radiotherapy, and further, if possible, surgical treatment or adjuvant systemic chemotherapy. Radiation therapy started at the same time as the indications of a PCT course on the gamma-therapeutic apparatus «Agat P1» with a split of 30 Gy, up to 50 Gy and up to 70 Gy with two breaks of 7–10 days by classical fractionation with the addition of the induction rate of PCT at stage 3 radiation therapy.

Cohorts of patients were grouped according to localization and type of malignancy, chemotherapy conducted prior to radiotherapy in compliance with design and «purity» of research for standardization and randomization of groups to obtain significant data in statistical analysis.

A total of 6 groups of patients were studied:

- 1а. IA PCT in patients with oral mucosal and oropharyngeal cancer (47);
- 2а. Induction systemic PCT with cisplatin in patients with oral and oral mucosal cancer (99);
- 3а. Inductive systemic PCT with polyplatin in patients with oral and oral mucosal cancer (43);
- 1б. IA PCT in patients with laryngeal cancer (26);
- 2б. Inductive systemic PCT with cisplatin in patients with laryngeal cancer (46);
- 3б. Inductive systemic PCT with polyplatin in patients with laryngeal carcinoma (19).

Groups 2а, 3а, 2б, 3б were divided into control (II) and investigated (I) subgroups. In control subgroups decision-making on the choice of further treatment was taken based on the evaluation of the effectiveness of the RECIST 1.1 scale, and in the subjects – on the basis of changes in the parameters of RTM in the tumor cell and metastases. Group 2а was divided into 2аI subjects (47 patients) and control 2аII (52 patients) subgroups, respectively, group 3а – 3аI (22 patients) and 3аII (21 patients), group 2б – 2бI (25 patients) and 2бII (21 patients), group 3б – 3бI (10 patients) and 3бII (9 patients).

The advantages of neoadjuvant regional intraarterial chemotherapy include the possibility of long courses of treatment with minimal systemic toxic effects and a more pronounced anti-tumor effect when using smaller doses of chemotherapy.

Conduction of neoadjuvant intravenous systemic PCT in groups 2а and 2б was started with chemotherapy using cisplatin 100 mg/m² intravenously (i/v) at day 1, 5-fluorouracil 600 mg/m² 1–4 days

1–4-й день в/в безперервна інфузія, що вважається «золотим стандартом» у лікуванні цих локалізацій.

Проведення неoad'ювантної внутрішньовенної системної поліхіміотерапії у групах 3a та 3b починали з хіміотерапії з використанням препарату поліплатиліну в курсовій дозі 750 мг/м², по 375 мг в 1, 3, 5-й дні з дексаметазоном 8 мг, 5-фторурацилу 600 мг/м² у 1–4-й день в/в безперервна інфузія.

Середня кількість системних курсів ПХТ у хворих 2a, 2b, 3a, 3b склала (2,64 ± 0,11) курсу на хворого до початку променевого лікування.

У групах 1a та 1b проведення курсу лікування починали з катетеризації гілок зовнішньої сонної артерії на боці ураження пухлиною, після чого виконували контрольну контрастну ангіографію на рентгенапараті «Philips-29» з внутрішньоартеріальним введенням ультравісту. Операція виконувалась з використанням загального або місцевого знеболювання. Розріз шкіри, підшкірної клітковини проводили в ділянці проекції верхньої третини переднього краю кивального м'яза. Зміщуючи м'яз латерально, препарували судинно-нервовий пучок ший в ділянці біфуркації сонної артерії. Після перев'язки зовнішньої сонної артерії вище місця відходження верхньої щитоподібної артерії встановлювали поліхлорвініловий катетер для подальшого введення препаратів. Крім того, лігація основного артеріального току крові до пухлини зменшувала ризик виникнення кровотечі під час лікувального процесу.

Хіміопрепарати в групах 1a та 1b вводили внутрішньоартеріально за схемою:

- поліплатилінен 15 мл (22,5 мг) – 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11-й дні;
- 5-фторурацил 250 мг – 3, 4, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20-й дні.

Залишок препарату у флаконі 205 мл (307,5 мг) вводився внутрішньовенно в розведенні тричі на 3, 7, 11-й дні з дексаметазоном 8 мг (до сумарної дози 1125 мг).

Променеве лікування в цих групах розпочинали на 8–10-й день після початку ВА ПХТ.

Всі хворі під час лікування підлягали контролю з метою інтерпретації досягнень етапів лікування та його прогресу різними методами візуалізації (УЗД, комп'ютерна томографія, фібrolарингоскопія, об'єктивне обстеження) з визначенням геометричних показників осередка та уражених лімфовузлів за критеріями RECIST 1.1 (з урахуванням технічних можливостей устаткування).

Саме тому радіотермометрія, як метод додаткового контролю, дозволяє отримати чітку картину міні-

i/v continuous infusion, which is considered a «golden standard» in the treatment of these localizations.

Conduction of neoadjuvant intravenous systemic polychemotherapy in groups 3a and 3b was started with chemotherapy with polyplaten in a course dose of 750 mg/m², 375 mg in 1st, 3rd, 5th days with dexamethasone 8 mg, 5-fluorouracil 600 mg/m² in 1–4th days i/v continuous infusion.

The average number of systemic courses of PCT in patients 2a, 2b, 3a, and 3b was (2.64 ± 0.11) courses on the patient before the start of radiotherapy.

In groups 1a and 1b, the course of treatment began with the catheterization of the branches of the external carotid artery on the side of the tumor, followed by control contrast angiography on the X-ray device «Philips-29» with intraarterial administration of ultravist. The operation is performed using general or local anesthesia. The incision of the skin, subcutaneous tissue is carried out in the projection area of the upper third of the anterior margin of the pelvic muscle. Bypassing the muscle laterally, the vascular-nerve bundle of the neck is prepared in the area of the carotid artery bifurcation. After ligation of the external carotid artery above the place of departure of the upper thyroid artery, a polychlorovinyl catheter is installed for further introduction. Drug preparation, in addition, the ligation of the main arterial current of the blood to the tumor reduces the risk of bleeding during the healing process.

Chemotherapeutic agents in groups 1a and 1b were administered intraarterially according to the scheme:

- polyplaten 15 ml (22.5 mg) – 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11th days;
- 5-fluorouracil 250 mg – 3, 4, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20th days.

The remainder of the drug in a vial 205 ml (307.5 mg) was administered intravenously in dilution three times, at 7, 11th days with dexamethasone 8 mg (up to a total dose of 1125 mg).

Radiation treatment in these groups began at 8–10th days after the start of IA PCT.

All patients during the treatment were subject to control in order to estimate the progress on the stages of treatment and its progress by different visualization methods (ultrasound, CT, FLS, clinical examination) with the determination of the geometric parameters of the center and the affected lymph nodes according to RECIST 1.1 criteria (taking into account the technical capabilities of the equipment).

That is why radiothermometry, as a method of additional control, allows us to obtain a clear picture of

мальних динамічних змін в пухлині та уражених регіонарних лімфатичних вузлах з точки зору інтенсивності власного електромагнітного випромінювання тканин в діапазоні надвисоких частот, а не тільки розмірів, під впливом лікувальних агентів, що дозволяє збільшити достовірність та інформативність оцінки ефективності проведеного етапу лікування.

Привертає увагу те, що до початку лікування у $(27,67 \pm 0,19) \%$ випадках чітко визначені метастази і пухлина не мали вираженої термоасиметрії, тобто радіотермометрично їх можна назвати «німими».

Згідно з цим основні групи хворих із системними курсами ПХТ були розбиті на досліджувані, лікування та прийняття рішень в котрих спиралось на дані РТМ, і контрольні, лікування та прийняття рішень в котрих спиралось на зміну геометричних показників процесу за критеріями RECIST 1.1.

Для аналізу результатів, отриманих при дослідженні, використовували методи біостатистики. Загальне виживання хворих оцінювали за методом Kaplan-Meier. За час спостереження взято період з моменту встановлення діагнозу раку до дати критичної події (нецензуровані дані), або до 06.07.2018 року. Статистичний аналіз отриманих результатів виконували з використанням електронної таблиці Microsoft Office Excel 2013 та ліцензованої комп'ютерної програми медичної статистики STATISTICA® for Windows v6.0 StatSoft Inc, США (Ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки в групах 1a та 1б було проведено лише один ВА курс ПХТ до початку променевої терапії, то подальший порівняльний аналіз в цих групах з точки зору поставленої задачі був недоцільний, хоча отриманий первинний результат аналізу був вельми цікавим, а саме: графік функції виживання хворих у групі з ВА ПХТ (1a) знаходився вище – на рівні 3-річного бар'єру та медіани виживання порівняно з системними режимами лікування (2a та 3a) (рис. 1). Але привертає увагу кардинально протилежна тенденція в групі хворих на злоякісні пухлини гортаноглотки з ВА ПХТ (1б) (рис. 2), що потребує подальшого вивчення.

При порівнянні функцій виживання хворих на рисунках 1 та 2 в групах 2a та 3a, 2б та 3б, в яких використовувався системний режим ПХТ, але в різних комбінаціях хіміопрепаратів, видно, що використання схем з поліплатиленом значно ефективніше, ніж схем з цисплатином у лікуванні хворих як з пухлинами гортаноглотки, так і з пухлинами слизової по-

the minimum dynamic changes in the tumor and the affected regional lymph nodes in terms of the intensity of its own electromagnetic radiation of tissues in the ultrahigh frequency range, and not only the sizes under the influence of therapeutic agents, which allows to increase reliability and informative evaluation of the effectiveness of the treatment phase.

It is noteworthy that prior to treatment, in $(27,67 \pm 0,19) \%$ of cases, clearly defined metastases and tumors had no pronounced thermal asymmetry, that is, radiometrically, they could be called «mute».

Thuswise, the main groups of patients with systemic PCT courses were divided into research subgroups, treatment and decision-making in which were based on RTM data, and control, treatment and decision-making in which was based on changing geometric parameters of the process according to RECIST 1.1 criteria.

For the analysis of the results obtained during the study, methods of biostatistics were used. Overall survival was evaluated by the Kaplan-Meier method. During the observation period, the period from the time of diagnosis of cancer to the date of the critical event (no data is quoted) or until 06.07.2018 was used. The statistical analysis of the results was performed using the Microsoft Office Excel 2013 spreadsheet and STATISTICA® for Windows v6.0 StatSoft Inc., USA (License Number AXXR712D833214FAN5), using the Microsoft Office Excel 2013 Spreadsheet.

RESULTS AND DISCUSSION

Since only one course IA PCT before initiation of radiotherapy was performed in groups 1a and 1b, further comparative analysis in these groups from the point of view of the task was inappropriate, although the received initial result of the analysis was very interesting, namely: the schedule of the survival of patients in the group of IA PCTs (1a) significantly exceeded the 3-year barrier and median survival graphs compared to the systemic treatment regimens (2a and 3a) (Fig. 1). But attention is paid to the cardinally opposite trend in the group of patients with malignant tumors of the larynx from the IA PCT (1b) (Fig. 2), which needs further study.

When comparing the survival performance of patients on schedule 1 in groups 2a and 3a, 2b and 3b, which used the systemic mode of PCT, but in different combinations of chemotherapy, it is clear that the use of circuits with polyplatlilene is significantly more effective than cisplatin regimens in treating patients as tumors larynx, and with down lines of the

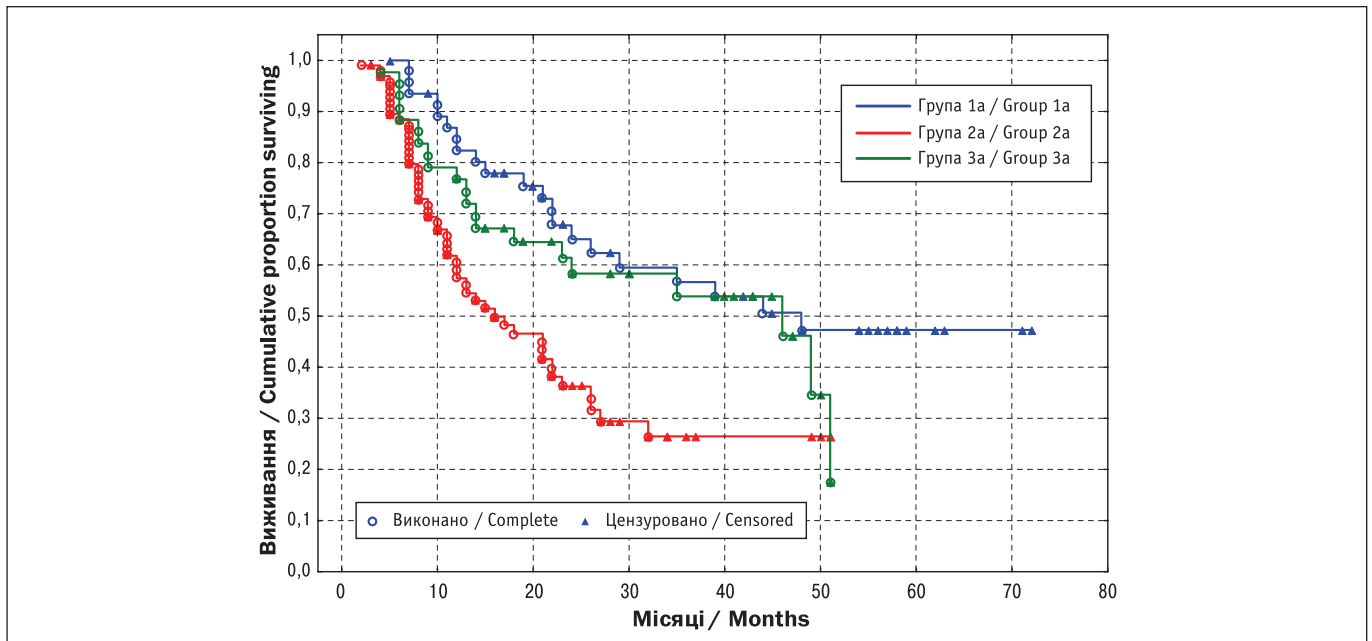


Рисунок 1. Графік функції виживання за Карпан-Меєр хворих на рак слизової порожнини рота і ротоглотки з різними видами проведеного хіміотерапевтичного лікування до початку променевої терапії
Figure 1. Cumulative proportion survival chart (Kaplan–Meier) for malignant lesions of oral cavity and throat with different types of chemotherapy prior to radiation therapy

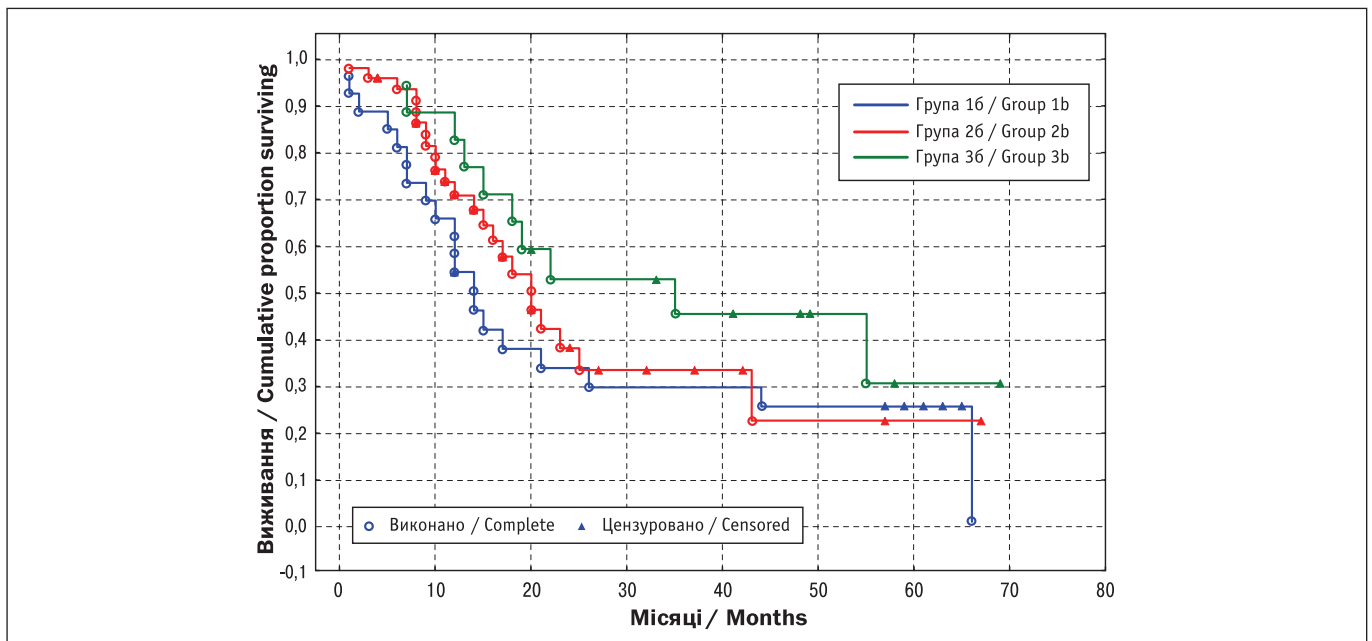


Рисунок 2. Графік функції виживання за Карпан-Меєр хворих на рак гортаноглотки з різними видами проведеного хіміотерапевтичного лікування до початку променевої терапії
Figure 2. Cumulative proportion survival chart (Kaplan–Meier) for malignant lesions of hypopharynx with different types of chemotherapy prior to radiation therapy

рожнини рота і ротоглотки. З них чітко видно, що медіана виживаності знаходиться вище на 3-річному бар'єрі (36 місяців) у хворих з використанням поліплатину у лікувальному процесі.

Далі був проведений порівняльний поглиблений аналіз контрольних (II) та досліджуваних (I)

mucous membrane of the mouth and oropharynx. It clearly shows that the median survival rate is higher at the 3-year barrier (36 months) in patients with polyplatin in the treatment process.

Subsequently, a comparative analysis of the control (II) and investigated (I) subgroups in the aggregated

підгруп у зведених графіках з функціями основних груп, а саме: графік функції виживання групи 2a було порівняно з графіками функції досліджуваної 2aI та контрольної 2aII підгруп (рис. 3), відповідно, група 2b – з 2bI та 2bII (рис. 4), група 3a з підгрупами 3aI та 3aII (рис. 5), група 3b – з 3bI та 3bII (рис. 6).

schedules with the functions of the main groups was performed, namely: the rate schedule of group 2a was compared with the the function graphs of the examined 2aI and control 2aII subgroups (Fig. 3), respectively, group 2b – with 2bI and 2bII (Fig. 4), group 3a with subgroups 3aI and 3aII (Fig. 5), group 3b – with 3bI and 3bII (Fig. 6).

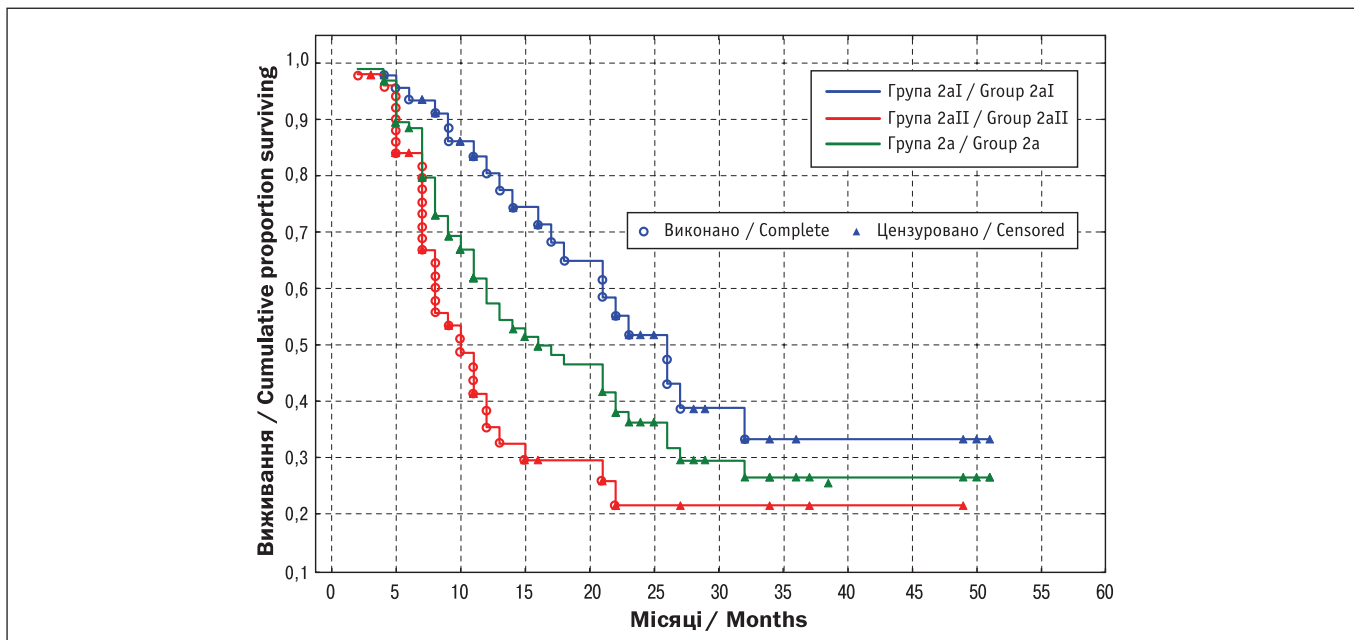


Рисунок 3. Зведений графік функції виживання за Карлан-Меєр хворих у групі 2a і досліджуваної 2aI та контрольної 2aII підгруп

Figure 3. Summary cumulative proportion survival chart (Kaplan–Meier) of group 2a with the examined 2aI and control 2aII subgroups

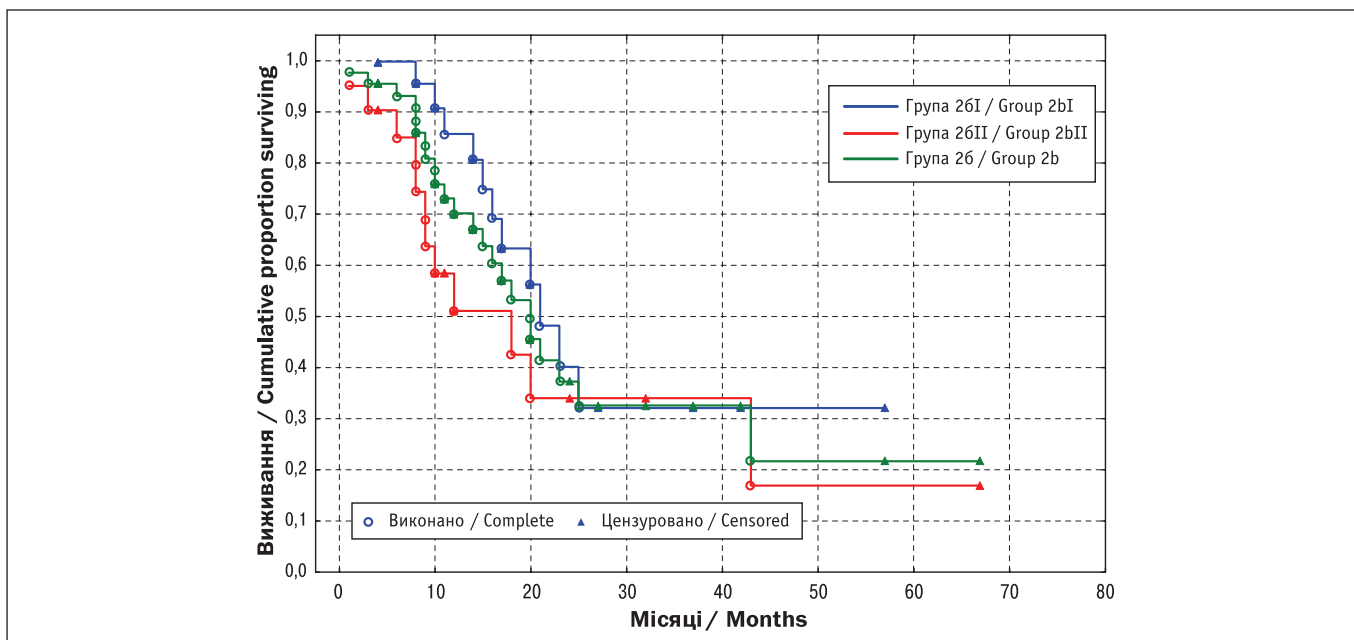


Рисунок 4. Зведений графік функції виживання за Карлан-Меєр хворих у групі 2b і досліджуваної 2bI та контрольної 2bII підгруп

Figure 4. Summary cumulative proportion survival chart (Kaplan–Meier) of group 2b with the examined 2bI and control 2bII subgroups

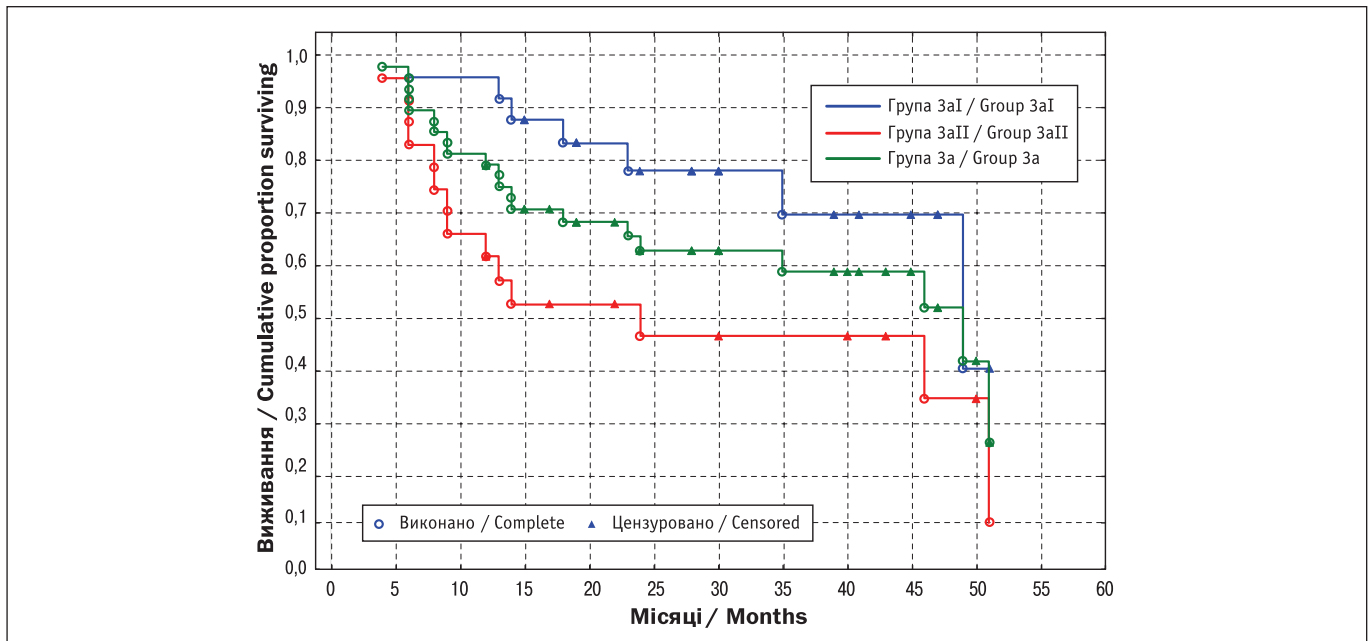


Рисунок 5. Зведений графік функції виживання за Карпан-Меєр хворих у групі 3а і досліджуваної 3аІ та контрольної 3аІІ

Figure 5. Summary cumulative proportion survival chart (Kaplan–Meier) of group 3a with the examined 3aI and control 3aII subgroups

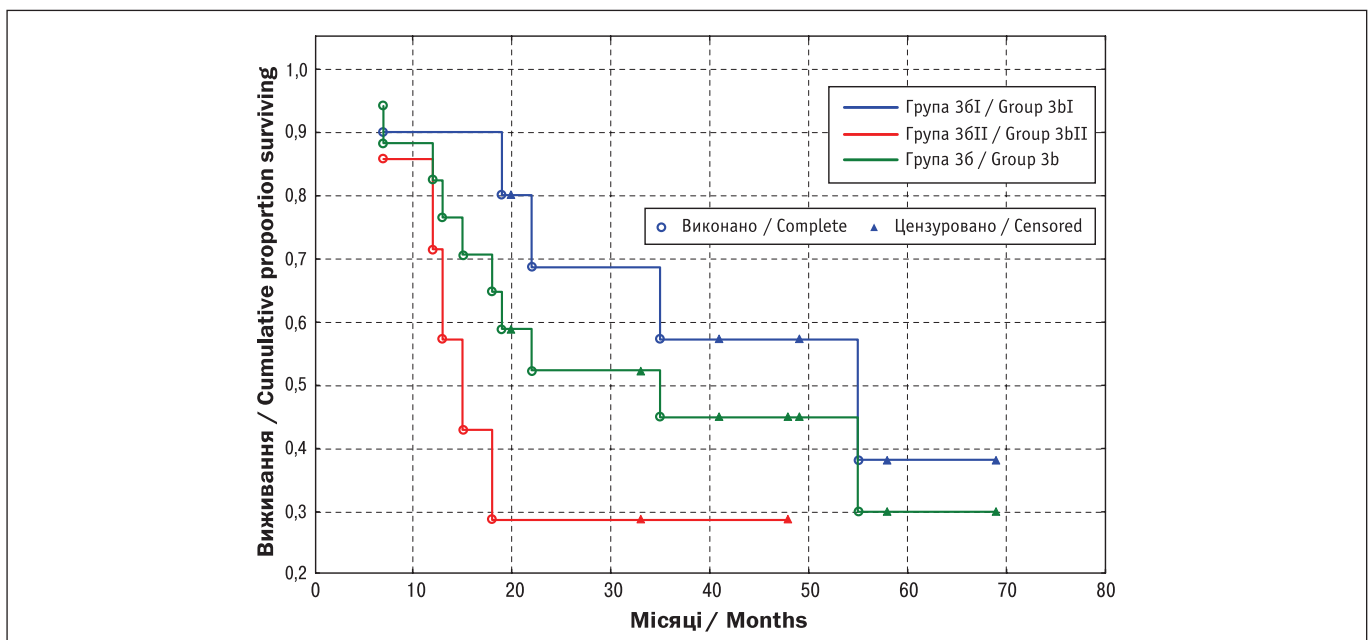


Рисунок 6. Зведений графік функції виживання за Карпан-Меєр хворих у групі 3б і досліджуваної 3бІ та контрольної 3бІІ

Figure 6. Summary cumulative proportion survival chart (Kaplan–Meier) of group 3b with the examined 3bI and control 3bII subgroups

Як видно з графіків на рисунках 3–6 виживання хворих у досліджуваних підгрупах краще порівняно з виживанням в групах та контрольних підгрупах, що дає можливість зробити висновок про те, що алгоритм індивідуалізації на основі РТМ контролю помітно впливає на якість і результати лікування

As can be seen from the figures 3–6, the survival of patients in the studied subgroups is higher compared with survival in the groups and control subgroups, which makes it possible to conclude that the RTM-based personalisation algorithm significantly affects the quality and outcome of the treat-

хворих на місцево-розповсюджений рак порожнини рота, ротової та гортанної частин глотки.

ВИСНОВКИ

1. Радіотермометрія може бути використана як метод контролю лікування злоякісних новоутворень порожнини рота, ротової і гортанної частин глотки в комплексі зі стандартними методами дослідження з метою індивідуалізації та покращення результатів лікування хворого.
2. Застосування внутрішньоартеріальної регіонарної хіміотерапії з наступною променевою терапією при лікуванні хворих з раковими пухлинами слизової порожнини рота і ротоглотки має переваги та дозволяє отримати оптимальний лікувальний ефект порівняно з системними режимами.
3. Застосування індукційної системної поліхіміотерапії з поліплатином при лікуванні хворих з раковими пухлинами гортаноглотки має переваги перед використанням внутрішньоартеріальної регіонарної хіміотерапії та системної хіміотерапії з цисплатином.
4. Подальше вивчення радіотермометричних змін у пухлинному процесі паралельно зі змінами імунологічного статусу на кожному етапі лікування, можливо, дозволить вивчити радіобіологію злоякісних новоутворень порожнини рота, ротової і гортанної частин глотки під час лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Пачес А. И., Пустынский И. Н., Демидов Л. В. Опухоли головы и шеи. М. : Практическая медицина, 2013. 480 с.
2. Feller L., Lemmer J. Oral squamous cell carcinoma: epidemiology, clinical presentation and treatment. *J. Cancer Ther.* 2012. No. 3. P. 263–268. DOI: 10.4236/jct.2012.34037.
3. Рак в Україні, 2013-2014 / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович та ін. ; за ред. О. О. Колеснік. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України.* К., 2015. 106 с.
4. Чойнзонов Е. Л., Шишкин Д. А., Шишкин А. А. Химиолучевой компонент комбинированного лечения рака орофарингеальной области. *Злокачественные опухоли.* 2013. № 2. С. 94.
5. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (# 22931) and RTOG (# 9501) / J. Bernier, J. S. Cooper, T. F. Pajak et al. *Head Neck.* 2005. Vol. 27. P. 843–850. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.20279>.
6. Intensity-modulated radiotherapy improves outcomes in postoperative patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity / P. Y. Chen, H. H. Chen, J. R. Hsiao et al. *Oral Oncol.* 2012. Vol. 48. P. 747–752. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.02.010>.
7. Панкратов В. А. Химиолучевая терапия с использованием средств физической радиомодификации в лечении больных местно-расп-

ment of patients with advanced malignant lesions of oral cavity, throat and epiglottis.

CONCLUSIONS

1. Radiothermometry can be used as a method for controlling the treatment of advanced malignant lesions of oral cavity, throat and epiglottis pharynx in combination with standard research methods with the aim of personalisation and improvement of patient's treatment outcomes.
2. The use of intraarterial regional chemotherapy with subsequent radiotherapy in the treatment of patients with cancer of the mucous membrane of the oral cavity and the oropharynx has advantages and allows the patient to have the optimal therapeutic effect compared to the system regimens.
3. The use of induction system polychemotherapy with polyplatin in the treatment of patients with cancer of the epiglottis has advantages over intraarterial regional chemotherapy and systemic chemotherapy with cisplatin.
4. Further study of radio thermometric changes in the tumor process in parallel with changes in immunological status at each stage of treatment may allow to study the radiobiology of malignant lesions of oral cavity, throat and epiglottis during treatment.

REFERENCES

1. Paches AI, Pustynskij IN, Demidov LV. [Tumors of the head and neck]. Moscow: Practical medicine; 2013. 480 p. Russian.
2. Feller L, Lemmer J. Oral squamous cell carcinoma: epidemiology, clinical presentation and treatment. *J Cancer Ther.* 2012;3:263-8. DOI: 10.4236/jct.2012.34037.
3. Fedorenko ZP, Mihajlovich JuJ, Gulak LO, Goroh EL, Rizhov AJu, Sumkina OV, et al.; Kolesnik EA, editor [Cancer in Ukraine, 2013-2014.]. *Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine.* Kyiv: NCI; 2015. No. 16 106 p. Ukrainian.
4. Choynozov EL, Shishkin DA, Shishkin AA. [Chemoradiation component of a combined treatment of oropharyngeal cancer]. *Malignant tumours.* 2013;2:94. Russian.
5. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, Van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere AA et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head and Neck.* 2005 Oct;27(10):843-850. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.20279>.
6. Chen PY, Chen HH, Hsiao JR, Yang MW, Hsueh WT, Tasi ST, et al. Intensity-modulated radiotherapy improves outcomes in postoperative patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral*

- ространенным раком гортани : дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.13. Обнинск, 2010. 216 с.
8. Donald P. J. The diffi cultcase in head and neck cancer surgery. New York : Thieme Medical Publishers, 2010. 560 p.
 9. Leemans R. Strategies for non-resectable tumors. In: *3^d Trends in Head and Neck Oncology (THNO); 3–5 Nov 2011; Rome, Italy.* 2011. P. 17–24.
 10. Pignon J. P., leMaitre A., Maillard E. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.* 2009. Vol. 92 (1). P. 4–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>.
 11. Алиева С. Б. Химиолучевая терапия больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи. *Практическая онкология.* 2008. № 9 (1). С. 27–30.
 12. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy / E. E. Cohen, J. Baru, D. Huo et al. *Head Neck.* 2009. Vol. 31. P. 1013–1021. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.21062>.
 13. Argiris A., Karamouzis M. V., Raben D. Head and neck cancer. *Lancet.* 2008. Vol. 371 (9625). P. 1695–1709. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X).
 14. Вихлянов И. В. Оптимизация комплексного лечения плоскоклеточного рака полости рта и ротового отдела глотки : дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.00.27 / Вихлянов Игорь Владиславович. - Барнаул., 2005. - 288 с.
 15. Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins / T. Y. Huang, L. P. Hsu, Y. H. Wen et al. *Oral Oncol.* 2010. Vol. 46. P. 49–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.10.011>.
 16. Коробко Е. В., Процьк В. С. Використання індукційної хіміотерапії в комплексному лікуванні хворих на рак ротової порожнини з урахуванням імуногістохімічних факторів. *Клиническая онкология.* 2015. № 4. С. 33–38.
 17. Antitumor cytotoxic T-lymphocyte response in human lung carcinoma: identification of a tumor-associated antigen / F. Mami-Chouaib, H. Echchakir, G. Dorothee et al. *Immunol. Rev.* 2002. Vol. 188, no. 1. P. 114–121. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2002.18810.x>.
 18. Roles of tumor localization, second signal and cross priming in cytotoxic T-cell induction / A. F. Ochsenbien, S. Sierra, B. Odermatt et al. *Nature.* 2001. Vol. 411, no. 6841. P. 1058–1064.
 19. Barrett A., Myers P. C., Sadowsky N. L. Detection of breast cancer by microwave radiometry. *Radio Sci.* 1977. Vol. 12, no. 167. P. 167–171. DOI: <https://doi.org/10.1029/RS012i06Sp00167>.
 20. Буваев Ш. И. Оптимизация доклинической и клинической верификации метастазов рака гортани в регионарные лимфатические узлы шеи с применением глубинной радиотермометрии : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.03, «Болезни уха, горла и носа». Бишкек, 2011. 118 с.
 - Oncol.* 2012 Aug; 48:747-752. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.02.010>.
 7. Pankratov VA. [Chemotherapy with the use of physical radiomodification in the treatment of patients with locally advanced laryngeal cancer] [dissertation]. Obninsk: Obninsk Medical Radiological Research Center, 2010. 216 p. Russian.
 8. Donald P.J. The diffi cultcase in head and neck cancer surgery. New York: Thieme Medical Publishers; 2010. 560 p.
 9. Leemans R. Strategies for non-resectable tumors. In: *3^d Trends in Head and Neck Oncology (THNO); 3-5 Nov 2011; Rome, Italy.* Rome; 2011. p. 17-24.
 10. Pignon JP, leMaitre A, Maillard E. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.* 2009;92(1):4-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>.
 11. Alieva SB. [Chemotherapy of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck]. *Practical oncology.* 2008;9(1):27-30. Russian.
 12. Cohen EE, Baru J, Huo D, Haraf D J, Crowley M, Witt ME, et al. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy. *Head Neck.* 2009 Aug;31:1013-1021. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.21062>.
 13. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D. Head and neck cancer. *Lancet.* 2008;371(9625):1695-1709. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X).
 14. Vihljanov IV. [Optimization of complex treatment of oral squamous cell carcinoma and oral pharynx] [dissertation]. Barnaul: Altai State Medical University, 2005. 288 p. Russian.
 15. Huang TY, Hsu LP, Wen YH, Huang TT, Chou YF, Lee CF, et al. Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins. *Oral Oncol.* 2010;46:49-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.10.011>
 16. Korobko EV, Procyk VS. [The use of induction chemotherapy in the complex treatment of patients with oral cancer, taking into account immunohistochemical factors]. *Clin Oncol.* 2015;4:33-38. Ukrainian.
 17. Mami-Chouaib F, Echchakir H, Dorothee G, Vergnon I, Chouaib S. Antitumor cytotoxic T-lymphocyte response in human lung carcinoma: identification of a tumor-associated antigen. *Immunol Rev.* 2002 Oct;188(1):114-121. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2002.18810.x>.
 18. Ochsenbien AF, Sierra S, Odermatt B, Pericin M, Karrer U, Hengartner H, et al. Roles of tumor localization, second signal and cross priming in cytotoxic T-cell induction. *Nature.* 2001 Jun;411(6841):1058-64.
 19. Barrett A, Myers PC, Sadowsky NL. Detection of breast cancer by microwave radiometry. *Radio Sci.* 1977 Nov;12(167):167-171. DOI: <https://doi.org/10.1029/RS012i06Sp00167>.
 20. Buvaev SI. [Optimization of preclinical and clinical verification of the larynx cancer metastasis in the neck regional lymphatic nodes with the use of profunding radiothermometry] [dissertation]. Bishkek: Akhunbayeva Kyrgyz State Medical Academy, 2011. 118 p. Russian.

21. Шмикова О. В. Роль хронохіміотерапії у консервативному лікуванні хворих з неоперабельним раком молочної залози : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.07 «Онкологія». Донецьк, 2012. 140 с.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Бази́ка Димитрій Анатолі́ович – доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, генеральний директор Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»

Воробі́ов Микола Оле́гович – лікар з променевої терапії, Комунальне підприємство «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» Запорізької обласної ради

Кечин Ігор Леоні́дович – доктор медичних наук, професор, Запорізький державний медичний університет
Воробі́ов Олег Микола́йович, кандидат медичних наук, лікар-онкохірург, Комунальне підприємство «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» Запорізької обласної ради

Шми́кова Олена Володи́мирівна – кандидат медичних наук, лікар-хіміотерапевт, Комунальне підприємство «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» Запорізької обласної ради

21. Shmikova EV. [The role of chronochemotherapy in conservative treatment of patients with non-resectable breast cancer] [dissertation]. Donetsk: Gorky Donetsk National Medical University, 2012. 140 p. Ukrainian.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dimitry A. Bazyka – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of NAMS of Ukraine, Director-general of State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Mykola O. Vorobyov – doctor of radiation therapy in the Municipal Enterprise «Zaporizhzhya Regional Clinical Oncology Center», Zaporizhzhya Regional Council

Igor L. Kechyn – Doctor of Medical Sciences, Professor, Zaporizhzhia State Medical University

Oleg M. Vorobyov – Candidate of Medical Sciences, doctor onco-surgeon in the Municipal Enterprise «Zaporizhzhya Regional Clinical Oncology Center», Zaporizhzhya regional Council

Olena V. Shmykova – Candidate of Medical Sciences, doctor oncologist in the Municipal Enterprise «Zaporizhzhya Regional Clinical Oncology Center», Zaporizhzhya regional Council

Стаття надійшла до редакції 5.06.2019

Received: 5.06.2019