

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра онкологии

Л.Б. Пархоменко

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ КОЖИ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2023

УДК 616.5-084-08:615.849(075.9)

ББК 55.6я73

П 18

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 9 от 29.12.2021

Автор:

Пархоменко Л.Б., профессор кафедры онкологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук

Рецензенты:

Минайло И.И., ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Республики Беларусь по лучевой терапии, к.м.н.

Кафедра онкологии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Пархоменко Л.Б.

П 18 Профилактика и лечение лучевых реакций кожи : учеб.-метод. пособие / Л.Б.Пархоменко. – Минск : БелМАПО, 2023. – 30 с.

ISBN 978-985-584-849-4

В учебно-методическом пособии освещены проблемы профилактики и лечения лучевых реакций кожи у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи во время лучевой терапии, представлены современные рекомендации по профилактике и лечению лучевого дерматита, описаны клинические проявления и международные шкалы оценки лучевого дерматита, изложены факторы, влияющие на острую токсичность кожи, а также обсуждаются современные подходы и перспективные направления по предупреждению и лечению ранних лучевых реакций кожи во время лучевой терапии.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих образовательные программы переподготовки по специальности «Радиология», «Онкология», повышения квалификации врачей-онкологов, врачей-радиологов, а также клинических ординаторов.

УДК 616.5-084-08:615.849(075.9)

ББК 55.6я73

ISBN 978-985-584-849-4

© Пархоменко Л.Б., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Общее время занятия: 4 часа.

Мотивационная характеристика темы.

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из ведущих методов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Как самостоятельный метод или в сочетании с операцией или с химиотерапией лучевая терапия показана и эффективна более чем у 75% онкологических пациентов. Лучевая терапия злокачественных опухолей различных локализаций на современном этапе дает возможность подведения дозы ионизирующего излучения к опухоли с высокой точностью, уменьшив лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани. Однако, у пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи (ОГШ) кроме облучения опухоли обязательным является облучение регионарных лимфоузлов шеи с включением в этот объем тканей и органов, у которых толерантная доза намного ниже запланированной канцерцидной дозы. Исходя из этого, и учитывая сложную анатомию этой зоны со значительно неровной поверхностью, большой объем кожи подвергается облучению большой дозой излучения. Кроме того, при местнораспространенном процессе, который выявляется на этапе диагностики в 50–75% случаев, используются или лучевая терапия с режимами нетрадиционного фракционирования или одновременное использование химиолучевой терапии (ХЛТ), которые также усиливают выраженность ранних лучевых реакций нормальных тканей, попадающих в объем облучения. К сожалению, частота возникновения тяжелых лучевых повреждений нормальных тканей остается на достаточно высоком уровне. Лучевой дерматит является довольно распространенной и тяжелой дозозависимой реакцией при облучении рака органов головы и шеи, которая может привести к значительному снижению качества жизни пациентов, уже страдающих от физической и психологической травмы. Поэтому разработка мероприятий по профилактике развития и лечению лучевых реакций кожи у онкологических пациентов во время проведения лучевой терапии является важной проблемой как во всем мире, так и в нашей стране.

Цель занятия:

- Ознакомить слушателей с проблемами острой токсичности при проведении лучевой терапии рака головы и шеи.
- Ознакомить слушателей с разработками различных мероприятий по профилактике и лечению лучевых реакций кожи.

Задачи занятия: в результате изучения учебного материала каждый слушатель **должен знать:**

- Лучевые реакции нормальных тканей и органов во время лучевой терапии;
- Меры по профилактике развития лучевых реакций;
- Препараты и другие мероприятия для лечения лучевых реакций и повреждений кожи;
- Обоснование назначения препаратов или других мероприятий для снижения частоты и выраженности лучевых дерматитов.

К концу практического занятия слушатель должен **уметь:**

- диагностировать ранние и поздние лучевые реакции нормальных тканей;
- оценить степень выраженности лучевых реакций кожи;
- обосновать назначение препаратов или других мероприятий для снижения частоты и выраженности лучевого дерматита;
- оценить проведенное лечение лучевого дерматита.

Требования к исходному уровню знаний.

Для полноценного усвоения темы курсанту необходимо повторить:

- общие принципы и методы лучевой терапии;
- основы радиобиологии нормальных тканей;
- критические органы и их толерантные дозы;
- развитие и клинические проявления ранних и поздних лучевых реакций нормальных тканей.
- оценка ранних и поздних лучевых реакций нормальных тканей.

Содержание занятия

Теоретическая часть будет проходить в лекционном зале, и включать рассмотрение следующих вопросов:

1. Общие сведения о лучевом дерматите.
2. Анатомия кожи.
3. Шкалы оценки ранних и поздних лучевых реакций кожи.
4. Толерантные дозы нормальных тканей.
5. Параметры, от которых зависит толерантность нормальных тканей.
6. Клинические проявления острого лучевого дерматита.
7. Клинические проявления позднего лучевого дерматита.
8. Факторы, влияющие на острую токсичность кожи.
9. Факторы, влияющие на острую токсичность кожи, связанные с пациентом.

10. Факторы, влияющие на острую токсичность кожи, связанные с лучевым лечением.

11. Мероприятия по личной гигиене при дерматитах.

12. Мероприятия по профилактике ранних и поздних лучевых реакций кожи

13. Противовоспалительные средства при дерматитах.

14. Ранозаживляющие средства при дерматитах.

15. Антиоксиданты при дерматитах.

16. Средства для профилактики и лечению ранних лучевых реакций кожи.

17. Средства для профилактики и лечению поздних лучевых повреждений кожи.

18. Заключение.

Практические занятия будут иметь следующую форму:

1. Опрос слушателей с уточнением и разъяснением сложных для понимания вопросов.

2. Характеристика клинических проявлений лучевого дерматита.

3. Установление степени выраженности ранних и поздних лучевых реакций по международным шкалам оценки острой и поздней токсичности.

4. Назначение мероприятий по профилактике дерматита.

5. Назначение мероприятий по лечению дерматита.

6. Оценка проведенного лечения дерматита.

Часть учебного времени будет отведена для работы в стационарных радиологических отделениях, на радиотерапевтических установках, на поликлиническом приеме.

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ЛУЧЕВОМ ДЕРМАТИТЕ

Острый лучевой дерматит – частый побочный эффект, особенно в тех зонах, где есть кожные складки или вогнуто-выгнутые участки тела с неровной поверхностью. Эти зоны включают голову и шею, грудь, промежность, анальный канал, вульву, пах, подмышечную впадину и др. Недавнее исследование пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, пролеченных в 2012–2013 годах, показало значительную кожную токсичность более чем у 50% пациентов [Chan R.J. et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014;90:756–64]. Типичные острые реакции кожи включают эритему (покраснение, вызванное расширением капилляров дермы), сухое

шелушение с отшелушиванием поверхностных слоев кожи и влажное шелушение, при котором шелушащаяся кожа начинает мокнуть. Например, Macmillan et al. [Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007;68:864–72] сообщили о влажном шелушении у 29% пациентов с раком головы и шеи. Клинические симптомы включают зуд, сухость, ощущение жжения, отек, локальное повышение температуры и болезненность при прикосновении, дискомфорт и боль. Обычное течение острого лучевого дерматита – это появление отчетливой эритемы в течение второй и третьей недели лечения, сухая десквамация в течение последних недель лечения и влажная десквамация в конце лечения или в течение 1 недели после завершения лечения. Пик острых реакций наступает в первые 1–3 недели после завершения лечения. Большинство острых реакций обратимы. Поздние реакции включают изменения пигментации (гиперпигментацию или гипопигментацию), телеангиоэктазии, фиброз, отек, атрофию и изъязвление. Частота возникновений и тяжесть проявлений лучевых реакций во время облучения различаются у разных пациентов. Факторы, способствующие возникновению острых кожных реакций, подразделяются на факторы, связанные с пациентом или связанные лечением. Факторы, связанные с пациентом, включают анатомическое расположение опухоли, пол, индекс массы тела, возраст, этническую принадлежность, солнечно-реактивный тип кожи, сопутствующие заболевания, включая сосудистые заболевания, коллагенозы и ВИЧ, курение и генетические мутации [Pignol J.P. et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2015;91:157–64; Meyer F. et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012;82:1454–62]. К факторам, связанным с лечением, относятся площадь поверхности кожи, подвергнувшейся облучению, энергия излучения, суммарная доза, режим фракционирования, использование болюса, использование тангенциальных лучей, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, использование радиосенсибилизаторов, химиотерапия, и таргетные агенты [Levy A. et al., Eur. J. Cancer. 2013; 49:1662–8]. Важно минимизировать частоту и тяжесть острого лучевого дерматита. Значительная токсичность может привести к прерыванию лечения, что может поставить под угрозу локорегионарный контроль опухоли, а поздние реакции коррелируют с тяжестью острых реакций. Стратегии вмешательства при остром лучевом дерматите делятся на профилактику или лечение ранних лучевых реакций. В идеале эти стратегии должны быть основаны на принципах доказательной медицины. Однако у этого подхода есть много препятствий. Многочисленные систематические обзоры и мета-анализы не смогли выявить единые передовые практические рекомендации. В самом крупном на сегодняшний день мета-анализе (5688 пациентов из 47

клинических исследований), опубликованном в 2012 году [Chan R.J. et al., BMC Cancer. 2014;14:53], существуют методологические недостатки, которые вероятно, могли привести к не корректным результатам исследования и практическим рекомендациям. Использование разных конечных точек и систем оценки, а также разные периоды времени, в которые оценивались реакции, приводят к отсутствию консенсуса. Неспособность оценить реакции на их пике приводит к недооценке их тяжести и частоты возникновения. Поэтому неудивительно, что рекомендации по профилактике и/или лечению острого лучевого дерматита основываются на отдельных клинических исследованиях с доказательным подтверждением, на предпочтениях врача или пациента, опыте, традициях учреждений, отзывах специалистов и т.д. А общепринятые практические рекомендации по использованию конкретных лекарственных средств или других агентов отсутствуют в настоящее время.

2. АНАТОМИЯ КОЖИ

Кожа состоит из трёх слоёв: эпидермиса, дермы (собственно кожи) и подкожно-жировой клетчатки (гиподермы) (рисунок 1).

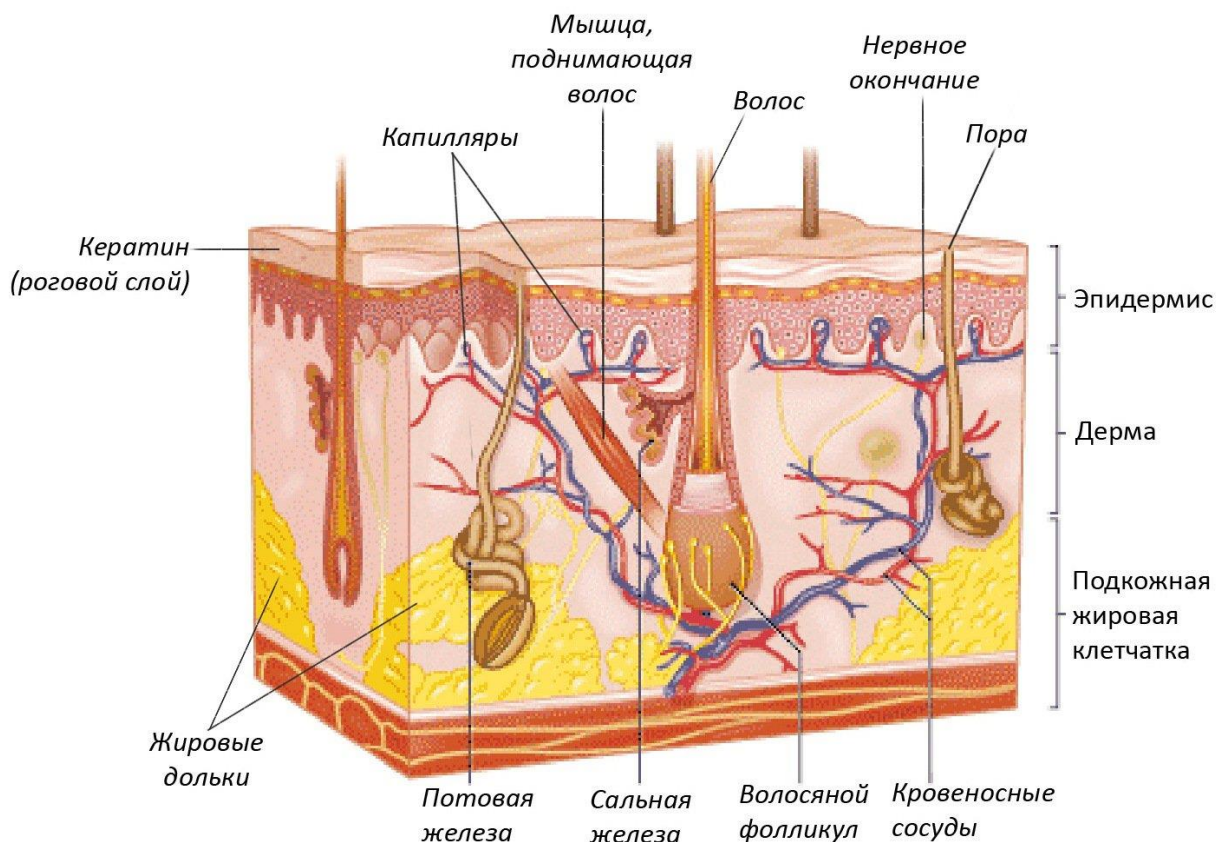


Рисунок 1 – Строение кожи

Эпидермис – верхний наружный слой кожи. Состоит из многослойного плоского ороговевающего эпителия. Имеет эктодермальное происхождение. Наружный роговой слой эпидермиса образован мёртвыми клетками, которые постоянно слущиваются. Он защищает лежащие глубже живые клетки от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Самый глубокий слой эпидермиса — ростковый (базальный).

Дерма – собственно кожа, представляет собой соединительную ткань и состоит из 2 слоев: сосочкового и сетчатого. Сосочковый слой находится под базальной мембраной эпидермиса. Образован рыхлой волокнистой соединительной тканью, вдающейся в эпидермис в виде сосочков. В сосочковом слое много кровеносных сосудов (питание эпидермиса), миоцитов (сокращение гладких мышечных волокон уменьшает приток крови к коже, и понижается отдача тепла, за счет чего происходит терморегуляция). Сетчатый слой образован плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью. В сетчатом слое залегают корни волос, потовые и сальные железы.

Гиподерма состоит из белой жировой ткани и рыхлой волокнистой соединительной ткани. Распределение и толщина гиподермы зависит от наследственности, половых гормонов и условий жизни человека. Основу гиподермы составляют жировые клетки — адипоциты.

3. ШКАЛЫ ОЦЕНКИ КОЖНЫХ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ

Чаще всего кожа подвергается действию облучения во время лечения относительно поверхностных злокачественных новообразований, таких как рак органов головы и шеи или рак молочной железы. Одним из наиболее значительных достижений в технологии лучевой терапии за последние несколько десятилетий стало появление высокоэнергетических лечебных установок (мегавольтных линейных ускорителей), которые обеспечивают при облучении злокачественных новообразований более бережное отношение к коже, чем их предшественники. В зависимости от конкретной используемой энергии и глубины залегания опухолевой мишени доза излучения на поверхности кожи может варьироваться от 5% (например, при облучении рака предстательной железы) до 90% или более (например, при облучении рака органов головы и шеи или молочной железы).

Побочные эффекты лучевого лечения обычно делятся на острые (ранние) и поздние. Ранние лучевые реакции (острая токсичность) возникают во время лечения или в течение 90 дней после окончания облучения. Эти симптомы в основном являются результатом изменений проницаемости стромы ткани (т.е. воспаления) и истощения быстро делящихся стволовых

клеток ткани. Они появляются, прогрессируют и регрессируют в определенное время. Как время, так и степень тяжести этих реакций зависят от объема кожи, подвергшейся воздействию ионизирующего излучения, дозы облучения и режима фракционирования.

Поздние лучевые повреждения (поздняя токсичность) возникают более чем через 90 дней (и даже через несколько лет) после окончания лучевой терапии и обычно определяются с целью оценки токсичности лечения. Они часто связаны с длительной потерей стромального микроциркуляторного русла и фиброзным замещением нормальной тканевой структуры. Они в меньшей степени коррелируют с дозой и объемом облучения, но с большей вероятностью подвержены влиянию клиничко-патологических факторов, влияющих на местное кровообращение и воспалительный ответ, а также генетической предрасположенности.

Для оценки острой и поздней токсичности кожи использовались различные шкалы с системой баллов. Три наиболее распространенных системы – это RTOG (Группа радиационной терапии онкологии) / EORTC (Европейская организация по изучению и лечению рака) [Cox J.D. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;31:1341–6], LENT (Поздние воздействия на нормальные ткани) / SOMA (Объективные измерения симптомов, лечение, оценка) [LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;31:1049–91.] и CTCAE (Критерии общей терминологии для нежелательных явлений) [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Accessed 16 Apr 2015]. Система RTOG / EORTC оценивает острые и поздние эффекты, LENT / SOMA оценивает только поздние эффекты, а система CTCAE Национального института рака оценивает только острые эффекты. Сравнение этих трех систем представлено в таблице 1.

Таблица 1. Международные шкалы для оценки лучевых реакций кожи

Система	CTCAE v4.0	RTOG	LENT/SOMA
Токсичность/ Баллы	Острая	Острая/поздняя	Поздняя
0	Нет изменений.	Нет изменений.	Нет изменений.
1	Легкая эритема. Сухое шелушение.	Легкая/тусклая эритема. Сухое шелушение. Фолликулярная реакция. Эпиляция. Снижение потоотделения	Незначительные симптомы. Без лечения.

Система	СТСАЕ v4.0	RTOG	LENT/SOMA
2	Умеренно яркая эритема. Очаговое влажное шелушение в складках кожи. Умеренный отек.	Нежная или яркая эритема. Очаговое влажное шелушение. Умеренный отек	Умеренные симптомы. Консервативное лечение
3	Влажное шелушение кроме кожных складок. Кровотечение при незначительной травме.	Сливающееся влажное шелушение кроме кожных складок. Выраженный отек	Тяжелые симптомы. Агрессивное лечение
4	Некроз или изъязвление кожи. Самопроизвольное кровотечение. Необходим кожный трансплантат.	Изъязвление, кровотечение. Некроз	Необратимое повреждение. Максимальное вмешательство
5	Смерть	Смерть, связанная с лечением	Смерть или потеря органа

В Великобритании, Европе и США наиболее часто использовалась шкала RTOG/EORTC (таблица 2).

Таблица 2. Шкала EORTC/RTOG оценки лучевых реакций кожи

Баллы	Острая токсичность	Поздняя токсичность
0	Нет изменений.	Нет изменений.
1	Очаговая слабовыраженная эритема, эпиляция, сухое шелушение, снижение потоотделения.	Пигментация, слабовыраженная атрофия, выпадение волос
2	Яркая эритема, очаговое влажное шелушение, умеренный отек.	Очаговая атрофия, умеренная телеангиоэктазия, полная потеря волос
3	Сливной влажный эпидермит.	Выраженные телеангиоэктазии, атрофический или гипертрофический дерматит, занимающий все поле
4	Язвы, кровотечение, некроз	Лучевая язва
5	Смерть	Смерть

Предложены модификации шкал дерматологической оценки для более точного описания острых реакций, признавая ограничения системы оценки СТСАЕ при характеристике очень специфических типов побочных эффектов, связанных с таргетной терапией, такой как ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Эта шкала включает более подробные описания неблагоприятных дерматологических явлений, которые коррелируют с определенной степенью выраженности.

Проблема с профессиональными оценками, проводимыми клиницистами, заключается в том, что не учитываются ощущения самого пациента. Дополнительные шкалы оценки, которые включают результаты, сообщаемые пациентами, включают RISRAS (шкала оценки кожной реакции, вызванной облучением) [Noble-Adams R. Radiation-induced skin reactions. 3: Evaluating the RISRAS. Br J Nurs. 1999;8:1305–12], Catterall профиль оценки кожи [Catterall M. et al., Br. J. Radiol. 1971;44:603–11], Skindex-16, Skin Cancer Index (индекс рака кожи) и Dermatology Life Quality Index (DLQI, дерматологический индекс качества жизни). Шкала RISRAS включает в себя как профессиональную оценку, так и шкалу симптомов, оцениваемую пациентом. Skindex-16 измеряет качество жизни пациентов с кожными заболеваниями и не включает профессиональную оценку. Индекс рака кожи – это инструмент из 15 пунктов с тремя компонентами (эмоции, социальная принадлежность и внешний вид), разработанный для оценки качества жизни пациентов с немеланомным раком кожи. DLQI – это широко проверенный опрос из 10 вопросов, применимый к множеству различных состояний кожи, который использовался в контексте оценки воздействия методов лечения на кожу и таргетной терапии.

Кожные реакции, связанные с облучением, различаются по частоте, интенсивности и степени тяжести. Факторы, влияющие на наблюдаемые реакции, делятся на связанные с пациентом и связанные с лечением. Кроме того, для каждой ткани или органа организма существует своя собственная чувствительность к радиации со своей толерантной дозой.

4. ТОЛЕРАНТНЫЕ ДОЗЫ НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ И КРИТИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ

Лучевые повреждения кожи в значительной степени зависят от энергии ионизирующего излучения. Так ранее широко применявшаяся рентгенотерапия, при которой максимум поглощенной дозы приходился на кожу, вызывала в поле облучения выраженные местные лучевые повреждения. По мере внедрения в лечебную практику мегавольтного излучения, при котором имеется смещение максимума поглощенной энергии в глуболежащие ткани, частота местных лучевых реакций и повреждений кожи значительно снизилась.

Чем в меньшей степени суммарная поглощенная доза излучения превышает толерантность облучаемых тканей, тем реже наблюдаются местные лучевые реакции и повреждения. Толерантные дозы гамма-излучения при классическом фракционировании дозы по 2 Гр 5 раз в неделю

(Павлов А.С. и др., 1980) для кожи составляет СОД 50–60 Гр (82–106 единиц ВДФ, т.е. «Время–Доза–Фракционирование»).

Определение «толерантной дозы» (TD) – это попытка выразить минимальную и максимальную повреждающую дозу в Гр^эях, приемлемую в клинической практике. Это требует назначения произвольного, но важного процента риска осложнений. Минимальная переносимая доза определяется как TD_{5/5}, т.е. доза, которой подвергается данная группа пациентов при стандартном наборе условий лечения, приводящая к не более чем 5% тяжелым осложнениям в течение 5 лет после лечения. Максимальная переносимая доза определяется как TD_{50/5}, т.е. доза, которой подвергается данная группа пациентов при стандартном наборе условий лечения, приводящая к 50%-ной частоте тяжелых осложнений через 5 лет после лечения. Толерантная доза зависит от режима облучения и объема (площади) облучаемой ткани. Для соединительной ткани (кожа и подкожная клетчатка) это значение принято равным 60 Гр при площади облучения 100 см² при ежедневном облучении по 2 Гр 5 раз в неделю.

Критические органы и ткани со своей собственной толерантностью были разделены на три категории или класса. Концепция была основана на использовании стандартных режимов облучения т.е. 60–70 Гр, в течение 6–7 недель, 10 Гр в неделю, 5 дней в неделю, суточная доза 1,8–2,0 Гр. Нормальные ткани / органы были разделены на три класса:

– Класс I – органы, радиационные поражения которых приводят к летальному исходу или тяжелым заболеваниям (жизненно важные органы – костный мозг, печень, желудок, тонкая кишка, головной мозг, спинной мозг, сердце, легкое, почка, плод).

– Класс II – органы, в которых лучевые поражения вызывают умеренную или легкую заболеваемость и, в исключительных обстоятельствах, приводят к летальному исходу, но обычно поздние эффекты совместимы с выживаемостью (основные органы, куда входит кожа).

– Класс III – органы, радиационные поражения которых приводят к легким, временным, обратимым эффектам или к отсутствию болезненности.

Зависимость развития лучевых реакций от облученного объема критического органа или другой нормальной ткани, так называемый «Эффект – Объем» основывался на том, был ли облучен весь орган или его часть, на основе размера и длины поля в соответствии с доступной литературой. Понятие толерантного объема должно быть определено таким же образом, как и толерантная доза. Объем часто оказывается более критичным для исхода осложнений, а также служит клиническим ориентиром, поскольку

при больших дозах можно повредить определенный объем жизненно важного органа; превышение TD_{50-100} сродни хирургической резекции (стереотаксическая лучевая хирургия). Потеря некоторого объема обычно не влияет на весь орган и его функцию, поскольку орган часто может компенсировать потерю определенного объема, вплоть до порогового объема, за счет регенерации или гипертрофии и оставаться, хотя и в ослабленном состоянии, в пределах функциональной толерантности для продолжения его работы. Для различных органов существует диапазон параметров допустимого объема (TV):

1. TV_{5-25} : облучение 5–25% объема органа может привести к опасному для жизни состоянию или летальному исходу.

2. TV_{50-90} : облучение 50–90% объема органа может привести к опасному для жизни состоянию или летальному исходу.

Обычно существует два уровня критического объема для дозоограничивающих нормальных тканей или жизненно важных органов. Только желудочно-кишечный тракт и центральная нервная система могут иметь катастрофические последствия после того, как небольшие объемы (TV 5–10%) подвергаются дозам, превышающим TD_{5-50} . Однако важно отметить, что некроз кишечника и, в некоторых случаях, некротические очаги ЦНС можно успешно удалить хирургически. Для большинства органов, считающихся дозоограничиваемыми, таких как костный мозг, легкие, почки, сердце и печень, высокие дозы могут переноситься, если они подводятся к небольшим объемам. Декомпенсация таких органов может происходить, когда превышено более 50% общего объема (применительно к парным органам), и это угрожает его выживанию. Время начала органной декомпенсации несомненно зависит от компенсаторных регенеративных механизмов, которые вступают в действие при значительной потере объема органа. Кривая «Доза – Ответ» не является абсолютным или фиксированным эффектом, а изменяется в зависимости от объема поражения. Это важная концепция, поскольку она позволяет радиационному онкологу назначать гораздо большие (чем толерантные) дозы на небольшие части объема органа. Для $TD_{5/5}$ и $TD_{50/5}$ доза увеличивается с уменьшением объема облучения. Важно, что наклон кривой меняется и становится круче, поскольку более 50% всего органа включено в объем высокой дозы. Небольшое увеличение дозы, то есть 10–20% от общей дозы, может привести к летальному исходу.

Гистограмма «Доза – Объем» используется многочисленными исследователями для прогнозирования неблагоприятных результатов в результате потери объема из-за радиационного повреждения в этой критической структуре. Лупан разработал важную и информативную

концепцию, согласно которой кривая «Доза – Ответ» не является абсолютным или фиксированным эффектом, а изменяется в зависимости от объема органа, подвергнувшегося облучению. Трехмерная конструкция позволила разработать метод оценки вероятности осложнений на основе гистограмм «Доза – Объем» (рисунок 2).

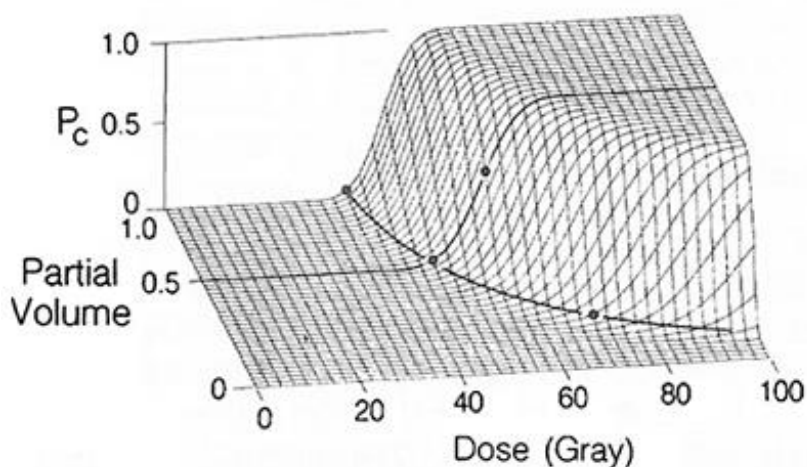


Рисунок 2 – Эффект объема: кривая «Доза – Ответ» не является абсолютным или фиксированным эффектом, а изменяется в зависимости от объема. Эта важная концепция позволяет назначать гораздо большие дозы в некоторых частях объема органа. (Lyman J.T., Wolbarst A.B., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987;13:103)

Эта концепция предоставила радиационному онкологу руководство по изменению дозы в зависимости от объема (рисунок 3).

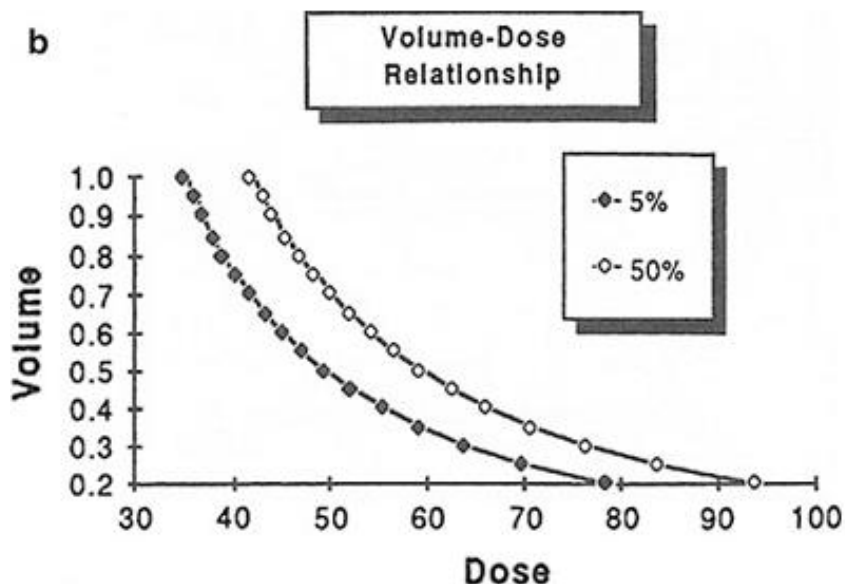


Рисунок 3 – Эффект объема: для $TD_{5/5}$ и $TD_{50/5}$ доза увеличивается с уменьшением объема. Наклон кривой меняется по мере включения более 50% всего органа. Небольшое увеличение дозы, например, на 10–20%, может оказаться летальным.

Эта концепция, применяемая к толерантным дозам критических органов, была затем опубликована Emami B. et al. и применялась она для произвольно выбранных 1/3, 2/3 или 3/3 объемов органов.

Факторы «Доза – Время – Объем».

Дозоограничивающие органы и ткани в радиационной онкологии определены в соответствии с их толерантными дозами (для кожи при однократном облучении доза составляет 15–20 Гр, при фракционировании она равна 30–40 Гр). Минимальная переносимая доза ($TD_{5/5}$) и максимальная переносимая доза ($TD_{50/5}$) относятся к тяжелым угрожающим жизни осложнениям, возникающим у 5 и 50% пациентов в течение 5 лет после лучевого лечения. Однако на современном этапе существует множество факторов, влияющих на наши представления о радиочувствительности. Быстрое развитие радиационной онкологии и смежных наук в области радиационной биологии и радиационной физики, а также накопление информации о взаимодействиях с другими терапевтическими методами (например, химиотерапией или модификаторами биологического ответа) влияют на наше понимание токсичности нормальных тканей. Таким образом, хотя ранее определенные допустимые дозы излучения ($TD_{5/5}$ и $TD_{50/5}$) остаются ценными ориентирами, их использование в практике изменилось. Дозы облучения, которые обычно считались безопасными, могут перестать быть таковыми. В сочетании с другой терапией такие дозы могут привести к очень тяжелым поздним повреждениям в отношении различных жизненно важных органов. Факторы, относящиеся к определению толерантных доз, включают факторы, обусловленные влиянием терапии, самого пациента и опухолью.

Модифицирующие факторы лечения.

- Доза: не существует абсолютной или фиксированной дозы, которая уничтожает патологическую ткань, потому что $TD_{5/5}$ и $TD_{50/5}$ зависят как от дозы, так и от времени и факторов объема.

- Фракционирование: доза за фракцию, интервал между фракциями и общая продолжительность лечения являются основными определяющими факторами как ранних, так и поздних реакций. Время проявления лучевой реакции связано с клеточной кинетикой различных субпопуляций внутри критического органа. При изучении альтернативных режимов фракционирования $TD_{5/5}$ и $TD_{50/5}$ будут меняться для разных органов. Гиперфракционирование, ускоренное фракционирование и гипофракционирование по-разному влияют на толерантные дозы нормальных тканей.

- **Объем:** основным фактором при определении толерантной дозы является то, подвергается ли облучению весь орган или его часть. При более широком использовании больших полей, например, тотального облучения тела (ТВИ) и субтотального облучения (НВИ), по сравнению с прецизионными или небольшими полями (например, при интраоперационной лучевой терапии и стереотаксической радиохирургии с однократным или кратковременным облучением с различными дозами на различные объемы), создаются условия для увеличения токсичности нормальных тканей.

- **Химиотерапия.** Из различных методов терапевтического воздействия добавление химиотерапии (и время ее проведения относительно облучения) имеют большое влияние на радиочувствительность органов. Использование химиотерапевтического агента может резко повлиять как на клетки, так и на разные клеточные субпопуляции, что приведет к более низким пороговым дозам для возникновения поражения органов. Широкое использование лекарств является наиболее частым фактором, изменяющим представления о толерантной дозе нормальных тканей.

- **Инновации:** новые методы лечения, радиосенсибилизаторы и радиопротекторы, а также иммунологические модификаторы и модификаторы биологического ответа, включая генную терапию, могут каждый отдельно или все вместе изменять лучевые реакции. Концепция оптимальной дозы облучения, обеспечивающей максимальную излечимость и минимальную токсичность, лежит в основе различных режимов фракционирования.

- К неблагоприятным факторам, снижающим толерантность здоровых тканей к лучевому воздействию, относятся физико-химические (перегревание, переохлаждение в период облучения, оперативные вмешательства, химиотерапия) и биологические факторы, сопутствующие заболевания (болезни почек, сахарный диабет, ожирение, аллергии различной этиологии, кожные, хронические воспалительные заболевания) и пожилой возраст пациента (замедление или нарушение обменных и метаболических процессов в организме).

5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛУЧЕВОГО ДЕРМАТИТА

Лучевой дерматит кожи является одним из часто встречаемых ранних лучевых реакций при лучевой терапии различных локализаций опухоли, особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи, у которых в объем облучения входит не только опухоль и регионарные метастазы, но и зона субклинического распространения, включающая лимфатические узлы шеи. Клинические проявления лучевого

дерматита иногда бывают недооценены, однако они значительно влияют на переносимость лечения и качество жизни пациентов. Данные реакции могут сопровождаться болью, чувством жжения, стянутости кожи, зудом, раздражением и дискомфортом. У пациентов может возникать дезадаптация из-за вынужденного отказа от ношения привычной одежды, ограничения активности движений и зависимости от посторонней помощи. Эмоциональный дискомфорт может быть обусловлен как внешним довольно обезображенным видом, так и сомнениями в правильности проведения лечения или возможности его перенести.

Ранние лучевые реакции кожи в области головы и шеи могут возникать уже при подведении 20 Гр и проявляются в основном в виде эритемы и сухого эпидермита. Эти проявления купируются самостоятельно или при использовании противовоспалительных и ранозаживляющих средств. Поэтому они не требуют перерыва в лечении. При подведении суммарной очаговой дозы 50 Гр могут возникнуть более выраженные реакции, которые могут достигать степени влажного эпидермита.

Местные лучевые реакции кожи характеризуются развитием следующих изменений в зоне облучения:

Эритема – гиперемия кожи в зоне облучения, сопровождается отеком, зудом. В дальнейшем переходит в пигментацию, через 2–3 недели могут выпадать волосы. Ощущение пациента при эритематозном проявлении лучевого дерматита похоже на солнечный ожог. Спустя некоторое время все клинические проявления исчезают. Различные участки кожи имеют разную чувствительность к излучению. Наибольшей радиочувствительностью обладает кожа подмышечных впадин, локтевого сгиба, паховых складок, век.

Сухой эпидермит – мелкое шелушение эпидермиса на фоне гиперемии с умеренным отеком кожи. Обычно развивается после облучения до суммарной очаговой дозы 40–50 Гр.

Влажный эпидермит – образование мелких пузырьков с серозным и серозно-гнойным содержимым на фоне гиперемии и отека облученной кожи. После вскрытия пузырьков и отторжения эпидермиса остается мокнущая красная поверхность с небольшим количеством серозного или серозно-гнойного отделяемого. Иногда при незначительных травмах и потертостях может появиться кровотечение (рисунок 4).

Когда пузыри вскрываются, на их месте образуются эрозии, которые покрываются корками и заживают в течение 2–3 месяцев. Буллезный лучевой дерматит сопровождается ярко выраженными воспалительными реакциями организма, повышением температуры тела и выпадением волос.



А



Б

Рисунок 4 – А: Сухой эпидермит с эритемой (5 неделя облучения рака грушевидного синуса с регионарными лимфатическими узлами шеи). Б: диффузный влажный эпидермит с десквамацией (2 недели после химиолучевой терапии рака языка с регионарными лимфатическими узлами)

В дальнейшем, может развиваться некротическая форма лучевого дерматита. Она сопровождается выраженными болями, высокой температурой, ознобом, общей слабостью, бессонницей.

Тяжесть состояния пациента зависит от площади пораженного участка кожи и дозы лучевой терапии. Кожные проявления проходят от стадии покраснения и пузырей до образования длительно незаживающих язв. Причем язвы могут возникать в обход буллезной стадии.

При современной технике лучевой терапии и использовании рациональных методик облучения кожные реакции обычно ограничиваются эритемой и сухим эпидермитом. Основной причиной развития поздних лучевых повреждений кожи является погрешность в планировании и проведении лучевой терапии, когда применяются суммарные поглощенные дозы, превышающие толерантность нормальных тканей или разовые очаговые дозы более 2 Гр с небольшими по времени промежутками между фракциями.

Атрофические и гипертрофические лучевые дерматиты – истончение и сухость кожи, появление островков гиперкератоза, трещин, поверхностных эрозий.

Лучевой фиброз кожи и подкожной жировой клетчатки возникает через 4–6 месяцев после окончания лучевой терапии.

Поздняя лучевая язва образуется в центре атрофического или гипертрофического дерматита. Имеет торпидное течение с вялой воспалительной реакцией. Период экссудации продолжается в течение многих месяцев, развитие грануляционной ткани и эпителизация выражены слабо и могут продолжаться годами.

6. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОСТРУЮ ТОКСИЧНОСТЬ КОЖИ

Возможность успешного проведения лучевого или химиолучевого лечения во многом зависит от исходного состояния пациента. К факторам риска раннего возникновения и развития тяжелых лучевых реакций можно отнести истощение и тяжелое психологическое состояние больного, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, травмы кожи, выраженный болевой синдром, курение и прием алкоголя. Для исключения этих факторов риска необходимо привлекать профильных специалистов в составе мультидисциплинарной команды и качественно в полном объеме проводить сопроводительную терапию. Другую группу факторов высокого риска возникновения ранних лучевых реакций кожи формируют характеристики опухолевого процесса. Третья группа факторов объединяет параметры противоопухолевого лечения. Следует ожидать появления выраженных лучевых реакций при подведении высоких суммарных доз лучевой терапии (более 50 Гр), применении нетрадиционных режимов фракционирования, одновременном химиолучевом лечении, предшествующей индукционной химиотерапии, большом объеме облучаемых тканей.

Все факторы, влияющие на острую токсичность кожи можно разделить на две большие группы – связанные с пациентом факторы и связанные с лечением факторы.

Факторы, влияющие на острую кожную токсичность, связанные с пациентом:

1. Возраст.

В клинических исследованиях обнаружено, что более молодой возраст является предрасполагающим фактором к большей токсичности для кожи. Возможно, пожилые пациенты реже получают одновременную химиолучевую терапию или более агрессивные режимы лучевой терапии, что может быть связано с меньшей токсичностью кожи.

2. Питание.

Плохой пищевой статус препятствует восстановлению нормальных тканей после облучения. Это частый и серьезный риск развития тяжелых лучевых реакций у пациентов с раком органов головы и шеи, поскольку при

недоедании пациенты подвергаются высокому риску повреждения кожи и длительного заживления ран.

3. Этническая принадлежность и генетические особенности.

Было обнаружено, что фенотип «рыжий», связанный с полиморфизмом гена рецептора меланокортина-1, вызывает неожиданно тяжелые ранние лучевые реакции кожи [Fogarty G.B. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;77:1486–92]. Более того, у темнокожих людей часто наблюдается более ранняя и более серьезная десквамация кожи и позднее начало гипопигментации в сильно поврежденных областях [Ryan J.L. et al., *Br. J. Cancer.* 2007;97:14–21]. У пациентов с более чувствительной кожей к любому виду облучения (солнечная инсоляция, ионизирующее излучение), с более тонкой и более бледной кожей часто наблюдаются тяжелые лучевые реакции кожи при подведении гораздо меньшей дозы излучения.

4. Ревматологические заболевания.

Пациенты с диагнозом волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит или с другими коллаген-сосудистыми заболеваниями могут относительно хорошо переносить курс лучевого лечения без тяжелых ранних лучевых реакций, но страдают от более поздней токсичности. Лучевая терапия у них может привести к более длительному периоду выздоровления и большей степени развития фиброзных изменений [Lin A. et al., *Cancer.* 2008;113:648–53].

5. Сопутствующие состояния, ухудшающие кровообращение.

Плохое кровообращение влияет на способность кожи заживать. На это могут влиять такие состояния как сахарный диабет, артериальная гипертензия, сосудистая недостаточность, почечная недостаточность и курение [McQuestion M. *Semin. Oncol. Nurs.* 2011;27:e1–17].

6. Ожирение.

Пациенты с ожирением подвержены более высокому риску сопутствующих заболеваний, которые ограничивают возможности заживления. Также эти пациенты имеют физический недостаток в виде утолщенных кожных складок, в которых могут задерживаться влага и инфекционные агенты. Кроме того, это может быть предрасполагающим фактором для повышенного риска травм и трений тканей [Herst P.M. al., *J. Med. Radiat. Sci.* 2014;61:119–25]. Важным является и тот факт, что у пациентов с ожирением увеличивается толщина нормальных тканей, через которые необходимо пройти ионизирующему излучению к мишени для подведения запланированной лечебной дозы на большей глубине от поверхности кожи, что приводит к увеличению дозы на кожу при планировании лучевой терапии.

7. Предшествующее ультрафиолетовое повреждение (солнечные ожоги) или ранее проведенная лучевая терапия в этой зоне.

Пациенты с богатым анамнезом ультрафиолетового повреждения кожи склонны к более выраженным кожным реакциям во время лучевой терапии. Пациенты, подвергшиеся повторному облучению, также подвержены риску тяжелых лучевых кожных реакций из-за уже имеющихся нарушений в коже и подкожной клетчатки (повреждение базальных слоев кожи), которые произошли в результате предыдущего лучевого лечения в этой же зоне.

8. Антиоксиданты.

Часто пациенты во время курса лучевой терапии применяют местно или перорально антиоксиданты для уменьшения лучевых реакций. Влияние антиоксидантов на побочные эффекты лучевой терапией недостаточно изучено, хотя существует теоретическая основа и экспериментальные модели на животных предполагают, что эти вещества могут блокировать кислородзависимый механизм лучевой терапии [Lawenda B.D. al., J. Natl. Cancer Inst. 2008;100:773–83]. Во многих клиниках не рекомендуется применение высоких доз местных и пероральных антиоксидантов, так как они могут оказывать неизвестное системное взаимодействие с химиотерапией или лучевой терапией. Для местного применения может быть разумным использование в тех областях, где нет необходимости достигать терапевтической дозы излучения. Например, при облучении только верхней части шеи или ее одной стороны можно нанести местные антиоксиданты на необлученные участки шеи, или при селективном облучении более глубоко расположенных мишеней без существенного риска переоблучения кожи.

Эти тонкие различия могут быть трудными для понимания и точного выполнения, но их можно провести, если есть очень четкое понимание техники и целей лучевой терапии, и если пациенту уделяется достаточно времени для индивидуального консультирования. Учитывая неуверенность в отношении одновременного использования этих веществ во время облучения, пациенты должны быть максимально осведомлены врачом об уровне риска, связанном с их выбором действия.

Факторы, связанные с лечением, влияющие на острую токсичность кожи.

1. Расположение и объем облученной ткани.

Особенностью кожи в области головы и шеи является то, что здесь она более тонкая и более чувствительная к лучевому воздействию. Большой объем облученной кожи увеличивает риск токсичности и усиливает отрицательные эффекты, которые испытывает пациент. При облучении

опухолей головы и шеи планируется большой объем облучения, включающий опухолевые очаги и регионарные лимфатические узлы шеи. Более обширная область высоких доз излучения обычно охватывает области, чувствительные к воздействию излучения, такие как кожные складки или более глубокие подкожные слои. Позадиушная область и «воротниковая зона» шеи являются типичными областями, где комбинированное воздействие изогнутой поверхности, кожных складок и углов пучка излучения часто приводит к влажной десквамации кожи.

Использование пучков фотонов очень низкой энергии или пучков электронов приводит к созданию наибольшей дозы излучения на поверхности кожи и, таким образом, также связано с усилением лучевых реакций

2. Суммарная очаговая доза и размер фракции.

Более высокая общая доза лучевой терапии и использование разовой очаговой дозы более 2 Гр за фракцию связаны с более высоким риском кожной реакции.

3. Хирургическое лечение и/или реконструкция.

Хирургическое вмешательство приводит к нарушению целостности кожи. Место разреза с большей вероятностью будет подвержено риску возникновения лучевой реакции, усугубляемой рисками инфицирования и медленным заживлением [McQuestion M., Semin. Oncol. Nurs. 2011;27:e1–17.]. Послеоперационная реконструкция может принимать самые разные варианты, включая кожные трансплантаты (особо уязвимые, если они размещены непосредственно над костью) или кожно-мышечные и костно-мышечные лоскуты, которые замещают область значительного тканевого дефицита. После операции может потребоваться дополнительное время до начала лучевой терапии для адекватного заживления послеоперационной раны. Однако опасность снижения эффективности специального лечения из-за чрезмерной задержки начала послеоперационного облучения должно иметь приоритет над возможными осложнениями со стороны кожи или некрозом лоскутов. И пациенты должны быть проинформированы об этом. Центральная часть лоскутов будет меньше реагировать на лучевую терапию [Belum V.R. al., JAMA Dermatol. 2014;150:1365–7], но края тканевой реконструкции, хотя и подвержены наибольшему риску некроза, являются областями с наибольшим риском рецидива заболевания. Многие практикующие врачи используют болусы или подведение дозы с помощью IMRT на область послеоперационного рубца, где есть подозрение на опухолевую инфильтрацию, но это тесно связано с усилением частоты и выраженности лучевых реакций кожи в этой области.

7. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ КОЖИ

Лечение ранних лучевых реакций кожи обычно является поддерживающим, устраняющим симптомы или с попыткой исправить потерю нормальной барьерной функции кожи. Поздние лучевые повреждения более эффективно предотвратить, чем лечить, хотя в настоящее время накапливаются доказательства того, что поздние лучевые изменения могут быть устранены с помощью соответствующих медицинских и лечебных мероприятий.

Тяжесть проявлений может быть изменена с помощью соответствующей техники подведения дозы или метода фракционирования облучения, определенными факторами пациента и применяемыми радиосенсибилизаторами.

Начинать профилактические мероприятия необходимо до проведения облучения. С этой целью необходимо принимать водные процедуры с чистой водой, соответствующей температуре тела, использовать маслосодержащие мягкие гели для душа, не пользоваться жесткими мочалками, пользоваться увлажняющими кремами, подобрать свободную одежду из натуральных хлопковых тканей, женщинам отказаться от косметики, избегать травм кожи (в том числе при бритье у мужчин) и попадания прямых солнечных лучей. Кожу необходимо оберегать от трения и раздражения.

Острая кожная лучевая реакция купируется с помощью профилактических и поддерживающих мероприятий. Перед лечением пациенты должны быть проинструктированы как вести себя во время курса лучевой терапии. Они должны избегать применения химических раздражителей, прямого воздействия солнечных лучей, сильной жары или холода, а также минимизировать механические травмы в зоне облучения. Местное нанесение увлажняющих кремов часто рекомендуется в профилактических целях и используется для лечения сухости, связанной с ранней десквамацией кожи. При лучевых реакциях 2 и 3 степени нормальная функция эпидермального барьера нарушается, что делает кожу более подверженной инфекциям и меньшей способностью удерживать влагу. Увлажняющие и противовоспалительные средства могут применяться для предотвращения или замедления прогрессирующего повреждения кожи. Необходимо внимательно следить за возможным присоединением инфекции. Все эти мероприятия используют в большей степени для быстрой реэпителизации измененных тканей.

Поздние кожные лучевые повреждения могут возникать спустя много лет после лучевой терапии, и они могут прогрессировать в течение месяца

или года. Атрофия, телеангиэктазии или диспигментация кожи чаще всего могут способствовать плохим косметическим результатам, хотя эти состояния приводят к большей ее уязвимости и чувствительности к неблагоприятным условиям среды. Фиброз кожи или подкожной клетчатки с наибольшей вероятностью приведет к значительным ограничениям функций этих тканей и снижению качества жизни пациентов. Лучшим методом первичной профилактики этих повреждений является использование соответствующих методов облучения для ограничения площади и дозы воздействия на кожу. Поздние лучевые повреждения можно предотвратить как профилактикой ранних лучевых реакций, так и соответствующей сопроводительной терапией.

Лечение ранних лучевых реакций.

При появлении первых признаков лучевого дерматита и до полного стихания реакций рекомендовано местное применение ранозаживляющих средств (гели, метилурациловая мазь, рибофлавин), а также солнцезащитных средств.

При значительной сухости кожи (ксероз) используют крем с мочевиной, масляный раствор витамина А. Для тяжелых лучевых дерматитов характерным являются длительное, прогрессирующее и нередко рецидивирующее течение, нарушения микроциркуляции, трофических и обменных процессов в облученных тканях. Поэтому требуется длительное ранозаживляющее лечение, применение средств, улучшающих микроциркуляцию и репарацию тканей. Кроме того, дефекты кожи могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций (например, *Staphylococcus aureus*).

Лечение местных лучевых повреждений должно быть комплексным. Эффективным методом лечения будет тот набор средств и способов, который способствует нормализации тканевой и регионарной циркуляции в зоне лучевого поражения. Оно состоит из общеукрепляющей терапии и местного применения противовоспалительных рассасывающих лекарственных средств. Для этой цели российские ученые рекомендуют применять аппликации 10% раствора димексида (ДМСО), мази «Левосин», «Ируксол», «Олазол», метилурациловая. В первый период лечения систематически припудривают поля облучения индифферентной пудрой. С момента появления эритемы кожу смазывают жирным кремом, рыбьим жиром, абисилом. При атрофическом дерматите применяют местно стероидные и витаминизированные масла. При гипертрофическом дерматите проводится

рассасывающая терапия с применением диметилсульфоксида, лидазы, глюкокортикостероидов.

В постлучевом периоде нормальные ткани, подвергшиеся облучению, очень ранимы, поэтому к ним нужно относиться бережно. В ранние сроки после облучения не рекомендуется выполнение инвазивных диагностических процедур. При запланированном хирургическом лечении и небольших сроках после облучения необходимо оценивать риск послеоперационных осложнений.

Биолучевой дерматит (при использовании лучевой и таргетной терапии) проявляется более выраженным ксерозом, интенсивным воспалительным ответом, выраженным истончением эпидермиса, некрозом эпидермиса и поверхностных слоев дермы, а также выраженными экссудативными явлениями. 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 раннее начало (на 1–2-й неделе облучения), более острый характер течения и ранние сроки репарации. Классификация учитывает 4 степени выраженности дерматита с соответствующими рекомендациями по лечению и проведению таргетной терапии. Такие подходы позволяют адекватно оценивать изменения кожи и своевременно корректировать проводимое лечение.

Лечение поздних лучевых реакций.

Лечение фиброза может начинаться либо в ранний симптоматический период, либо в латентный период между исчезновением острых лучевых реакций и до развития поздних. Профилактические меры, такие как активные и пассивные двигательные упражнения используются для предотвращения контрактур или диапазона движений из-за фиброза кожи и подкожной клетчатки шеи у пациентов после облучения рака головы и шеи, или у пациентов со злокачественными опухолями конечностей. Фиброз может усугубиться из-за продолжающейся травмы этих тканей. Поэтому по возможности следует избегать хирургических вмешательств и других травмирующих агентов в областях, подвергшихся облучению.

Лекарственное лечение фиброза с помощью пентоксифиллина и витамина Е оказалось довольно успешным. Пентоксифиллин – это производное ксантина, которое уменьшает агрегацию тромбоцитов и увеличивает кровоток в микрососудах. Лабораторные данные также предполагают, что он может снижать пролиферацию фибробластов и

уменьшать отложение белков внеклеточного матрикса [Delanian S. and Lefaix J.L., Semin. Radiat. Oncol. 2007;17(2):99–107].

Витамин Е – поглотитель свободных радикалов, который может уменьшить длительную воспалительную реакцию.

Пентоксифиллин и витамин Е тестировались одновременно с облучением в рандомизированном исследовании по профилактике фиброза легких, вызванного облучением опухолей грудной клетки [Ozturk B. et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004;58(1):213–219]. В исследование были включены сорок пациентов с раком легких или молочной железы, которые случайным образом получали пентоксифиллин или плацебо одновременно с лучевой терапией. У пациентов, принимавших пентоксифиллин, наблюдалось значительное улучшение диффузионной способности в тканях – клинического показателя фиброза легких. В двух рандомизированных испытаниях изучали применения пентоксифиллина, назначаемого профилактически после облучения, и его влияние на снижение развития фиброза кожи и подкожной клетчатки. У 78 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи введение препарата после облучения уменьшило фиброз и улучшило диапазон движений после лечения. [Aygenc E. et al., Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004;130(3):351–356].

Комбинация пентоксифиллина и витамина Е была наиболее тщательно изучена при лечении уже выявленного лучевого фиброза кожи и других органов в нескольких ретроспективных исследованиях. Delanian et al. сообщили о 43 пациентах, получавших пентоксифиллин (800 мг в день) и витамин Е (1000 Ед в день) в течение 6 месяцев, и обнаружили уменьшение площади фиброза и снижение клинических проявлений [Delanian S. et al., J. Clin. Oncol. 1999;17(10):3283–3290]. Об уменьшении площади фиброза сообщалось и в одном из нескольких небольших клинических исследованиях [Haddad P. et al., Radiother. Oncol. 2005;77(3):324–326]. И хотя результаты рандомизированных испытаний многообещающие, но не окончательные. Delanian et al. провели двухфакторное рандомизированное исследование пентоксифиллина и витамина Е, каждое в сравнении с плацебо. У 24 пациентов, лечившихся в течение 6 месяцев [Delanian S. et al., J. Clin. Oncol. 2003;21(13):2545–2550]. У пациентов, получавших оба препарата, фиброз был значительно снижен по сравнению с пациентами из группы, получавшей два плацебо; не наблюдалось улучшения у пациента, получавшего один из препаратов по отдельности. Систематическая ретроспективная оценка 44 пациентов, получавших пентоксифиллин и витамин Е в течение 6–48 месяцев, показала, что регресс фиброза лучше всего проявлялся после более длительных интервалов лечения. Пациенты имели 2/3 максимального ответа

при продолжительности лечения 24 месяца. Те пациенты, которые лечились в течение более короткого периода (3–6 месяцев), были предрасположены к значительному усилению фиброза после отмены комбинации препаратов.

Пентоксифиллин мог также вводиться как единственное средство в попытке лечить существующий радиационно-индуцированный фиброз. Одно проспективное клиническое исследование с применением пентоксифиллина 1200 мг в день в течение 8 недель показало улучшение диапазона движений на треть и уменьшение клинических симптомов [Okunieff P. et al., *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(11):2207–2213]. Однако в описанном выше рандомизированном исследовании Delanian S. et al. (2003) у пациентов, получавших пентоксифиллин в течение 6 месяцев не выявлено каких-либо преимуществ монотерапии. В том же исследовании сравнивали использование только витамина Е с плацебо, и также не было показано положительных результатов.

Применялись другие попытки уменьшения кожно-подкожного фиброза с использованием кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, иммунодепрессантов (в зависимости от их активности, замедляющей прогрессирующий фиброз некоторых соединительных тканей).

Антиоксиданты, отличные от витамина Е, в том числе супероксиддисмутаза, были протестированы в лаборатории на мышах, но на сегодняшний день клинически доступных активных агентов нет [Delanian S. and Lefaix J.L., *Semin. Radiat. Oncol.* 2007;17(2):99–107].

Куркумин – это антиоксидант, который был протестирован в лабораторных условиях на мышах и показал, что он снижает ранний цитокиновый ответ на облучение [Okunieff P. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;65(3):890–898].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и этанол обладают некоторой эффективностью в уменьшении поздних лучевых повреждений нормальных тканей, но они не исследовались при лучевых изменениях кожи.

Учитывая отсутствие убедительных преимуществ любой стандартной медицинской терапии радиационно-индуцированного фиброза, все эти подходы требуют дальнейшего изучения.

Основным методом лечения поздних лучевых повреждений считается радикальное иссечение поврежденных тканей с последующей кожной пластикой.

В будущем возможно восстановление поврежденной кожи с помощью трансплантатов стволовых клеток.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения эффективности мероприятий по профилактике и лечению ранних лучевых реакций кожи у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи при проведении лучевой или химиолучевой терапии необходим комплексный подход с использованием медикаментозных, химических и физических агентов для снижения радиопоражаемости окружающих нормальных тканей. Однако четких рекомендаций по отношению к профилактике и лечению лучевого дерматита в настоящее время не существует. Продолжаются разработки мероприятий по снижению частоты и степени лучевых реакций при лучевой или химиолучевой терапии у пациентов, страдающих плоскоклеточным раком органов головы и шеи.

Тщательная предлучевая подготовка пациента к лучевой терапии, соответствующий выбор методики облучения, своевременный индивидуальный подбор сопроводительной терапии с учетом соматического состояния пациента и объема планируемого противоопухолевого воздействия являются обязательными для успешного излечения от рака и сохранения качества жизни пациентов.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Вопросы для самоконтроля:

1. Что такое лучевой дерматит?
2. Когда развивается лучевой дерматит?
3. По каким шкалам оценивается степень лучевого дерматита?
4. Что такое толерантная доза нормальных тканей?
5. От каких параметров зависит толерантность нормальных тканей?
6. Клинические симптомы лучевого дерматита?
7. Какие факторы влияют на развитие ранних лучевых реакций кожи?
8. Факторы, влияющие на острую токсичность кожи, связанные с пациентом?
9. Факторы, влияющие на острую токсичность кожи, связанные с лучевым лечением?
10. Что входит в мероприятия по общей гигиене при дерматитах?
11. Какие средства рекомендует использовать при ранних лучевых дерматитах?
12. Какие средства рекомендует использовать при поздних лучевых дерматитах?
13. Мероприятия по лечению ранних лучевых реакций кожи?
14. Мероприятия по лечению поздних лучевых реакций кожи?

Учебное издание

Пархоменко Лариса Борисовна

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ КОЖИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 29.12.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,88. Уч.- изд. л. 1,57. Тираж 50. Заказ 83.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.