

# Индукцированные химиотерапией мукозиты

Сандра Кёртин, дипломированная медсестра, магистр, **AOCN, ANP-C**

Доцент клиники медицины и сестринского дела

Самостоятельно практикующая медсестра

Университет Аризоны, центр рака

Тусон, Аризона

Данный материал подготовлен экспертами ONS и переведен в рамках проекта Ассоциации медицинских сестер России, поддержанного Благотворительным фондом Бристоль-Майерс Сквибб

# Цели, задачи

- ❖ Описание факторов риска, частота возникновения заболевания и стадии индуцированного химиотерапией мукозита слизистой оболочки полости рта
- ❖ Описание вариантов лечения мукозитов, индуцированных химиотерапией
- ❖ Краткий обзор выполнения тщательной оценки ротовой полости, с применением научно-обоснованных инструментов оценки
- ❖ Обсуждение роли пациента и обучения его семьи для улучшении результатов лечения

# Что такое мукозит?

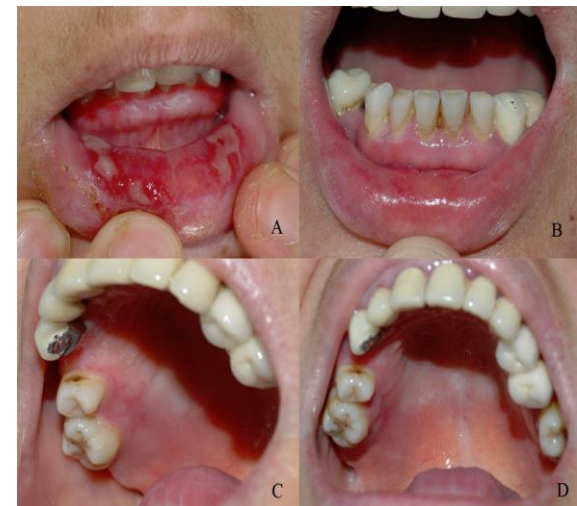
- Оральный мукозит (ОМ) воспаление и изъязвление слизистой оболочки кишечника в любом месте желудочно-кишечного тракта
- Она включает в себя покраснение и язвы в мягких тканях слизистой оболочки
- ОМ проявляется в виде покраснения, воспаления, язвы и кровотечения во рту и в горле, которые могут привести к образованию язв, инфекций и сепсиса.

# Индукцированные химиотерапией мукозиты

- Индуцированный химиотерапией мукозит - осложнение из-за высокой дозы химиотерапии и может иметь потенциально неблагоприятные последствия
- ОМ также называют стоматитом, но этот термин также включает в себя воспаление по другим причинам (инфекции)

# Клинические признаки орального мукозита

- Эритема (покраснение)
- Эдема (отечность)
- Белые пятна мертвой слизистой оболочки
- Истончение слизистой оболочки
- Образование язв
- Инфекции



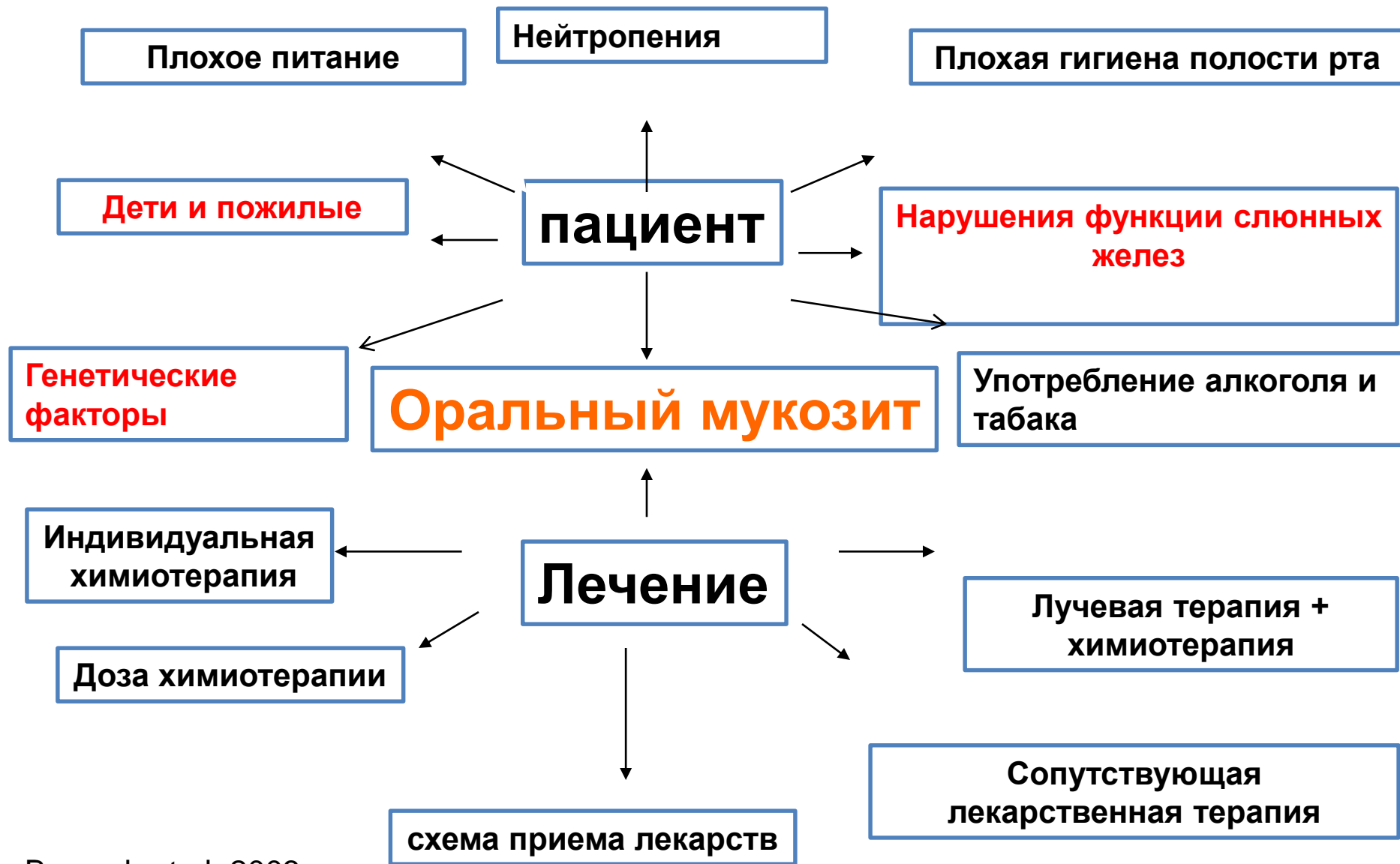
# Локализация мукозита

- Несмотря на то, что появление мукоза чаще всего происходит на слизистой оболочке полости рта, мукозит также может возникнуть вдоль всего желудочно-кишечного тракта
  - Пищевод
  - Желудок
  - Толстой кишки
  - Двенадцатиперстная кишка
  - Подвздошной кишки/тощей кишки
  - Прямая кишка

# Эпидемиология

- 40% больных получающих стандартные дозы химиотерапии
- Практически 100% больных получающих лучевую терапию по поводу рака головы и шеи
- 75% всех пациентов, подвергшихся трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

# Факторы риска





## Факторы возрастания степени тяжести и/или длительности

- Химиотерапия
- Трансплантация стволовых клеток
- Лучевая терапия (особенно в области головы и шеи)
- Одновременное прохождение химиотерапии и лучевой терапии
- Уменьшение числа нейтрофилов/иммуносупрессия
- Индивидуальные факторы (генетическая предрасположенность и возраст)
- Употребление табака, алкоголя или других раздражителей слизистой
- Наложенная инфекция слизистой оболочки

# Смертность и заболеваемость ОМ

- Боль
- Ограничение перорального приема
- Инфекции
- Может стать причиной прерывания терапии
- Увеличивает необходимость приема антибиотиков и опиоидов
- Увеличивает сроки госпитализации
- Увеличивает общую стоимость лечения

## Препараты цитотоксической химиотерапии, вызывающие мукозиты

- Алкилирующие агенты
- Антрациклины
- Антиметаболиты
- Противоопухолевые антибиотики
- Таксаны
- Топоизомеразы
- Алкалоиды барвинка
- mTOR ингибиторы

# Патология

- Степень повреждения слизистой ткани, непосредственно связана с
  - Типом, дозой, или интенсивностью дозы химиотерапии
    - Схемой лечения лучевой терапией (при раке головы и шеи с или без химиотерапии)
    - Миелотоксической схемой лечения перед трансплантацией стволовых клеток

# Pathogenesis

# Патогенез

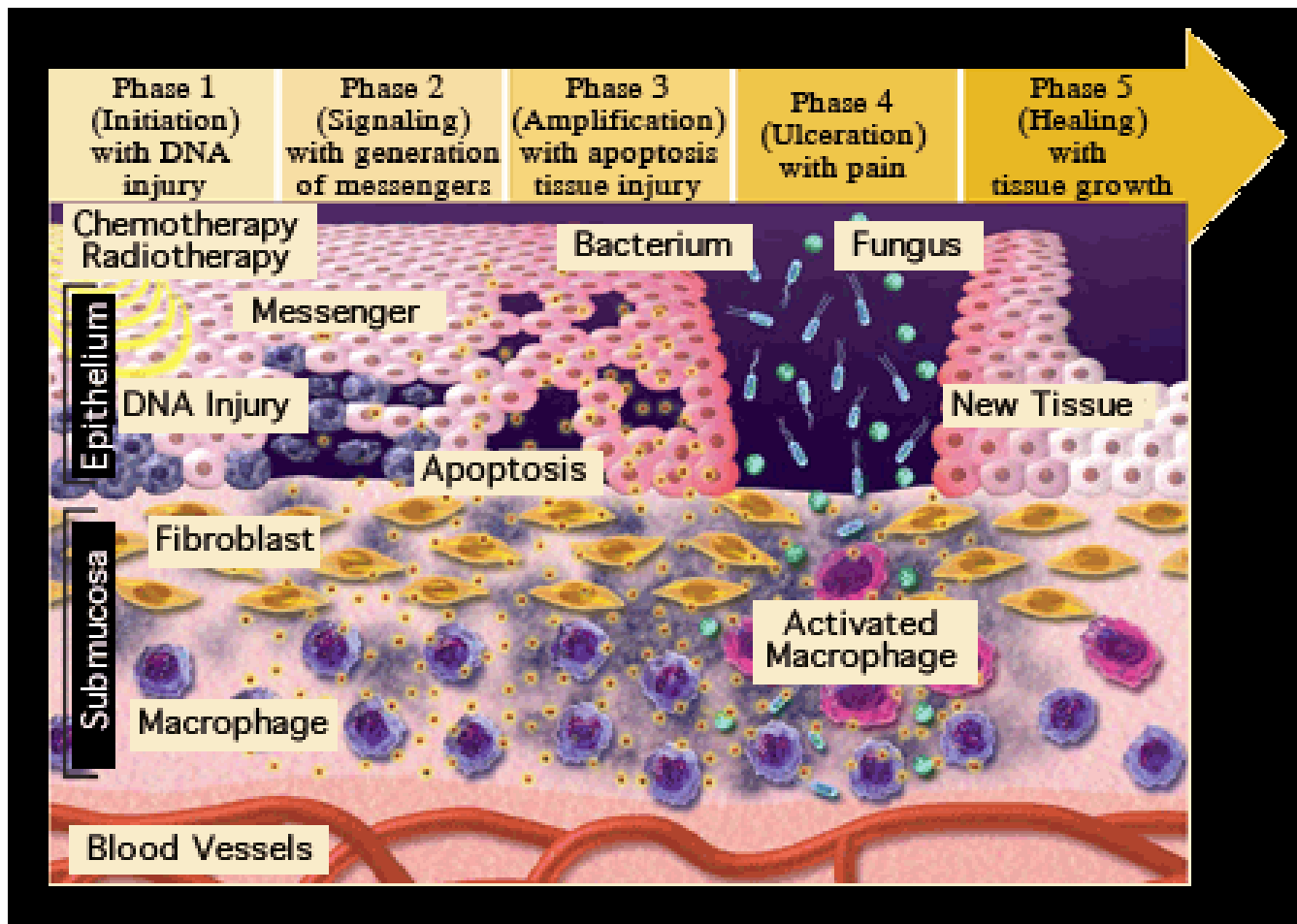
- Развитие ОМ-это сложный процесс от поражения до быстро делящихся клеток эпителия, которые покрывают полость рта
- Является результатом:
  - Сложного взаимодействия местных поражений ткани
  - Местной средой в полости рта
  - Степени миелосупрессии пациента
  - Врожденной (наследственной предрасположенностью) пациента

# Рабочая биологическая модель ОМ

- Основывается на 5 взаимосвязанных стадиях
  - Начало
  - Генерация сообщений
  - Сигнализирование и амплификация
  - Образование язв
  - Лечение

# Mechanism and Phases

## Механизм и стадии



# Шкала пероральной токсичности по ВОЗ

| 0   | 1   | 2   | 3  | 4  |
|-----|---|---|--|--|
| нет | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Эритема и зуд</li> <li>❖ Нет язв</li> <li>❖ Может включать повреждение слизистой оболочки ротовой полости (атрофия) с/без эритемы</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Язвы</li> <li>❖ В состоянии есть твердую пищу</li> <li>❖ Язвы с/без эритемы</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Язвы</li> <li>❖ Требуется жидкая диета</li> <li>❖ Пациент не в состоянии есть твердую пищу</li> <li>❖ Язвы с/без эритемы</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Язвы</li> <li>❖ Не в состоянии употреблять пищу (твердую, жидкую)</li> <li>❖ Необходимость парентерального питания или трубки для кормления</li> <li>❖ Питание при такой стадии мукозита невозможно</li> <li>❖ Применяемые жидкости используются только для медицинского лечения</li> <li>❖ Способность пациента принимать пищу, должна быть определена, исходя из степени (стадии) мукозита</li> </ul> |

**Шкала ВОЗ основана на проявлениях и симптомах**



## Общие критерии токсичности Национального института рака

| <b>Стадия</b> | <b>Клинические исследования</b>                   | <b>Функции или симптоматика</b>  |
|---------------|---|--|
| <b>1</b>      | <b>Покраснение слизистой</b>                      | <b>Не выраженные или слабо выраженные симптомы; вмешательство не требуется</b> |
| <b>2</b>      | <b>Бляшки или псевдомембранные поражения кожи</b> | <b>Умеренная боль; нет помех при оральном приеме; изменение диеты</b>          |

# Общие критерии токсичности Национального института рака

| <b>Grade<br/>Стадия</b> | <b>Clinical Exam<br/>Клинические<br/>исследования</b>   | <b>Functional or Symptomatic<br/>Функции или симптоматика</b>          |
|-------------------------|---|--|
| <b>3</b>                | <b>Сливающиеся<br/>изъязвления или псевдо<br/>мембранные поражения<br/>кожи; кровотечения с<br/>незначительными<br/>повреждениями</b> | <b>Сильная боль; затруднения<br/>при глотании</b>                      |
| <b>4</b>                | <b>Некроз тканей;<br/>значительные<br/>спонтанные<br/>кровотечения,<br/>угрожающие жизни<br/>последствия</b>                          | <b>Последствия, угрожающие<br/>жизни;<br/>экстренное вмешательство</b> |
| <b>5</b>                | <b>Летальный исход</b>  | <b>Летальный исход</b>   |

# Grading of Oral Mucositis

## Стадии



# Дифференциальный диагноз: проблемы ротовой полости

| Болезнь/поражение | Терапевтическая обусловленность | Клиническая картина/результаты лабораторных исследований  | Степень, тяжесть заболевания                        | Методы лечения   |
|-------------------|---------------------------------|---|---|--|
| Оральный мукозит  | Химиотерапия и лучевая терапия  | Диффузное покраснение кожи, изъязвления, и боль (особенно в районах, где зубы соприкасаются с тканью) | Различен; при ТКМ до 98% имеют категорию III/IV     | Паллиативные ополаскиватели, обезболивающие средства, palifermin |
| Афтозный стоматит | Этиология не определена         | Одиночные болезненные язвы (афты)   | Локализовано, но болезненно, максимальная стадия II | Местно-действующие средства                                      |
| Герпесный мукозит | HSV1                            | Обычно несколько язвенных пятен   | Обычно стадия I/II                                  | Acyclovir, valacyclovir, foscarnet                               |

| <b>Болезнь/поражение</b>                      | <b>Терапевтическая обусловленность</b>                    | <b>Клиническая картина</b>   | <b>Степень, тяжесть заболевания</b> | <b>Методы лечения</b>  |
|---|---|--|-------------------------------------|--|
| <b>Оральный кандидоз</b>                      | Кандида (грибок)  | Белые бляшки, безболезненность или легкая болезненность                        | Обычно стадия I/II                  | Нистатиновые ополаскиватели; флуконазол и других азоловые          |
| <b>Протезирование/ травмы ротовой полости</b> | Зубные протезы  | Часто встречается у пожилых пациентов с свободными протезами (нефиксированные) | Проблемы с принятием пищи           | Ремонт, удаление зубных протезов                                   |
| <b>Гангренозный стоматит</b>                  | Бактериальная инфекция                                    | Некротические псевдомембраны   | Редко. Но может быть серьезным      | Антибактериальные препараты для лечения оральной аэробы и анаэробы |
| <b>Острый некротический стоматит</b>          | Бактериальные инфекции у пациентов с дефицитом иммунитета | Боль, лихорадка, некротические явления, кровавые язвы                          | Степень III/IV                      | Контроль, борьба с инфекцией                                       |

# Оральный мукозит



Ассоциация медицинских сестер  
России - Общество онкологических  
медсестер - Благотворительный Фонд  
Бристоль-Майерс Сквибб

# Оральный кандидоз



Ассоциация медицинских сестер  
России - Общество онкологических  
медсестер - Благотворительный Фонд  
Бристоль-Майерс Сквибб

# Простой вирус герпеса ротовой полости



Ассоциация медицинских сестер  
России - Общество онкологических  
медсестер - Благотворительный Фонд  
Бристоль-Майерс Сквибб



# Оценка орального мукозита



Ассоциация медицинских сестер  
России - Общество онкологических  
медсестер - Благотворительный Фонд  
Бристоль-Майерс Сквибб

# Клиническое исследование пациента для Химиотерапии- Индуцированной Мукозит

- Лабораторные исследования
  - WBC с дифференцированием
    - Повышенный риск с АНК < 500 мкл/мл
  - Оральная культура
    - исключить вирус, герпетические или грибковые инфекции (кандидоз)
- Биопсия (редко)
  - Атипичные поражения
  - Отсутствие ответа на стандартные методы лечения
    - может потребоваться, чтобы исключить глубокую грибковую инфекцию или цитомегаловирус
- Диагностика мукозита основывается на клинических данных

# Практические мероприятия (вмешательства)

- Применять системный подход по уходу за полостью рта
  - Оценивать состояние полости рта пациента ежедневно или при каждом посещении пациента
  - Вести протокол ухода за полостью рта
- Рекомендуется
  - Междисциплинарный уход
  - Стоматологическая профилактика
  - Обезболивание
- Эффективность лечения в условиях стационара:
  - Криотерапия (30 минут перед химиотерапией и во время инфузии)
  - Палифермин (HSCT)

## Другие меры

- Акупунктура
- Аллопуринол
- Противовоспалительное полоскания
- Бензидамина гидрохлорид
- Флурбипрофен для зубного налета
- G-CSF (подкожно)

# Другие меры

- L-аланил- $\alpha$ -глутамина
- Лазерная терапия низкого уровня
- Оральное применение алоэ вера
- Пилокарпин
- Тетракаин
- Добавки цинка
- L-аланил- $\alpha$ -глутамина

## Уход за полостью рта до начала терапии

- Чистка зубов
  - Стоматологические процедуры по ликвидации кариеса и существующих заболеваний десен
  - Настройка или установка для зубных протезов или отдельных пластин
  - Обучение и информирование пациентов о важности и необходимости соблюдения ежедневной гигиены полости рта и правильного ухода за полостью рта
- Стоматологический осмотр

# Уход за полостью рта во время терапии

- Достаточное питье
- Чистка зубов и десен после еды и перед сном
- Регулярное полоскание рта
- Ежедневное извлечение и очистка протезов, извлечение на период покоя или, если есть боль
- Избегать болезненные раздражители, такие как горячая, острая еда, алкоголь, и курение
- Проводить ежедневный осмотр ротовой полости и оценивать степень боли, покраснения или язв на губах и во рту.
- Смазывать губы

# Обучение пациента: еда и питье

- Исключить попадание спиртосодержащей жидкости в ротовую полость
- Исключить горячую, острую, грубую или твердую пищу
- Исключить горячие, холодные напитки
- Исключить кислые напитки (апельсиновый сок, лимонад, томатный сок)
- Придерживаться хорошего питания, ориентируясь на высокое содержание белка/калорийность продуктов



# Выводы

- ОМ частое явление, вызывающее слабость, с потенциально серьезными последствиями
- Делать упор на хорошую гигиену полости рта и определить факторы риска
  - Начинать уход за полостью рта как можно раньше, что позволит уменьшить степень тяжести
- Эффективное применение обезболивающих имеет важное значение для успешного выздоровления пациента
  - Идеальная схема приема обезболивающих:
    - Быстрый эффект обезболивания
    - Длительное облегчение
    - Нет системных осложнений, лекарственных взаимодействий или побочных эффектов