

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра онкологии

Л.Б. Пархоменко

**МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ МУКОЗИТА
ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА
ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2020

УДК 617.51/.53-006.6-085.849.1-06:616.311-002-036(075.9)

ББК 55.6я73

П 18

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 3 от 24.04.2020

Автор:

Пархоменко Л.Б., доцент кафедры онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

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, кандидат медицинских наук

Кафедра онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Пархоменко, Л.Б.

П 18

Механизм развития мукозита при лучевой терапии рака органов головы и шеи: учеб.-метод. пособие /Л.Б. Пархоменко. – Минск: БелМАПО, 2020 – 17 с.

ISBN 978-985-584-459-5

В учебно-методическом пособии изложены современные представления о механизмах развития ранних лучевых реакций слизистых оболочек полости рта и глотки. Отражены клинические проявления на разных этапах развития мукозита. Представлены факторы риска, увеличивающие вероятность возникновения мукозита в полости рта.

Материал изложен в соответствии с современными представлениями о данной теме, отраженными в отечественной и зарубежной литературе.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Онкология» (дисциплина «Лучевая терапия опухолей различных локализаций»), «Радиология» (дисциплина «Лучевая терапия опухолей различных локализаций»), а также повышения квалификации врачей-онкологов, врачей-радиологов.

УДК 617.51/.53-006.6-085.849.1-06:616.311-002-036(075.9)

ББК 55.6я73

ISBN 978-985-584-459-5

© Пархоменко Л.Б., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

Общее время занятия: 4 часа.

Мотивационная характеристика темы.

Современное лечение плоскоклеточного рака головы и шеи включает лучевую или химиолучевую терапию, или ее комбинацию с оперативным лечением. Разработка нетрадиционных режимов фракционирования дозы лучевой терапии и оптимизация схем химиотерапии привели к улучшению контроля над опухолью, снижению частоты рецидивов и увеличению выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи (ОГШ). К сожалению, частота возникновения тяжелых лучевых повреждений нормальных тканей и в первую очередь слизистой оболочки полости рта и глотки остается на достаточно высоком уровне.

Мукозит остается частым и мучительным для пациента клиническим проявлением повреждения слизистой оболочки полости рта. Он связан с лучевой терапией и химиотерапевтическими препаратами, применяемыми для лечения рака. Облучение опухолей головы и шеи приводит к развитию мукозитов более, чем у 60% пациентов при проведении конвенционального курса лучевой терапии и практически у 100% пациентов при нетрадиционных режимах фракционирования или при одновременном использовании радиотерапии и химиотерапии. Поэтому возникает необходимость в освещении современных представлений о механизмах развития ранних лучевых реакций слизистых оболочек полости рта и глотки. Отрастить клинические проявления на разных этапах развития мукозита. Представить факторы риска, увеличивающие вероятность возникновения мукозита в полости рта.

Цель занятия:

- Ознакомить слушателей с проблемами развития лучевых реакций слизистой оболочки полости рта при проведении лучевой терапии рака головы и шеи.
- Ознакомить слушателей с теорией сложного механизма развития мукозита, клиническими проявлениями на разных этапах патогенеза мукозита, факторами риска развития мукозита.

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

- Лучевые реакции нормальных тканей и органов во время лучевой терапии;
- Этапы патогенеза при развитии мукозита;
- Клиническими проявлениями на разных этапах патогенеза мукозита;
- Факторы риска развития мукозита.

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

- диагностировать мукозит по клиническим проявлениям;
- оценить степень мукозита;
- изложить патогенез мукозита;
- определить факторы риска развития мукозита.

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 мукозита;
- оценка степени тяжести мукозита.

Содержание занятия

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

1. Современные гипотезы механизма развития мукозита.
2. 5-фазная гипотеза S. Sonis патогенеза мукозита.
3. Фаза инициации в патогенезе мукозита.
4. Фаза активации и генерации сигналов в патогенезе мукозита.
5. Фаза усиления сигнала (передача сигнала и амплификация) в патогенезе мукозита.
6. Фаза изъязвления в патогенезе мукозита.
7. Фаза заживления в патогенезе мукозита.
8. Факторы риска развития мукозита, связанные с лечением.
9. Факторы риска развития мукозита, связанные с пациентом.

Практические занятия будут иметь следующую форму:

1. Опрос слушателей с уточнением и разъяснением сложных для понимания вопросов.
2. Оценка клинических проявлений и установление степени выраженности мукозита.
3. Соотношение фазы патогенеза мукозита и клинических проявлений развития мукозита.
4. Факторы риска развития мукозита, связанные с лечением и с пациентом.

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

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МУКОЗИТА

Мукозит является наиболее распространенной и тяжелой лучевой реакцией в полости рта у пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ при лучевой или химиолучевой терапии, который может привести к значительному снижению качества жизни пациентов. Мукозиты III-IV степени вызывают выраженный болевой синдром, затруднения при жевании, глотании и артикуляции, становятся причиной незапланированных перерывов в лечении, что негативно отражается на результатах специального лечения, снижая его эффективность. Это сказывается и на экономической составляющей, так как лечение тяжелого мукозита требует значительных дополнительных расходов, приводит к длительной госпитализации, необходимости парентерального питания, лечению сильной боли, инфекции и сепсиса, а также к увеличению риска смерти.

Патогенез и риск развития радиоиндуцированных повреждений слизистой оболочки полости рта (СОПР) сложны и зависят от многих внутренних и внешних факторов. Однако, несмотря на обширные данные о клинических проявлениях орального мукозита (ОМ), только в течение последних двух десятилетий сложная патобиология мукозита стала полностью открытой. Основную патогенетическую теорию развития мукозитов в полости рта представил в своей концепции S.Sonis. Она отражает последовательно чередующиеся биологические явления, на которые влияют состояние тканей полости рта, наличие микробов и многие другие факторы.

Однако ни одна из существующих теорий развития мукозита не определяет в полной мере тяжесть его клинических проявлений. Кроме того, данные о частоте и степени выраженности ранних лучевых реакций слизистой оболочки в клинической онкологической практике противоречивы и часто занижаются. Необходимо отметить, что исторически повреждение слизистой оболочки полости рта, связанное с лечением рака, долгое время называлось стоматитом. Поскольку этот термин использовался для обозначения многих заболеваний слизистой оболочки полости рта, «мукозит» был признан более подходящим определением для поражений, специфически связанных с цитотоксической терапией рака, и в МКБ-10 для орального мукозита был присвоен код K12.3 – воспаление слизистой оболочки (язвенное).

Несмотря на высокую частоту ОМ, в настоящее время не существует эффективного лечения для большинства пациентов из группы риска. Однако с учетом патогенеза мукозита ведутся исследования ряда новых

лекарственных, биологических и физических агентов. В настоящий момент уже опубликованы сведения о некоторых мерах профилактики и лечения мукозитов, рекомендованные MASCC/ISOO (Многонациональная ассоциация поддерживающей терапии рака/Международное общество оральной онкологии) с высоким уровнем доказательности.

Патогенез радиоиндуцированного мукозита

В 1970-1990-х годах радиоиндуцированный оральный мукозит рассматривали как результат прямого радиотоксического воздействия на делящиеся эпителиальные клетки с потерей восстановительной способности эпителия, что ведет к гибели клоногенных клеток, истончению и атрофии СОПР, вследствие чего она легко травмируется и изъязвляется. Такой процесс не мог объяснить роли других клеток и внеклеточного матрикса в подслизистой области, открытых к концу прошлого столетия. Тогда стало известно, что первые изменения при облучении происходят не в эпителии, а в подслизистом слое. Апоптоз фибробластов и эндотелия микрососудов отмечается за несколько дней до массовой гибели эпителиоцитов и появления клинических признаков мукозита. А повреждение эпителия при ОМ стали трактовать как клиническое проявление воспаления всего комплекса тканей слизистой оболочки. В 1998 году S. Sonis предложил гипотезу о механизме развития и разрешения мукозита, основанного на четырех фазах: начальная воспалительная / сосудистая; эпителиальная; язвенная / бактериологическая (псевдомембранозная); заживление. В 2004 году, когда стали доступными новые сведения о роли некоторых цитокинов в развитии мукозита, он разделил первые две фазы на три и представил пятифазную схему патогенеза мукозита. Именно она сегодня является общепринятой, включающей в себя такие процессы как инициация, первичная реакция на повреждение (активация и генерация сигналов), усиление сигнала (передача сигнала и амплификация), изъязвление и заживление (рисунок 1).

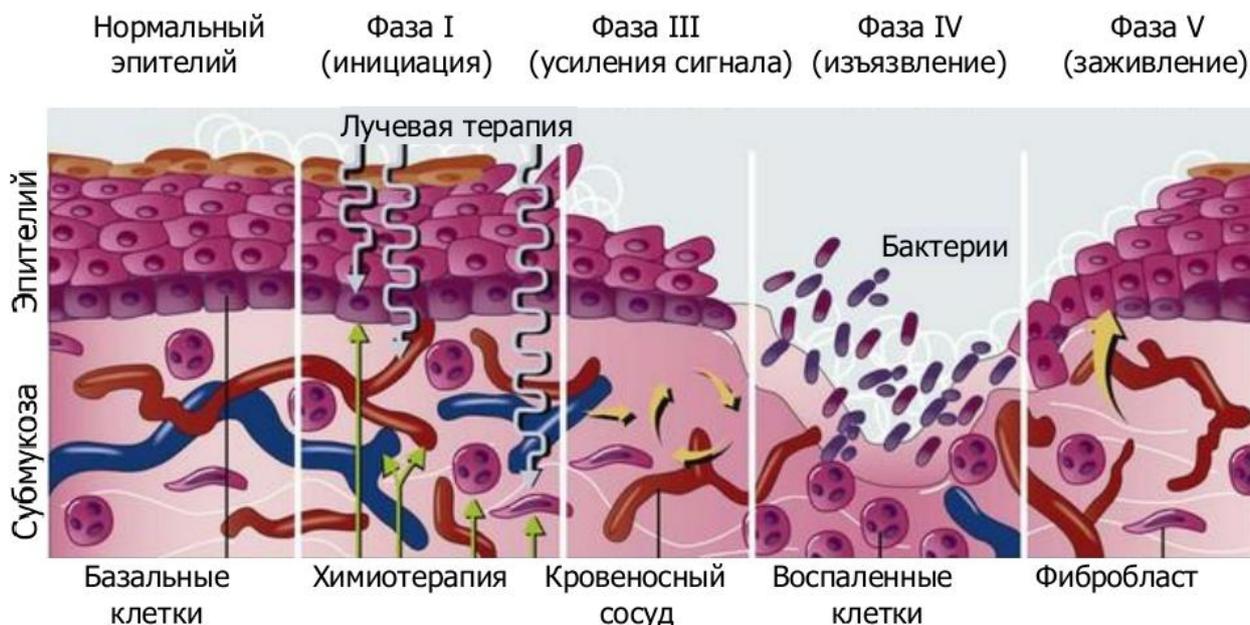


Рисунок 1. – Фазы патогенеза мукозита

Существуют множество факторов, способствующих повреждению слизистой оболочки полости рта. Радиоиндуцированный мукозит начинается сразу после воздействия радиации с повреждения клеточной ДНК и гибели некоторой части клоногенных базальных клеток эпителия. Это может происходить за счет прямого повреждения ДНК клетки (разрывы цепей ДНК и немедленная гибель пораженных клеток). Но главным образом это происходит в результате окислительного стресса и образования активных форм кислорода (ROS), которые непосредственно вызывают повреждение тканей и запускают каскад воспалительных путей. На этом непродолжительном этапе (1-2 дня) клинических проявлений нарушения целостности слизистой оболочки не наблюдается, так как повреждения в основном возникают на подслизистом и базальном эпителиальном уровне.

Фаза активации и генерации сигналов характеризуется значительным увеличением медиаторов воспаления вследствие активации нескольких сигнальных путей. Разрывы цепи ДНК, произошедшие в первой фазе, запускают пути трансдукции, которые приводят к активации нескольких факторов транскрипции, основным из которых является NF- κ B (NF- κ B, ядерный фактор транскрипции). Активация сигнального пути NF- κ B приводит к экспрессии около 200 генов. Среди них есть гены, вызывающие всплеск провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α (фактор некроза опухоли), IL-1 β (интерлейкин-1 β), IL-6 (интерлейкин-6), модуляторов цитокинов и стимуляторов стресса, таких как iNOS (индуцируемая синтаза оксида азота), COX-2 (циклооксигеназа-2). Облучение может напрямую активировать этот путь, или он может быть запущен с помощью ROS или

молекул паттерна, связанных с эндогенным повреждением (CRAMPs), высвобождающимися поврежденными радиацией клетками. Активация других генов вызывает экспрессию молекул адгезии и ангиогенеза. Кроме того, после активации NF-κB гибель клеток может происходить через апоптоз. Также существуют другие пути радиационного повреждения слизистой оболочки, связанные с керамидным путем, фибринолизом и активацией матриксных металлопротеиназ (ММР). Все эти биологические процессы происходят в течении 2-3 дней и визуально не проявляются изменениями слизистой оболочки.

За этими процессами следует фаза усиления сигнала. Уже запущенные к этому времени процессы приводят к повреждению межклеточного матрикса и клеток, что в свою очередь запускает следующий круг активации сигналов, синтеза провоспалительных цитокинов и ферментов. Например, фактор некроза опухоли может иметь положительную обратную связь с NF-κB, усиливая его ответ, инициируя передачу сигналов MAPK (активируемая митогеном протеинкиназа), приводя к активации передачи сигналов JNK (Jun N-терминальной киназы), распаду фибриногена и активации макрофагов, стимулирующих ММР. Кроме усиления обратной связи NF-κB-зависимого сигнального пути с усилением воспалительного процесса, продолжают свою разрушительную деятельность NF-κB-независимые пути, такие как керамидный путь, приводящий к апоптозу подслизистых и базальных клеток эпителия. А также продуцирование ROS в митохондриях способствует воспалительному процессу путем активации мультипротеинового цитоплазматического комплекса NLRP3-инфламасомы (NOD-подобный рецепторный белок). Сборка NLRP3-инфоамасомы приводит к активации каспазы-1 и последующему каталитическому протеолитическому расщеплению провоспалительных цитокинов интерлейкинов про-IL-1β, про-IL-18 и про-IL-33 в их зрелую форму, что приводит к пироптозу и изъязвлению (фаза изъязвления). С другой стороны, есть некоторые противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и IL-11, которые минимизируют воспалительные повреждения. Таким образом, NF-κB, митохондриальная дисфункция и последующая активация NLRP3-инфламасомы являются тремя основными путями развития ОМ, которые усиливают весь воспалительный процесс, вызывают повреждение ткани и заканчиваются в фазу заживления. В этой фазе, продолжающейся от 2 до 10 дней, биологически поврежденная слизистая оболочка остается клинически неизменной, но эпителиальная пролиферация прекращается, так как цитотоксическое действие лучевой терапии направлено в первую очередь на пролиферирующие базальные клетки.

В фазе изъязвления потеря эпителия приводит к нарушению базальной мембраны, образованию язвенной псевдомембраны и воспалительного экссудата. Стадия изъязвления очень болезненна, так как защитный слой, покрывающий нервные окончания в собственной пластинке, утрачен. Визуально слизистая оболочка атрофична и эритематозна. Появление язв сопровождается образованием бляшек и кровотечением (рисунок 2).



Рисунок 2. – Гиперемия и изъязвление слизистой оболочки полости рта

Бактериальная колонизация язв приводит к выделению из бактерий продуктов клеточной стенки, которые могут увеличивать повреждение слизистой оболочки путем прямой стимуляции инфильтрирующих макрофагов, в результате чего выделяются дополнительные провоспалительные цитокины. Не смотря на то, что бактериальная инфекция может влиять на продолжительность и тяжесть ОМ, применение противомикробных препаратов для профилактики мукозита оказалось безуспешным, что подтверждается многочисленными клиническими исследованиями. Также в этиологии мукозита рассматривалась роль вирусов полости рта, особенно вируса простого герпеса (HSV), и грибов рода *Candida*. Однако клинические исследования противовирусной или противогрибковой профилактики мукозита не показали никакой пользы от ее применения. Кроме микробной суперинфекции к усилению травмы СОПР может приводить снижение функции слюнных желез, возникающее во время курса лучевой терапии. Однако достоверных доказательств этого предположения

пока не найдено. Таким образом, к концу данной фазы, продолжающейся до 10-15 дней, воспалительный процесс достигает своего пика и сопровождается максимально выраженными клиническими проявлениями ОМ.

Процесс заживления в заключительной фазе патогенеза ОМ зависит от ангиогенеза и повышенной биологической активности во внеклеточном матриксе (ЕСМ). Сигналы от регуляторных белков, вырабатываемых внеклеточным матриксом, поступают к стволовым эпителиальным клеткам, граничащим с язвенными областями, и стимулируют их миграцию под псевдомембрану, а затем пролиферацию и дифференцировку. Это приводит к обновлению слизистой оболочки, закрытию дефектов ее поверхности и восстановлению толщины эпителия. Период восстановления зависит от скорости репопуляции эпителия, который может быть усилен такими факторами роста, как EGF (эпидермальный фактор роста) и KGF (фактор роста кератиноцитов). Заживление язв связано не только с пролиферацией эпителия, но также и с одновременным восстановлением гемопоэтических клеток крови (фаза заживления может не начинаться до восстановления лейкоцитов), восстановлением микробной флоры полости рта и отсутствием факторов, препятствующих заживлению ран, таких как инфекция и механическое раздражение. Например, пробиотические бактерии могут активировать цитопротекторные пути в эпителиальных клетках, противодействовать ROS, вытеснять патогенные бактерии и взаимодействовать с некоторыми соединениями для повышения целостности слизистой оболочки. Обычно заживление происходит спонтанно. Сигналы, секретируемые внеклеточным матриксом, подавляются по мере заживления, чтобы избежать гиперплазии за счет чрезмерной миграции, роста и дифференцировки эпителиальных клеток. С началом процесса заживления клинические симптомы начинают стихать, и заживление завершается в течение 4 недель после получения последней дозы облучения. Регенерация подслизистого слоя идет медленнее, поэтому на полное восстановление архитектоники и функций слизистой оболочки после тяжелого мукозита уходят месяцы. К сожалению, даже после полного пополнения эпителия структура восстановленной подслизистой оболочки отличается от ее состояния перед лучевой терапией.

Факторы риска развития мукозита

Sonis ST разделил всех онкологических пациентов на 3 группы: с высоким, низким и промежуточным риском развития мукозитов. Группа с высоким риском (вероятность развития мукозита более 50%) составляет 10% пациентов. В эту группу входят пациенты, которые получают лучевую

терапию с химиотерапией или без нее для лечения рака головы и шеи.

Риск развития мукозита в разной степени выраженности зависит от факторов, связанных с лечением и с пациентом.

Факторы риска, связанные с лечением:

У пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, ротоглотки, гортаноглотки, гортани и носоглотки клинически значимый ОМ встречается примерно у 70% пациентов. Переменные лечения, которые могут влиять на частоту и тяжесть ОМ, включают дозу лучевой терапии (суммарную и разовую), режим фракционирования дозы излучения, общее время курса лучевой терапии, методику подведения дозы к опухоли, объем облученных тканей, а также сопутствующее использование химиотерапии на фоне облучения. Большинство современных исследований, связанных с радиационным повреждением нормальных тканей, рассматривают как основной определяющий фактор риска характеристику «Доза / Объем», а также локализацию опухоли и ее распространенность (стадию). Например, для пациента с плоскоклеточным раком языка, леченного химиолучевой терапией, вероятность развития мукозита близка к 100%, а у пациента с плоскоклеточным раком гипофарингеальной области, также получающего химиолучевое лечение, это риск может снизиться до 50%, так как ткани полости рта в меньшей степени включены в поле облучения. Исследования показали, что риск ОМ увеличивается с увеличением интенсивности терапии.

Факторы риска, связанные с пациентом:

Связанные с пациентом факторы риска являются более сложными и, по большей части, не до конца изученными. Несмотря на сходство в диагнозе и лечении, пациенты не подвержены одинаковому риску развития мукозита. Сообщалось, что среди факторов, связанных с пациентом, на риск ОМ влияют возраст (более молодой или пожилой), пол (женский), плохое питание и связанное с этим снижение индекса массы тела. Очень важным моментом считается плохая гигиена полости рта. Дефекты с острыми сколами и кариес зубов, плохо подогнанные протезы могут привести к травме слизистой оболочки. А бактериальная инфекция в полости рта и воспаление пародонта влияют на тяжесть ОМ. Была изучена роль патогенных микроорганизмов пародонта в развитии изъязвлений слизистой полости рта. Грибы и вирусы, которые обычно связаны с повреждением слизистой оболочки, также были изучены на предмет их потенциального участия в развитии язвенного ОМ. Однако четких выводов сделать не удалось. Наличие распространенного кандидоза (*Candida albicans*infection) считается сопутствующим, но не этиологическим компонентом мукозита у пациентов, подвергшихся лучевой терапии. Противогрибковые препараты для

профилактики мукозитов не были эффективными. Предположение о том, что вирус простого герпеса может быть причиной мукозита, впервые появилось в 1980-х годах. Однако с тех пор результаты клинических исследований по эффективности противовирусной терапии, позволили сделать вывод, что ВПГ не связан с патогенезом мукозита. Тем не менее, наличие сопутствующей грибковой или вирусной инфекции приводит к ухудшению состояния тканей полости рта и колонизации уже имеющихся изъязвлений слизистой оболочки.

Кроме того, нарушение функции слюнных желез (изменения в составе слюны и скорости слюноотделения) может увеличивать выраженность клинических проявлений мукозита, так как слюна обладает рядом мукозащитных эффектов, включая смазывание тканей, предотвращение травм и раздражения, а также защиту от микроорганизмов за счет наличия в слюне белков и антител, а также путем физического очищения от микробов. Такие лекарственные препараты, как антидепрессанты, гипотензивные средства, опиаты и седативные средства оказывают негативное влияние на характеристики слюны и косвенно увеличивают риск мукозита.

Большую роль в развитии мукозита может играть выраженная степень гранулоцитопении во время лечения, особенно нейтропении. У пациентов, получающих химиотерапию, обычно развивается оральный мукозит, когда количество нейтрофилов падает ниже 500 клеток/мкл. Это состояние ослабленного иммунитета в сочетании с отсутствием слизистого барьера дает пациенту дополнительный риск системной инфекции, поскольку развитие тяжелого мукозита увеличивает частоту стрептококкового сепсиса. Тромбоцитопения, связанная с лечением, может вызвать кровотечение из язв СОПР.

Наличие в анамнезе медицинских манипуляций может ухудшать состояние слизистой полости рта. А также сопутствующая патология в организме может влиять на риск развития мукозита. Например, у пациентов, получающих противораковую терапию и имеющие сопутствующую патологию – псориаз, при котором наблюдается избыточная пролиферация эпителия, подвержены меньшему риску мукозита, чем пациенты с болезнью Аддисона, при которой имеется высокий уровень провоспалительных цитокинов.

Роль генетических факторов в развитии мукозита становится все более очевидной. Гены могут влиять на риск развития мукозита двумя путями. Во-первых, они могут воздействовать на ферменты, которые метаболизируют химиотерапевтические препараты. Например, у пациента, у которого отсутствует часть гена, контролирующего дигидропиримидин

дегидрогеназу (dihydropyrimidine dehydrogenase), повышается риск токсичности при применении фторурацила. А оценка генетических вариаций фолат-метаболизирующих ферментов может помочь в выявлении пациентов с повышенным риском токсичности метотрексата. Здесь необходимо заметить, что дефицит ферментов относительно редок. Напротив, различия в экспрессии генов, связанных с сигнальными путями патогенеза ОМ, встречаются чаще. Например, генетический полиморфизм, связанный с экспрессией медиаторов воспаления, таких как TNF- α , влияет на риск развития ОМ. Среди пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих лучевую терапию, также были получены геномные различия, обуславливающие риск развития мукозита.

Сама опухоль является биологически активной и может способствовать токсичности противоракового лечения. Воспалительный ответ, вызванный опухолью, вместе с воспалением в результате цитолиза, вызванного лечением, может приводить к развитию побочных эффектов, включая ОМ. Полученные из опухолей пептиды и белковые продукты могут напрямую менять нормальную реакцию клеток на облучение или химиотерапию, или усиливать местное разрушение тканей. Недавно она была признана фактором риска развития мукозита, хотя ее роль как модификатора риска требует дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из всех токсических реакций, связанных с лучевой терапией, мукозит остается наиболее распространенной и тяжелой формой острых лучевых повреждений. Клинические исследования, проведенные в мире за последние двадцать лет, показали, что мукозит является результатом сложной серии последовательных биологических событий. Растущий интерес к мукозиту побудил к более глубокому изучению его патобиологии и факторов риска его возникновения прежде всего для разработки мишеней для его лечения и возможной профилактики.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Вопросы для самоконтроля:

1. Изложите 4-х фазную гипотезу S. Sonis о механизме развития и разрешения мукозита?
2. Чем отличается 5-фазная гипотеза патогенеза мукозита?
3. Охарактеризуйте фазу инициации.
4. Охарактеризуйте фазу активации и генерации сигналов.
5. Опишите фазу усиления сигнала (передача сигнала и амплификация).
6. Опишите фазу изъязвления.
7. Опишите фазу заживления.
8. Перечислите факторы риска развития мукозита, связанные с лечением.
9. Перечислите факторы риска развития мукозита, связанные с пациентом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sonis, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity / S. T. Sonis // *Oral Oncol.* – 1998. – Vol. 4, № 1. – P. 39–43.
2. Sonis, S. T. The pathobiology of mucositis / S. T. Sonis // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 277–284.
3. Villa, A. Mucositis: pathobiology and management / A. Villa, S. T. Sonis // *Curr. Opin. in Oncol.* – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 159–164.
4. Characterisation of mucosal changes in the alimentary tract following administration of irinotecan: implications for the pathobiology of mucositis / R. M. Logan [et al.] // *Cancer Chemother. and Pharmacol.* – 2008. – Vol. 62, № 1. – P. 33–41.
5. Sonis, S. T. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy / S. T. Sonis // *Crit. Rev. in Oral Biol. Med.* – 2002. – Vol. 13, № 5. – P. 380–389.
6. Sonis, S. T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis / S. T. Sonis // *Oral Oncol.* – 2009. – Vol. 45, № 12. – P. 1015–1020.
7. Matrix metalloproteinases are possible mediators for the development of alimentary tract mucositis in the dark agouti rat / N. Al-Dasooqi [et al.] // *Exp. Biol. and Med.* – 2010. – Vol. 235, № 10. – P. 1244–1256.
8. Sonis, S. T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities / S. T. Sonis // *J. of Support. Oncol.* – 2007. – Vol. 5, № 9, suppl. 4. – P. 3–11.
9. Melatonin blunts the mitochondrial/NLRP3 connection and protects against radiation-induced oral mucositis / F. Ortiz [et al.] // *J. of Pineal Res.* – 2015. – Vol. 58, № 1. – P. 34–49.
10. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis / L. E. R. Volpato [et al.] // *Bras. J. of Otorhinolaringol.* – 2007. – Vol. 73, № 4. – P. 562–568.
11. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies / Y. K. Chen [et al.] // *Eur. J. of Clin. Microbiol. & Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 30, № 6. – P. 753–759.
12. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients / S. T. Sonis [et al.] // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100, suppl. 9 – P. 1995–2025.
13. Blijlevens, N. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis / N. Blijlevens, S. Sonis // *Ann. of Oncol.* – 2007. – Vol. 18, № 5. – P. 817–826.
14. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies / S. Al-Ansari [et al.] // *Curr. Oral Health Rep.* – 2015. – Vol. 2, № 4. – P. 202–211.

15. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants / M. L. Hensley [et al.] // *J. of Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 127–145.
16. Ciorba, M. A. A gastroenterologist's guide to probiotics / M. A. Ciorba // *Clin. Gastroenterol. and Hepatol.* – 2012. – Vol. 10, № 9. – P. 960–968.
17. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies / L. S. Elting [et al.] // *Int. J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 68, № 4. – P. 1110–1120.
18. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis / D. M. Keefe [et al.] // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109, № 5. – P. 820–831.
19. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy / J. J. Napenas [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. and Endod.* – 2007. – Vol. 103, № 1. – P. 48–59.
20. Management of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury: ESMO Clinical Practice Guidelines / D. E. Peterson [et al.] // *Ann. of Oncol.* – 2015. – Vol. 26, suppl. 5. – P. v139–v151.
21. Napenas, J. J. Oral mucositis: review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management / J. J. Napenas, K. V. Shetty, C. F. Streckfus // *Gen. Dent.* – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 335–344.
22. Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: a double-blind, phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated mucositis scoring system / S. El-Sayed [et al.] // *J. of Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 19. – P. 3956–3963.
23. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis / P. S. Santos [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 325–328.
24. Russi, E. G. Local and Systemic Pathogenesis and Consequences of Regimen-Induced Inflammatory Responses in Patients with Head and Neck Cancer Receiving Chemoradiation [Electronic resource] / E. G. Russi, J. E. Raber-Durlacher, S. T. Sonis // *Mediators of Inflamm.* – 2014. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/518261/>. – Date of access: 18.07.2018.
25. Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia / Y. Soga [et al.] // *Support. Care in Cancer.* – 2009. – Vol. 17, № 5. – P. 581–587.
26. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients / D. P. Saunders [et al.] // *Support. Care in Cancer.* – 2013. – Vol. 21, № 11. – P. 3191–3207.

Учебное издание

Пархоменко Лариса Борисовна

**МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ МУКОЗИТА
ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА
ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 24.04.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,0. Уч.- изд. л. 0,94. Тираж 50 экз. Заказ 77.

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, кор.3.

