

Особенности терапии сопровождения лучевого лечения больных с опухолями головы и шеи

© А.Р. ГЕВОРКОВ, А.В. БОЙКО, Л.В. БОЛОТИНА, С.В. ШАШКОВ

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В публикации освещены основные вопросы переносимости при проведении одновременно лучевой и таргетной терапии больных с опухолями головы и шеи. На примере клинического наблюдения показано течение побочных эффектов и затронуты ключевые вопросы подготовки к лечению и терапии сопровождения. Представлено состояние пациента в поздние сроки и обсуждена связь между адекватным лечением ранних реакций, отсроченным состоянием и качеством жизни больных.

Ключевые слова: терапия сопровождения, опухоли головы и шеи, лучевая терапия, таргетная терапия, мукозит, биолучевой дерматит, акнеподобная сыпь, нутритивная поддержка, качество жизни.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Геворков А.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>, e-mail: torsurg@mail.ru;
Бойко А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1766-0059>;
Болотина Л.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>;
Шашков С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1683-0434>, e-mail: shashkovsv2012@gmail.com
Автор, ответственный за переписку: Геворков А.Р. — e-mail: torsurg@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Особенности терапии сопровождения лучевого лечения больных с опухолями головы и шеи. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(4):282-288. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041282>

Features of therapy accompanying the radiation treatment of patients with head and neck tumors

A.R. GEVORKOV, A.V. BOYKO, L.V. BOLOTINA, S.V. SHASHKOV

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The publication highlights the main issues of tolerability of simultaneous radiotherapy and targeted therapy in patients with head and neck tumors. The clinical case example is used to show the course of side effects and to discuss the key issues of preparation for treatment and accompanying therapy.

The authors describe the patient's status in late periods and discuss whether there is a relationship of the adequate management of early reactions to the delayed state and quality of life in patients.

Keywords: accompanying therapy, head and neck tumors, radiation therapy, targeted therapy, mucositis, bioradiation dermatitis, acne-like rash, nutritional support, quality of life.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Gevorkov A.R. — <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>, e-mail: torsurg@mail.ru;
Boyko A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1766-0059>;
Bolotina L.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>;
Shashkov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1683-0434> shashkovsv2012@gmail.com
Corresponding author: Gevorkov A.R. — e-mail: torsurg@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Gevorkov AR, Boyko AV, Bolotina LV, Shashkov SV. Features of therapy accompanying the radiation treatment of patients with head and neck tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2019;8(4):282-288. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041282>

В настоящее время перед онкологами стоят связанные между собой задачи излечения от онкологического процесса, реабилитации, социальной адаптации и сохранения высокого качества жизни больных. Применение методов противоопухолевого воздействия нередко ограничивает состояние пациентов, требующее адекватной поддерживающей терапии на всех этапах лечения и реабилитации. Результаты лучевого и химиолучевого лечения больных с опухолями головы и шеи неотъемлемо связаны с адекватной сопроводительной терапией, в том числе нутритивной поддержкой, ранозаживляющей терапией, своевременной профилактикой и лечением вторичной инфекции, постоянным контактом и психологической поддержкой пациентов, а также с адекватным обезболиванием. Особое значение вышесказанное приобретает в свете внедрения все более агрессивных методов терапии и хирургии с целью снижения смертности, превышающей в мире 270 тыс. человек в год [1].

Большинство пациентов обращаются в специализированные онкологические учреждения уже на поздних стадиях процесса и с признаками нутритивной недостаточности. Энергозатраты постепенно растут, что без соответствующего увеличения калорийности пищи может приводить к потере 1–2 кг мышечной массы в месяц [2–4]. Важно отметить, что потеря массы тела на фоне опухолевой прогрессии врачей нередко не беспокоит, в то время как сам пациент не может адекватно скорректировать свою диету. В ряде исследований показано, что более чем у 50% больных облучение начинают на фоне нутритивной недостаточности, а к моменту завершения лечения частота ее проявления превышает 80% [5–7]. Как сама опухоль, так и лучевые реакции в виде мукозита могут препятствовать нормальному пероральному питанию. С другой стороны, следствием выраженной нутритивной недостаточности является раннее проявление и более тяжелое течение лучевых реакций, что приводит к вынужденному перерыву в курсе облучения и потере его эффективности [8, 9].

Важнейшее условие успешной лучевой терапии — сохранение жизнеспособности нормальных тканей, находящихся в зоне облучения. Современные методы подведения доз ионизирующего излучения направлены на минимизацию лучевых реакций и повреждений. Между тем воздействие ионизирующего излучения на окружающие здоровые ткани исключить полностью не удается [10–13]. В результате лучевая терапия может приводить к местным побочным эффектам облучения, выраженность которых в первую очередь зависит от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения. Немаловажными факторами являются объем облучаемых тканей и распределение доз в этом объеме, а также методика фракционирования и сроки проведения лучевого лечения.

Общей особенностью местных лучевых побочных эффектов является наличие скрытого периода между облучением и появлением первых клинических проявлений. Чем больше интенсивность подведенного ионизирующего излучения, тем короче этот период. Важной особенностью местных лучевых повреждений является прогрессирование морфологических изменений с ухудшением клинических проявлений, приобретающих хронический характер. Наиболее распространенным побочным эффектом, возникающим в ходе лучевой терапии у больных орофарингеальным раком, является лучевой мукозит (эпителиит), развивающийся более чем у 60% пациентов при проведении стандартного режима фракционирования и практи-

чески у 100% больных при нетрадиционных режимах или химиолучевой терапии [14, 15]. Ведущие радиотерапевты свидетельствуют, что более чем в 40% случаев при проведении облучения с лекарственной модификацией развиваются побочные эффекты тяжелой степени [16–19]. Мукозит играет ключевую роль при лучевой терапии рака головы и шеи, а также значительно влияет на качество жизни больных в процессе лечения и после его завершения. Необходимо отметить, что спектр ранних побочных явлений значительно шире и также включает дерматит, ксеростомию, накопление вязкого секрета, дисгевзию, дисфагию, одинофагию, алопецию в области облучения, осиплость, присоединение вторичной инфекции в области облучения или в результате аспирации. Кроме того, дефекты слизистой оболочки могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, например кандидоза. Побочные эффекты во многом взаимосвязаны патогенетически и провоцируют друг друга, причем неадекватное ведение пациента с ранними лучевыми реакциями может приводить к поздним лучевым повреждениям. Через 1,5–2 нед после окончания лучевой терапии проявления реакции слизистых обычно купируются. Вкусовые ощущения восстанавливаются через 1–2 мес, а слюноотделение — через 2–5 мес, иногда и в более поздние сроки.

Лучевой дерматит кожи головы и шеи также представляет собой часто возникающий побочный эффект при лучевой терапии опухолей головы и шеи. Его проявления во многом недооценены, однако на самом деле значительно влияют на переносимость лечения и качество жизни пациентов [20, 21]. Местные лучевые реакции кожи челюстно-лицевой области проявляются в основном в виде эритемы и сухого эпидермита, возникающих при дозе более 20 Гр. При их возникновении перерыв в лечении не требуется, поскольку купируются они самостоятельно либо при местной ранозаживляющей терапии. При облучении метастатических узлов на шее и подведении суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр дерматит бывает более выраженный и достигает степени влажного эпидермита. С момента проявлений лучевого дерматита и до полного стихания реакций показано применение ранозаживляющих местных средств (гели, метилурациловая мазь, рибофлавин), а также солнцезащитных средств. Кожу необходимо оберегать от трения и раздражения. Для борьбы с ксерозом используют крем с мочевиной, масляный раствор витамина А. Характерная черта развития тяжелых лучевых дерматитов — длительное, прогрессирующее и нередко рецидивирующее течение нарушений микроциркуляции, трофических и обменных процессов в облученных тканях. Как выяснилось в последнее время, существует ряд патофизиологических и клинических особенностей развития лучевого дерматита на фоне таргетной терапии, которые позволяют говорить об отдельной форме — биолучевом дерматите [22]. Такой вариант дерматита характеризуется более выраженным ксерозом, интенсивным воспалительным ответом, выраженным истончением эпидермиса, некрозом эпидермиса и поверхностных слоев дермы, а также выраженной экссудацией. Биолучевой дерматит имеет раннее начало (на 1–2-й неделе), более острый характер течения и ранние сроки репарации. Дефекты кожи могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, например *Staphylococcus aureus*. Поэтому очевидно, что ранозаживляющая терапия является ключевым компонентом терапии сопровождения в рамках борьбы с лучевым мукозитом и дерматитом.

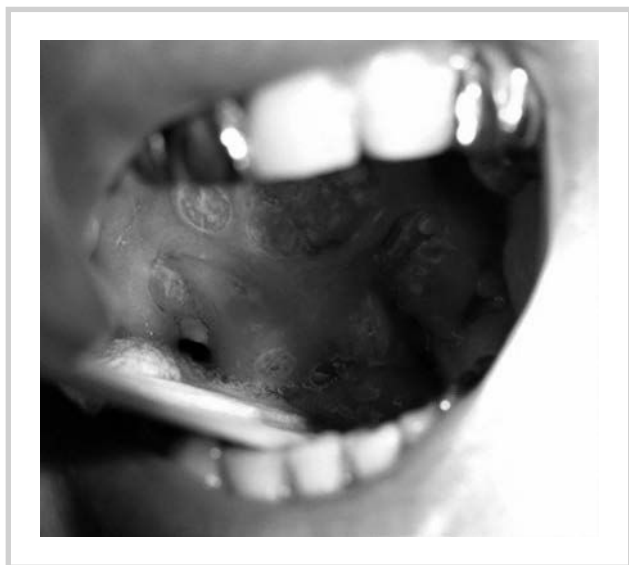


Рис. 1. Картина распространения опухолевого процесса до начала лечения (описание в тексте).

Fig. 1. Spread of the tumor process before treatment (described in the text).

Таким образом, лучевое лечение больных с опухолями головы и шеи требует соответствующей сопроводительной терапии, в том числе нутритивной поддержки, ранозаживляющей терапии, своевременной профилактики и лечения вторичной инфекции, постоянного контакта и психологической поддержки пациентов, а также адекватного обезбоживания. При этом анальгезирующую терапию используют как при болевом синдроме, формирующемся в результате опухолевого поражения, так и при возникающих в процессе терапии лучевых реакциях. Любой компонент терапии сопровождения одинаково важен, поскольку его отсутствие или неадекватное применение может сказаться не только на качестве жизни больного, но и на результатах лечения основного заболевания.

В постлучевом периоде нормальные ткани, подвергшиеся облучению, очень ранимы, поэтому к ним нужно относиться бережно. В ранние сроки не рекомендуется выполнять инвазивные диагностические процедуры и биопсию без крайней необходимости. Показан подбор диеты при необходимости в сочетании с противорефлюксными препаратами. Травмы, алкоголь, курение, раздражающая пища легко вызывают изъязвление слизистой оболочки, что нередко сопровождается обнажением кости нижней челюсти с последующим развитием остеомиелита. Пациенту должно быть рекомендовано продолжить контроль за массой тела, а также проводить оценку нутритивного статуса и степени нутритивной недостаточности при каждом контрольном обследовании. На усмотрение курирующего специалиста можно в дальнейшем назначать нутритивную терапию, предпочтительно сипинг.

Таким образом, вопрос об адекватности поддерживающей терапии и последующей реабилитации пациентов, получающих лучевое и химиолучевое лечение по поводу опухолей головы и шеи, остается одной из актуальных проблем в современной онкологии, что демонстрирует приведенное ниже клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 52 года, считает себя больным с декабря 2012 г., когда впервые обратил внимание на появление боли в горле, дискомфорт при приеме пищи, постоянную субфебрильную температуру. Гнусавость отмечал ранее в течение года. Обратился к врачу по месту жительства. Проведенная антибактериальная терапия эффекта не дала. Обратился в районный онкологический диспансер Пензы, где был заподозрен и верифицирован рак глотки. Направлен в МНИОИ им. П.А. Герцена, куда обратился в феврале 2013 г.

В беседе пациент предъявлял жалобы на чувство инородного тела в горле, гнусавость, выраженные боли в глотке, а также помеху при глотании пищи и жидкости. В анамнезе курение отрицал. При осмотре больного определялось опухолевое поражение ротоглотки, включая мягкое небо, с переходом за среднюю линию и на твердое небо, небную миндалину, дужки, стенку рото- и носоглотки. Просвет глотки был значительно сужен, а нижний полюс опухоли недоступен (**рис. 1**). На шее с обеих сторон очаговой патологии не выявлено.

Данные МРТ: картина объемного образования носо-, рото- и гортаноглотки смешанного характера роста с выраженным экзофитным компонентом размером 51×38 мм, протяженностью не менее 66 мм. Верхний полюс опухоли ниже уровня левого слухового валика на 5–6 мм. С учетом ограничения интерпретации на фоне артефактов создавалось впечатление, что образование исходит из левой боковой стенки ротоглотки — зональность не прослеживается. Отмечалось пролабирование опухоли в клетчатку ретрофарингеального и сонного пространства с вовлечением нижнего отдела верхнего и среднего констрикторов глотки. На этом уровне задний контур образования плотно прилежал преимущественно к левой длинной мышце шеи с вовлечением ее фасции. Образование на визуализируемом уровне вовлекало левые отделы мягкого неба, дужки и миндаликовую нишу, несколько деформировало левые отделы корня. Латеральный контур на этом уровне вовлекал нижние отделы латеральной крылонебной мышцы. Нижний полюс опухоли располагался на уровне гортаноглотки по левой стенке в виде утолщения, в проекции плоскости, проведенной через апикальные отделы лепестка надгортанника. Визуализировались единичные лимфатические узлы левой подбрюшной области (размер 12×9 мм), а также по ходу сосудов шеи в верхней трети с обеих сторон до 10 мм.

При гистологическом исследовании биопсийного материала опухоли правой небной миндалины выявлен инфильтративный рост плоскоклеточного рака с наклоном к орогованию. Иммуногистохимическое исследование (АТ к белку p16) — положительная реакция в клетках опухоли.

На основании результатов проведенных исследований диагностирован рак ротоглотки IVA стадии, cT4N0M0. Тактика лечения обсуждена на междисциплинарном консилиуме с участием радиолога, хирурга и химиотерапевта, рекомендовано проведение одновременного химиолучевого лечения. Учитывая соматическое состояние пациента, сопутствующую патологию и показатели функции почек, в качестве лекарственного компонента лечения применялся цетуксимаб.

Риск нутритивной недостаточности по критериям MUST, опросникам NRS-2002 и ESMO был оценен как высокий. Учитывая соматическое состояние пациента, локализацию и объем опухолевого поражения, план биолуче-

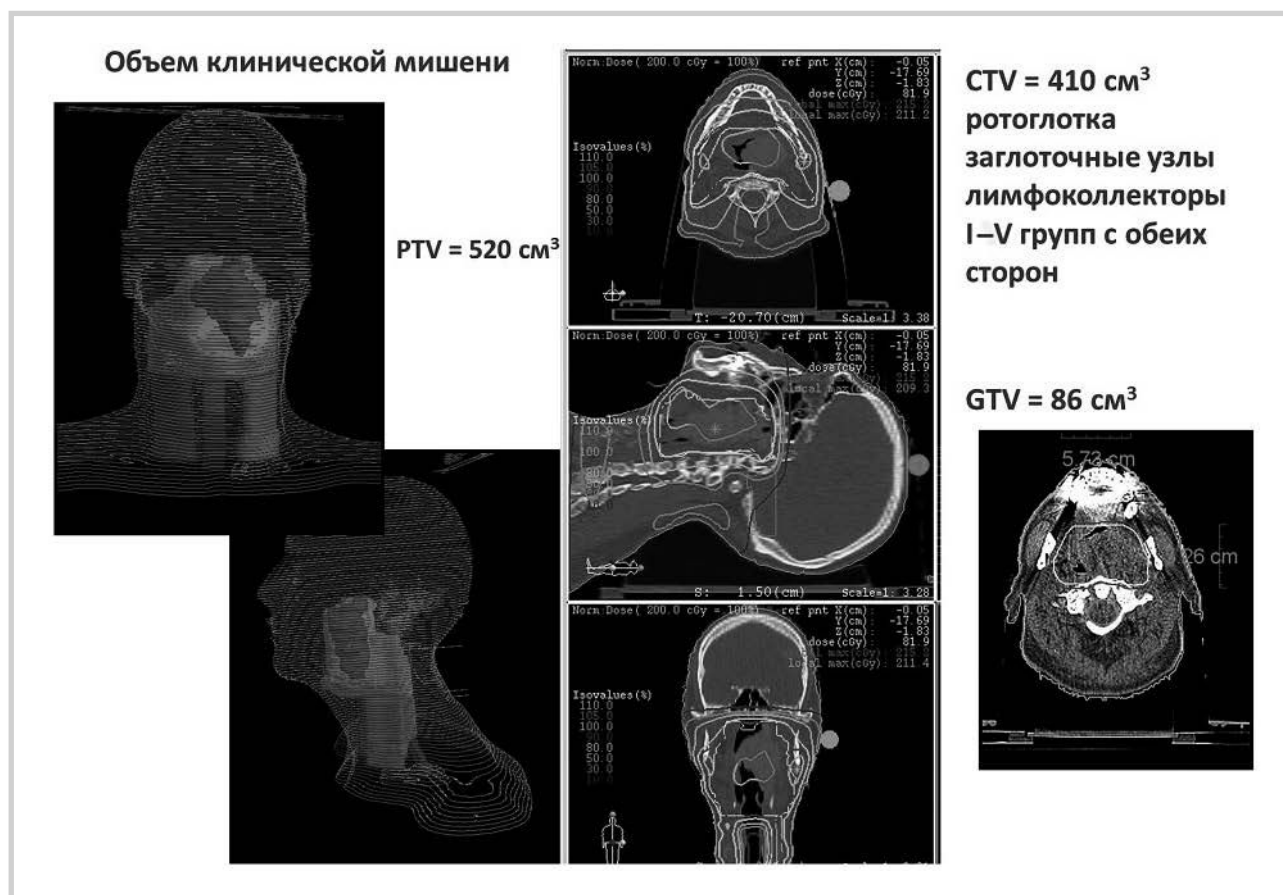


Рис. 2. Дозное распределение при лучевом терапевтическом воздействии на локорегионарную область ротоглотки, включая заглоточные лимфатические узлы и лимфоколлекторы шеи Ib—IV групп с обеих сторон.

PTV — планируемый объем облучения мишени; CTV — клинический объем мишени; GTV — макроскопический объем опухоли.

Fig. 2. Dose distribution with radiation therapeutic effects on the oropharyngeal locoregional area, including the retropharyngeal lymph nodes and cervical lymphocollectors of Groups Ib—IV on both sides.

PTV — the planning target volume; CTV — clinical target volume; GTV — gross tumor volume.

вого лечения по радикальной программе, в том числе объемом облучения 520 см³, риск развития выраженных побочных эффектов лечения (мукозита, дерматита) также был оценен как высокий (рис. 2).

С 05.03.13 по 16.05.13 проведено одновременное химиолучевое лечение в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр до СОД 70 Гр с цетуксимабом (стартовая доза 800 мг, далее 1 раз в неделю, поддерживающая доза 500 мг) (см. рис. 2). В процессе терапии имели место выраженные лучевые реакции в виде мукозита III степени RTOG, проявившиеся на ранних сроках (СОД 24 Гр), которые потребовали незапланированного перерыва в лечении в течение 14 календарных дней (СОД 40 Гр) (рис. 3). Также отмечались характерные для таргетного препарата кожные реакции в виде папулезно-пустулезных высыпаний на коже лица, головы, груди, шеи, максимально выраженные до III степени через 2 дня после 4-го введения цетуксимаба, на фоне дерматита лица и шеи II степени в проекции полей облучения (рис. 4). Пациенту проведены облучение в полном объеме, а также все запланированные введения цетуксимаба.

С 1-го дня лучевого лечения проведена профилактическая ранозаживляющая терапия гелем с деринатом с последующей интенсификацией обработок по мере проявле-

ния мукозита. Больному было рекомендовано ежедневно полоскать полость рта теплыми дезинфицирующими растворами, например отваром ромашки, шалфея и др. Назначена механически и химически щадящая богатая белком диета с исключением алкогольных напитков. Также пациенту на пике лучевых реакций потребовалась обезболивающая терапия, проведение которой позволило обеспечить удовлетворительное качество жизни и полноценное питание пациента *per os* на всем протяжении лечения и после его завершения. Нутритивную поддержку проводили, используя специализированное питание нейтрального вкуса, с расчетом объема по энергетическим затратам и потерям белка, а также подключением смесей с пищевыми волокнами при появлении запора. В рамках борьбы с дерматитом проводили увлажнение и обработку кожи кремом с витамином К, а также такие профилактические меры, как защита кожи от солнца и механических травм. Следует отметить, что пациент тщательно выполнял все назначения.

При осмотре через 1 нед после окончания химиолучевой терапии клинически экзофит опухоли не определялся. Отмечено стихание мукозита до I степени RTOG и дерматита до I степени RTOG (см. рис. 3, 4). Далее еще через 1 нед лучевые реакции стихли полностью. По данным кон-

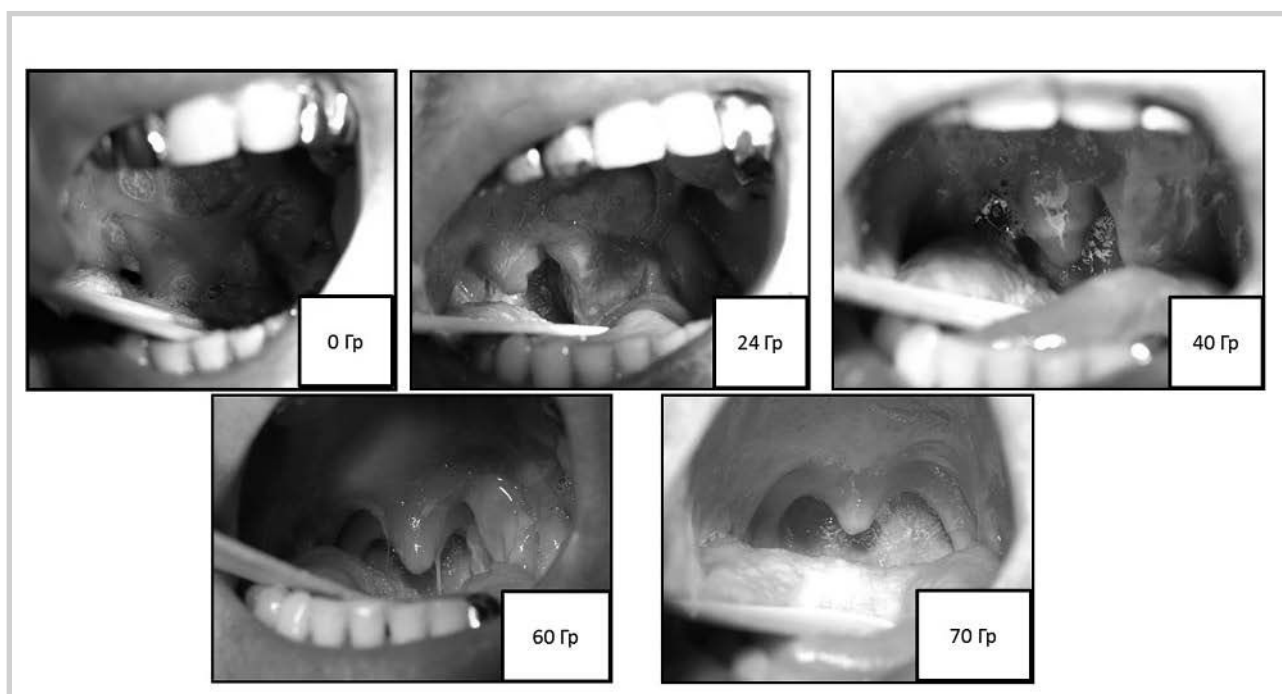


Рис. 3. Клиническая картина динамики мукозита в процессе лечения.

Fig. 3. Dynamics of mucositis during treatment.



Рис.4. Клиническая картина динамики дерматита в процессе лечения.

Fig. 4. Dynamics of dermatitis during treatment.

трольного обследования через 1,5 мес получены данные, подтверждающие полный эффект, признаков остаточной опухоли не выявлено. Пациент оставлен под наблюдением. В поздние сроки единственным негативным последствием являлась ксеростомия I степени RTOG, не мешающая па-

циенту жить и работать в привычном ему до болезни ритме. В настоящее время безрецидивный срок наблюдения пациента составляет 6 лет.

Таким образом, в рамках существующих подходов к лечению больных с опухолями головы и шеи требуются

не только высокий уровень методик противоопухолевого воздействия, но и комплексная программа терапии сопровождения и реабилитации. При детальном рассмотрении переносимости биолучевой терапии обращает на себя внимание достаточно интенсивное течение лучевых реакций с ранним их развитием до III степени RTOG и быстрым стиханием по завершении лечения. Вынужденный 14-дневный перерыв в облучении не выходит за рекомендованные в мировой практике рамки сроков реализации радикального курса, позволяющие говорить о полноценной реализации противоопухолевого эффекта. Полученный результат лечения в полной мере подтверждает этот факт. Терапия сопровождения, если не обеспечивает отсутствие выраженных реакций в силу, видимо, их неизбежности на современном уровне развития лучевой и лекарственной терапии, все же позволяет оптимизировать сроки проведения специального лечения, максимально нивелировать проявления мукози-

та и дерматита как с точки зрения качества жизни пациентов, так и ускорения их реабилитации по завершении курса облучения. Это особенно важно в случае этапного комбинированного и комплексного лечения больных с опухолями головы и шеи. Таким образом, мультидисциплинарный подход к ведению этой сложной категории больных с применением адекватного сопроводительного лечения позволяет рассчитывать на достаточно хорошую переносимость агрессивных методик химиолучевого лечения даже при значительных объемах облучения и у соматически ослабленных больных. В последние годы это позволяет значительно чаще брать на лечение пациентов, которым ранее в нем было отказано либо план химиолучевой терапии которых не был бы реализован в полном объеме.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Global Burden of Cancer 2015. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
2. Barrera R. Nutritional support in cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26(5, Suppl.):S63-S71. <https://doi.org/10.1177/014860710202600516>
3. Bloch A. Nutrition support in cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2000;16(2):122-127. <https://doi.org/10.1053/on.2000.5555>
4. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24(1):7-14. <https://doi.org/10.1177/014860710002400107>
5. Bozzetti F. Nutrition and gastrointestinal cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4(6):541-546. <https://doi.org/10.1097/00075197-200111000-00014>
6. Langius J, Doornaert P, Spreeuwenberg M, Langendijk J, Lee-mans C, Schuener M. Radiotherapy on the neck nodes predicts severe weight loss in patients with early stage laryngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2010;97(1):80-85. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.02.017>
7. Matthews TW, Lampe HB, Dragoszk K. Nutritional status in head and neck cancer patients. *J Otolaryngol.* 1995;24(2):87-91.
8. Unsal D, Menten B, Akmansu M, Uner A, Oguz M, Pak Y. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2006;29(2):183-188. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000198745.94757.ee>
9. Meyer F, Fortin A, Wang C, Liu G, Bairati I. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(4):1454-1462. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.022>
10. Capuano G, Grosso A, Gentile P, et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck.* 2008;30(4):503-508. <https://doi.org/10.1002/hed.20737>
11. Киселева Е.С., ред. *Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей.* М.: Медицина, 1996. Kiseleva ES, ed. *Luchevaya terapiya zlokachestvennykh opukholei. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: Meditsina, 1996. (In Russ.).
12. Сокуренок В.П., Корытова Л.И., Бочкарева Т.Н. Опыт конформной лучевой терапии больных с опухолями орофарингеальной зоны. *Медицинская физика.* 2009;41(1):39. Sokurenko VP, Korytova LI, Bockhareva TN. Opyt konformnoi luchevoi terapii bol'nykh s opukholyami orofaringeal'noi zony. *Meditsinskaya fizika.* 2009; 41(1):39. (In Russ.).
13. Lalla R, Sonis S, Peterson D. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):61-77. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.10.002>
14. Li Y, Taylor J, Ten Haken R, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(3):660-669. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.09.021>
15. Rosenthal D, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19(1):29-34. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2008.09.006>
16. Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJ. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(3):337-340. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.253>
17. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head Neck.* 2004;26(1):77-84. <https://doi.org/10.1002/hed.10326>
18. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, Stenson KM, Mittal BB, Kies MS, Rosen FR, Jovanovic B, Vokes EE. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10(6):1956-1962. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-03-1077>
19. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(6):400-422.

20. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs*. 2006;22(3):163-173. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2006.04.004>
21. Feight D, Baney T, Bruce S, McQuestion M. Putting evidence into practice. *Clin J Oncol Nurs*. 2011;15(5):481-492. <https://doi.org/10.1188/11.CJON.481-492>
22. Schnur JB, Quellette SC, DiLorenzo TA, Green S, Montgomery GH. A qualitative analysis of acute skin toxicity among breast cancer radiotherapy patients. *Psychooncology*. 2011;20(3):260-268. <https://doi.org/10.1002/pon.1734>
23. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:28-46. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.08.054>

Поступила 22.04.19

Received 22.04.19

Принята в печать 23.05.19

Accepted 23.05.19