



# НС

ВСЕ,  
що потрібно знати  
про гігієну та  
профілактику



партнер рубрики:



для професіоналів у стоматології

докладніше на с. 34

УДК: 618.19-006.6

## Роль супровідної терапії при проведенні протипухлинного лікування раку молочної залози та її вплив на стоматологічний статус пацієнток

### Role of Concomitant Therapy During the Antitumour Treatment of Breast Cancer and its Effect on the Dental Status of Patients

Соколова І.І., д.мед.н., проф., Сухіна І.С., к.мед.н.  
Харківський національний медичний університет  
Sokolova I.I., Sukhina I.S.  
Kharkiv National Medical University

**Мета:** Підвищити ефективність профілактики побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота у пацієнток, хворих на рак молочної залози (РМЗ). **Методи:** Для достовірності результатів дослідження обрали групу пацієнток – 98 жінок, хворих на рак молочної залози T1N0M0 – T2N1M0 стадій, які на I етапі отримали комбіноване лікування (операція та променева терапія) та 6 циклів ад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ), відповідно до міжнародних стандартів, за однаковою схемою CAF. Опитування за розробленими анкетами проводили впродовж є ще 6 циклів ПХТ. Пацієнток розділили на дві групи. Пацієнтки групи 1 чистили зуби 1 раз на добу будь-якими зубними пастами; ополіскувачів для порожнини рота не використовували. Пацієнтки групи 2 під час всього циклу ПХТ дотримувалися розробленого нами комплексу профілактично-лікувальних заходів. **Результати:** Прояви побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота спостерігаються у 84,6±7,2% пацієнток з РМЗ на I циклі ад'ювантної ПХТ і наростають зі збільшенням їх кількості, досягаючи максимуму на V циклі лікування – 96,2±3,8%. Вивчення біохімічних показників ротової рідини показало, що ще до початку ПХТ у всіх хворих на РМЗ активність уреаз збільшується в 7,1 раза, рівень лізоциму знижується в 2 рази, ступінь дисбіозу збільшується в 13,4 раза, рівень активності еластази знижується в 2,5 раза відносно норми, підвищення вмісту МДА на 30–50% на тлі зниження активності каталази більш, ніж в 2 рази, що свідчить про зниження бактерицидних властивостей ротової рідини, підвищення бактеріального обмінення та розвитку оксидативного стресу в основному через пригнічення антиоксидантної активності. Застосування розробленого комплексу профілактично-лікувальних заходів, як терапії супроводу, у цих хворих сприяло вірогідному зниженню стоматотоксичності проти групи порівняння: 1,5 раза на I циклі (56,9±5,9%) і в 4,5 раза на VI циклі ПХТ (18,1±4,6%); хейліту в 5,2 раза та захворювань тканин пародонта – в 13,4 раза на I циклі проти групи порівняння, до практично відсутності на VI циклі (1,4 і 0%, відповідно); мукозиту – в 2,4 раза на I циклі, до 8,2 раза на VI циклі; гіпосалівації – вірогідно нижче в 1,7 раза, ніж при I циклі ПХТ, до 1,5 разів при V циклі проти групи порівняння. **Висновки:** Застосування комплексу профілактично-лікувальних заходів дозволило вже впродовж курсу ПХТ нормалізувати рівні уреаз, лізоциму, еластази, каталази та дисбіозу порожнини рота у хворих на РМЗ та знизити прояви стоматотоксичності, що доводять його ефективність.

**Ключові слова:** рак молочної залози, мукозит, поліхіміотерапія, профілактично-лікувальні заходи, гіпосалівація, порожнина рота, ротова рідина, стоматотоксичність.

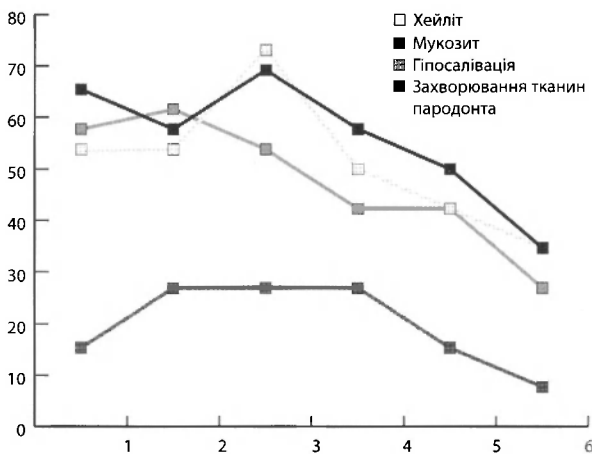
Проведення протипухлинної терапії практично завжди супроводжується розвитком побічних реакцій з боку різних органів і систем організму, з відповідною клінічною картиною на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР), частота яких становить від 30 до 90% [3-7]. Це робить актуальною необхідність розробки певного плану стоматологічної супровідної терапії на всіх етапах протипухлинного лікування у пацієнток, хворих на рак молочної залози (РМЗ). Мета: підвищити ефективність профілактики побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота у пацієнток з РМЗ.

**Purpose:** To increase the effectiveness of prophylaxis of the side effects of cytostatic therapy in the oral cavity in breast cancer patients. **Methods:** For the accuracy of the results of the study a homogeneous group of patients was selected, consisting of 98 women with breast disease (T1N0M0 – T2N1M0 stages) who during the 1st phase have received combined treatment (modified radical mastectomy (Madden) + radiotherapy), and 6 cycles of adjuvant chemotherapy using the same CAF scheme, in accordance with the international standards. The survey, based on the questionnaire developed by us, was conducted in the course of all 6 cycles of chemotherapy treatment. All participants were divided into two groups. Patients in Group 1 only brushed their teeth 1 time/day with any kind of toothpaste; they didn't use any kind of mouthwash. Patients in Group 2 in the course of the whole CTx treatment have followed to the complex of therapeutic and preventive measures, developed by us. **Results:** The manifestations of the side effects of cytostatic therapy in the oral cavity are observed in 84.6±7.2% of breast cancer patients during the I cycle of adjuvant CTx and increase as the number of cycles augments, reaching a maximum at the V treatment cycle – 96.2±3.8%. The study of oral fluid biochemical parameters revealed that prior to CTx in all breast cancer patients the urease activity is increased by 7.1 times, lysozyme levels are decreased by 2 times, the degree of dysbiosis is increased by 13.4 times, elastase activity level is decreased by 2.5-fold compared to normal, the MDA content is increased by 30-50% during the decrease of catalase activity by more than 2 times, indicating that the decline of bactericidal properties of oral fluid, the increased bacterial semination and the development of oxidative stress are mainly due to the inhibition of antioxidant activity. The application of the developed complex of therapeutic and preventive measures as a concomitant therapy in this contingent of patients has contributed to a significant reduction of dental toxicity compared to the control group by 1.5 times on the I cycle (56.9±5.9%), and by 4.5 times on the VI cycle of CTx (18.1±4.6%): cheilitis – by 5.2 times and the inflammation of the oral mucosa – by 13.4 times on the I cycle in comparison to the control group to the practical absence on the VI cycle (1.4 and 0%, respectively); mucositis – by 2.4 times on the I cycle and by 8.2 times on the VI cycle; salivary gland dysfunction – by 1.7 times significantly lower than on the I cycle of CTx, and by 2.5 times at the V cycle of chemotherapy, compared with the control group. **Conclusions:** The application of the complex of therapeutic and preventive measures allowed yet during the course of CTx to normalize the levels of urease, lysozyme, elastase, catalase and oral dysbiosis in breast cancer patients and reduce the displays of dental toxicity, indicating its effectiveness.

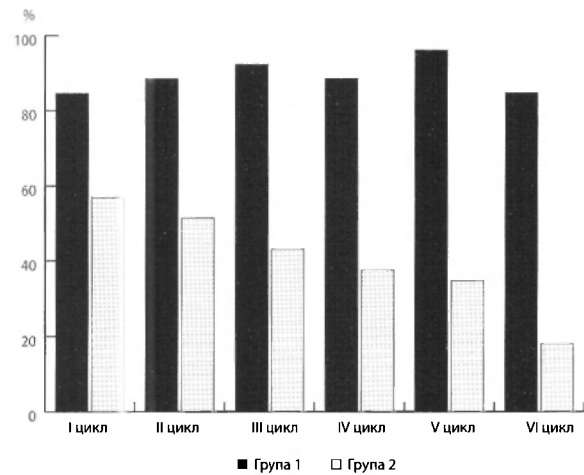
**Key words:** breast cancer, mucositis, chemotherapy, therapeutic and preventive measures, salivary gland dysfunction, oral cavity, oral fluid, dental toxicity.

#### Матеріал і методи

Обстежено 98 пацієнток з РМЗ T1N0M0 – T2N1M0 стадій, віком від 29 до 74 років, середній вік становив 54,6±1,9 року. Групу 1 (група порівняння) становили 26 пацієнток з РМЗ, яких навчили правилам гігієнічного догляду за порожниною рота і поінформували про необхідність його проведення. Група 2 включала 72 пацієнтки з РМЗ, яких навчили правил гігієнічного догляду за порожниною рота (як і в групі 1) і поінформували про необхідність прийому препаратів супровідної терапії: призначали розсмоктування таблеток, активною ре-



Мал. 1. Динаміка стоматотоксичності на етапах лікування



Мал. 2. Наявність стоматотоксичності у хворих на РМЗ груп 1 і 2 на різних циклах поліхіміотерапії

човиною яких є лізоцим; пробіотики місцево та внутрішньо, кальцієві препарати. Обстеження пацієнок проводили на 1 і 14 день кожного циклу ПХТ: опитування, огляд, перкусія, пальпація; а також дослідження біохімічних маркерів запалення в нестимульованій ротовій рідині – активність еластази [1], маркера мікробного обсіменіння – активність уреазы [2], показників неспецифічного імунітету – активність лізоциму, зміст МДА та рівня антиоксидантного захисту – активність каталази, а також ступінь дисбіозу за Левицьким А.П. та індекс АПІ [1] до початку ПХТ, перед II, IV та VI циклами. Статистичну обробку проводили за допомогою пакета програм STATISTICA.

#### Результати та їх обговорення

Проведення I циклу ПХТ супроводжувалося розвитком стоматотоксичності у 84,6±7,2% пацієнок, що стало найнижчим показником у процесі всього курсу лікування. Із збільшенням кількості циклів даний показник зростав, досягаючи максимального значення на V циклі – 96,2±3,8%, що, швидше за все, пов'язано зі збільшенням кумулятивної токсичності. Максимальний відсоток усіх скарг спостерігали при проведенні II циклу ПХТ, за винятком наявності виразок і гіперемії СОПР, показники яких були максимальними на VI циклі лікування – 36,4±10,5 та 27,3±9,7%, відповідно. Найчастішими скаргами на I циклі ПХТ були: сухість губ, сухість у порожнині рота і обумовлена цим спрага, які виникли у 59,1±10,7, 45,5±10,9 і 50,0±10,9% пацієнок та превалювали протягом усіх 6 циклів ПХТ. Запалення і кровоточивість ясен відзначені у 18,2±8,4% пацієнок на I циклі, зростаючи до 30,4±9,8% на II циклі, поступово знижуючись до 9,1±6,3% на VI циклі.

Водночас частота наявності виразок збільшилася на III і VI циклах і становила 33,3±9,8 і 36,4±10,5 проти 27,3±9,7% на I циклі; гіперемія СОПР – тільки на VI 27,3±9,7 проти 13,6±7,5%, і болючість СО щік – 45,5±10,9 проти 22,7±9,1% на I циклі. Проведення циклів ПХТ супроводжувалося розвитком хейліту, мукозиту, гіпосалівації та захворювань тканин пародонта (мал. 1).

Проведення дослідження ротової рідини показало значне зниження рівня лізоциму – 0,059±0,022 од/л (приблизно вдвічі відносно норми) на всіх етапах ПХТ, зниження активності еластази – 0,370±0,091 мккат/л (в 2,5 раза від норми), різке підвищення активності уреазы – 0,782±0,110 мккат/л (в 6-8 разів вище за норму), помірне підвищення вмісту МДА – 0,320±0,046 мкмоль/л на тлі зниження активності каталази – 0,174±0,022 мкат/л (більш ніж в 2 рази). Визначено зростання ступеня орального дисбіозу в 13,3 раза та зниження індексу АПІ в 3 рази до початку проведення ПХТ, порівняно з нормою (p<0,05). Для зниження стоматотоксичності нами розроблено комплекс профілактично-лікувальних заходів (група 2), дотримання якого знизює частоту стоматотоксичності (мал. 2).

Застосування комплексу профілактично-лікувальних заходів знизило частоту хейліту на I циклі до 12,5±3,9% і до 1,4±1,4% на VI циклі ПХТ; мукозиту на II циклі до 27,8±5,3% і до 4,2±2,4% на VI циклі ПХТ.

Гіпосалівація – вірогідно нижче з максимальним проявом на I-II циклах ПХТ, становить 33,3±5,6%, з подальшим зниженням до 11,1±3,6% на VI циклі. Частота захворювань тканин пародонта є найнижчою серед побічних проявів цитостатичного лікування в порожнині рота. Терапія супроводу у цих хворих сприяла зниженню стоматотоксичності проти групи порівняння в 1,5 раза на I циклі (56,9%), і в 4,5 раза – на VI циклі (18,1%), а саме: хейліту – в 5,2 раза та захворювань тканин пародонта – в 13,4 раза на I циклі проти групи порівняння до практично його відсутності на VI циклі (1,4 і 0%, відповідно); мукозиту – в 2,4 раза на I циклі до 8,2 раза на VI циклі; гіпосалівації – в 1,7 раза вірогідно нижче, ніж при I циклі ПХТ, до 2,5 при V циклі проти групи порівняння.

Застосування розробленого комплексу профілактично-лікувальних заходів дозволило ще протягом курсу ПХТ нормалізувати біохімічні показники в ротовій рідині у хворих на РМЗ: вірогідне зниження активності уреазы на VI циклі ПХТ (p<0,05), вірогідне збільшення вмісту лізоциму на IV та VI циклах (p<0,05) і збільшення активності еластази в ротовій рідині у пацієнок групи 2 на VI циклі ПХТ в порівнянні з вихідним рівнем. При порівнянні показників між групами 1 і 2 виявили зниження активності уреазы в 1,4 раза (p>0,05) на IV циклі і в 1,9 раза (p<0,05) на VI циклі ПХТ у пацієнтів групи 3. Вміст лізоциму збільшується в 2,8 і 3,1 раза відповідно на IV і VI циклах ПХТ (p<0,05). Ступінь дисбіозу знижується в 3 рази на IV і VI циклах ПХТ (p<0,05), а активність еластази підвищується в 1,4 і 2,3 раза відповідно до циклів (p<0,05). Це свідчить про ефективність розробленого нами комплексу профілактично-лікувальних заходів у пацієнок з РМЗ на етапах проведення ад'ювантної ПХТ.

#### Висновки

Прояви побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота спостерігаються у 84,6±7,2% пацієнок з РМЗ на I циклі ад'ювантної ПХТ і нарастають зі збільшенням їх кількості, сягаючи максимуму на V циклі лікування – 96,2±3,8%. Ще до початку ПХТ активність уреазы збільшується в 7,1 раза, рівень лізоциму знижується в 2 рази, ступінь дисбіозу збільшується в 13,4 раза, рівень активності еластази знижується в 2,5 раза відносно норми, підвищення вмісту МДА на 30-50% на тлі зниження активності каталази більш, ніж в 2 рази, що свідчить про зниження бактерицидних властивостей ротової рідини, підвищення бактеріального обсіменіння та розвитку оксидативного стресу в основному за рахунок пригнічення антиоксидантної активності. Застосування терапії супроводу сприяло вірогідному зниженню стоматотоксичності проти групи порівняння в 1,5 раза на I циклі (56,9±5,9%) і в 4,5 раза на VI циклі ПХТ (18,1±4,6%); хейліту в 5,2 раза та захворювань тканин пародонта – в 13,4 раза на I циклі проти групи порівняння до практично його відсутності на VI циклі (1,4 і 0%, відповідно); мукозиту – в 2,4 раза на I циклі, до 8,2 раза на VI циклі; гіпосалівації – вірогідно нижче в 1,7 раза, ніж при I циклі ПХТ, до 2,5 разів при V циклі проти групи порівняння.

### Список використаної літератури

1. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, С.А. Макаренко [и др.] – Одесса: КП ОГТ. – 2010. – 16 с.
2. Гаврикова Л.М. Ферментативная активность ротовой жидкости человека как показатель бактериального дисбаланса полости рта при патологии пародонта: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Стоматология» / Л.М. Гаврикова. – Тверь: ВМА, 1996. – 22 с.
3. Деньга О.В. Клинико-лабораторное обоснование эффективности разработанного комплексного метода профилактики и лечения осложнений химиотерапии в полости рта у больных раком молочной железы / О.В. Деньга, Е.С. Шумилина // Вісник стоматології. – 2013. – №3. – С. 34–37.

---

4. Методы профилактики и лечения орального мукозита на фоне химио- и/или лучевой терапии / Н.А. Добровольский, Н.Е. Таварткиладзе, С.А. Стороженко [и др.] // Університетська клініка. – 2013. – Т.9. – №1. – С. 22–25.

5. Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer / M. Aapro, F. Andre, K. Blackwell [et al.] // Ann. Oncol. – 2014. – №25 (4). – P. 763–773.

6. Adverse event management of oral mucositis in patients with breast cancer / S. Seiler, J. Kosse, S. Loibl, C. Jackisch // Breast Care (Basel). – 2014. – №9 (4). – P. 232–237.

7. Yuan A. Emerging therapies for the prevention and treatment of oral mucositis / A. Yuan, S. Sonis // Expert Opinion on Emerging Drugs. – 2014. – №19 (3). – P. 343–351.

---