

Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орфарингеальной области

А. Р. Геворков, А. В. Бойко, Л. В. Болотина, С. В. Шашков

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Артем Рубенович Геворков torsurg@mail.ru

В работе освещены основные вопросы переносимости лучевого лечения с модификацией пациентов с плоскоклеточным орфарингеальным раком. Представлен спектр побочных эффектов и затронуты ключевые вопросы терапии сопровождения. Отдельно изложены подходы к ведению больных с лучевым мукозитом и дерматитом.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, опухоли головы и шеи, лучевая терапия, лучевой мукозит, лучевой дерматит, химиолучевая терапия, таргетная модификация, цетуксимаб, качество жизни, сопроводительная терапия

DOI: 10.17 650 / 2222-1468-2016-6-3-12-21

Basic principles of managing radiation and drug induced mucositis and dermatitis for oropharyngeal squamous cell carcinoma

A. R. Gevorkov, A. V. Boyko, L. V. Bolotina, S. V. Shashkov

P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center at the Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Passage, Moscow, 125284, Russia

The work illustrates main issues of the radial treatment acceptability with the modification of patients with the squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area. The spectrum of side effects is given and key issues of the accompanying therapy are concerned. Separately are given approaches to the treatment of patients with radial mucositis and dermatitis.

Key words: squamous cell carcinoma, head and neck tumors, radiotherapy, radiation mucositis, radiation dermatitis, chemoradiotherapy, target modification, Cetuximab, quality of life, supportive treatment

Введение

Опухоли головы и шеи представляют собой значительную группу злокачественных новообразований, характеризующуюся прогрессирующим ростом заболеваемости. Согласно опубликованным в 2015 г. сводным данным группы Global Burden of Disease Cancer Collaboration в мире за 2013 г. было зарегистрировано более 600 тыс. новых случаев заболевания раком головы и шеи, в то время как смертность только при поражении полости рта и глотки превысила 250 тыс. человек [1]. По информации тех же исследователей в группе риска все возрастные группы, в том числе от рака орфарингеальной области страдают молодые социально активные люди. Наиболее частой морфологической формой является плоскоклеточный рак, составляющий более 90 % всех опухолей головы и шеи [2, 3]. В России за последние 5 лет также наблюдаются тенденции к росту заболеваемости новообразованиями полости рта и глотки – с 23,1 до 26 и с 10,1 до 11,5 на 100 тыс. соответ-

венно [4]. Причем на 2015 г. у 60,7 % из 8184 больных с опухолями полости рта и у 80,6 % из 4940 пациентов с поражением глотки первично выявлены III–IV стадии процесса. Это, в свою очередь, привело к 32,6 и 40,7 % смертности уже на первом году с момента постановки диагноза. Таким образом, плоскоклеточный рак орфарингеальной области – агрессивное заболевание, которое часто диагностируется на поздних стадиях и требует применения передовых методов лечения.

При лечении опухолей головы и шеи требуется мультидисциплинарный подход с привлечением хирургов, лучевых и химиотерапевтов. Высокая летальность при плоскоклеточном раке головы и шеи обусловлена не только редкостью выявления болезни на ранних стадиях, но и недостаточным использованием наиболее эффективных комбинированных и комплексных методов лечения. По данным за 2015 г. 55–65 % больных первичным орфарингеальным раком получили комбинированное либо комплексное лечение, в том

числе химиолучевая терапия была проведена 15 % пациентов [4].

Комбинация ионизирующего излучения с лекарственной радиомодификацией на сегодняшний день считается стандартом лечения местно-распространенных опухолей головы и шеи, поскольку позволяет обеспечить хорошие показатели локорегионарного контроля, общей и безрецидивной выживаемости пациентов [5, 6]. Кроме того, не уступая хирургическому методу в эффективности, лучевой метод является по сравнению с ним функционально и косметически щадящим. При значительной распространенности опухолевого процесса облучение применяется как один из ключевых этапов комбинированного и комплексного лечения [7]. Следует отметить роль лучевой терапии (ЛТ) в лечении рецидивов опухолей головы и шеи, а также как паллиативной меры помощи.

Эффективность ЛТ обусловлена радиочувствительностью опухолей орофарингеальной зоны, внедрением технологий точного подведения ионизирующего излучения (3D конформная ЛТ, ЛТ с модулированной интенсивностью и др.), а также применением новых способов радиомодификации. Преимущество комбинации ионизирующего излучения с лекарственной радиомодификацией было достоверно показано за последние 15 лет в ряде крупных рандомизированных исследований [8]. Проведенные метаанализы выявили 8 % абсолютный прирост эффективности облучения в сочетании с радиомодификацией, преимущественно у больных не старше 70 лет [9, 10]. В печати широко представлен опыт применения в радиомодификации производных платины, 5-фторурацила и таксанов [11–14]. Один из способов успешного расширения терапевтического интервала – это селективное повышение радиочувствительности опухоли за счет использования в качестве модификатора таргетного препарата цетуксимаб [15, 16].

Выбор метода лечения должен учитывать как его эффективность, так и возможные осложнения. Эволюция современных консервативных методов лечения, таких как лучевая и лекарственная терапия, позволяет значительно улучшить их непосредственный противоопухолевый эффект, однако сопровождается повышением риска осложнений, приводящих к снижению качества жизни пациентов, а иногда к глубокой инвалидности и даже смерти [17–20]. В свете сказанного особую роль играет адекватный выбор алгоритма ведения больного с оценкой потенциальных рисков и индивидуальным подбором терапии сопровождения, позволяющей не только успешно провести лечение в полном объеме, но и обеспечить реабилитацию и сохранение качества жизни пациента.

Следует отметить, что возможность успешного проведения противоопухолевого лечения во многом зависит от исходного состояния пациента (рис. 1). Так, к факторам риска раннего возникновения и развития тяжелых побочных эффектов можно отнести истощение и тяжелое психологическое состояние больного, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, травмы слизистых полости рта и глотки, наличие кариозных зубов, выраженный болевой синдром, курение и прием алкоголя [21–24]. Исключение влияния этих факторов настолько важно, что участие профильных специалистов в составе мультидисциплинарной команды и объем сопроводительной терапии указывается в рекомендациях как обязательные для успешного лечения опухолей головы и шеи [25]. Другую группу факторов высокого риска возникновения побочных эффектов формируют характеристики опухолевого процесса. Локализация в полости рта и глотке, а также значительное местное распространение злокачественного новообразования позволяют говорить о высокой вероятности выраженного проявления побочных эффектов химиолучевой терапии [26, 27]. Третья группа факторов



Рис. 1. Риск возникновения побочных эффектов

объединяет параметры противоопухолевого лечения. Следует ожидать появления выраженных побочных эффектов при подведении высоких суммарных доз ионизирующего излучения (суммарная очаговая доза (СОД) более 50 Гр), применении нетрадиционных режимов фракционирования с интенсивным подведением доз, одновременном химиолучевом лечении, предшествующей индукционной химиотерапии, большом объеме облучаемых тканей [22, 24, 27].

Таким образом, предварительная подготовка пациентов к лечению, а также своевременный индивидуальный подбор терапии сопровождения с учетом соматического состояния больных и объема планируемого противоопухолевого воздействия являются обязательными для успешного излечения и сохранения качества жизни пациентов.

Побочные эффекты лучевой терапии с лекарственной модификацией

Поскольку ЛТ является локальным методом, побочные эффекты при лечении опухолей головы и шеи, за исключением общей слабости, также носят местный характер и ограничиваются облучаемой областью. Важнейшее условие успешной ЛТ — сохранение жизнеспособности нормальных тканей, находящихся в зоне облучения. Современные методы лучевого лечения направлены на снижение лучевых реакций и повреждений. Между тем воздействие ионизирующего излучения на окружающие здоровые ткани исключить полностью не удастся [28–31]. В результате ЛТ может приводить к местным побочным эффектам облучения, выраженность которых в первую очередь зависит от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения. К немаловажным факторам относятся объем облучаемых тканей и распределение доз в этом объеме, а также методика фракционирования и сроки проведения лучевого лечения. Ранняя частота лучевых повреждений у больных раком орофарингеальной зоны варьировала от 4,5 до 60 %, при этом наиболее тяжелые осложнения в виде остеорадионекроза диагностировали у 7–22 % больных [28]. В настоящее время частота развития местных лучевых повреждений составляет около 15 % [32, 33].

Местные лучевые побочные эффекты подразделяют на ранние, наступающие в процессе ЛТ или в ближайшие 3 мес после нее, и поздние, возникающие после этого срока. Такое ограничение установлено в соответствии с тем, что это крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток. Поздними считают местные лучевые повреждения, развившиеся после указанного срока, часто через много лет. Подразделение на ранние и поздние важно в связи с различиями в патогенезе и методах лечения. При ранних лучевых реакциях основную роль наряду с повреждением генетического аппарата играют функциональные расстройства, такие как нарушение кровообращения. Поздние луче-

вые поражения обусловлены морфологическими повреждениями кровеносных и лимфатических сосудов. Прямую связь между клиническим проявлением ранних и развитием поздних лучевых повреждений удастся установить не всегда, однако непосредственная патогенетическая связь между ними точно существует [19, 20, 26, 28, 34].

Местные побочные эффекты могут проявляться в виде лучевых реакций и лучевых повреждений. Лучевые реакции обратимы и со временем купируются самостоятельно. Лучевые повреждения являются необратимыми патологическими процессами с морфологическими и функциональными нарушениями. Небольшое превышение толерантной дозы проявляется в нарушении процессов регенерации и замещении области повреждений соединительной тканью с развитием склеротических процессов. В случае значительного превышения толерантности облучаемых тканей развивается лучевая некроз, приобретающий со временем хронический характер. В отличие от ранних лучевых реакций при лучевых повреждениях необходимо проведение длительного специального лечения. Хотя основной причиной выраженных лучевых изменений рассматривают применение высоких доз ионизирующего излучения, превышающих толерантность нормальных тканей, в некоторых случаях возможна повышенная чувствительность организма к облучению [28, 34]. Общей особенностью местных лучевых побочных эффектов является наличие скрытого периода между облучением и появлением первых клинических проявлений. Чем больше доза ионизирующего излучения, тем короче этот период. Важная особенность местных лучевых повреждений — прогрессирование морфологических изменений с нарастанием клинических признаков, приобретающих хронический характер.

Наиболее распространенный побочный эффект, возникающий в ходе ЛТ у больных орофарингеальным раком, — лучевая мукозит (эпителиит), возникающий более чем у 60 % пациентов при проведении стандартного режима фракционирования и практически у 100 % больных при нетрадиционных режимах или химиолучевой терапии [22, 23, 35]. Зарубежные радиотерапевты отмечают, что более чем в 40 % при проведении облучения с лекарственной модификацией развиваются побочные эффекты тяжелой степени [5, 7, 17–19, 27]. В отечественных работах частота тяжелых лучевых повреждений, как правило, не превышает 10–20 % [37–39]. Другим частым побочным эффектом облучения остается дерматит в области воздействия ионизирующего излучения, возникающий в той или иной степени более чем у 90 % больных [40–42]. Эту проблему считают не менее актуальной и отечественные специалисты [43, 44]. Мукозит и дерматит играют ключевую роль в переносимости ЛТ плоскоклеточного рака головы и шеи, а также значительно влияют на качество

жизни больных в процессе лечения и после его завершения. Необходимо отметить, что спектр ранних побочных эффектов значительно шире и также включает ксеростомию, накопление вязкого секрета, дисгезию, дисфагию, одинофагию, алопецию в области облучения, осиплость, присоединение вторичной инфекции в области облучения или в результате аспирации. Позже в зависимости от области облучения и лучевой нагрузки на здоровые ткани может наблюдаться ксеростомия, дисгезия, дисфагия, повышенный риск аспирации, дисфункция щитовидной железы, тризм, остеонекроз, кариес, трофические язвы слизистой оболочки и кожи, лимфостаз, катаракта, снижение слуха, стриктура пищевода [45, 46]. Побочные эффекты во многом взаимосвязаны патогенетически и провоцируют друг друга, причем неадекватное ведение пациента с ранними лучевыми реакциями может приводить к поздним лучевым повреждениям [47–50].

Одним из наиболее распространенных способов повышения эффективности лучевого лечения — использование лекарственных препаратов. Отрицательной стороной применения химиопрепаратов в сочетании с ЛТ считается потенцирование не только противоопухолевого, но и токсических эффектов облучения [8, 51]. Важно отметить, что достоверно показано значительное потенцирование как ранних лучевых реакций, в том числе мукозита и дерматита, так и поздних лучевых осложнений [52–54]. Следует учитывать побочные эффекты самой химиотерапии, профиль которых зависит от схемы лечения. Чаще всего речь идет о тошноте и рвоте, снижении аппетита, общей слабости, нефро-, гепато-, кардио-, ото- и гематологической токсичности, стоматите и других поражениях желудочно-кишечного тракта, алопеции, дисбиозе [6, 8, 51, 55]. При комбинации лучевой и химиотерапии следует быть готовым к суммации побочных эффектов этих методов и учитывать риски, как при планировании, так и при проведении лечения со своевременной коррекцией терапии сопровождения.

В последние годы успешно применяется селективное повышение радиочувствительности опухоли путем таргетной модификации цетуксимабом. Важно отметить, что согласно мировому клиническому опыту применение цетуксимаба в комбинации с ЛТ приводит к увеличению выживаемости, не сказывается на степени тяжести и длительности проявлений лучевого эпителиита и дисфагии и не снижает качество жизни больных [15, 56, 57]. Особенностью переносимости лечения является пространственное наложение характерных для ингибиторов EGFR дерматологических реакций на коже головы и шеи на лучевой дерматит в области облучения [7, 15, 24, 40, 41]. На сегодняшний день разработаны и внедрены практические рекомендации по ведению больных с кожными побочными эффектами таргетной терапии (акнеподобная сыпь, сухость и кожный зуд), которые частично совпада-

ют с общими рекомендациями по ведению лучевого дерматита [55]. При этом, как выяснилось в последнее время, существует ряд патофизиологических и клинических особенностей течения лучевого дерматита на фоне таргетной терапии, которые позволяют говорить об отдельной форме — биолучевом дерматите [41, 42]. Изученные различия нашли отражение в отдельных рекомендациях по ведению пациентов с биолучевым дерматитом [41, 58, 59]. Во многом независимый характер побочных эффектов лучевой и таргетной терапии без их взаимного потенцирования, наряду с отсутствием характерных для химиопрепаратов токсических нагрузок, делает биолучевую терапию достаточно привлекательной как с точки зрения переносимости лечения, так и сохранения качества жизни больных. В то же время, поскольку цетуксимаб и химиопрепараты имеют различные спектры токсичности, большой интерес представляет возможность их комбинации в сочетании с ЛТ.

В итоге каждый вариант лучевого лечения с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области требует соответствующей сопроводительной терапии, в том числе нутритивной поддержки, ранозаживляющей терапии, своевременной профилактики и лечения вторичной инфекции, постоянного контакта и психологической поддержки пациентов, а также адекватного обезболивания. При этом анальгезирующей терапии требует как болевой синдром, формирующийся в результате опухолевого поражения, так и возникающие в процессе терапии лучевые реакции. Боль вызывает мощный стойкий вазоспазм, тем самым мешая заживлению тканей, затрудняет естественное питание через рот, нарушает сон и ухудшает психическое состояние больного. В то же время обезболивание может сопровождаться заторможенностью и запорами, что имеет особое значение для больных с опухолями орофарингеальной области. Так, заторможенность и гиподинамия приводят к неадекватной местной обработке ротовой полости, а значит к дисбактериозу, усилению лучевых реакций и затруднению перорального питания. В свою очередь, недостаточное питание в сочетании с гиподинамией и лекарственным обезболиванием нередко приводит к запорам с последующей интоксикацией. В результате формируется порочный круг, из-за которого возможно ухудшение состояния пациента и срыв противоопухолевой терапии. Таким образом, любой компонент терапии сопровождения одинаково важен, поскольку его отсутствие или неадекватное применение может сказаться как на качестве жизни больного, так и на результатах лечения основного заболевания.

Далее будут рассмотрены основные принципы профилактики и лечения 2 наиболее часто встречающихся побочных эффектов ЛТ — эпителиита и дерматита.

Мукозит (эпителиит) верхних отделов дыхательной и пищеварительной системы представляет собой

основной побочный эффект при ЛТ опухолей головы и шеи. Его проявления затрудняют прием пищи, а также речь и даже открытие рта. В настоящее время эффективной профилактики мукозитов не существует, так что основную роль играет адекватная сопроводительная терапия. В то же время важной мерой первичной профилактики лучевых реакций является рациональное дозиметрическое планирование и точная реализация плана облучения в пределах толерантности нормальных тканей.

Радиочувствительность слизистых оболочек зависит от гистологического строения и бывает различной даже в пределах одного органа. Например, слизистая оболочка мягкого неба и небных дужек, имеющая неороговевающий эпителий, обладает большей чувствительностью к излучению, чем слизистая оболочка твердого неба, десен, спинки языка и щек, состоящей из ороговевающего эпителия. В результате, лучевая реакция в чувствительных слизистых мягкого неба, небных дужек, дна полости рта возникает и заканчивается раньше, чем изменения на слизистой щек, спинки языка. Свою роль в формировании эпителиита играют нарушение слюноотделения и изменение вкусовых ощущений [28, 34, 60].

В настоящее время применяется несколько классификаций эпителиита. Так, общепринятой является классификация СТС-АЕ (версия 4.03), согласно которой выделяют 5 степеней лучевых реакций (табл. 1).

Таблица 1. Классификация мукозита СТСАЕ версии 4.03

Степень тяжести	Критерии
I	Бессимптомное течение или легкие проявления. Назначения не требуются
II	Умеренно выраженный болевой синдром. Пероральное питание может быть продолжено; показана щадящая диета
III	Выраженный болевой синдром; пероральное питание затруднено
IV	Жизнеугрожающее состояние; показана срочная медицинская помощь.
V	Смерть

По клинической картине выделяют на 5 степеней эпителиита согласно ВОЗ — от 0 до 4, в зависимости от состояния слизистой (эритема — изъязвление) и возможности приема пищи per os (табл. 2). Отдельный интерес представляет классификация mIAS, сочетающая субъективную оценку выраженности болевого синдрома и характеристику состояния слизистых (табл. 3).

Предлагаемая классификация обеспечивает преемственность проявлений, порядок в учете и подходах к лечению. В то же время в отечественной практике нередко можно встретить принятую ранее класси-

фикацию согласно клиническим проявлениям (катаральный, островковый, сливной, язвенно-пленчатый эпителиит), которая при ближайшем рассмотрении может быть соотнесена с СТСАЕ.

Таблица 2. Классификация мукозита ВОЗ

Степень тяжести	Описание
0	Нет проявлений
I	Эритема и болезненность
II	Изъязвление, возможность есть твердую пищу
III	Изъязвление, обуславливающее необходимость жидкого питания
IV	Изъязвление, не позволяющее питаться через рот

Таблица 3. Классификация мукозита mIAS

Степень тяжести	Субъективная оценка	Объективная оценка
0	Боли нет	Видимых изменений нет
I	Боль в орофарингеальной области, по шкале 1–2	Эритема в полости рта и/или глотке
II	Боль в орофарингеальной области, по шкале 3–5	Изъязвление в полости рта и/или глотке — менее 7 дней
III	Боль в орофарингеальной области, по шкале 6–10	Изъязвление в полости рта и/или глотке — более 7 дней

Развитие и течение местных лучевых реакций характеризуется определенной фазностью. В интервале доз 10–20 Гр возникают гиперемия и отек слизистой оболочки, соответствующие I степени эпителиита по СТСАЕ. По мере увеличения доз до 30 Гр при химиолучевом лечении нередко развивается сливная форма, соответствующая III степени [24, 30, 63]. Сливной эпителиит как наиболее выраженное проявление местной лучевой реакции обычно сопровождается сильными болями, затрудняющими речь и прием пищи, позывами к рвоте, а в отдельных случаях приводит к ухудшению общего состояния и гипертермии (рис. 2.). Кроме того, дефекты слизистой оболочки могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, например кандидоза [45, 61]. Спустя 1,5–2 нед по окончании ЛТ проявления реакции слизистых обычно купируются. Вкусовые ощущения восстанавливаются через 1–2 мес, а слюноотделение через 2–5 мес, но иногда и в более поздние сроки.

Профилактику лучевого эпителиита целесообразно начинать до проведения облучения. С этой целью необходимо санировать полость рта, за 14 дней до начала облучения удаляют корни и кариозные зубы, а также



Рис. 2. Лучевой мукозит III степени

снимают металлические коронки в зоне облучения. Для экранирования и отведения зубов, слизистой оболочки полости рта и языка используют защитные приспособления в виде капп, кляпов. Больным рекомендуют ежедневно полоскать полость рта теплыми дезинфицирующими растворами, например отваром ромашки, зверобоя, шалфея и др. Назначают механически и химически щадящую богатую белком диету, исключают употребление алкогольных напитков и запрещают курение. Следует исключить грубую, острую, пряную, кислую, горячую и холодную пищу. Оптимальна пища на пару, вареная, измельченная или протертая. Питание должно быть частым и небольшими порциями. Рекомендуется употреблять больше жидкости (кисели, компоты, отвар шиповника, не кислый морс).

С момента проявлений лучевого эпителиита и до полного стихания реакций показано применение ранозаживляющих местных средств (гели, раствор мочевины и др.). При регулярном орошении полости рта изотоническим раствором удаляются остатки пищи и накопившиеся выделения. Для аппликаций в полости рта или для закапывания в нос рекомендуются масла (оливковое, персиковое, облепихи или шиповника). При наличии болевого синдрома применяют местные и системные обезболивающие средства [62]. Обезболивание должно назначаться в соответствии со шкалой Всемирной организации здравоохранения. Чаще всего требуется назначение опиатов, причем следует обратить внимание на трансдермальные формы их применения [45]. Адекватное питание и поддержание водного баланса является жизненно важным. Особую роль играет сбалансированность приема пищи, что отражает поддержание стабильного веса. Нередко требуется назначение пероральных питательных смесей. Потеря более 10 % исходного веса служит показанием для на-

значения энтерального питания. При высоком риске невозможности питания *per os* перед началом ЛТ возможно выполнение профилактической гастростомии, либо постановка назогастрального зонда. Нарастание явлений лучевого эпителиита сопровождается нарушением глотания за счет отека и воспаления мягких тканей и мышц ротоглотки. Кашель после глотания, изменение тембра голоса («журчащий») или клинические признаки инфекции органов грудной полости могут свидетельствовать в пользу высокого риска аспирации с последующей пневмонией. Дисфагия требует контроля проявлений вторичной инфекции и специального обучения пациента профилактике аспирации. Присоединение оппортунистической инфекции в полости рта и глотке, будь то грибковая инвазия или бактериальная инфекция, требует своевременного назначения антибиотической терапии.

В постлучевом периоде нормальные ткани, подвергшиеся облучению, очень ранимы, поэтому к ним нужно относиться бережно. В ранние сроки не рекомендуется выполнение инвазивных диагностических процедур и биопсии без крайней необходимости. Показан подбор диеты, при необходимости в сочетании с противорезлюксными препаратами [22, 64]. Травмы, алкоголь, курение, раздражающая пища легко вызывают изъязвление слизистой оболочки, что нередко сопровождается обнажением кости нижней челюсти с последующим развитием остеомиелита. Частая причина лучевого остеомиелита – удаление зубов в зоне предшествующего облучения, в связи с чем следует по возможности ограничиваться консервативными методами и только в случае необходимости проводить удаление зубов на фоне антибиотической терапии.

Лучевой дерматит кожи головы и шеи представляет собой частый побочный эффект при ЛТ опухолей головы и шеи. Его проявления во многом недооценены, однако они значительно влияют на переносимость лечения и качество жизни пациентов. Реакции могут сопровождаться болью, жжением, кожным зудом, дискомфортом и раздражением. Кроме того, пациенты бывают дизадаптированы в силу отказа от привычной одежды, ограничения активности движений и зависимости от помощи. Эмоциональный дискомфорт может быть обусловлен как внешним видом и ощущением непривлекательности, так и неуверенностью в правильности проведения лечения и возможности его перенести [65–67].

Местные лучевые реакции кожи челюстно-лицевой области проявляются в основном в виде эритемы и сухого эпидермита, возникающих на фоне доз > 20 Гр. При их возникновении перерыва в лечении не требуется, поскольку купируются они самостоятельно либо при местной ранозаживляющей терапии. При облучении метастатических узлов на шее и подведении СОД 50 Гр дерматит бывает более выраженным и достигает степени влажного эпидермита (рис. 3).

Профилактику лучевого дерматита целесообразно начинать до проведения облучения. С этой целью необходимо принимать водные процедуры с водой температуры тела, применять маслосодержащие гели для душа, пользоваться увлажняющими кремами, подобрать свободную одежду, женщинам отказаться от косметики, избегать травм кожи (в том числе при бритье у мужчин) и попадания прямых солнечных лучей.

С момента проявлений лучевого дерматита и до полного стихания реакций показано применение ранозаживляющих местных средств (гели, метилурациловая мазь, рибофлавин), а также солнцезащитных средств. Кожу необходимо оберегать от трения и раздражения. Для борьбы с ксерозом используют крем с мочевиной, масляный раствор витамина А. Характерной чертой развития тяжелых лучевых дерматитов являются длительное, прогрессирующее и нередко рецидивирующее течение, нарушения микроциркуляции, трофических и обменных процессов в облученных тканях. Требуется длительное ранозаживляющее лечение, применение средств, улучшающих микроциркуляцию и репарацию тканей. Дефекты кожи могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, например *Staphylococcus aureus* [42].

Отдельно следует сказать о биолучевом дерматите, характеризующемся более выраженным ксерозом, интенсивным воспалительным ответом, выраженным истончением эпидермиса, некрозом эпидермиса и поверхностных слоев дермы, а также выраженной экссудацией (рис. 4). В то же время в небольшом количестве сохраняются базальные клетки, способствующие регенерации, в результате чего восстановление целостности кожи происходит значительно быстрее, чем при обычном лучевом дерматите. Биолучевой дерматит имеет



Рис. 3. Влажный эпидермит



Рис. 4. Биолучевой дерматит

раннее начало (на 1–2-й неделе), более острый характер течения и ранние сроки репарации [41, 42]. Классификация учитывает 4 степени выраженности дерматита с соответствующими рекомендациями по лечению и проведению таргетной терапии (табл. 4). Такие подходы позволяют адекватно оценивать изменения кожи и своевременно корректировать проводимое лечение.

Как уже было сказано ранее, в постлучевом периоде нормальные ткани, подвергшиеся облучению, очень ранимы, поэтому к ним нужно относиться бережно. В ранние сроки не рекомендуется выполнение инвазивных диагностических процедур. Отдельно следует оценивать риск послеоперационных осложнений при небольших сроках после облучения и запланированном хирургическом этапе лечения.

Заключение

В последние годы все большее внимание уделяется переносимости лечения и качеству жизни пациентов. Побочные эффекты лучевого и лекарственного лечения нередко нивелируют положительные результаты противоопухолевого воздействия, требуют незапланированных перерывов, отдалают возможность проведения дальнейших этапов комбинированного и ком-

Таблица 4. Классификация биолучевого дерматита

Степень	Контроль	Лечение	Введение цетуксимаба
I	Еженедельно	Наблюдение до момента нарастания реакций	Да
II	Дважды в неделю	Местная и пероральная терапия	Да
III	Ежедневно, контроль проявлений инфекции	Местная и пероральная терапия, перевязки с ранозаживляющими средствами	Да. Отложить введение до регрессии дерматита II–III степени
IV	Госпитализация	Добавление в/в антибактериальной терапии	Отказ от введений до регрессии дерматита до II степени

плексного плана, создают риск развития осложнений, усугубляют психическое состояние пациентов и снижают качество их жизни [68–70].

Очевидно, что в результате роста числа больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи и применения агрессивных методов противоопухо-

левого лечения онкологи все чаще будут сталкиваться с побочными эффектами лучевой и лекарственной терапии [71, 72]. Адекватное ведение пациентов с обеспечением высокого качества жизни в процессе и после лечения основного заболевания является одной из основных задач современной онкологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. The Global Burden of Cancer 2013. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol* 2015;1(4):505–27.
2. D'Silva N.J., Ward B.B. Tissue biomarkers for diagnosis & management of oral squamous cell carcinoma. *Alpha Omega* 2007;100(4):182–9.
3. Pivot X., Felip E., ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):79–80.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 236 с. [Incidence of malignant neoplasms in Russia in 2015. Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, Moscow, 2016. (In Russ.)].
5. Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach. Eds. by J.J. Lu, L.W. Brady. New York: Springer, 2008. 657 p.
6. Pignon et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Rad Oncol* 2009;92:4–14.
7. Hansen E.K. Handbook of evidence-based radiation oncology. Eds. by: Eric K. Hansen, Mack III Roach. 2nd ed. Springer, 2010. 786 p.
8. Adelstein D.J., Li Y. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92–8.
9. Pignon J.P., Bourhis J. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACHNC Collaborative Group. Meta-Analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000;355(9208):949–55.
10. Bourhis J., Pignon J.P. et al. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of chemotherapy in head & neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. Paper presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting, 2004.
11. Calais G., Alfonsi M. et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(24):2081–6.
12. Brizel D.M., Albers M.E. et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338(25):1798–804.
13. Posner M.R., Le Lann L. et al. TAX 324: A phase III trial at TPF vs. PF induction chemotherapy followed chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN. Paper presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting, Atlanta GA, 2006.
14. Calais G., Alfonsi M. et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000–01. Paper presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting, Atlanta GA, 2006.
15. Bonner J.A., Harari P.M. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–78.
16. Ang K.K., Zhang Q., Rosenthal D.I. et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32:2940–50.
17. Scully C., Epstein J., Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head & Neck* 2004;1:77–84.
18. Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62(6):400–22.
19. Argiris A., Brockstein B.E., Haraf D.J. et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:1956–62.
20. Kang H.S., Roh J.L., Lee S. et al. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A Prospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(19):e3403.
21. Bensinger W. et al. NCCN Task Force Report prevention and management

- of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(Suppl 1):1–21;22–4.
22. Rosenthal D.I., Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:29–34.
23. Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* 2014;2:337–40.
24. Zhu G. et al. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2016;16:42.
25. NCCN Guidelines. Version 1. 2016.
26. Mortensen H.R. et al. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6 & 7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol* 2013;52:1535–42.
27. Vera-Llonch M. et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:329–36.
28. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей. Под ред. Е.С. Киселевой. М.: Медицина, 1996. 464 с. [Radial therapy of malignant tumors. Manual for physicians. Eds. by E.S. Kiseleva. Moscow: Meditsina, 1996. 464 p. (In Russ.)]
29. Сокуренок В.П., Корытова Л.И., Бочкарева Т.Н. Опыт конформной лучевой терапии больных с опухолями орорфарингеальной зоны. *Медицинская физика* 2009;41(1):39. [Sokurenko V.P., Korotova L.I., Bochkareva T.N. Experience of the conformal radiotherapy of patients with oropharyngeal area tumors. *Meditsinskaya fizika = Medical Physics* 2009;41(1):39. (In Russ.)].
30. Lalla R.V. Management of oral mucositis in patients with cancer. Eds. by: R.V. Lalla, S.T. Sonis, D.E. Peterson. *Dent Clin North Am* 2008;52(1):61–7.
31. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. Eds. by: Li Y., J.M.G. Taylor, R.K.T. Haken et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):660–9.
32. Привалов А.В. Осложнения комбинированного лечения злокачественных новообразований и анализ их взаимосвязи. *Известия Челябинского научного центра* 2003;3(20):125–31. [Privalov A.V. Complication of the combined treatment of malignant tumors and analysis of its mutual relation. *Izvestiya Chelyabinskogo nauchnogo tsentra = New of Chelyabinsk Scientific Center* 2003;3(20):125–31. (In Russ.)].
33. Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология. Руководство для врачей. М.: ООО «МК», 2010. С. 105–160. [Tsyb A.F., Mardynskiy Yu.S. Therapeutic radiology: manual for physicians. Moscow: MC LLC, 2010. Pp. 105–160. (In Russ.)].
34. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. [Yarmonenko S.P., Konoplyannikov A.G., Vaynson A.A. Clinical radiobiology. Moscow Meditsina, 1992. (In Russ.)].
35. Roopashri G. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis – prevention and current therapeutic modalities. *IJDA* 2010;2:174–9.
36. Бардычев М.С., Кацалап С.Н. Местные лучевые повреждения: особенности патогенеза, диагностика и лечение. *Вопросы онкологии* 1995;41(2):99. [Bardychhev M.S., Katsalap S.N. Local radial lesions: pathogenesis peculiarities, diagnostics and treatment. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 1995; 41(2):99. (In Russ.)].
37. Гладиллина И.А., Шабанов М.А. Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки. Тверь, 2001. 110 с. [Gladilina I.A., Shabanov M.A. Radial and chemoradial treatment of the spread osopharyngeal cancer. Tver, 2001. 110 p. (In Russ.)].
38. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л. и др. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака головы и шеи III–IV стадии. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2007;18(2):39–42. [Alieva S.B., Tkachev S.I., Lubaev V.L. et al. Chemoradial therapy of the locally spread head and neck cancer of III–IV stage. *Herald of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2007;18(2):39–42. (In Russ.)].
39. Бойко А.В., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы. *Вопросы онкологии* 1995;41(2):83–90. [Boyko, A.V., Goldobenko G.V., Kanaev S.V. et al. Modern radial therapy: achievements and prospects. *Voprosy onkologii = Oncology issues* 1995;41(2):83–90. (In Russ.)].
40. Harris R. et al. Radiotherapy skin care: A survey of practice in the UK. *Radiography* 2011. DOI: 10.1016/j.radi.2011.10.040.
41. Bernier J. et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011;22:2191–200.
42. Hymes S.R. et al. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:28–46.
43. Бардычев М.С., Шукашвили Н.Н. Клинико-морфологическая характеристика поздних лучевых язв кожи. *Медицинская радиология* 1974;(6):32–7. [Bardychhev M.S., Shujashvili N.N. Clinical & morphological characteristics of the delayed skin radiation ulcers. *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1974;(6):32–7. (In Russ.)].
44. Хосева Е.Н., Малишеевская Н.П., Берзин С.А. Дерматологические последствия лучевой терапии онкологических больных. *Альманах клинической медицины* 2006;9:154–9. [Hoseva E.N., Malisheevskaya N.P., Berzin S.A. Dermatologic consequences of the radial therapy of oncologic patients. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Clinical Medicine Almanac* 2006;9:154–9. (In Russ.)].
45. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство. Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингэма. Пер. с англ. Под ред. А.Д. Каприна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 432 с. [Accompanying therapy in oncology. Practical manual. Eds. by: S.Yu. Moorcraft, D.L.Yu. Lee, D. Cunningham. Translated from English. Edu. by A.D. Kaprin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 432 p. (In Russ.)].
46. Brady O., Donnelly M., Horgan A., Maher M. Post-radiotherapy side effects for head and neck cancer – the patient's perspective. *Proceedings of the Nutrition Society*. Harrogate; P. 283.
47. Galloway T., Amdur R. Management and prevention of complications during initial treatment of head and neck cancer. Eds. by: M. Posner, B. Brockstein, D. Brizel, D. Deschler. *Up To Date*, Waltham, MA, 2014.
48. Langius J.A., Zandbergen M.C., Van Tulder M.W. et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status of patients with head and neck cancer receiving (chemo) radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr* 2013;32:671–8.
49. Payakachat N., Ounpraseuth S., Suen J.Y. Late complications and long-term quality of life for survivors (> 5 years) with history of head and neck cancer. *Head Neck* 2013;35:819–25.
50. Paleri V., Roe J.W.G., Strojjan P. et al. Strategies to reduce long-term postchemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: An evidence-based review: Strategies to reduce dysphagia after chemoradiation. *Head Neck*. 2014;36:431–43.
51. Wendt T.G., Grabenbauer G.G., Rodel C.M. et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16:1318–24.
52. Gamelin E., Allain P., Maillart P. et al. Long term pharmacokinetic behavior of platinum after cisplatin administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 37:97–102.
53. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without

- chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66:253–62.
54. Machtay M., Moughan J., Trotti A. et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: An RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3582–9.
55. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М. Моисеенко. М.: ООО «Российское общество клинической онкологии», 2015. 456 с. [Practical recommendations on the pharmaceutical treatment of malignant tumors (RUSSCO). Eds. by: V.M. Moiseenko. Moscow; Russian Clinical Oncology Society LLC, 2015. 456 p. (In Russ.).]
56. Bonner J.A. et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21–8.
57. Curran D. et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with Cetuximab. *Clin Oncol* 2007;25:2191–7.
58. Russi E.G. et al. Bio-radiation dermatitis: the need of a new grading: in regard to Bernier et al: *Ann Oncol* 2011;22(10):2191–200. *Ann Oncol* 2013;24:2463–5.
59. Pinto et al. Management of skin toxicity associated with Cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist* 2011;16:228–38.
60. Cowart B.J. Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine. *Oral Diseases* 2011;17(1):2–6.
61. Elad S., Zadik Y., Hewson I. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpes viridae. *Supp Care in Cancer* 2010;18(8):993–1006.
62. Roopashri G. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis – prevention and current therapeutic modalities. *IJDA* 2010;2:174–9.
63. Georgiou M., Patapatiou G., Domoxoudis S. et al. Oral Mucositis: understanding the pathology and management. *Hippokratia* 2012;16:215–6.
64. Pauloski B.R. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;9:889–928.
65. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs* 2006;22:163–73.
66. Feight D., Baney T., Bruce S., McQuestion M. Putting evidence into practice. *Clin Oncol Nurs* 2011;15:481–92.
67. Schnur J.B., Quелlette S.C., DiLorenzo T.A. et al. A qualitative analysis of acute skin toxicity among breast cancer radiotherapy patients. *Psycho-Oncology* 2011;20:260–8.
68. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных. Материалы 4-й Российской онкологической конференции М., 2000. С. 125–127. [Gorbunova V.A., Breder V.V. Life quality of oncologic patients. Materials of the 4th Russian Oncologic Conference Moscow, 2000. Pp. 125–127 (In Russ.).]
69. Husaini H., Lazarus C., Hu K. et al. EORTC QOL rating, performance status, and oral outcomes in head-and-neck cancer patients treated with chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:441–2.
70. Kumari A.C., Shanmughakumar S., Balasubramaniam P. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients with enteral tube feeding. *J Cancer Res Therapeutic* 2012;8:S176.
71. Mourad W.F., Hu K.S., Puckett L. et al. Five-year outcomes of squamous cell carcinoma of the tonsil treated with radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2014;37:57–62.
72. Prevost V., Joubert C., Heutte N., Babin E. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131:112–20.