

З.А. Раджабова, М.А. Котов, О.А. Серeda, У.А. Дадашева, А.В. Пудина, Г.А. Чиж

Оральные мукозиты как осложнение противоопухолевого лечения у пациентов с местно-распространённым раком головы и шеи: обзор литературы

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Санкт-Петербург

Несмотря на понимание причин и механизмов возникновения орального мукозита, он остается серьезной проблемой для пациентов, получающих лечение местнораспространённого рака головы и шеи. Оральный мукозит, ассоциированный с лечением у таких пациентов, снижает качество жизни пациентов и повышает риск жизнеугрожающих осложнений.

Наша цель — оценить эффективность существующих терапевтических опций для лечения оральных мукозитов, связанных с лечением рака головы и шеи. В нашем исследовании мы использовали базы данных Scopus, Google Scholar, PubMed, для анализа данных о этиологии, патогенезе, клинической картине, профилактике и лечении оральных мукозитах. В ряде случаев, применение существующих методов лечения снижает риск оральных мукозитов тяжелой степени и улучшают качество жизни пациентов, однако большинство из них носит симптоматический и паллиативный характер. Необходим дальнейший поиск новых методов лечения.

Для принятия решения о методе лечения при оральных мукозитах, необходима оценка степени тяжести у конкретного пациента, которая определяется возможностью говорить и принимать пищу через рот. Методы профилактики и лечения направлены на повышение переносимости пациентами проводимого лечения и снижения риска осложнений, связанных с лечением.

Ключевые слова: оральный мукозит, противоопухолевое лечение, симптоматическая терапия

Введение

Мукозит слизистой оболочки полости рта как потенциально угрожающее жизни осложнение противоопухолевой терапии до сих пор остаётся серьезной проблемой при лечении опухолей головы и шеи, которое снижает качество жизни и эффективность лечения. Несмотря на достижения последних лет в этой области, лечение мукозита полости рта остается сложным, и в

основном, представлено комплексом паллиативных мер. В ходе исследований был установлен целый ряд перспективных биологических мишеней, воздействие на которые позволяет уменьшить или даже предотвратить токсические эффекты ионизирующего излучения или цитостатических противоопухолевых препаратов на слизистые оболочки полости рта.

Мукозит — это повреждение слизистой оболочки верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, которое часто является осложнением как лучевой терапии, так и химиотерапии рака. Он может локализоваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, однако, в этом обзоре основное внимание будет уделено оральному мукозиту, как распространенному осложнению цитотоксического лечения солидных опухолей головы и шеи, включая анатомические области ротоглотки, ротовой полости, носоглотки, гортани, гортаноглотки и слюнных желез.

Распространенность мукозита при лечении рака головы и шеи

Заболеваемость оральным мукозитом (ОМ) варьирует по данным различных исследований по причине отсутствия единых критериев оценки. Оральный мукозит встречается у 40% онкологических больных, получающих химиотерапию, и практически всегда проявляет себя клинически у пациентов, получающих одновременно химиолучевую терапию при лечении опухолей головы и шеи [1–2].

Тяжесть мукозита сильно варьирует и зависит от используемых методов лечения (суммарная доза излучения, объем и область облучения, режим фракционирования, использование химиотерапии), так и от факторов риска, связанных с пациентом (пол, возраст, образ жизни, наличие кариозных зубов, сопутствующие заболевания, эпигенетическая и генетическая восприимчивость) [3–7]. Тем не менее, распространенность орального мукозита 3 и 4 степени среди пациентов, получающих химиотерапию или лучевую терапию как метод лечения опухолей головы и шеи, может достигать 66–85% [1, 8].

Факторы риска возникновения мукозитов

Среди факторов высокого риска развития орального мукозита можно выделить несколько групп. Первая из них включает факторы, ассоциированные с состоянием онкологического пациента до начала лечения: кахексия, тяжелые сопутствующие заболевания, пожилой возраст, травмы слизистых оболочек полости рта и глотки, отсутствие санации полости рта до начала лечения основного заболевания (наличие у пациента кариозных зубов) [9–12].

Вторая группа факторов высокого риска связана с характеристиками опухолевого процесса — локализацией злокачественного образования в полости рта и глотке, значительным местным распространением опухоли [13, 14].

К третьей группе факторов высокого риска относят параметры противоопухолевого лечения, в частности, применение высоких суммарных доз ионизирующего излучения (СОД 50 Гр и более), использование нетрадиционных режимов фракционирования с интенсивным подведением доз, проведение химиолучевой терапии [15]. Кроме этого, частота возникновения радиоиндуцированного орального мукозита прямо пропорциональна объему облучаемых тканей.

Патогенез

Исторически считалось, что оральный мукозит является следствием прямого токсического воздействия химиотерапевтических агентов или лучевой терапии на активно пролиферирующие эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта. Эпителий данной локализации имеет быструю скорость обновления, составляющую в среднем от 7 до 14 дней, что позволяет объяснить его высокую восприимчивость к апоптозу от цитотоксической терапии. Как результат, оральный мукозит клинически проявляется примерно через 1–2 нед от начала лучевой терапии или введения химиотерапевтических препаратов [4, 6]. Однако в последние годы, в ряде исследований продемонстрировано, что патогенез мукозита полости рта является более сложным, чем считалось ранее, и включает несколько этапов. Биологическая модель развития орального мукозита, вызванного химиотерапией или лучевой терапией, разработанная S. Sonis, описывает 5 фаз: инициирование повреждения, усиление воспаления, выработка и индуцирование передачи сигналов, изъязвление и заживление [2, 3, 16–18].

Инициирование повреждения ткани. Цито-статика и лучевая терапия оказывают прямой токсический эффект на базальные эпителиальные клетки, приводя к их гибели. Кроме этого, определенную роль в инициации повреждения

слизистой оболочки играет высвобождение свободных радикалов, оказывающих прямое повреждающее действие на клетки эпителия.

Усиление регуляции воспаления путем генерации сигналов мессенджеров. Помимо прямой гибели клеток, свободные радикалы активируют вторичные мессенджеры, которые передают сигналы от поверхностных рецепторов внутрь клетки. Это приводит к усилению высвобождения провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α , IL1 β , IL6, повреждению тканей и гибели клеток. В этой фазе снижается скорость обновления эпителия, что ведёт к атрофии слизистой оболочки и подслизистого слоя.

Выработка и индуцирование передачи сигналов. Повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов, в числе которых фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), продуцируемый, в основном, макрофагами, вызывает повреждение клеток слизистой оболочки, а также активирует молекулярные пути, усиливающие повреждение тканей. Существует множество механизмов обратной связи, которые вызывают усиление сигнала и сохранение воспаления и иммунного ответа (пути керамидов, пути матричных металлопротеиназ), что, в конечном итоге, приводит к истончению слизистой оболочки и фазе изъязвления.

Изъязвление. На поврежденной эпителиальной выстилке ротовой полости формируются эрозии и язвы, которые являются фокусами бактериальной колонизации с развитием вторичной инфекции. Побочные продукты метаболизма колонизирующей микрофлоры полости рта стимулируют очередной выброс провоспалительных цитокинов. На фоне выраженной нейтропении, как побочного эффекта проводимого системного лечения, бактерии могут вторгаться в подлежащие слои и вызывать бактериемию или сепсис.

Восстановление. Фаза восстановления характеризуется нормализацией процессов пролиферации и клеточной и тканевой дифференцировки эпителия, реэпителизацией и восстановлением пораженной слизистой оболочки [2, 3, 16–18].

Классификация

На сегодняшний день доступны несколько шкал для оценки степени выраженности орального мукозита. Стадирование по версии Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) производится по шкале от I до IV. Первая степень включает мукозит, вызывающий легкую боль и не требующий применения анальгетиков. Степень II типична для развития очагового мукозита или мукозита, требующего применения анальгетиков. Мукозит III степени протекает в виде сливного мукозита или сопровождается болевым синдромом, требующим наркотических анальгетиков.

IV степень характеризуется формированием язв, участков некроза или кровотечения [19, 20]. Шкала орального мукозита Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) часто используется в клинической практике и включает в себя как визуальные проявления (эритема, язвы), так и функциональные симптомы (способность есть). Это шкала от 0 (без изменений) до 4 (мукозит, исключающий возможность самостоятельного питания пациента) [20].

Классификация нежелательных явлений The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, последняя версия 5.03) часто используются в клинических испытаниях для документирования побочных эффектов, вызванных противоопухолевой терапией [3, 20, 21]. Эта шкала оценивает тяжесть мукозитов по шкале от 1 до 5 и основана на степени тяжести боли и функциональных изменениях (способности принимать пищу через рот): 1 степень — легкие симптомы или их отсутствие, 2-я степень — умеренная боль или язвы, не мешающие пероральному приему пищи, степень 3 — сильная боль, мешающая пероральному питанию, 4 степень — симптомы, угрожающие жизни, и степень 5 — смерть [21]. Другая шкала, Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ), была создана для ежедневной оценки пациентом выраженности симптомов мукозита и часто используется в современных исследованиях [8].

Профилактика и лечение

Профилактика мукозитов. Наиболее эффективный способ минимизировать риск возникновения орального мукозита — попытка ограничить объем облучения слизистой оболочки полости рта. Группа по изучению мукозита Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке и Международного общества онкологии полости рта (MASCC/ISOO) опубликовала клинические практические рекомендации по профилактике мукозита на фоне терапии рака [22]. В рекомендациях MASCC/ISOO сообщается о преимуществах стандартизированного протокола ухода за полостью рта, включая чистку мягкой зубной щеткой, использование зубной нити и использование немедикаментозных полосканий (полоскание полости рта физиологическим раствором или бикарбонатом натрия) для поддержания гигиены ротовой полости во время лечения [22].

Лечение мукозитов на фоне проводимой лучевой терапии

Терапия оральных мукозитов представляет собой симптоматическое лечение, однако, даже

при назначении адекватной анальгетической терапии может достигаться недостаточный контроль боли [21].

Симптоматическое лечение. Симптоматическая терапия включает тщательное соблюдение гигиены полости рта во время лечения, коррекцию диеты, лечение любых вторичных инфекций и применение анальгетиков. Лечение орального мукозита требует междисциплинарного подхода с участием диетологов, стоматологов, медсестер, а также специалистов по лечению боли. Как упоминалось ранее, режим ухода за полостью рта одобрен клиническими рекомендациями MASCC/ISOO [22]. Пациенты должны получать профессиональный уход за полостью рта у стоматолога-гигиениста не реже одного раза в неделю до завершения лучевой терапии [23]. Методы ухода за полостью рта обычно включают удаление зубного налета с помощью профессиональных механических методов чистки зубов и мягкое удаление остатков пищи и налета со слизистой оболочки ротовой полости с помощью влажной губки. Для предотвращения сухости во рту рекомендуется пить воду по мере необходимости [24]. С этой же целью можно использовать искусственную слюну. Кроме перечисленного выше, рекомендованы полоскания рта специальными санитизирующими растворами. Нет единых рекомендаций по использованию конкретных составов в качестве ополаскивателей для полости рта, однако имеются данные, свидетельствующие о том, что не следует использовать жидкости для полоскания рта, имеющие в составе хлоргексидин [22]. Поскольку пациенту проводят лучевую терапию с лечебной целью, необходимо предусмотреть проведение поддерживающего лечения, которое включает рациональное питание, гидратацию и электролитную поддержку, так как пациент в таком случае подвержен чрезвычайному риску истощения питательных веществ, кахексии, дисфагии, одинофагии и, в ряде случаев, синдрома возобновления питания [25].

Обезболивание играет важную роль в улучшении качества жизни во время лечения опухолей головы и шеи. В последних рекомендациях MASCC/ISOO контролируемая пациентом анальгезия морфином рекомендуется только при симптоматическом лечении орального мукозита у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [22]. Однако анальгетическая терапия может быть проведена другими доступными препаратами: противовоспалительными средствами, опиоидами короткого и длительного действия и трансдермальным фентанилом. Выбор лекарственного вещества определяется в зависимости от индивидуальных

потребностей пациента и должен проводиться мультидисциплинарной командой специалистов [19, 20, 25].

Местное лечение

Целью местного лечения оральных мукозитов во время проведения лучевой терапии является предотвращение развития тяжелых мукозитов полости рта и связанных с ними вторичных инфекций, а также контроль боли и сохранение возможности самостоятельного приема пищи.

Доксепин — традиционный трициклический антидепрессант с обезболивающими свойствами для местного применения. В одном исследовании было показано, что полоскание для полости рта 5 мл раствора доксепина (5 мг/мл) снижает тяжесть и частоту ОМ у пациентов с опухолями головы и шеи [26]. Эти результаты были подтверждены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором оценивали 155 пациентов, проходящих лучевую терапию по поводу опухолей головы и шеи, до запланированной минимальной дозы 50 Гр (с одновременной химиотерапией или без нее) [27]. Пациентам вводили однократную дозу доксепина (25 мг в 5 мл) или раствор плацебо. Лечение доксепином значительно уменьшило боль, вызванную мукозитом. Лечение доксепином также сопровождалось повышенной сонливостью и неприятным вкусом, но, тем не менее, пациенты предпочли продолжить применение этого препарата [27].

Клонидин Лауриад — мукоадгезивная буккальная таблетка, которая снижает активацию NF-κB и снижает последующую активацию провоспалительных цитокинов. В многоцентровом исследовании фазы 2 клонидин лауриад наносили на десну за 1–3 дня до лучевой терапии и продолжали один раз в день на протяжении всего курса [28]. Тяжелый оральный мукозит (степень 3 или 4 по классификации ВОЗ) развивался у 45,3% пациентов в группе клонидина и у 60% пациентов в группе плацебо ($p=0,064$). Средняя доза облучения при развитии тяжелой формы мукозита составляла 60 Гр для группы клонидина и 48 Гр для группы плацебо ($HR=0,754$ [0,484; 1,175]; $p=0,211$) [28].

Использование *натуральных лечебных трав* для лечения осложнений и побочных эффектов терапии рака приобрело силу в последние несколько десятилетий и стало новой областью исследований. В контексте симптоматической терапии радиоиндуцированного мукозита в настоящее время изучается эффективность применения экстракта ромашки, алоэ вера, мёда, мануки, витамина А, глутамина [29].

Системное лечение

Палифермин — рекомбинантный фактор роста кератиноцитов человека, способствующий пролиферации и восстановлению эпителиальных клеток слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта. Он остается единственным препаратом, одобренным FDA, для профилактики орального мукозита [30]. Основным его недостатком является чрезвычайно высокая стоимость. Кроме того, есть опасения, что данный класс лекарств может усиливать рост опухоли и снижать эффективность лечения рака.

Дускетид — регулятор врожденной защиты, который связывается с белком р62 и способен модулировать врожденный иммунный ответ. Была выдвинута гипотеза, что дускетид помогает предотвратить развитие орального мукозита за счет уменьшения провоспалительного ответа и усиления сигнала врожденной иммунной системы [31]. Примечательно, что терапия этим препаратом также уменьшала развитие негрибковых инфекций [31]. Эти результаты были подтверждены более длительным наблюдением в течение 12 мес. Установлено также, что введение дускетиды, возможно, коррелировало с ускоренным разрешением опухоли. Однако необходимы дальнейшие исследования, включающие большее количество пациентов, чтобы подтвердить его потенциальное противоопухолевое действие [32].

GC4419 — это низкомолекулярная молекула на основе марганца, которая имитирует активность ферментов супероксиддисмутазы. В многоцентровом исследовании GC4419 фазы 1b/2a максимальная переносимая доза не была достигнута, и наблюдались только два дозолимитирующих фактора токсичности: гастроэнтерит 3 степени и рвота с гипонатриемией при максимальной дозе препарата [26].

Бензидамин — нестероидный противовоспалительный препарат, который ингибирует провоспалительные цитокины, включая TNF-α. В двойном слепом исследовании 145 пациентам, получавшим кумулятивные дозы облучения до 50 Гр, случайным образом были назначены полоскания для перорального применения бензидамином 0,15% 4–8 раз в день или плацебо [28]. Использование бензидамина для промывания полости рта уменьшило эритему и изъязвление на 30% ($p=0,006$), а также значительно отсрочило использование системных анальгетиков ($p=0,05$). Однако бензидамин не был эффективен при повышенных дозах облучения (2,2 Гр/день) [28]. Аналогичным образом, в другом двойном слепом исследовании, оценивающем использование бензидамина для профилактики радиационно-индуцированного ОМ при лечении

пациентов по поводу рака головы и шеи, был обнаружен положительный эффект применения бензидамина. Частота тяжелого мукозита (≥ 3 степени) составила 43,6% в группе бензидамина и 78,6% в группе плацебо ($p=0,001$), а тяжелый мукозит был в 2,6 раза более вероятен в группе плацебо [29].

Рекомендации MASCC/ISOO рекомендуют использование бензидамина у пациентов, получающих лучевую терапию в умеренных дозах (до 50 Гр) без сопутствующей химиотерапии [19, 28, 29]. Эти исследования подтверждают профилактическое использование бензидамина.

Пилокарпина гидрохлорид — парасимпатомиметическое средство, которое действует, главным образом, как мускариновый агонист, вызывая фармакологическую стимуляцию экзокринных желез у человека, что приводит к слюноотделению [36]. Пилокарпина гидрохлорид более эффективен, чем плацебо, и, по крайней мере, так же эффективен, как искусственная слюна [37]; частота ответа колеблется от 42% до 51% со временем до ответа до 12 нед. Побочные эффекты обычно возникают в результате генерализованной парасимпатомиметической стимуляции и включают потливость, головные боли, учащение мочеиспускания и расширение сосудов. Стоит отметить, что побочные эффекты были основной причиной отмены препарата (6–15% участников, принимавших 5 мг пилокарпина гидрохлорида трижды в день, были вынуждены отказаться). Дозозависимость отмечена не в частоте ответов, а в частоте побочных эффектов. Исследуемым пациентам с побочными эффектами вводили дозу 2,5 мг 4 раза в день [38].

Прочее лечение

Лазерная терапия низкого уровня

Низкоуровневая лазерная терапия (НУЛТ) — это местное применение монохроматического узкополосного источника света. Хотя ее механизм в значительной степени неизвестен, исследования на животных моделях показывают, что она способствует заживлению ран и оказывает противовоспалительное действие. Руководящие принципы MASCC/ISOO, таким образом, рекомендуют использование низкоуровневой лазерной терапией для профилактики орального мукозита в условиях режимов кондиционирования гемопоэтических стволовых клеток, а НУЛТ рекомендуется использовать для профилактики ОМ у пациентов, получающих ГНК без сопутствующей химиотерапии [22]. Однако, возможное влияние на опухолевые клетки пока неизвестно, поскольку результаты исследований *in vitro* показали неоднозначное действие низкоуровневого лазера на злокачественные клетки [31, 35].

НУЛТ доставляли ежедневно в шесть участков полости рта (за исключением участка рака) до облучения в течение 45 дней. НУЛТ снизила частоту мукозита 3 или 4 степени в конце СРТ (23% против 69%). Лазерная терапия также снизила средние показатели боли, использование анальгетиков и потребность в полном парентеральном питании (ПП) [33, 32]. Кроме того, в нескольких исследованиях было обнаружено, что предварительное лечение с помощью лазерной терапии помогает предотвратить, а также уменьшить тяжесть ОМ. Систематический обзор с мета-анализом влияния НУЛТ на ОМ, вызванный лечением рака, также показал, что НУЛТ значительно снижает риск развития ОМ и уменьшает боль [43].

Подготовка спейсеров (прокладок) для предотвращения серьезного мукозита полости рта

Лучевая терапия при раке головы и шеи подразделяется на два типа: внешнее облучение и брахитерапия. Чаще всего используется внешнее облучение с использованием линейных ускорителей. Любые существующие стоматологические металлы производят обратное электронное рассеивание, которое может повредить окружающие мягкие ткани [44]. Эффекты обратного рассеивания на поверхности стоматологических материалов вызывают увеличение дозы облучения до 170%, измеренной без материалов. Также сообщалось, что степень эффекта обратного рассеивания достигает максимальных уровней на расстоянии 4 мм. Поэтому, в некоторых случаях, прокладочный фиксатор размещается соответствующим образом. Толщина прокладок обычно составляет 3 мм, достигая 5 мм для случаев с металлическими реставрациями [45].

Применение лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT)

В последнее время широко используется высокоточная лучевая терапия, такая как лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT). IMRT имеет более высокую эффективность в предотвращении побочных эффектов по сравнению с трехмерной конформной лучевой терапией (3D-CRT). Преимущество IMRT состоит в том, что она позволяет осуществить более точную доставку дозы к месту опухоли, одновременно снижая воздействие радиации на нормальные ткани. Следовательно, более точная фиксация пациента значительно важнее при IMRT, чем при 3D-CRT.

В планах лучевой терапии целевые объемы, подлежащие облучению, четко определены как общий объем опухоли (GTV), клинический целевой объем (CTV) и планируемый целевой объем (PTV). GTV — это объем опухоли, который

обычно определяется с помощью диагностических изображений, осмотра и/или пальпации как первичных, так и метастатических поражений. CTV — это объем ткани, который охватывает GTV и любые области субклинического заболевания, включая области лимфатических узлов, предназначенные для профилактического облучения. При лучевой терапии рака головы и шеи обычно добавляется 5-10 мм (или больше) запаса вокруг GTV. Принимая во внимание движение внутренних органов и различия в ежедневной укладке, PTV расширяется от 5 до 10 мм вокруг CTV. В высокоточной лучевой терапии, такой как IMRT, важно уменьшить величину PTV с учетом движения органов и погрешностей укладки.

Нутритивная поддержка

Борьба с ятрогенной нутритивной недостаточностью как проявлением тяжелого радиоиндуцированного орального мукозита является важной задачей в рамках успешного лечения больных с опухолями головы и шеи. Нутритивная терапия должна начинаться сразу при выявлении нутритивной недостаточности или при отсутствии достаточного питания через рот в течение 7 дней.

В настоящее время применяется несколько способов нутритивной поддержки:

- 1) сипинг,
- 2) энтеральное питание через зонд или гастростому,
- 3) парентеральное питание.

У пациентов без выраженной дисфагии, получающих лучевое и химиолучевое лечение, методом выбора является пероральное энтеральное питание.

Сипинг представляет собой пероральный прием питательных смесей мелкими глотками. Этот метод предпочтителен, так как наиболее физиологичен, способствует сохранению нормального акта глотания и ранней реабилитации пациентов. Суть перорального использования энтеральных смесей заключается в употреблении гиперкалорической энтеральной смеси на фоне повышенных потребностей в белковых и энергетических субстратах, когда сохранена возможность самостоятельного питания через рот [46, 47].

Энтеральное питание через зонд или гастростому назначается в случае неадекватного перорального приема пищи (дисфагия, выраженный болевой синдром). Следует помнить, что применение назогастрального или назоинтестинального зонда не является оптимальным в связи с травмированием самим зондом облучаемых слизистых. Гастростомия позволяет доставлять

питание в желудочно-кишечный тракт в обход объема облучения.

Парентеральное питание играет меньшую роль, чем энтеральное, поскольку усвоение питательных веществ естественным путем более эффективно и сохраняет функцию желудочно-кишечного тракта [48]. Парентеральное питание включает введение донаторов энергии (к ним относятся растворы углеводов и жировые эмульсии) и донаторов пластического материала для синтеза белка (растворы аминокислот). В ряде случаев оптимальным является назначение смешанного варианта в виде комбинации лечебного энтерального и парентерального питания.

При дисфагии обязательны контроль проявлений вторичной инфекции и специальное обучение 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. [49]. Травмы, алкоголь, курение, раздражающая пища легко вызывают изъязвление слизистой оболочки, что нередко сопровождается обнажением кости нижней челюсти с последующим развитием остеомиелита. Пациенту следует рекомендовать продолжать контролировать массу тела. Проводится оценка нутритивного статуса и степени нутритивной недостаточности при каждом контрольном обследовании.

Заключение

Оральный мукозит, являющийся нежелательным явлением противоопухолевой терапии опухолей головы и шеи, по-прежнему представляет собой серьезную проблему. Его лечение осуществляется с акцентом на паллиативную помощь и контроль симптомов [8]. Однако, симптоматическая терапия не всегда позволяет добиться адекватного контроля боли, что только подчеркивает важность разработки новых стратегий лечения. Некоторые из них обсуждались в данной статье, и многие другие целевые агенты находятся на ранних стадиях клинических исследований. Появление таких препаратов дает надежду на осуществление эффективной профилактики развития тяжелых симптомов и снижение заболеваемости оральным мукозитом.

Важно отметить, что снижение заболеваемости может позитивно повлиять на переносимость лечения, соблюдение режима терапии и качество жизни пациентов. Дизайн будущих испытаний также будет включать более объективный и, возможно, более частый мониторинг симптомов орального мукозита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies // *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:1110-1120. <https://doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.053>
2. Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;3:e236-e240. https://doi:10.1200/EdBook_AM.2013.33.e236
3. Sonis ST. Oral mucositis *Anticancer Drugs*. 2011;22:607-612. <https://doi:10.1097/CAD.0b013e3283462086>
4. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis // *Oral Oncol*. 2010;46:452-456. <https://doi:10.1016/j.oraloncology.2010.03.012>
5. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury // *Front Pharmacol*. 2017;8:262-316. <https://doi:10.3389/fphar.2017.00354>
6. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study // *J Dermatol Surg Oncol*. 1981;7:1019-1025. <https://doi:10.1111/j.1524-4725.1981.tb00208.x>
7. Al-Ansari S, Zecha JAEM, Barasch A et al. Oral mucositis induced by anticancer therapies // *Curr Oral Health Rep*. 2015;2:202-211. <https://doi:10.1007/s40496-015-0069-4>
8. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy // *Cancer*. 2008;113:2704-2713. <https://doi:10.1002/cncr.23898>
9. Bensinger W. NCCN Task Force Report prevention and management of mucositis in cancer care // *Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(1):22-421.
10. Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJ. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment // *Mol Clin Oncol*. 2014;2:337-402. <https://doi:10.3892/mco.2014.253>
11. Galloway T, Amdur R, Posner M et al. Management and prevention of complications during treatment of head and neck cancer // *Up To Date*, Waltham, MA. 2014;64:12.
12. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer // *Semin Radiat Oncol*. 2009;19:29-34. <https://doi:10.1016/j.semradonc.2008.09.006>
13. Mortensen HR. 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;52:1535-1542. <https://doi:10.3109/0284186X.2013.824609>
14. Vera-Llonch M. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma // *Cancer*. 2006;106:329-362. <https://doi:10.1002/cncr.21622>
15. Геворков А.П. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области // *Опухоли головы и шеи*. 2016(3):12-21. <https://doi:10.17650/2222-1468-2016-6-3-12-21>
16. Sonis ST The pathobiology of mucositis // *Nat Rev Cancer*. 2004;4:277-284. [10.1038/nrc1318](https://doi:10.1038/nrc1318) <https://doi:10.1038/nrc1318>
17. ST Sonis New thoughts on the initiation of mucositis // *Oral Dis*. 16 (2010):597-600. <https://doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01681.x>
18. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis // *Support Care Cancer*. 2013;21:2075-2083. <https://doi:10.1007/s00520-013-1810-y>
19. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;273:2285-2293. <https://doi:10.1007/s00405-015-3694-6>
20. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-induced oral mucositis // *Front Oncol*. 2017;7:5121-5123. <https://doi:10.3389/fonc.2017.00089>
21. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2018:1-147.
22. Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy // *Cancer*. 2014;120:1453-1461. <https://doi:10.1002/cncr.28592>
23. Kawashita Y, Hayashida S, Funahara M et al. Prophylactic bundle for radiation-induced oral mucositis in oral oropharyngeal cancer patients // *J Cancer Res Ther*. 2014;2:9-13 <https://doi:dx.doi.org/10.14312/2052-4994.2014-2>
24. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer // *Dent Clin North Am*. 2008;52:61-77. <https://doi:10.1016/j.cden.2007.10.002>
25. Bonomi M, Batt K. Supportive management of mucositis and metabolic derangements in head and neck cancer patients // *Cancers*. 2015;7:1743-1757. <https://doi:10.3390/cancers7030862>
26. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS et al. Oral doxepin rinse: the analgesic effect and duration of pain reduction in patients with oral mucositis due to cancer therapy // *Anesth Analg*. 2006;103:465-470. <https://doi:10.1213/01.ane.0000223661.60471.78>
27. Leenstra JL, Miller RC, Qin R et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a Phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance]) // *Jco*. 2014;32:1571-1577. <https://doi:10.1200/JCO.2013.53.2630>
28. Giralt J, Tao Y, Bensadoun RJ, Lalla RV, Ozsahin EM. Mucoadhesive clonidine (Clonidine Lauriad) in the prevention of severe radiomucositis in head and neck cancer patients: a phase II randomized trial. 2015. https://doi:org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.6058
29. Nagi R, Patil DJ, Rakesh N et al. Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review // *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2018;8:245-254. <https://doi:10.1016/j.jobcr.2017.12.003>
30. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers // *N Engl J Med*. 2004;351:2590-2598. <https://doi:10.1056/NEJMoa040125>
31. Kudrimoti M, Curtis A, Azawi S et al. Dusquetide: a novel innate defense regulator demonstrating a significant and consistent reduction in the duration of oral mucositis in preclinical data and a randomized, placebo-controlled phase 2a clinical study // *J Biotechnol*. 2016;239:115-125. <https://doi:10.1016/j.jbiotec.2016.10.010>
32. Kudrimoti M, Curtis A, Azawi S et al. Dusquetide Reduction in oral mucositis associated with enduring ancillary

- benefits in tumor resolution and decreased mortality in head and neck cancer patients // *Biotechnol Rep*. 2017;15:24-26. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2017.05.002>
33. Anderson CM, Sonis ST, Lee CM et al. Phase 1b/2a trial of the superoxide dismutase mimetic GC4419 to reduce chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cavity or oropharyngeal carcinoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100:427-435. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.10.019>
 34. Epstein JB, Silverman S, Paggiarino DA et al. BenzylamineHCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Cancer*. 2001;92:875-885. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010815\)92:4<875::aid-cnrc1396>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010815)92:4<875::aid-cnrc1396>3.0.co;2-1)
 35. Kazemian A, Kamian S, Aghili M et al. Benzylamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18:174-178. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.00943.x>
 36. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer // *N Engl J Med*. 1993;329:390-395. <https://doi.org/10.1056/NEJM199308053290603>
 37. Davies AN, Thompson J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003782.pub3>
 38. Iwabuchi H, Iwabuchi E, Uchiyama K, Fujibayashi T. Study on reducing adverse reactions to pilocarpine hydrochloride -possibility of reducing sweating by adoption of multiple divided low-dose treatment // *J Jpn Soc Oral Mucous Membr*. 2010;16:17-23.
 39. Bamps M, Dok R, Nuyts S. Low-level laser therapy stimulates proliferation in head and neck squamous cell carcinoma cells // *Front Oncol*. 2018;8:253-256. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00343>
 40. Lopes NNF, Plapler H, Chavantes MC et al. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters: evaluation of two low-intensity laser protocols // *Support Care Cancer*. 2009;17:1409-1415. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0603-9>
 41. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS et al. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients — a triple blinded randomized controlled trial // *Radiother Oncol*. 2012;104:349-354. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.06.011>
 42. Lopes NNF, Plapler H, Lalla RV et al. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters // *Lasers Surg Med*. 2010;42:546-552. <https://doi.org/10.1002/lsm.20920>
 43. Bjordal JM, Bensadoun R-J, Tuner J et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis // *Support Care Cancer*. 2011;19:1069-1077. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1202-0>
 44. Reitemeier B, Reitemeier G, Schmidt A et al. Evaluation of a device for attenuation of electron release from dental restorations in a therapeutic radiation field // *J Prosthet Dent*. 2002;87:323-327.
 45. Kawashita Y, Hayashida S, Funahara M et al. Prophylactic bundle for radiation-induced oral mucositis in oral or oropharyngeal cancer patients // *J Cancer Res Ther*. 2014;2:9-13. <https://doi.org/10.14312/2052-4994.2014-2>
 46. Sánchez Alvarez C, Nuñez Ruiz R, MoránGarcía V. Nutritional support in the patient with GI malignancy // *Nutr Hosp*. 2005;20(2):38-40. PMID: 15981849
 47. Луфт В.М., Луфт А.В. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия // *Вестник интенсивной терапии*. 2008;2:43-50. [Luft VM, Luft AV. Nutritional support of oncological patients: Possibilities and challenges. *Vestnik intensivnoyterapii* // *Vestnik intensivnoy terapii*. 2008;2:43-50. (In Russ.)].
 48. 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;26(1):77-84. <https://doi.org/10.1002/hed.10326>. PMID: 14724910
 49. Pauloski BR. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer // *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;9:889-928. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.05.010>

Поступила в редакцию 07.05.2021 г.

*Z.A. Radzhabova, M.A. Kotov, O.A. Sereda,
U.A. Dadasheva, A.V. Pudina, G.A. Chizh*

Oral mucositis as a complication of antitumor treatment in patients with local — advanced head and neck cancer: narrative review

N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology Russia Ministry of Health, St Petersburg

Despite the understanding of the causes and mechanisms of oral mucositis, it remains a serious problem for patients receiving treatment for locally advanced head and neck cancer. Oral mucositis associated with cancer treatment in such patients reduces the quality of life and increases the risk of life-threatening complications.

Aim of this article is to evaluate the effectiveness of existing therapeutic options for the treatment of oral mucositis associated with the treatment of head and neck cancer. In our study, we used the databases Scopus, Google Scholar, PubMed, to analyze data on the etiology, pathogenesis, clinical features, prevention and treatment of oral mucositis. In some cases, the use of existing treatment methods reduces the risk of severe oral mucositis and improves the quality of life of patients, but most of them are symptomatic and palliative in nature. Further search for new methods of treatment is necessary.

To make a decision on treatment for oral mucositis, it is necessary to assess the severity of individual patient, which is determined by the ability to speak and take food through the mouth. Methods of prevention and treatment are aimed at increasing the tolerability of the treatment performed by patients and reducing the risk of complications associated with treatment.

Key words: oral mucositis, antitumor treatment, symptomatic treatment