

## ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ГУБ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПАХ АДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Данная работа выполнена в соответствии с научной тематикой кафедры «Діагностика та лікування патології щелепно-лицьової ділянки у дітей та дорослих» (№ державної реєстрації 0108U005250) и в соответствии с договором о научно-практическом сотрудничестве между кафедрой стоматологии Харьковского национального медицинского университета и ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины».

**Вступление.** В настоящее время отмечается увеличение частоты онкологической заболеваемости, в том числе раком молочной железы (РМЖ). Каждый год более 1,15 млн. женщин во всем мире заболевают РМЖ, который составляет почти четверть всех злокачественных опухолей у женщин [1, 2]. Проведение системного лекарственного лечения, помимо ожидаемого терапевтического эффекта, практически всегда сопровождается развитием побочных реакций со стороны различных органов и систем организма.

В токсическом спектре противоопухолевой терапии доминируют осложнения, связанные с поражением интенсивно пролиферирующих клеток, к которым относятся клетки органов кроветворения, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, волосяных фолликулов [6, 11].

На долю гастроинтестинальных побочных эффектов приходится не менее 80–90% всех осложнений химиотерапии. Их развитие значительно ухудшает качество жизни больного и нередко представляет угрозу для жизни, что требует тщательного контроля состояния пациента на всём протяжении лечения, профилактики возможных осложнений, а при необходимости – осуществления модификации доз препаратов и проведения своевременной коррекции развившихся побочных реакций [3, 5].

Воздействие полихимиотерапии (ПХТ) на пациентов с онкологическими заболеваниями может влиять на нормальное состояние полости рта. Это способно привести к изменениям слизистой оболочки (мукозиту), инфекциям, дисфункции слюнных желез, кариесу и заболеваниям пародонта [10].

В отечественной и зарубежной литературе большое внимание уделяется такому аспекту, как повреждение слизистой оболочки полости рта во время химиолучевой терапии рака [4, 6, 7, 8].

Существуют клинические рекомендации, основанные на результатах исследования 14 рабочих

групп, где подчеркивалась нехватка качественных научных публикаций по данной проблеме, соответствующих требованию доказательной медицины и лишь неутешительно низкий процент практикующих врачей стал использовать их в своей практике [9].

Вот почему изучение особенностей состояния органов полости рта у больных РМЖ на фоне проведения адьювантных циклов ПХТ является актуальной темой исследования.

**Целью исследования** данной работы явилась оценка стоматологической токсичности на основании субъективных ощущений пациенток и изучения состояния слизистой оболочки ротовой полости в процессе проведения циклов полихимиотерапии.

**Объект и методы исследования.** В основу настоящего исследования легли собственные клинические наблюдения за больными раком молочной железы (РМЖ), которым в клинике ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной Академии медицинских наук Украины», г. Харькова за период с 11.2010 по 11.2011 годы было проведено комплексное лечение данной патологии.

Для достоверности результатов проводимого исследования взята однородная группа пациенток: только женщины со злокачественным заболеванием молочной железы, получившие на 1 этапе комбинированное лечение (операция + лучевая терапия) и 6 циклов адьювантной ПХТ по одинаковой схеме.

В исследование включено 26 больных РМЖ T1N0M0 – T2N1M0 стадий. В репродуктивном периоде находилось 12 больных (46,2 ± 9,9) % РМЖ, в менопаузе – 14 пациенток (53,8 ± 9,9) %.

Возраст больных РМЖ колебался в диапазоне от 35 до 72 лет. Основное количество заболевших наблюдалась в среднем и пожилом возрасте от 40 до 60 лет. Согласно МКБ-10 это соответствовало I периоду зрелого возраста (35–44 года) – 5 больных (19,3 ± 7,9) %, II периоду зрелого возраста (45–59 лет) – 13 (50,0 ± 10,0) %, пожилому и старческому возрасту (> 60 лет) – 8 (30,7 ± 9,2) %. Средний возраст составил (54,1 ± 9,2) года. Медиана возраста равнялась 55,5 года.

У всех больных диагноз РМЖ был верифицирован морфологически.

Всем больным проведено комбинированное лечение: радикальная мастэктомия по Мадену и послеоперационный курс лучевой терапии на пути регионарного лимфооттока.

Через 2 недели после окончания послеоперационного курса лучевой терапии начато проведение курса полихимиотерапии в течение 14 дней, состоящего из 6 циклов, следующими препаратами [5]:

- доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8-й день внутривенно;
- 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8-й день внутривенно;
- циклофосфан 400 мг через день №8 внутримышечно.

Обследование пациенток проводили перед началом и в конце каждого цикла ПХТ по общепринятой схеме: расспрос, осмотр, перкуссия, пальпация, термодиагностика и параклинические методы обследования [4, 7].

Проявление стоматологической токсичности оценивали также на основании субъективных ощущений пациенток. Были разработаны и розданы анкеты всем пациенткам, в которых детально отмечались жалобы в течение всех VI циклов ПХТ.

Статистическая обработка полученного материала проводилась при помощи пакета программ STATISTICA.

**Результаты исследований и их обсуждение.**

При первичном осмотре 26 пациенток две (7,7 %) из них предъявляли жалобы на сухость красной каймы губ, наличие прозрачных чешуек. Данное состояние купируется применением гигиенической помады. Остальные 24 больных (92,3 %) жалоб не предъявляли. Однако из анамнеза следует, что во время проведения лучевой терапии отмечалось появление эрозий в полости рта у 2 пациенток (7,7 %), ощущение постоянного налета на зубах – у 3 (11,5 %), сухость в полости рта – у 15 (57,7 %).

У 3 из 26 пациенток (11,5 %) отмечался незначительный белесоватый налет у корня языка. У 8 больных (30,8 %) полость рта санирована, у остальных 18 (69,2 %) имеется кариозное поражение от 1 до 5 зубов, дефекты зубных рядов.

Сравнивая частоту возникновения патологии ротовой полости на различных циклах ПХТ у больных раком молочной железы, нами получены следующие данные (рис. 1).

Проведение I цикла ПХТ сопровождалось развитием стоматологической токсичности у 84,6 % пациенток, что являлось самым низким показателем в процессе всего курса лечения. С увеличением количества циклов данный показатель увеличивался, достигая максимального значения на V цикле – 96,2 %, что, скорее всего, связано с увеличением кумулятивной токсичности. В то же время на VI цикле лечения этот показатель несколько снижился и коррелировал со значением I цикла.

Анализируя частоту и характер появления жалоб у больных раком молочной железы во время проведения полихимиотерапии, можно отметить следующее: максимальный процент всех жалоб наблюдался при проведении II цикла ПХТ, за исключением наличия эрозии, воспаления слизистой оболочки полости рта (СОПР) и высыпаний на губах, показатель которых был максимален на V цикле лечения – 43,8, 25,0, 25,0 % соответственно (табл. 1).

Наиболее частой жалобой на I цикле ПХТ являлись наличие сухости губ, сухости в полости рта и обусловленная этим жажда, которые развились у 59,1, 45,5 и 50,0 % пациенток соответственно, и оставались преобладающими на протяжении всех 6 циклов ПХТ. Возможно, это связано и с тем, что на предшествующем этапе лечения – лучевой терапии, сухость в полости рта наблюдалась у 57,8 %. В то же время, если частота жалоб пациенток на сухость губ остается практически одинаковой на протяжении 4-х циклов ПХТ, несколько снижаясь на V и VI циклах (36,3 %), то сухость в полости рта и жажда увеличивались на II цикле (52,2 %) с последующим снижением и составляли на VI цикле 18,2 и 13,6 % соответственно.

Следующими значимыми жалобами явились – трещины в уголках рта (40,9 %), налет на языке (36,4 %), отечность тканей полости рта (27,3 %) и наличие пенообразной слюны (27,3 %). Однако если трещины в уголках рта и отечность тканей полости рта на VI цикле уменьшились до 27,2 и 18,2 %, то частота возникновения налета на языке и пенообразной слюны оставались без изменений – 27,2 % в обоих случаях.

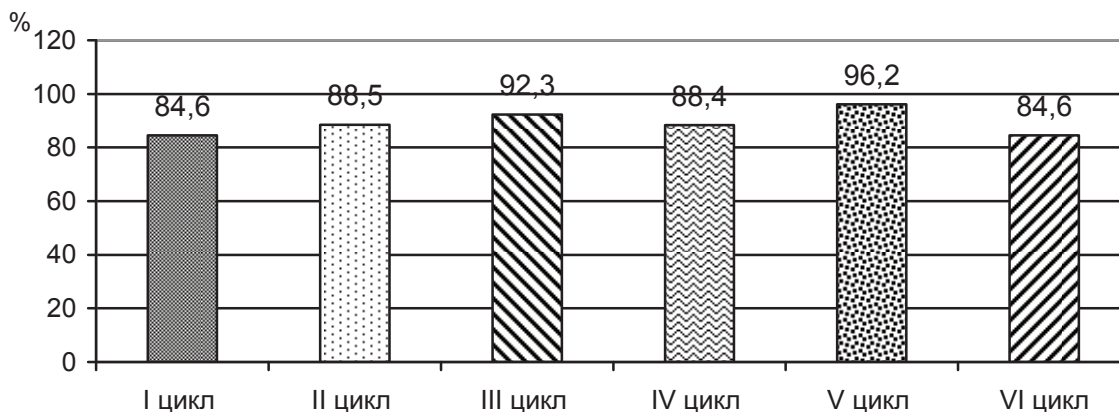


Рис. 1. Наличие стоматологической токсичности у больных РМЖ на различных циклах ПХТ.

**Частота и характер стоматологической токсичности у больных раком молочной железы в зависимости от цикла полихимиотерапии**

| Жалоба                              | Цикл полихимиотерапии. Количество больных (n). |           |            |           |           |           |
|-------------------------------------|--|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
|                                     | I (n=22)                                       | II (n=23) | III (n=24) | IV (n=23) | V (n=25)  | VI (n=22) |
| Сухость в полости рта               | 45,5±10,9                                      | 52,2±10,6 | 37,5±10,1  | 30,4±9,8  | 40,0±10,0 | 18,2±8,4  |
| Налет на языке                      | 36,4±10,5                                      | 39,1±10,4 | 45,8±10,4  | 34,8±10,2 | 32,0±9,5  | 27,2±9,7  |
| Жажда                               | 50,0±10,9                                      | 52,2±10,6 | 50,0±10,4  | 39,1±10,4 | 36,0±9,8  | 13,6±7,5  |
| Наличие эрозии                      | 27,3±9,0                                       | 26,1±9,4  | 33,3±9,8   | 26,1±9,4  | 28,0±9,2  | 36,4±10,5 |
| Болезненность СО щек                | 22,7±9,1                                       | 26,1±9,4  | 25,0±9,0   | 21,7±8,8  | 16,0±7,5  | 45,5±10,9 |
| Жжение кончика языка                | 13,6±7,5                                       | 13,0±7,2  | 12,5±6,9   | 13,0±7,2  | 16,0±7,5  | 13,6±7,5  |
| Пощипывание всего языка             | 9,1±6,3  | 13,0±7,2  | 12,5±6,9   | 13,0±7,2  | 12,0±6,6  | 27,2±9,7  |
| Жжение десневых сосочков            | 13,6±7,5                                       | 13,0±7,2  | 12,5±6,9   | 17,4±8,8  | 8,0±5,5   | 22,7±9,1  |
| Трещины в углах рта                 | 40,9±10,7                                      | 30,4±9,8  | 37,5±10,1  | 30,4±9,8  | 32,0±9,5  | 27,2±9,7  |
| Сухость губ                         | 59,1±10,4                                      | 52,2±10,6 | 54,1±10,4  | 47,8±10,6 | 40,0±10,0 | 36,4±10,5 |
| Воспаление СОПР                     | 13,6±7,5                                       | 17,4±8,1  | 16,7±7,8   | 17,4±8,8  | 16,0±7,5  | 27,2±9,7  |
| Высыпания на губах                  | 18,2±8,4                                       | 17,4±8,1  | 20,9±8,5   | 17,4±8,8  | 16,0±7,5  | 31,8±10,2 |
| Воспаление и кровоточивость десен   | 18,2±8,4                                       | 30,4±9,8  | 29,1±9,5   | 30,4±9,8  | 16,0±7,5  | 9,1±6,3   |
| Отечность языка                     | 13,6±7,5                                       | 21,7±8,8  | 20,9±8,5   | 8,7±6,0   | 12,0±6,6  | 22,7±9,1  |
| Отечность тканей полости рта        | 27,3±9,7                                       | 21,7±8,8  | 25,0±9,0   | 17,4±8,8  | 8,0±5,5   | 18,2±8,4  |
| Пенообразная слюна                  | 27,3±9,7                                       | 26,1±9,4  | 29,1±9,5   | 26,1±9,4  | 12,0±6,6  | 27,2±9,7  |
| Увеличение промежутков между зубами | 4,6±4,6  | 4,3±4,3   | 8,3±5,8    | 4,3±4,3   | 4,0±4,0   | 9,1±6,3   |
| Изменение вкусовых ощущений         | 68,2±10,2                                      | 69,6±9,8  | 79,1±8,5   | 69,6±9,8  | 56,0±10,3 | 63,6±10,5 |
| Снижение аппетита                   | 72,7±9,7                                       | 82,6±8,1  | 70,8±9,5   | 69,6±9,8  | 60,0±10,0 | 63,6±10,5 |

Частота жалоб на высыпания на губах (18,2 %), жжение кончика языка (13,6 %), жжение десневых сосочков (13,6 %), отечность языка (13,6 %) и увеличение промежутков между зубами (4,6 %) практически не меняется на протяжении всех циклов лечения и составляет на VI – 18,2, 13,6, 22,7, 22,7, 9,1 % соответственно.

Воспаление и кровоточивость десен, отмеченных у 18,2 % пациенток на I цикле, увеличились до 30,4 % на II цикле, постепенно снизившись и составив на VI цикле 9,1 %.

В то же время частота наличия эрозий увеличилась на III и VI циклах, составив соответственно 33,3 и 36,4 % против 27,3 % на I цикле, воспаление СОПР – только на VI – 27,3 против 13,6 % и болезненность СО щек 45,5 против 22,7 % на I цикле соответственно.

Наличие стоматологической токсичности привело к изменениям вкусовых ощущений и снижению аппетита у 63,6–82,6 % пациенток на этапах ПХТ.

Вышеописанные жалобы являются проявлениями хейлита, мукозита и дисфункции слюнных желез (табл. 2).

Как видно из представленных данных, хейлит – наиболее часто встречающаяся патология с максимальным проявлением ее на I – 77,3 % и III цикле ПХТ – 75,0 % с последующим постепенным снижением до 40,9 % на VI цикле. Частота дисфункции слюнных желез максимальна при проведении I и II цикла ПХТ – 68,2 и 69,6 % соответственно, с последующим снижением частоты ее проявлений до 31,8 % при VI. Частота мукозитов увеличивается к III циклу до 79,2 %, с последующим снижением до 40,9 % на VI цикле ПХТ.

Стоматологическая патология на этапах адьювантного лечения РМЖ

| Патология                | Цикл полихимиотерапии. Количество больных (n). |           |            |           |           |           |
|--------------------------|--|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
|                          | I (n=22)                                       | II (n=23) | III (n=24) | IV (n=23) | V (n=25)  | VI (n=22) |
| Хейлит                   | 77,3±9,1                                       | 65,2±10,2 | 75,0±9,0   | 65,2±10,2 | 52,0±10,2 | 40,9±10,7 |
| Мукозит                  | 63,6±10,5                                      | 60,9±10,4 | 79,2±8,5   | 56,5±10,6 | 44,0±10,1 | 40,9±10,7 |
| Дисфункция слюнных желез | 68,2±10,2                                      | 69,6±9,8  | 58,3±10,3  | 47,9±10,6 | 44,0±10,9 | 31,8±10,2 |

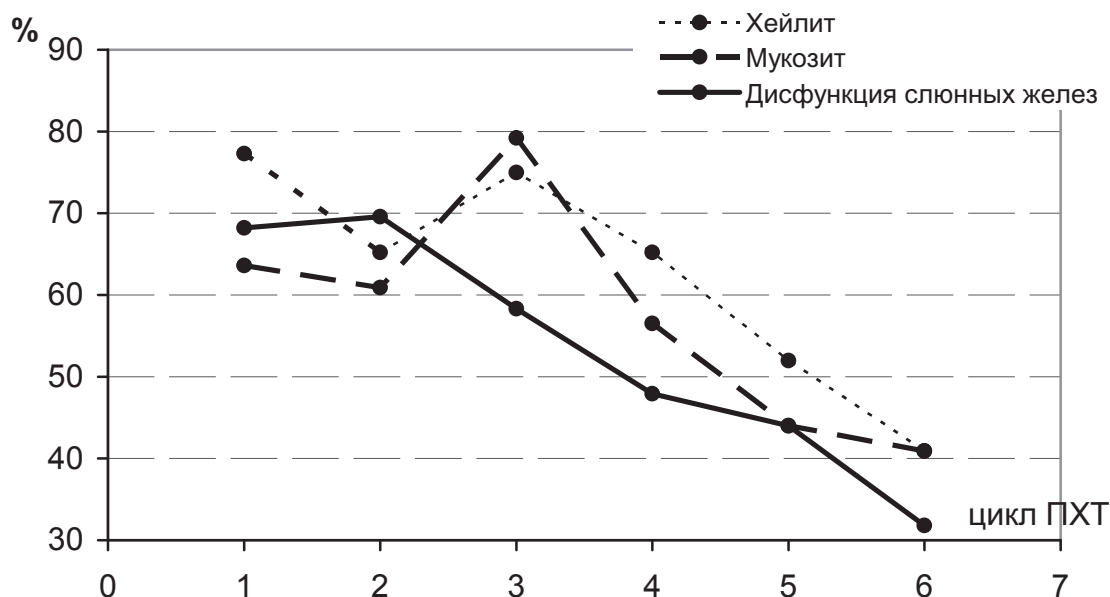


Рис. 2. Динамика стоматологической токсичности на этапах лечения.

Динамика стоматологической токсичности на этапах адьювантной полихимиотерапии представлена на рис. 2.

**Выводы.** Таким образом, проведенное комплексное клиническое обследование больных РМЖ на этапах адьювантной ПХТ показало, что стоматологическая токсичность наблюдается у 84,6–96,2 % пациенток и нарастает с увеличением количества проведенных циклов химиотерапии, достигая максимума на V цикле лечения. Данный показатель несколько выше в нашем исследовании по сравнению с данными литературы, где при опухолях негематологической локализации на фоне цитостатической терапии мукозит определяется в 10–40 % случаев [7, 8, 9].

Основным проявлением токсичности являются хейлит, мукозит и дисфункция слюнных желез. Максимальное количество жалоб пациентки

предъявляли на II цикле ПХТ, а минимальное – на VI. В то же время частота хейлитов и мукозитов максимальна на III цикле, а дисфункция слюнных желез – на II. Это диктует необходимость мониторинга состояния органов ротовой полости во время лечения онкологических больных.

**Перспективы дальнейших исследований.** Перспективность данного исследования заключается в том, что изучение особенностей состояния слизистой оболочки ротовой полости и губ у пациенток раком молочной железы на этапах адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) в зависимости от количества циклов ПХТ, возраста; риск развития и взаимосвязь ранних и отсроченных осложнений в условиях экзогенного токсикоза позволит разработать комплекс превентивных мероприятий направленных на снижение стоматотоксичности.

### Список литературы

1. Аксель Е.М. Злокачественные образования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность / Е.М. Аксель // Маммология. – 2006. – №1. – С. 4–7.
2. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М., 2005. – 268 с.

3. Моисеенко В.М. Химиотерапевтические аспекты лечения опухолей в пожилом возрасте / В.М. Моисеенко, С.А. Проценко // Сб. НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. – 2002. – Т. 3, № 35. – С. 267–268.
4. Мюллер Х.П. Пародонтология / Х.П. Мюллер; пер. с нем.: под ред. А.М. Политун. – Львов : ГалДент, 2004. – 256 с.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.
6. Телетаева Г.М. Профилактика и лечение желудочнокишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея) / Г.М. Телетаева // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 162–164.
7. Цепов Л.М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
8. Keefe D.M. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis / D.M. Keefe, M.M. Schubert, L.S. Elting // Cancer. – 2007. – Vol. 109, № 5. – P. 820–831.
9. Lalla R.V. Management of oral mucositis in patients who have cancer / R.V. Lalla, S.T. Sonis, D.E. Peterson // Dent. clin. north am. – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 61–77.
10. Scully C. Oral mucositis / C. Scully, S. Sonis, P.D. Diz. // Oral. dis. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 229–241.
11. Treister N.S. Chemotherapy-induced oral mucositis / N.S. Treister, S.B. Woo // Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com>.

УДК 618.19-006.6+615.849.-616.31+616.317

### **ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ГУБ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПАХ АДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**

**Соколова И.И., Сухина И.С.**

**Резюме.** В данной работе была проведена оценка стоматологической токсичности, основанная на субъективных ощущениях пациенток и изучении состояния слизистой оболочки ротовой полости в процессе проведения циклов полихимиотерапии у больных раком молочной железы (РМЖ).

Результаты проведенного исследования показали, что основным проявлением токсичности являются хейлит, мукозит и дисфункция слюнных желез. Максимальное количество жалоб пациентки предъявляли на II цикле ПХТ, а минимальное – на VI. В то же время частота хейлитов и мукозитов максимальна на III цикле, а дисфункция слюнных желез – на II. Это диктует необходимость мониторинга состояния органов ротовой полости во время лечения онкологических больных.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ротовая полость, мукозит, химиотерапия.

УДК 618.19-006.6+615.849.-616.31+616.317

### **ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ГУБ У ПАЦІЄНТОК, ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЖЕЛЕЗИ НА ЕТАПАХ АДЪЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ**

**Соколова І.І., Сухіна І.С.**

**Резюме.** У цій роботі було проведено оцінку стоматологічної токсичності, яка ґрунтується на суб'єктивних відчуттях пацієнток і вивченні стану слизової оболонки ротової порожнини в процесі проведення циклів поліхіміотерапії.

Результати проведеного дослідження показали, що основним проявом токсичності є хейліт, мукозит і дисфункція слинних залоз. Максимальну кількість скарг пацієнтки пред'являли на II циклі ПХТ, а мінімальну – на VI. У той же час частота хейлітів і мукозитів є максимальною на III циклі, а дисфункція слинних залоз – на II. Це викликає необхідність моніторингу стану органів ротової порожнини під час лікування онкологічних хворих.

**Ключові слова:** рак молочної залози, ротова порожнина, мукозит, хіміотерапія.

UDC 618.19-006.6+615.849.-616.31+616.317

### **Peculiarities Of The Condition Of Oral Cavity Mucous And Lips In Breast Cancer Patients During Adjuvant Chemotherapy**

**Sokolova I.I., Sukhina I.S.**

**Summary.** In this article there was evaluated the dental toxicity, based on patients subjective feelings and investigation of the state of oral mucose during chemotherapy breast cancer patients.

The research results indicated that the major sign of toxicity is cheilitis, mucositis and salivary gland dysfunction. The maximum patients complaints were detected during the second cycle of chemotherapy, and the minimum – during the sixth. At the same time the frequency of cheilitis and mucositis was maximal at third cycle of chemotherapy, and salivary gland dysfunction – at 2<sup>nd</sup> cycle.

Conclusion. The obtained data shows necessity of monitoring of the oral cavity status during treatment of cancer patients.

**Key words:** breast cancer, oral cavity, mucositis, chemotherapy.

Стаття надійшла 6.05.2012 р.

Рецензент – проф. Скрипнікова Т.П.