



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по лечению мукозитов слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта

D.E. Peterson¹, R.-J. Bensadoun² & F. Roila³

¹Department of Oral Health and Diagnostic Sciences, School of Dental Medicine, Head and Neck/ Oral Oncology Program, Neag Comprehensive Cancer Center, Farmington, USA;

²Department of Radiation Oncology, Centre Antoine-Lacassagne, Nice, France;

³Department of Medical Oncology, S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy

Введение

- Мукозиты слизистой ротовой полости (стоматиты) и желудочно-кишечного тракта как осложнение лечения рака, например, высокодозной химиотерапии или лучевой терапии, остается актуальной проблемой. К счастью, в последние десятилетия наметились значительные стратегические улучшения, основанные на понимании молекулярных основ повреждения, давшие возможности для развития препаратов и устройств для предотвращения и лечения этого осложнения. Нижеследующий текст посвящен этой парадигме с акцентом на рекомендациях, основанных на принципах доказательной медицины, и разработанных на основе рекомендаций Международной Ассоциации Поддерживающей Терапии в Онкологии (MASSCC) в сотрудничестве с Международным Обществом Онкологии Ротовой Полости (ISOO).
- Мукозитами считаются воспалительные повреждения слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, вызванные высокодозной терапией рака. Мукозиты пищеварительного тракта представляют собой участки повреждения слизистой на протяжении от полости рта до анального отверстия.

Факторы риска мукозитов

- Риск мукозита классически напрямую связан с типом противоопухолевого лечения, интенсивностью и режимом назначения. Комбинированная терапия (например, лучевая терапия по поводу рака головы и шеи в сочетании с одно-временной химиотерапией) может увеличить выраженность стоматита.
- Хотя эта концепция и остается действительной, стали известны дополнительные факторы риска (например, генетические полиморфизмы), которые в некоторых случаях способны изменить степень выраженности этого осложнения. Последний компонент парадигмы риска в настоящее время изучается и описан в разделе «Новые направления». Другие исследования этих недавно описанных факторов, скорее всего стратегически улучшат патобиологическую модель в отношении клинического выражения данной токсичности.

Оценка мукозитов

- Существует большое число шкал для оценки выраженности стоматита. Большинство шкал, используемых в клинической практике, основано на комплексной оценке симптомов, признаков и функциональных нарушений. Другие шкалы сконцентрированы в основном на осмотре повреждения слизистой клиницистом (например, эритема, язвы). Последние шкалы чаще применяются в клинических исследованиях.
- Для оценки степени тяжести мукозита ЖКТ количество инструментов, наоборот, сильно ограничено. Существующие шкалы обычно оценивают косвенные признаки повреждения слизистой, включая диарею. Однако интерпретация этой информации достаточно сложна в связи с возможностью развития других

состояний, способных вызвать такую реакцию. Новые технологии, описанные в разделе «новые направления», могут улучшить качество оценки мукозитов ЖКТ.

Частота встречаемости мукозитов и сопутствующие им жалобы

Частота стоматитов среди больных, получающих высокодозную лучевую терапию на область головы и шеи

- Частота стоматитов 3-4 степеней по шкале ВОЗ достигает 85% среди больных, получающих высокодозную лучевую терапию на область головы и шеи, однако все получившие лечение больные имеют ту или иную степень выраженности мукозита. При распространенном раке головы и шеи стоматиты являются главным лимитирующим фактором химиолучевой терапии. Зачастую для завершения запланированного облучения приходится прибегать к энтеральной питательной поддержке и применению анальгетиков морфинового ряда.

Частота стоматитов и мукозитов желудочно-кишечного тракта среди больных, которым выполняется трансплантация гематопоэтических стволовых клеток

- Частота стоматитов 3-4 степени по шкале ВОЗ достигает 75% среди больных, находящихся на трансплантации гематопоэтических стволовых клеток. Частота зависит от режима консолидирующей терапии и использования метотрексата для профилактики реакции трансплантата против хозяина. Лечение мукозитов слизистой рта и желудочно-кишечного тракта представляет собой одну из основных задач в период аплазии, поскольку мукозиты несут риск септических осложнений, зависящий от степени повреждения слизистого барьера и степени супрессии костного мозга.

Частота мукозитов, вызванных стандартной многоциклозой химиотерапией (с или без лучевой терапии) неходжкинской лимфомы, а также рака молочной железы, легкого или колоректального рака

- Данные по сравнительному риску развития мукозитов и диареи 3-4 степеней представлены в таблице 1.
- Для всех типов опухолей химиотерапия с включением 5-фторурацила, тегафура или капецитабина ведет к высокому риску (20-30%) мукозитов пищеварительного тракта. Недавно представленные данные 1 фазы по моделированию доз и последовательности введения препаратов могут помочь в будущем.
- Химиотерапия с метотрексатом или другими антиметаболитами приводит к 20-60% риску мукозитов пищеварительного тракта в зависимости от доз препаратов.
- Недавние успехи в лечении больных злокачественными опухолями, включая применение таргетной терапии, возможно, изменят результаты лечения и встречаемость побочных эффектов в ближайшие годы. Пока влияние этих препаратов на риск повреждения слизистых и диарею еще предстоит изучить.

Таблица №1. Риск мукозитов и диареи 3-4 степени в зависимости от режима химиотерапии

Режим	Число исследований	Число больных	Риск мукозита 3-4 ст. (%)	Риск диареи 3-4 ст. (%)
Неходжкинские лимфомы, все	19	1444	6,55	1,23
NHL- 15: режим 15 неходжкинской лимфомы	1	100	3,00	0,50
СНОР14: циклофосфан+ доксорубин+ винкристин+ преднизолон	9	623	4,82	1,04
СНОРД1-14: циклофосфан+доксорубин+винкристин+преднизолон, дозоинтенсифицированный	4	231	7,85	2,36
СНОЕР14: циклофосфан+ доксорубин+ винкристин+этопозид+ преднизолон	2	346	10,40	0,29
СЕОР/IMVP-Деха: циклофосфан+этопозид+винкристин+преднизолон/ифосфамид+метотрексат+дексаметазон	3	144	4,17	2,78
Рак молочной железы, все	21	2766	4,08	3,41
А→Т→С: доксорубин, таксаны, циклофосфан последовательно	4	594	2,29	2,53
АС→Т: доксорубин+циклофосфан, затем таксаны	2	515	2,80	1,07
А→СТ: доксорубин, затем циклофосфан+таксаны	1	19	5,26	5,26
А→Т: доксорубин, таксаны последовательно	2	60	4,17	9,17
АТ: доксорубин+таксаны	1	36	8,33	1,39
FAС (еженедельно): фторурцил, доксорубин, циклофосфан	1	30	3,33	1,67
АС (еженедельно): доксорубин+ циклофосфан	1	22	13,64	2,27
Паклитаксел (еженедельно)	2	87	2,87	1,15
ТАС: доцетаксел+ доксорубин+ циклофосфан	7	1403	4,92	4,38
Платина+паклитаксел	16	2009	0,49	1,59
Платина+паклитаксел (низкие дозы)	1	49	1,02	1,02
Платина+доцетаксел	1	38	1,32	1,32
Платина+паклитаксел+другое	7	451	1,47	2,80
Платина+доцетаксел+другое	1	83	0,60	0,60
Рак легкого (без ХЛТ), все	49	4750	0,79	1,38
Гемцитабин+цисплатин	18	1476	1,08	1,08
Гемцитабин+паклитаксел	2	109	1,84	3,69
Гемцитабин+винорельбин	1	67	0,75	2,99
Винорельбин+паклитаксел	1	175	0,29	0,29
Винорельбин+платина	1	203	0,25	0,25
Колоректальный рак, все	10	898	1,67	15,42
FOLFOX: фторурацил, лейковорин, оксалиптин	5	482	1,35	10,06
FOLFIRI: фторурацил, лейковорин, иринотекан	2	79	4,43	10,13
IROX: иринотекан+оксалиптин	3	337	1,48	24,33

Рекомендации по лечению мукозитов

Рекомендации по лечению стоматитов

Основы ухода за полостью рта и качественная клиническая практика.

- Для уменьшения степени стоматитов, вызванных химио- и/или лучевой терапией, предлагается разработка мультидисциплинарных рекомендаций по уходу за полостью рта, ознакомление персонала и больных с этими рекомендациями [III, B]. В рекомендациях полезно дать указание об использовании мягкой зубной щетки, что уже вошло в рутинную практику.
- Контроль боли при помощи морфина рекомендуется при лечении болей на фоне мукозитов у больных, которым проводится трансплантация стволовых клеток [I,A]. Необходима регулярная оценка боли самим больным при помощи подходящих инструментов.
- В дополнение к рекомендациям на основе доказательной медицины и предложениям, публикуемым Международной ассоциацией поддерживающей терапии рака и (MASCC), важно помнить, что существует опыт кратковременного облегчения боли при использовании местных анальгетиков.

Лучевая терапия: профилактика

- Для уменьшения степени повреждения слизистой рекомендуется использование срединных защитных блоков и трехмерное облучение [II, B].
- При средних дозах облучения для предотвращения стоматитов рекомендуется применение бензидамина [I,A].
- У больных с солидными опухолями головы и шеи применение хлоргексидина для профилактики стоматитов на фоне облучения не рекомендовано [II, B].
- Сукралфат не рекомендован для предотвращения лучевых стоматитов [II, B].

Лучевая терапия: лечение

- Сукралфат не рекомендован для лечения стоматита, вызванного лучевой терапией [II,A].

Стандартная химиотерапия: профилактика

- 30-минутная криотерапия слизистой полости рта рекомендована для предотвращения стоматитов у больных, получающих 5-фторурацил в болюсном режиме [III,A].
- 20-30 минут криотерапии предлагается для снижения частоты стоматитов у больных, получающих болюсные введения эдатрексата [IV,B].
- Ацикловир и его аналоги не рекомендуются для предотвращения стоматитов на фоне стандартной химиотерапии [II, B].
- В дополнение к рекомендациям MASCC/ISOO, опубликованным в марте 2007 г, недавнее исследование показало эффективность фактора роста кератиноцитов-1 (палифермин) в дозе 40 мкг/кг/день 3 дня для предотвращения стоматитов у больных, получающих 5-фторурацил с лейковорином [II, B].

Стандартная химиотерапия: лечение

- Хлоргексидин не рекомендуется для лечения выявленного стоматита.

Высокодозная химиотерапия с или без облучения всего тела плюс трансплантация стволовых клеток: профилактика

- У больных с гематологическими заболеваниями, получающих высокодозную химиотерапию и облучение всего тела с аутологичной трансплантацией стволовых клеток, для предотвращения стоматитов рекомендовано применение

палифермина в дозе 60 мкг/кг/день 3 дня до лечения и 3 дня после трансплантации [I,A].

- Криотерапия возможна для предотвращения стоматитов при высокодозной химиотерапии мелфаланом [II,A].
- Пентоксифиллин не рекомендован для предотвращения стоматитов у больных, которым проводится трансплантация стволовых клеток [II, B].
- Полоскание рта раствором гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора для предотвращения стоматитов у больных с трансплантацией стволовых клеток нецелесообразно [II,C].
- Низкодозовая лазерная терапия эффективно снижает частоту стоматитов и вызванных ими болей у больных, получающих высокодозную химиотерапию или химиолучевую терапию до трансплантации стволовых клеток, если соответствующее оборудование и навыки имеются в клинике [II, B].

Рекомендации по лечению мукозитов ЖКТ

Основы гигиены кишечника и качественная клиническая практика.

- В дополнение к ниже указанным рекомендациям, основанным на доказательной медицине, гигиена кишечника должна включать достижение адекватной гидратации. Также внимание должно уделяться возможному нарушению толерантности к лактозе в присутствии патогенных микроорганизмов. Эти предположения основаны на качественной клинической практике.

Лучевая терапия: профилактика

- Использование сульфасалазина перорально 2 раза в день эффективно уменьшает частоту и выраженность энтеропатии, вызванной лучевой терапией, у больных, получающих дистанционную лучевую терапию на органы таза [II, B].
- Целесообразно применение амифостина в минимальной дозе 340 мг/м² для предотвращения лучевых проктитов при лучевой терапии, проводимой по поводу рака прямой кишки [III, B].
- Пероральное применение сукралфата не целесообразно для уменьшения побочных эффектов облучения. Он не предотвращает острую диарею у больных с новообразованиями в тазу, получающих дистанционную лучевую терапию. По сравнению с плацебо при его применении отмечены более частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, включая прямокишечное кровотечение [I,A].
- 5-аминосалициловая кислота и подобные ей месалазин и оддалазин не рекомендуются для предотвращения мукозитов ЖКТ [I,A].

Лучевая терапия: лечение

- Клизмы с сукралфатом помогают при лечении хронического лучевого проктита у больных с прямокишечным кровотечением [III, B].

Стандартная и высокодозная химиотерапия: профилактика

- Ранитидин и омепразол рекомендуются для предотвращения болей в эпигастрии, возникающих при применении циклофосфана, метотрексата, а также 5-фторурацила с или без фолиевой кислоты [II,A].
- Системное применение глутамина не рекомендовано для предотвращения мукозитов ЖКТ [II,C].

Стандартная и высокодозная химиотерапия: лечение

- Октреотид рекомендован в дозе по крайней мере 100 мкг 2 раза в день при неэффективности лоперамида в случае диареи на фоне стандартной или высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток [II,A].

Сочетанная химиотерапия и лучевая терапия: профилактика

- Амифостин способен уменьшать выраженность и частоту эзофагитов у больных немелкоклеточным раком легкого, получающих сочетанную химиолучевую терапию [Ш,С].

Последние достижения в области молекулярной патобиологии и вычислительной биологии в отношении диагностики, лечения и прогноза мукозитов ЖКТ

- Разделение в группы риска согласно прогностической системе, что позволит онкологу заранее определить, какой больной солидной опухолью имеет наибольший риск развития стоматита или мукозита. Недавние исследования по генетической предрасположенности к мукозитам являются важным этапом создания такой модели.
- Улучшение методик оценки тяжести мукозитов ЖКТ.
- Использование одиночных или комбинированных топических и системных методов профилактики и лечения. В настоящее время некоторые таргетные препараты уже начинают использоваться в клинике.
- Потенциальное влияние развивающихся таргетных лечебных подходов на частоту и тяжесть повреждения пищеварительного тракта.
- Также имеется необходимость в проведении клинических исследований по изучению эффективности тех устройств, которые долгое время считаются эффективными и безопасными для снижения частоты и тяжести мукозитов. Такие исследования важны по следующим причинам: (1) подтверждение текущих коммерческих требований, (2) определение, какие больные могут получить наибольшую пользу и (3) реальную возможность использовать этих средств.
- Важно, что базовые, лабораторные и клинические исследования по-прежнему ставят целью предотвращение и лечение стоматитов и мукозитов. Эта коллективная работа способна привести к созданию новых препаратов и устройств, эффективность которых будет доказана с позиции риска развития мукозита у каждого конкретного больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100(9 Suppl): 2026–2046.
2. Sonis ST, Elting LS, Keefe D et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* 2004; 100(9 Suppl): 1995–2025.
3. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD et al. Epidemiology of treatment associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer* 2006; 14: 505–515.
4. Peterson DE, Keefe DM, Hutchins RD et al. Alimentary tract mucositis in cancer patients: impact of terminology and assessment on research and clinical practice. *Support Care Cancer* 2006; 14: 499–504.
5. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820–831.
6. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007; 5(9 Suppl 4): 3–11.
7. Schwab M, Zanger UM, Marx C et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2131–2138.
8. Calais G, Alfonsi M, Bardet E et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081–2086.
9. Denis F, Garaud P, Bardet E et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 69–76.
10. Bensadoun RJ, Bé né zery K, Dassonville O et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unre-

- sectable pharyngeal carcinoma: results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 983–994.
11. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer* 2008; 113: 2704–2713.
 12. Thyss A, Milano G, Renee N et al. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 16: 64–66.
 13. Schneider M, Etienne MC, Milano G et al. Phase II trial of cisplatin, fluorouracil, and pure folinic acid for locally advanced head and neck cancer: a pharmacokinetic and clinical survey. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1656–1662.
 14. Passardi A, Maltoni R, Milandri C et al. Phase I study of paclitaxel and uracil plus tegafur combination in patients with pretreated metastatic breast cancer: Drug sequencing based on clinical modelling studies. *Oncology* 2007; 72: 118–124.
 15. Rask C, Albertioni F, Bentzen SM et al. Clinical and pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia—a logistic regression analysis. *Acta Oncol* 1998; 37: 277–284.
 16. Ruiz-Argüelles GJ, Coconi-Linares LN, Garcé s-Eisele J et al. Methotrexate-induced mucositis in acute leukemia patients is not associated with the MTHFR 677T allele in Mexico. *Hematology* 2007; 12: 387–391.
 17. Rosen LS, Abdi E, Davis ID et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5194–5200.
 18. Peterson DE, Barker NP, Akhmadullina LI et al. Phase II, randomized, doubleblind, placebo-controlled study of recombinant human intestinal trefoil factor oral spray for prevention of oral mucositis in patients with colorectal cancer who are receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4333–4338.
 19. Worthington HV. Clarkson JE and Eden OB. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (issue4): CD000978.
 20. Lutgens LC, Blijlevens NM, Deutz NE et al. Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: A comparison with sugar permeability tests. *Cancer* 2005; 103: 191–199.
 21. Tooley KL, Howarth GS, Butler RN. Mucositis and non-invasive markers of small intestinal function. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 753–758.
 22. Clark JW. Molecular targeted drugs and growth factor receptor inhibitors. In Chabner BA, Longo DL (eds): *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2006; 641–665.
 23. Keefe DM, Gibson RJ. Mucosal injury from targeted anti-cancer therapy. *Support Care Cancer* 2007; 15: 483–490.
 24. Sankhala K, Mita A, Kelly K et al. The emerging safety profile of mTOR inhibitors, a novel class of anticancer agents. *Target Oncol* 2009; 4: 135–142.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: июль 2008 г.

Обновленная версия: декабрь 2010 г

Перевод с английского: И. А. Покатаев