

Наиболее частые и клинически значимые осложнения лучевой терапии

Н.В.Деньгина, к.м.н.

Заведующая отделением радиотерапии ГУЗ ОКОД,
Главный врач Центра лучевой терапии «ЭрСпей»

Виды осложнений при проведении ЛТ

ПО СРОКАМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Ранние (в процессе облучения и в течение 3 месяцев после окончания). Патогенез - функциональные нарушения, чаще - расстройства кровообращения

Поздние (спустя 3 месяца)

ПО ХАРАКТЕРУ ОСЛОЖНЕНИЙ

Общие (системные) осложнения - реакция различных систем организма на ЛТ. Патогенез - морфологические повреждения кровеносных и лимфатических сосудов

Местные осложнения - возникают в облучаемой зоне

Ранние лучевые осложнения

- **Общие:**

- Со стороны ССС
- Со стороны НС
- Со стороны ЖКТ
- Со стороны костного мозга

- **Местные:**

- Кожа (радиоэпидермиты)
- Слизистые
(радиоэпителииты или мукозиты)

Ранние лучевые осложнения

Орган	I степень	II ст.	III ст.	IV ст.
Кожа	Эритема	Сухой эпидермит	Влажный эпидермит	Некроз
Слизистые	Гиперемия	Серозно-геморрагический отёк (катаральный эпителиит)	Эрозивно-десквамативный эпителиит	Язвенный эпителиит, кровотечение, некроз

Радиоэпидермиты перестали быть проблемой

- Кожа выдерживает большие дозы ЛТ (70-80 Гр)
- Современные технологии ЛТ позволяют сосредоточить дозу на необходимых областях/мишенях и ограничить ее на коже (3-Д планирование, многопольные методики облучения и т.д.)
- Профилактические и лечебные меры просты: содержать кожу в чистоте, ограничить лишнее трение, мазевые аппликации 1-2 раза в сутки

Ранние эпидермиты:

- **Профилактика:** пантенол, радевит, персиковое/абрикосовое масло, метилурациловая мазь 1-2 раза в сутки на фоне курса ЛТ, только на область зоны облучения
- **При эпидермитах 1-3 степени:**
 - Аппликации 2-3 раза в день; можно добавить обработку антисептиками (хлоргексидин, мирамистин) и комбинированные мази (офломелид, лиоксазин, салфетки Колетекс); при добавлении зуда – мази с гормонами
 - Антигистаминные препараты
 - При признаках инфицирования – антибиотики (доксикалин, цефтриаксон, мазь с метронидазолом)

Облучение грудной клетки (рак легкого, рак
пищевода)

Чего мы боимся больше всего?

Наиболее частые и клинически значимые осложнения ЛТ/ХЛТ по поводу опухолей торакальных локализаций, частоту которых необходимо минимизировать – и научиться их купировать

Лучевой эзофагит

Лучевой пневмонит

Миелосупрессия

ЛТ - лучевая терапия.ХЛТ -химиолучевая терапия.

к.м.н. Деньгина Н.В. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (Ульяновск), 2024 г., мнение автора

Лучевой эзофагит: классификация

	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень
RTOG	Небольшая дисфагия, боль при глотании; требуется мягкая диета, поверхностные анестетики или нестероидные противовоспалительные средства	Умеренная дисфагия и боль при глотании; могут потребоваться наркотические анальгетики; диета – пюреобразная или жидкая пища	Выраженная дисфагия и боль при глотании, потеря веса >15% или дегидратация; может потребоваться установка назогастрального зонда, парентеральное питание	Полная обструкция, изъязвление, перфорация, фистулы	Смерть от эзофагита и его осложнений
CTCAE	Протекает бессимптомно, диагностируется при обследовании; не требует лечения	Нарушение проглатывания и боль; требует местного лечения	Выраженные нарушения глотания и сильная боль; требуется назогастральный зонд, парентеральное питание, госпитализация	Состояние, угрожающее жизни; требуется оперативное вмешательство	Смерть

• RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema URL: <https://www.rtog.org/researchassociates/adverseeventreporting/rtogeorclateradiationmorbidityscoringschema.aspx>. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute URL: <http://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf>

Острые лучевые эзофагиты

Ранние сроки развития ОЛЭ при ХЛТ (СОД 24-30 Гр)

Эзофагиты $\geq$ III степени – 1,3% после ЛТ и 14-52% после ХЛТ*

Дифференциальная диагностика

**Болевой синдром, обусловленный
основным заболеванием**

**Сердечно-сосудистые заболевания
(ИБС, инфаркт миокарда)**

*Govindan R. J Clin Oncol 2007. ХЛТ – химиолучевая терапия. СОД – суммарная очаговая доза. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Н.В. Деньгина, Т.В. Митин, М.В. Черных Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака лёгкого: наиболее частые осложнения лечения и методы борьбы с ними. - Медицинский алфавит №17/2019, том №2. Диагностика и онкотерапия. - С. 43-48. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-5-7

ОЛЭ – острый лучевой эзофагит. ХЛТ – химиолучевая терапия. ЛТ – лучевая терапия. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Факторы влияющие на вероятность развития эзофагита

- Европеоидная раса
- **Одновременная ХЛТ**
- Алиментарный статус
- **Объем облучения – локализация опухоли**
- **Общая доза лучевой терапии и режим облучения (гиперфракционирование)**
- **Облученный объём пищевода ($V55 < 50\%$). Средняя доза на пищеводе не должна превышать 34 Гр. Меньше – лучше!**
- **Возраст старше 65 лет**
- Женский пол
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Терапия лучевых эзофагитов

- Больным надо советовать избегать приема алкоголя, кислой или острой пищи и напитков, достаточное количество жидкости
- Хондроитин-сульфат+гиалуроновая кислота (Альфазокс - раствор для заливки)
- Местное лечение: при болях в горле рассасывать леденцы с анестетиками 3-4 раза в сутки, можно использовать ксилокаин или лидокаин в виде спрея или вязкого раствора, гастропротекторы (алгелдрат + магния гидроксид в суспензии внутрь за 10-15 минут до еды), ингибиторы протонной помпы (омепразол; **пантопразол**, **рабепразол**) и антациды (сукральфат по 0,5-1,0 г 4 раза в сутки за 30 минут до еды);
- Обезболивающие препараты, начиная с нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофен)
- В ряде случаев применяются наркотические анальгетики, ТДС фентанил, устанавливается НГЗ или гастростома

Терапия лучевых эзофагитов

В/в системы с гормонами, спазмолитиками и новокаином позволяют быстро уменьшить клинические проявления эзофагита

- Раствор натрия хлорида 0,9% - 500,0
- Раствор новокаина 0,5% - 20,0(30,0)
- Раствор преднизолона 60(90) мг
- Раствор дротаверина 20 мг/мл - 2,0
- Раствор димедрола 1% - 1,0

В/в капельно 1-2 раза в день 5-7 дней

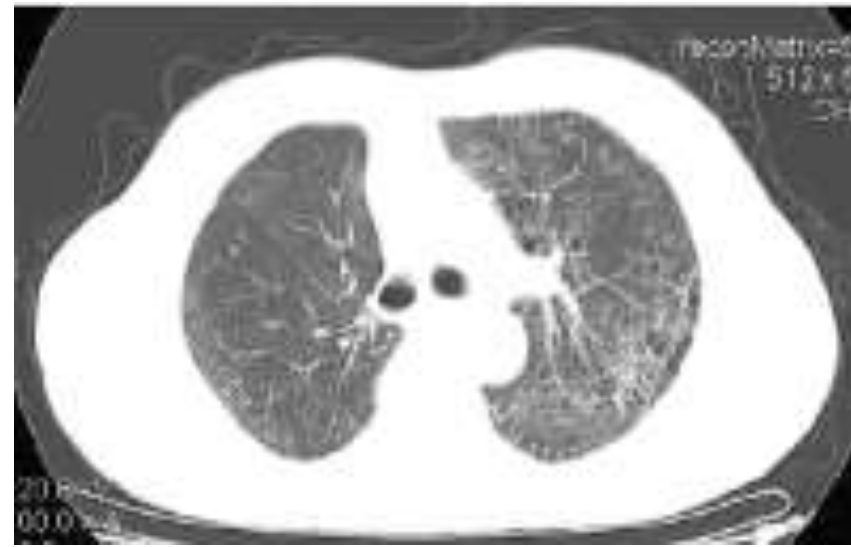
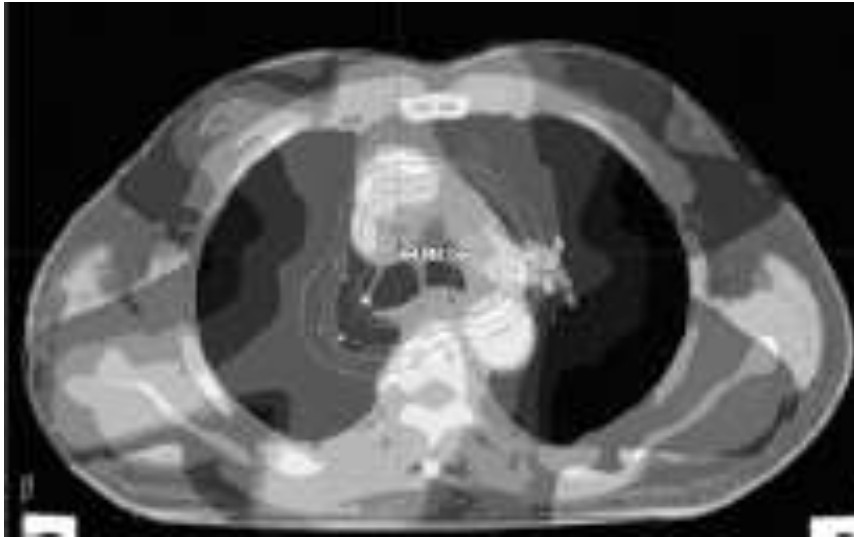
При 3 или 4 степени эзофагита, когда решается вопрос о прерывании облучения, перерыв не должен превышать 3 дня!

Нутритивная поддержка

Лучевой пневмонит

- Подострое воспаление альвеол и конечных отрезков бронхиол
- Развивается в сроки 6 недель – 6 месяцев
- Отдаленное последствие – лучевой пневмофиброз
- Частота фатальных пневмонитов составляет примерно 2%
- **В патогенезе большая роль принадлежит индивидуальной чувствительности легочной ткани к ионизирующему излучению**

Случай фатального пневмонита после PORT с применением IMRT



Пациент 65 лет, плоскоклеточный рак в/доли правого легкого pT2N2M0 - IIIA;
50,4Гр на область культи бронха и л/узлы средостения со стороны поражения V20 и
MLD - ниже приемлемых (V20 <30%, MLD<13,5Гр)

к.м.н. Деньгина Н.В. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (Ульяновск), 2024 г., мнение автора

Hu et al., Oncol Let 2012. PORT – послеоперационная лучевая терапия. IMRT - лучевая терапия с модулированной интенсивностью

Лучевые пневмониты: классификация

	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень
RTOG	Небольшой сухой кашель или одышка при нагрузке	Постоянный кашель, требующий приема противокашлевых средств центрального действия; одышка при небольшой нагрузке, но не в покое	Сильный кашель, не отвечающие на противокашлевые препараты, одышка в покое; клинические и радиологические признаки пневмонита; может потребоваться кислород и стероиды	Выраженная дыхательная недостаточность, требующая постоянного вдыхания кислорода или искусственной вентиляции легких	Смерть
CTCAE	Симптомов нет; выявляется при обследовании; лечения не требует	Появляются симптомы, требующие медикаментозной поддержки; слабо сказывается на обычной активности	Выраженные симптомы, требующие лечения и вдыхания кислорода; препятствует обычной активности	Угрожающая жизни дыхательная недостаточность; требуется срочное вмешательство (интубация, искусственная вентиляция легких)	Смерть

• RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema URL: <https://www.rtog.org/researchassociates/adverseeventreporting/rtogeorclateradiationmorbidityscoringschema.aspx>. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute URL: <http://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf>

НМРЛ: T2N2M0. Одновременная химиолучевая терапия. Клинически незначимый лучевой пульмонит

До лечения

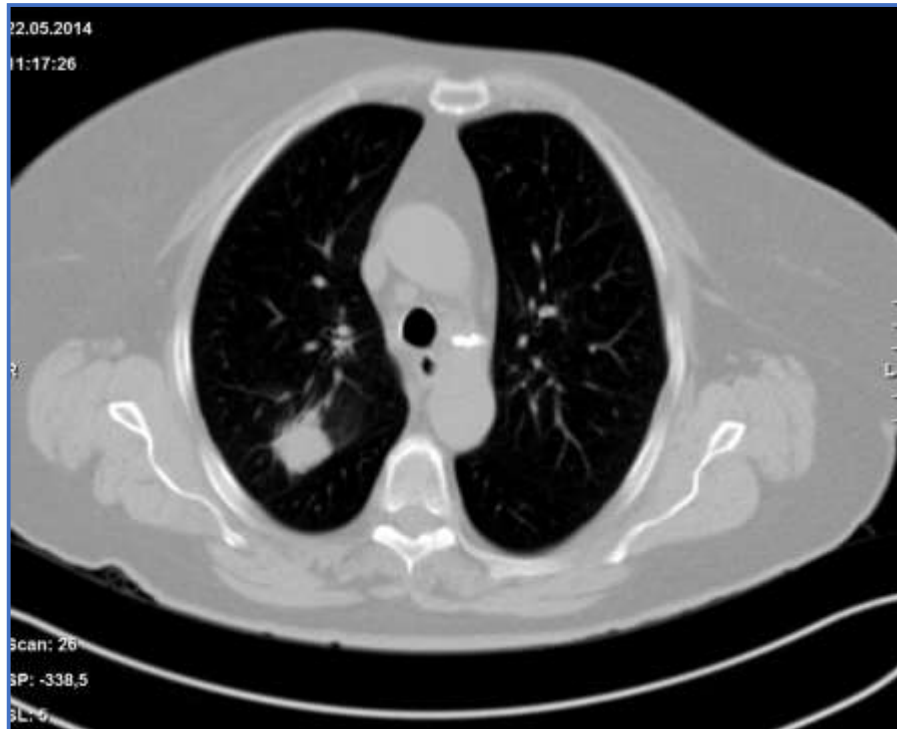


Через 3 месяца после ХЛТ



НМРЛ: T2N2M0. Одновременная химиолучевая терапия. Клинически незначимый лучевой пульмонит

До лечения



Через 4 месяца после ХЛТ



НМРЛ: Т3N2M0. Одновременная химиолучевая терапия. Лучевой пульмонит III степени

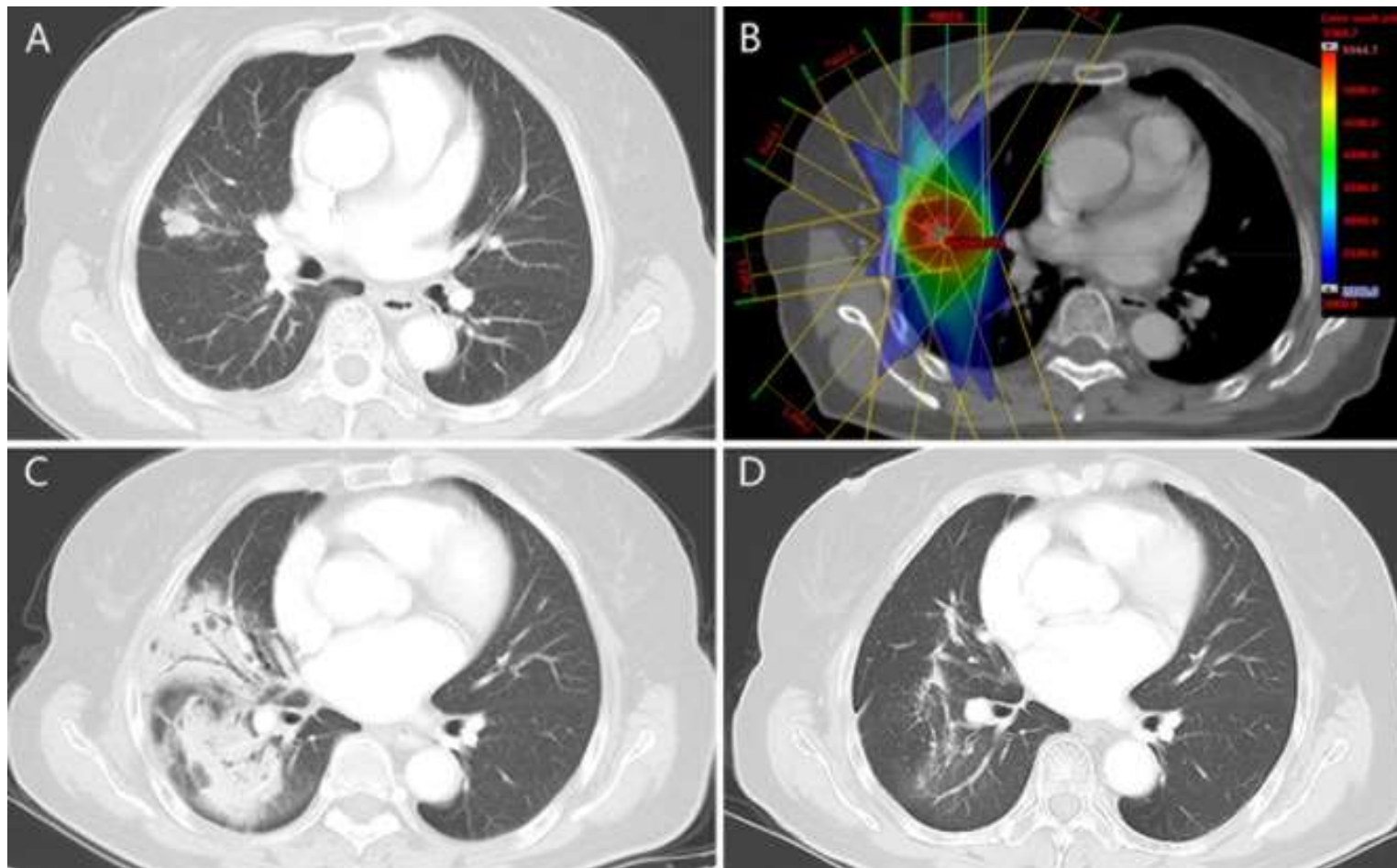
До лечения



Через 3 месяца после ХЛТ



Лучевой пневмонит



Лечение лучевого пневмонита

- **Нестероидные противовоспалительные средства в комбинации с глюкокортикоидами в виде ингаляторов для лечения умеренно выраженных пневмонитов:** ибупрофен 600-800 мг в сутки, разделённый на 2-3 приема, и беклометазона дипропионат или триамцинолон по 2 вдоха 4 раза в день. Возможно применение глюкокортикоидов внутривенно в системах в комбинации с антигистаминными препаратами и НПВС; при одышке рекомендуется дышать чистым кислородом;
- Превентивная терапия стероидами не применяется
- Лечение лучевого пневмонита пероральными глюкокортикоидами довольно длительное, занимает не менее месяца, и подразумевает постепенное сокращение дозы таблетированных гормонов (преднизолон по 5 мг в таблетке) с 50-60 мг на 5 мг каждые 2 дня до полного ухода с препарата

Лечение лучевого пневмонита

Преднизолон, доза (мг), несколько раз в день	Дни
20-20-20	2
20-20-15	2
20-15-15	2
15-15-15	2
15-15-10	2
15-10-10	2
10-10-10	2
10-10-5	2

Преднизолон, доза (мг), несколько раз в день	Дни
10-5-5	2
5-5-5	2
5-5-2,5	3
5-2,5-2,5	3
2,5-2,5-2,5	3
2,5-2,5	3
2,5	10
СТОП	Всего: 42 дня

Т.В. Митин, из личного архива, M.D., Ph.D., Associate Professor of Radiation Medicine at Oregon Health and Science University, Medical Director of the Tuality/OHSU Cancer Center (Portland, USA), 2021

Лечение лучевого пневмонита

- **Пентоксифиллин**, протестированный в ряде исследований в качестве превентивного средства, может быть применен и при развившемся пневмоните в виде внутривенной инфузии; в дальнейшем – комбинация таблетированного пентоксифиллина (трентала) 400 мг 2 раза в сутки и токоферола (вит.Е) 1000 ед 1 раз в сутки длительно
- Роль **антибактериальных препаратов** при лучевых пневмонитах точно не ясна; их добавление целесообразно при присоединении оппортунистической инфекции с соответствующими проявлениями (мокрота, лихорадка) с определением чувствительности к препарату; для предотвращения инфекции – ко-тримоксазол в стандартных дозировках;
- Отхаркивающие средства, препараты с противокашлевым и бронхорасширяющим действием, ингаляции с 10-20% раствором димексида, ацетилцистеин
- Низкоинтенсивная лазеротерапия

Факты:

- Лучевая/химиолучевая терапия при ОГШ эффективна, но сопряжена с высоким процентом осложнений
 - До 80% больных - ранние осложнения 2-3 ст.
 - 25-60% - поздние осложнения
 - Риск осложнений III-IV степени после 55 Гр повышается на 20% с каждыми 10 Гр

Осложнения

Ранние

- Мукозиты
- Дисфагия
- Ксеростомия
- Радиоэпидермиты

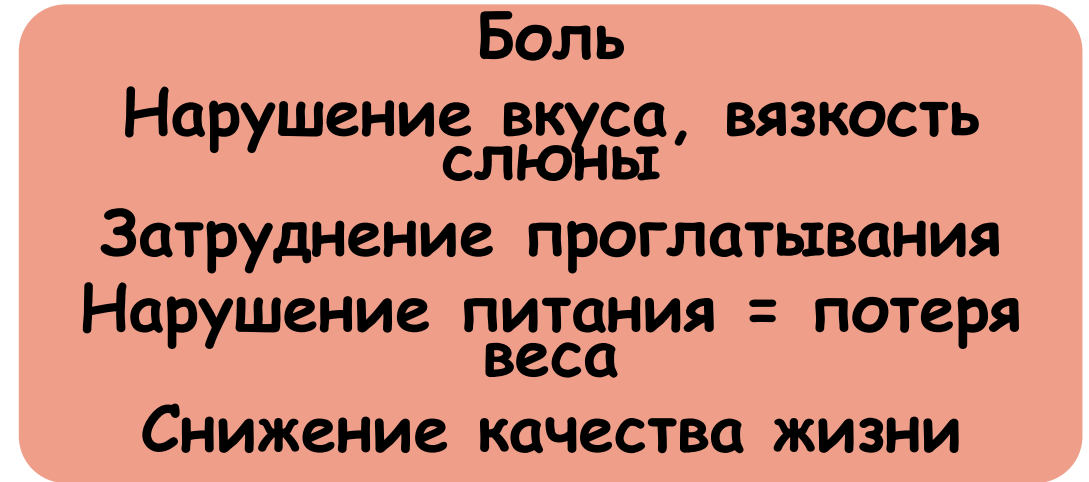
Поздние

- Фиброз мягких тканей
- Остеорадионекроз
- Лимфостаз
- Стеноз пищевода
- Стеноз каротидных сосудов
- Пародонтоз и выпадение зубов
- Стойкая ксеростомия
- И др.

Осложнения

Ранние

- Мукозиты
- Дисфагия
- Ксеростомия
- Радиоэпидермиты



Мукозиты

- **Препараты, чаще всего вызывающие мукозиты:**

- Алкилирующие агенты: Циклофосфан, Ифосфамид, Ломустин, Стрептозазин и т.д.
- Антрациклины: Доксорубин, эпирубин, даунорубин и т.д.
- Антиметаболиты: Азатиоприн, Капецитабин (Кселода), **5 - фторурацил**, Гемцитабин (Гемзар), Метотрексат.
- Противоопухолевые антибиотики: Блеомицин, Дактиномицин и т.д.
- **Таксаны:** Паклитаксел, Доцетаксел, Паклитаксел и т.д.
- Топоизомеразы: Иринотекан, Топотекан.
- Алкалоиды барвинка: Винбластин, Винкристин, Винорельбин.
- **Препараты платины:** Цисплатин, Карбоплатин, Оксалиплатин и т.д.

- **Одновременная химиолучевая терапия**

++

- Плохая гигиена полости рта
- Склонность к болезням носоглотки и десен
- Курение, алкоголь
- Наличие желудочно-кишечных заболеваний

У 100% больных разовьется мукозит

Отказ от курения!



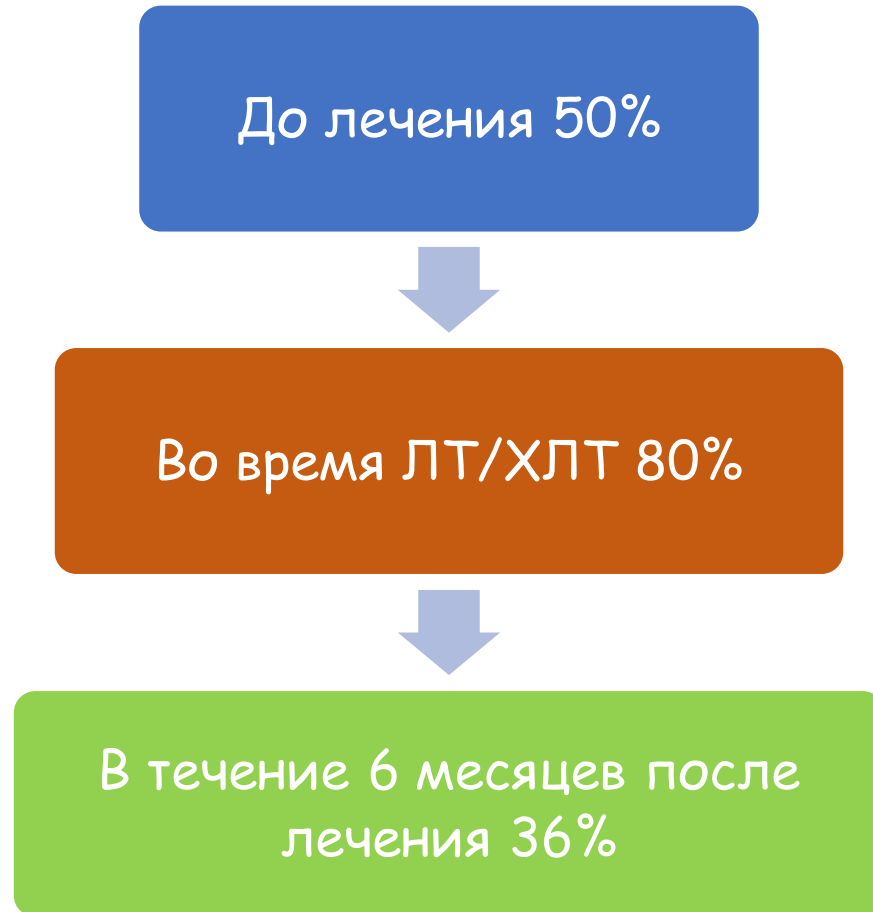
Сальвадор Дали. Автопортрет. 1932.
Музей С.Дали, Санкт-Петербург, Флорида, США.

- Независимый фактор, влияющий на степень выраженности и продолжительности мукозитов во время и после облучения*
- У продолжающих курить во время ЛТ/ХЛТ:
 - ниже шанс полного регресса (45% vs 74%, $p=0.008$),
 - хуже 2-летняя ОВ (39% vs 66%, $p=0.005$)**

*Rugg T. Br J Radiol. 1990;63(751):554.

**Browman GP. N Engl J Med. 1993;328(3):159.

Боль



- Многофакторная причина возникновения:
 - Мукозит на фоне ЛТ/ХЛТ
 - Повреждение нервных стволов опухолью
 - Послеоперационный рубец
 - Инфицирование опухоли

Боль должна быть купирована

- Слабая (1-3 балла по шкале 0-10) – парацетамол, НПВС
- Нет доказательных данных, что добавление короткодействующих опиатов (кодеин, дигидрокодеин) или трамадола к НПВС усилит эффект*
- Малые дозы сильных опиатов могут быть более эффективны, чем максимальные дозы короткодействующих или трамадола**
- Препараты выбора – морфин, оксикодон + налоксон, трансдермальный фентанил

*Ripamonti CI, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii139-vii154.

** Caraceni A, et al. Lancet Oncol. 2012;13(2):e58-e68; Swarm RA, et al. Adult cancer pain. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(8):992-102

Ко-анальгетики

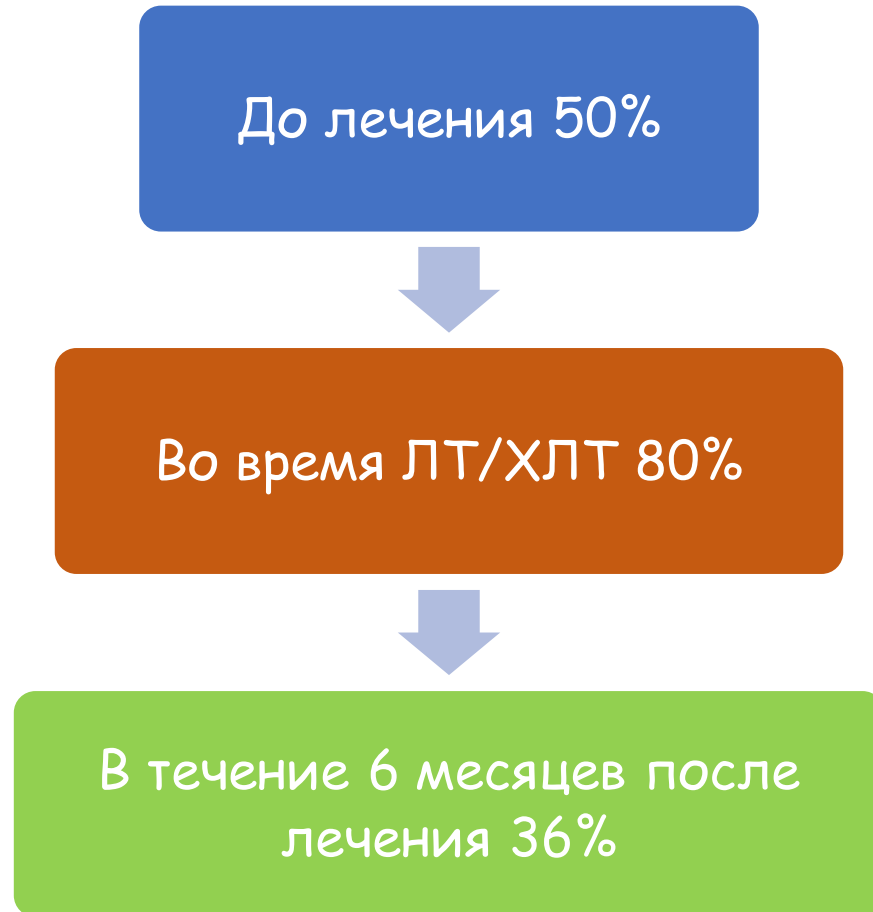
- Трициклические и другие антидепрессанты: многофакторное действие со спектром побочных эффектов
- Транквилизаторы
- Антиэпилептические препараты (габапентин, прегабалин)
- Топические анальгетики
- Каннабиноиды*

*Препараты официально не зарегистрированы на территории РФ

Топические анальгетики: дифенгидрамин (димедрол 1%) + лидокаин 2% + антацид = раствор для полоскания

- Дифенгидрамин (димедрол 1%) + лидокаин 2% + антацид
= раствор для полоскания
- 1:1:1 (по 1,7 мл)
- Порция для полоскания – 5 мл, время – 30 сек, интервал
– 4 часа

Боль



- Многофакторная причина возникновения:
 - Мукозит на фоне ЛТ/ХЛТ
 - Повреждение нервных стволов опухолью
 - Послеоперационный рубец
 - Инфицирование опухоли

Так сказать, «гигиена» полости рта...



- *Streptococcus Viridans*, *Peptostreptococcus* spp, *Prevotella* species, *Fusobacterium*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Actinomyces* species, *Clostridium putridum*, *Clostridium perfringens*...

Гигиена полости рта!



- Санация до начала лечения
- Полоскание каждые 2-3 часа
- Очищение (Мирамистин, р-р калия перманганата, р-р соды)
- Смазывание (персиковое масло, витамин Е, винилин)
- **Метронидазол + а/б пенициллинового ряда***
- Противогрибковые препараты рутинно не рекомендованы**

*Mosel DD et al. Oral Diseases, vol. 17, no. 6, pp. 550-559, 2011;
Wong HM. The Scientific World Journal Volume 2014, Article ID 581795

**Worthington et al. Cochrane Database, vol. 7, p. CD001972, 2010.

Остеорадионекроз

- Участок костного некроза в пределах поля облучения, не имеющий отношения к опухолевому процессу и не заживающий в течение 3-6 месяцев
- Сроки возникновения – от нескольких месяцев после ЛТ до многих лет спустя
- РЕДКОЕ осложнение



Факторы риска:

- Связанные с опухолью
- Связанные с лечением
- Связанные с пациентом

Факторы риска, связанные с пациентом

- Курение, алкоголизм
- Заболевания зубов и пародонта
- Плохая гигиена полости рта
- Удаление зубов перед или сразу после ЛТ ($\approx 50\%$!)



Экстракция зубов ДО и ПОСЛЕ ЛТ: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

ДО ЛТ

- Санация полости рта
- Рекомендовано прикрытие дефекта + 10-14 дней на заживление до начала ЛТ + антибиотики + регулярное полоскание F-содержащими растворами
- Сроки...

ПОСЛЕ ЛТ

- Не затягивается время начала лечения
- НО заживление раны, в т.ч. костного дефекта значительно хуже, если кость получила ≥ 50 Гр...

Экстракция зубов ПОСЛЕ ЛТ:

- Проспективное когортное исследование
- N=50 (32 – после радикальной ЛТ, 18 – после п/о), все IMRT
- У 30 – экстракция зубов в сроки 13-152 дней после ЛТ (64,5 дня в среднем)
- Средняя 2-летняя кумулятивная частота обнажения кости – 27%, среди «группы ранней экстракции» – 40%, «поздней экстракции» – 7%!
- Итог для этих 13: у 4 – заживление, у остальных – подтвержденный ОРН



Экстракция зубов:

- Видимо, оптимально ДО
- Срок - 3-6 недель (крайне желательно)
- Индукционная ХТ нам в помощь

Лучевые ректиты, циститы, энтероколиты

- 2025 год: вебинар RUSSCO по осложнениям ЛТ
- См. анонсы на сайте rosoncoweб.ru