

# Контроль нежелательных явлений – путь к достижению оптимальных результатов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи: клинический случай

В.Д. Саникович<sup>✉1</sup>, М.И. Секачева<sup>1</sup>, Е.В. Орлова<sup>1</sup>, Г.А. Габриелян<sup>1</sup>, А.М. Борода<sup>1</sup>, Ю.С. Агакина<sup>1,2</sup>, И.В. Решетов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

## Аннотация

Плоскоклеточный рак головы и шеи является шестым по распространенности раком во всем мире. При этом злокачественные опухоли среднего уха крайне редки. Плоскоклеточная карцинома – наиболее распространенный гистологический тип в этой области, который встречается более чем в 50% случаев. Сложные анатомо-топографические особенности внутреннего уха и стертая клиническая картина объясняют позднюю диагностику данного заболевания. Представлен клинический случай пациентки с высокодифференцированной плоскоклеточной карциномой среднего уха. Пациентка получила комплексное лечение, включающее в том числе лекарственную противоопухолевую терапию по протоколу TPEX: доцетаксел + цисплатин + цетуксимаб. Являясь высокоэффективным, данный протокол требует мультидисциплинарного подхода с целью обеспечения максимальной безопасности терапии. Клинический случай иллюстрирует классический «портрет» пациента с рецидивным или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, а также дает практически исчерпывающее представление о спектре нежелательных явлений, с которыми сталкиваются такие пациенты и их лечащие врачи-онкологи. На клиническом примере разобраны особенности коррекции таких нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак головы и шеи, злокачественная опухоль среднего уха, системная противоопухолевая терапия, химиотерапия, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста, нежелательные явления противоопухолевой терапии, цетуксимаб

**Для цитирования:** Саникович В.Д., Секачева М.И., Орлова Е.В., Габриелян Г.А., Борода А.М., Агакина Ю.С., Решетов И.В. Контроль нежелательных явлений – путь к достижению оптимальных результатов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи: клинический случай. Consilium Medicum. 2024;26(6):386–395. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202912

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## CASE REPORT

# Adverse event management as a pathway to optimal outcomes in head and neck squamous cell carcinoma patients: A clinical case

Varvara D. Sanikovich<sup>✉1</sup>, Marina I. Sekacheva<sup>1</sup>, Ekaterina V. Orlova<sup>1</sup>, Gaiane A. Gabrielian<sup>1</sup>, Alexander M. Boroda<sup>1</sup>, Juliya S. Agakina<sup>1,2</sup>, Igor V. Reshetov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

## Abstract

Squamous cell carcinoma of the head and neck is the sixth most common cancer worldwide. However, malignant tumors of the middle ear are extremely rare. Squamous cell carcinoma is the most common histologic type of tumor in this area, accounting for more than 50% of cases. Complex anatomical and topographic features of the inner ear and inapparent clinical symptoms result in delayed diagnosis of this disease. A case of a patient with highly differentiated middle ear squamous cell carcinoma is presented. The patient received complex treatment, including drug antitumor therapy according to the TPEX protocol: docetaxel + cisplatin + cetuximab. Being highly effective, this protocol requires a multidisciplinary approach in order to ensure maximum safety of therapy. The case illustrates the classic “portrait” of a patient with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck and also provides a comprehensive description of the spectrum of adverse events faced by such patients and their oncologists. Based on this clinical case, the features of management of such adverse events are analyzed.

**Keywords:** head and neck squamous cell carcinoma, middle ear malignancy, systemic antitumor therapy, chemotherapy, epidermal growth factor receptor inhibitors, antitumor therapy adverse events, cetuximab

**For citation:** Sanikovich VD, Sekacheva MI, Orlova EV, Gabrielian GA, Boroda AM, Agakina JS, Reshetov IV. Adverse event management as a pathway to optimal outcomes in head and neck squamous cell carcinoma patients: A clinical case. Consilium Medicum. 2024;26(6):386–395.

DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202912

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саникович Варвара Дмитриевна – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sanikovich\_v\_d@staff.sechenov.ru

✉ Varvara D. Sanikovich – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sanikovich\_v\_d@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-4840-4106

## Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) является шестым по распространенности раком во всем мире: в 2022 г. зарегистрировано 890 тыс. новых случаев заболевания и 450 тыс. смертей [1]. Заболеваемость ПРГШ продолжает расти. Ожидается, что к 2030 г. она увеличится на 30% [1].

Злокачественные опухоли среднего уха крайне редки – всего 0,03% всех злокачественных новообразований головы и шеи [2]. Плоскоклеточная карцинома является наиболее распространенным гистологическим типом в этой области, встречаясь более чем в 50% случаев. Показатели выживаемости различаются в зависимости от гистологического подтипа. При этом плоскоклеточный рак имеет самую низкую 5-летнюю выживаемость – 23,9% по сравнению с 65% для аденокарциномы и 60% для других карцином [3].

Сложные анатомо-топографические особенности внутреннего уха и стертая клиническая картина объясняют позднюю диагностику данного заболевания. Подавляющее большинство пациентов требуют комплексного лечения, включающего лекарственную противоопухолевую терапию [4, 5].

Прогноз пациентов с рецидивным или метастатическим ПРГШ (Р/М ПРГШ) в целом неблагоприятный. Медиана общей выживаемости (ОВ) составляет от 6 до 15 мес [6], а 4-летняя ОВ при применении современной лекарственной терапии, такой как иммунотерапия или таргетная терапия в комбинации с химиотерапией, не превышает 30% [7]. Системная противоопухолевая терапия показана большинству пациентов данной группы. На выбор схемы системной терапии влияют предшествующее лечение, гистологические и молекулярно-генетические особенности опухоли, сопутствующие заболевания [6]. Хотелось бы отметить, что общее состояние пациента является самым сильным прогностическим фактором клинического исхода [8–11].

Качество жизни пациентов, связанное со здоровьем (health-related quality of life, HRQOL), при постановке диагноза в значительной степени ассоциировано с выжива-

емостью пациентов на фоне лечения. По результатам исследований пациенты с более низкими показателями ОВ имели более низкий уровень HRQOL до лечения и более резкое снижение HRQOL во время лечения [8]. Многие пациенты, пережившие комплексное противоопухолевое лечение, обременены длительно сохраняющимися симптомами, снижающими качество их жизни и общее функционирование, что в конечном итоге приводит к смертности, не связанной с раком (интеркуррентной) [12, 13]. Поэтому важна скрупулезная оценка клинического статуса пациента – сбор жалоб, физикальный осмотр, оценка результатов лабораторных и инструментальных исследований, которая позволяет сделать оптимальный выбор не только противоопухолевой, но и полноценной сопроводительной терапии.

Стандартом лечения неоперабельного Р/М ПРГШ является системная терапия с включением химиотерапевтических препаратов, производных платины, ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), моноклональных антител, блокирующих рецептор PD1. Комбинация цитостатиков с биологическими препаратами увеличивает эффективность лечения [14–16].

Цетуксимаб – ингибитор EGFR, занимает важное место в лечении эпителиальных злокачественных опухолей и является единственным таргетным препаратом, используемым для лечения плоскоклеточных опухолей головы и шеи [14–16]. В исследовании III фазы EXTREME получены данные, что добавление цетуксимаба к препаратам платины и 5-фторурацилу значительно улучшило ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов и частоту ответа на терапию по сравнению с одной химиотерапией в 1-й линии лечения пациентов с Р/М ПРГШ [17]. Немного позже результаты исследования TReXtreme показали, что комбинированная терапия с использованием цетуксимаба, доцетаксела и цисплатина демонстрирует сопоставимые показатели ОВ и ВБП, при этом частота объективного клинического ответа на данную схему лечения составляет 57% [18]. Эти протоколы признаны стандартом лечения данного заболевания во всем мире [14–16].

**Секачева Марина Игоревна** – д-р мед. наук, проф., дир. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
E-mail: sekacheva\_m\_i@staff.sechenov.ru

**Орлова Екатерина Вадимовна** – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: orlovaderm@yandex.ru

**Габриелян Гаянэ Андраниковна** – аспирант Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
Email: gaya0412@mail.ru

**Борода Александр Моисеевич** – науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
E-mail: boroda\_a\_m@staff.sechenov.ru

**Агакина Юлия Сергеевна** – зав. онкологическим отделением противоопухолевой терапии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ассистент каф. онкологии и реконструктивной хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.  
E-mail: agakina\_yu\_s@staff.sechenov.ru

**Решетов Игорь Владимирович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
E-mail: ivreshetov@mail.ru

**Marina I. Sekacheva** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: sekacheva\_m\_i@staff.sechenov.ru;  
ORCID: 0000-0003-0015-7094

**Ekaterina V. Orlova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: orlovaderm@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1684-8781

**Gaiana A. Gabrielian** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Email: gaya0412@mail.ru;  
ORCID: 0000-0002-9238-4165

**Alexander M. Boroda** – Res. Officer, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: boroda\_a\_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-4196-6042

**Juliya S. Agakina** – Department Head, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Assistant, Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency.  
E-mail: agakina\_yu\_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3556-2703

**Igor V. Reshetov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: ivreshetov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0909-6278

Несмотря на высокую эффективность, данные протоколы связаны со значительной токсичностью – 82% случаев нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени тяжести. Наиболее распространенными НЯ 3-й степени и выше по СТСАЕ 5.0 в протоколах химиотаргетной терапии EXTREME и TPEX являются: гематологические нарушения (нейтропения до 49%, анемия до 20%, тромбоцитопения до 20%), электролитные нарушения (наиболее часто гипомагниемия до 21%), инфекционные осложнения до 18%, гастроинтестинальная токсичность (тошнота и рвота до 11%), а также классоспецифический побочный эффект ингибиторов EGFR – дерматологическая токсичность разной степени (более 70–90%) [18].

Поддерживающая терапия имеет первостепенное значение на протяжении всего лечения ПРГШ. Она включает в себя все фармакологические вмешательства и действия, направленные на предотвращение, управление и смягчение многофакторного бремени симптомов, которые могут возникнуть в результате заболевания и/или его лечения [19].

Развитие токсических реакций снижает и без того нарушенное качество жизни онкологических пациентов, а также может отрицательно влиять на режим противоопухолевой терапии. Своевременное проведение интенсивной поддерживающей терапии снижает тяжесть развивающихся НЯ, улучшает качество жизни больных, их приверженность проводимой противоопухолевой терапии, минимизирует необходимость деэскалации дозы / отмены таргетного препарата.

Клинический случай не только иллюстрирует классический «портрет» пациента с Р/М ПРГШ, но и дает практически исчерпывающее представление о спектре НЯ, с которыми сталкиваются такие пациенты и их лечащие врачи-онкологи. На примере пациентки Б. подробно разобраны особенности коррекции НЯ, развившихся на фоне лечения.

### Клинический случай

Пациентка Б., 48 лет. В 2020 г. стал беспокоить зуд в левом слуховом проходе, в январе 2022 г. появились боли в левом ухе.

При обследовании по данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаружена опухоль среднего уха с распространением на внутреннее ухо и прорастанием в пирамиду височной кости с вовлечением твердой мозговой оболочки.

24.02.2022 выполнена биопсия опухоли и пункционная биопсия шейного лимфатического узла слева. По результатам гистологического и цитологического исследований нельзя исключить плоскоклеточный рак, данных за злокачественный рост в лимфоузле не получено.

19.04.2022 выполнена операция по удалению новообразования левой височно-подвисочной области с пластикой дефекта фасцией височной мышцы. Согласно протоколу операции: плоскость основания костной опухоли распространяется на сосцевидный отросток и пирамиду височной кости, разрушает наружную стенку слухового прохода и распространяется в область височно-нижнечелюстного сустава, пирамида височной кости разрушена вплоть до твердой мозговой оболочки, твердая мозговая оболочка интактна.

По результатам гистологического заключения: высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома, G1.

Учитывая нерадикальное удаление, с 25 мая по 06 июля 2022 г. проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии на область опухоли левого уха и зоны лимфооттока слева (заушные, предушные и верхнешейные лимфатические узлы), разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50 Гр, локально на область опухоли подведена суммарная очаговая доза 60 Гр. Лучевая терапия проводилась на фоне еженедельных введений цисплатина 40 мг/м<sup>2</sup>, выпол-

нено 5 введений. Пациентка переносила лечение с местной лучевой реакцией в виде эпидермита кожи полей облучения 1-й степени, эпителиита слизистой глотки 1-й степени, с тошнотой и рвотой в течение 3 дней после химиотерапии, потерей слуха на левое ухо.

После завершения лечения у онколога не наблюдалась.

С декабря 2022 г. отметила появление жжения в левом ухе, которое постепенно усиливалось, с января 2023 г. появились боли.

По данным КТ головы и шеи от 31.01.2023: состояние после удаления образования в левой височно-подвисочной области с пластикой дефекта фасцией височной мышцы от 19.04.2022 с последующей лучевой и химиотерапией. КТ-картина отрицательной динамики за счет тотального заполнения патологическим содержимым левого среднего уха (более вероятен отит, менее вероятен рецидив). Послеоперационные и постлучевые изменения в области левого наружного слухового прохода и ячеек левого сосцевидного отростка (фрагменты аутоотканей, постлучевой фиброз). Верхне-яремная лимфаденопатия с двух сторон (вероятнее всего, реактивного характера).

По данным МРТ головного мозга от 17.02.2023: признаки патологического содержимого в полости левого среднего уха, более вероятны воспалительные изменения, менее вероятен продолженный рост. Послеоперационные и постлучевые изменения в области левого наружного слухового прохода и ячеек левого сосцевидного отростка. Единичные очаги глиоза в веществе головного мозга сосудистого генеза.

Пациентку консультировал онколог, ситуация расценена как последствия лечения. Боли и жжение в левом слуховом проходе усиливались, достигали 6–8 баллов по Цифровой рейтинговой шкале и требовали ежедневного приема нестероидных противовоспалительных средств. В марте 2023 г. из слухового прохода появились выделения желтого цвета, в связи с чем снова проведено обследование.

По данным МРТ головного мозга от 06.06.2023: определяется накопление парамагнетика зоной по краю дефекта пирамиды височной кости, в слуховом проходе (размер зоны ~26×11 мм) – рецидив? Содержимое клеток сосцевидного отростка контрастное вещество не накапливает. После введения парамагнетика достоверно сказать о накоплении контрастного вещества оболочками мозга левой височной области не представляется возможным. Другие области контраст не накапливают. Наружная замещающая гидроцефалия.

При отоскопии: слуховой проход obturated образованием розового цвета, бугристым, при дотрагивании не кровоточит, выделяется слизисто-гнойное отделяемое. Барабанная перепонка не обозрима.

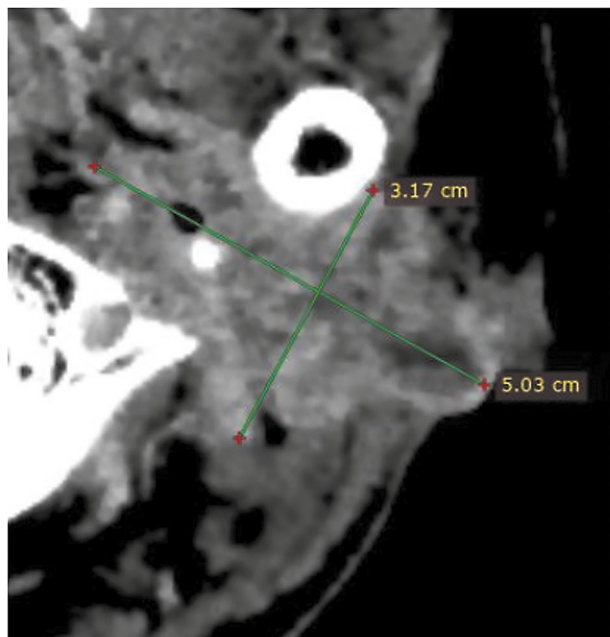
20.06.2023 выполнена биопсия новообразования наружного слухового прохода слева. По результатам гистологического исследования: высокодифференцированный плоскоклеточный рак, G1. По результатам иммуногистохимического исследования экспрессии PD-L1 не выявлено.

В июле 2023 г. пациентка отметила появление асимметрии лица слева: опущение брови, уголка губ, щеки, невозможность полностью закрыть левый глаз, затруднения при глотании твердой пищи, периодическое поперхивание.

По данным КТ головного мозга, головы и шеи, органов грудной клетки, органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 20.07.2023 (рис. 1): слева отмечается снижение пневматизации среднего уха, сосцевидного отростка за счет патологического содержимого, деструкция костных структур пирамиды левой височной кости, слуховые косточки визуализируются фрагментарно. В мягких тканях вокруг сосцевидного отростка левой височной кости, левой околушной области – патологическая опухоль инфильтрация размерами 50×32 мм. Лимфоузлы шеи не увеличены. В остальном без особенностей.



**Рис. 1. Результаты КТ головы от 20.07.2023:** патологическая опухолевая инфильтрация мягких тканей вокруг сосцевидного отростка левой височной кости, левой околоушной области.



Учитывая распространенность опухолевого процесса, проведенное лечение и соматический статус пациентки, рекомендовано проведение системной противоопухолевой лекарственной терапии по протоколу ТРЕх.

Итак, на момент старта терапии качество жизни пациентки значимо снижено: присутствуют нарушение слуха и акта глотания, выраженный болевой синдром, потеря веса, нарушение закрытия левого века и эстетические дефекты вследствие поражения лицевого нерва.

Профиль токсичности предстоящего лечения: гематологическая токсичность (анемия, лейкопения), гипомагнемия, акнеподобная сыпь, алопеция, тошнота, общая слабость [18].

Перед началом терапии с учетом жалоб и объективно-го статуса, профиля НЯ планируемой терапии пациентке даны рекомендации по сопроводительной терапии:

- с целью адекватного обезболивания рекомендовано продолжить прием нимесулида по 100 мг 1–2 раза в сутки (пациентка самостоятельно начала прием препа-

рата ранее, с достаточным эффектом) + прием гастропротекторов;

- с целью нутритивной поддержки и в связи с нарушением глотания рекомендовано сипинговое питание по 1–2 коктейля в сутки, проведена беседа о рекомендуемой диете и увеличении калорийности рациона;
- с целью предотвращения сухости роговицы из-за нарушения закрытия левого века рекомендовано использование увлажняющих офтальмологических растворов ежедневно, несколько раз в сутки;
- пациентке выдана памятка для пациентов, получающих лечение анти-EGFR препаратами, от Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)\*, проведена беседа об ожидаемых проявлениях со стороны кожи на фоне лечения.

С 26.07.2023 пациентке начали лекарственную противоопухолевую терапию по протоколу ТРЕх: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капать 1 раз в 3 недели + цетуксимаб 400 мг/м<sup>2</sup> (нагрузочная доза) / 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капать 1 раз в неделю.

На 7-й день лечения отметили появление папуло-пустулезной сыпи со слабо выраженной инфильтрацией в области лица, грудной клетки и спины, покрывающей <10% площади поверхности тела (1-я степень по CTCAE 5.0). Пациентку консультировал дерматолог, рекомендована наружная терапия: крем бетаметазон + фузидовая кислота 2 раза в сутки с предварительной обработкой раствором хлоргексидина участков скопления пустул с гнойным отделяемым (рис. 2).

На 15-й день лечения отметили отрицательную динамику – увеличение площади акнеподобной сыпи, ее интенсивности (2-я степень по CTCAE 5.0). Пациентку повторно консультировал дерматолог. Рекомендована терапия: доксициклин 100 мг внутрь 2 раз в сутки первые 3 дня и 1 раз в сутки в дальнейшем; тетрациклиновая мазь 2 раза в сутки с последующим переходом на Метилурациловую мазь 2 раза в сутки наружно (рис. 3).

После начала терапии доксициклином и усиления местной терапии на 22-й день лечения отмечены выраженная положительная динамика в виде отсутствия свежих пустул, уменьшения площади поражения и появления среднепластинчатого поствоспалительного шелушения (рис. 4).

В исследованиях отмечается корреляция между выраженностью кожной токсичности, индуцированной цетуксимабом, и эффективностью лечения, в том числе при целенаправленном изучении такой взаимосвязи у пациентов с Р/М ПРГШ [6]. Данные свидетельствуют о том,

**Рис. 2. 7-й день лечения.** Папуло-пустулезная сыпь со слабо выраженной инфильтрацией в области лица, грудной клетки и спины, покрывающей <10% площади поверхности тела (1-я степень по CTCAE 5.0).



\*<https://www.rosoncweb.ru/library/patient/003/pamyatka.pdf>.

**Рис. 3. 15-й день лечения.** Увеличение площади акнеподобной сыпи, ее интенсивности (2-я степень по CTCAE 5.0).**Рис. 4. 22-й день лечения.** Положительная динамика акнеподобной сыпи на фоне сопроводительной терапии в виде отсутствия свежих пустул, уменьшения площади поражения и появления среднепластинчатого поствоспалительного шелушения.

что ранняя кожная токсичность является предиктором хорошего ответа на лечение [6]. Учитывая этот факт, тем более важно избегать прерывания и прекращения лечения из-за токсичности для достижения максимального эффекта.

До начала лечения ингибиторами EGFR с пациентами должна быть проведена беседа о проявлениях кожной токсичности и должны быть даны рекомендации по базовому уходу за кожей – увлажнение, защита от солнца и агрессивных реагентов и т.д. Специально разработанные памятки\* облегчают эту задачу и удобны для врачей и больных.

Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, следует проводить профилактику дерматологических НЯ (дНЯ) накануне или с 1-го дня противоопухолевой терапии, включая системную профилактическую антибактериальную терапию доксициклином в дозе 100 мг 1 раз в сутки (по клиническим рекомендациям RUSSCO, 2 раза в сутки по рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии), которая помогает избежать развития акнеподобной сыпи тяжелой степени [20].

Учитывая жалобы пациентки Б., предстоящую химиотерапию и наиболее частые побочные эффекты докси-

циклина (тошнота, головная боль, гриппоподобный синдром) [21], мы приняли решение не начинать терапию доксициклином в качестве профилактики, чтобы не усугублять общее состояние больной. Прием доксициклина был начат с лечебной целью с момента развития акнеподобной сыпи 2-й степени тяжести и продолжался практически на протяжении всего лечения пациентки. Переносимость препарата была хорошей, что ретроспективно заставляет задуматься, действительно ли наше осторожное решение улучшило качество жизни пациентки.

*Ко 2-му курсу химиотерапии пациентка отметила уменьшение болевого синдрома до 3–4 баллов по Цифровой рейтинговой шкале. Со слов пациентки, прием обезболивающих препаратов более не требовался.*

Терапия боли играет ключевую роль в улучшении качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями: снижает стресс, раздражение, депрессию, уменьшает социальную дезадаптацию, позволяет пациентам активнее участвовать в повседневной жизни и процессе лечения. Плохой контроль боли ассоциируется с более ранним на-



ступлением летального исхода у онкологических пациентов [22].

В данном конкретном случае хотелось бы обратить внимание на проблему страха длительного, ежедневного приема обезболивающих препаратов, который часто присутствует у пациентов и обусловлен недостаточным информированием о значении максимального купирования боли. При тщательном расспросе мы выяснили, что пациентка опасалась использовать обезболивающие препараты ежедневно, терпела боль и прибегала к анальгетикам только в случае обострения боли. После детального обсуждения причин развития и последствий хронического болевого синдрома, его влияния на опухолевый процесс и прогноз заболевания, безопасности контролируемого врачом приема обезболивающих препаратов рекомендуемый режим анальгезирующей терапии был налажен.

Пациенты должны быть информированы о возможном возникновении боли на любой стадии заболевания, во время и после диагностических мероприятий, противоопухолевого лечения. Необходимо поощрять общение с врачом по поводу всех неприятных ощущений, эффективности терапии и побочных эффектов. Обучение и вовлечение пациента в процесс терапии боли улучшает как коммуникацию, так и эффективность облегчения боли за счет более глубокого понимания со стороны пациента и более точной оценки ситуации врачом [23].

*На 43-й день лечения впервые зарегистрирована гипомagnesия 1-й степени по СТСАЕ 5.0. В связи с этим начат прием магния оротата 500 мг 3 раза в сутки. Бессимптомная гипомagnesия 2–3-й степени по СТСАЕ 5.0 наблюдалась на протяжении всего периода последующей терапии цетуксимабом, проводилась постоянная терапия пероральными препаратами магния в дозе 500–1000 мг 3 раза в сутки.*

При участии ионов магния реализуются мышечные сокращения, осуществляется передача сигнала в тканях, обладающих электрической активностью, регулируется частота сердечных сокращений, сосудистый тонус и артериальное давление, контролируется уровень глюкозы в крови [24]. Магний необходим и для поддержания баланса калия внутри клеток, поэтому его дефицит является одной из причин развития гипокалиемии [25]. На фоне применения цетуксимаба риск гипомagnesии возрастает в 6 раз [26].

Поскольку специфические подходы к лечению и профилактике гипомagnesии, индуцированной противоопухолевыми препаратами, в настоящее время не разработаны, рекомендуется использовать общие алгоритмы ведения пациентов с дефицитом магния [27].

При отсутствии острых симптомов гипомagnesию можно лечить пероральными препаратами магния (магния оротата дигидрат, цитрат, глюконат), при сопутствующей гипокалиемии одновременным назначением препаратов калия и магния. При тяжелой или симптоматической гипомagnesии у больных с нарушениями всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и/или рвотой, диареей требуется парентеральное введение [28].

В клиническом примере, несмотря на достижение 3-й степени гипомagnesии по лабораторным результатам, клинических симптомов не наблюдалось, в связи с чем терапия осуществлялась только перорально.

*На фоне проведения химиотаргетной терапии отмечалась гематологическая токсичность (максимальная степень по СТСАЕ 5.0): анемия (1-я степень), лейкопения (2-я степень), нейтропения (2-я степень), лимфоцитопения (2-я степень). Лейкопения самостоятельно разрешалась в течение межкурсового периода химиотерапии, поддержка гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) не требовалась.*

Согласно клиническим рекомендациям RUSSCO и Национальной онкологической сети (США) из протоколов лекарственной терапии ПРГШ только комбинация DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил) ассоциирована с высоким (>20%) риском развития фебрильной нейтропении и требует профилактического назначения Г-КСФ [29, 30].

На фоне протоколов EXTREME и TREx рекомендуется оценка продолжительности и глубины нейтропении посредством еженедельного контроля клинического анализа крови и индивидуальное принятие решения о необходимости применения Г-КСФ [29, 30].

*На 4-м цикле химиотаргетной терапии через 10 мин после начала введения цисплатина у пациентки Б. отмечено развитие анафилактической реакции в виде покраснения кожи лица и груди, ладоней и ступней, отека лица, губ, кистей, гипотензии. Инфузия остановлена. Реакция купирована до развития жизнеугрожающих осложнений (ларингеальный отек, бронхоспазм): дексаметазон 20 мг на 250 мл 0,9% NaCl внутривенно струйно, преднизолон 60 мг внутривенно болюсно.*

Инфузионные реакции (ИР) на фоне производных платины чаще относятся к I типу – анафилактический, гиперчувствительность немедленного типа (опосредованная иммуноглобулином E) – и связаны с повторным воздействием агента. Частота анафилактических реакций на препараты платины достаточно высокая – до 10–27%.

Алгоритм коррекции ИР зависит от симптомов, но всегда включает в себя применение глюкокортикостероидов в дозе 1–2 мг/кг.

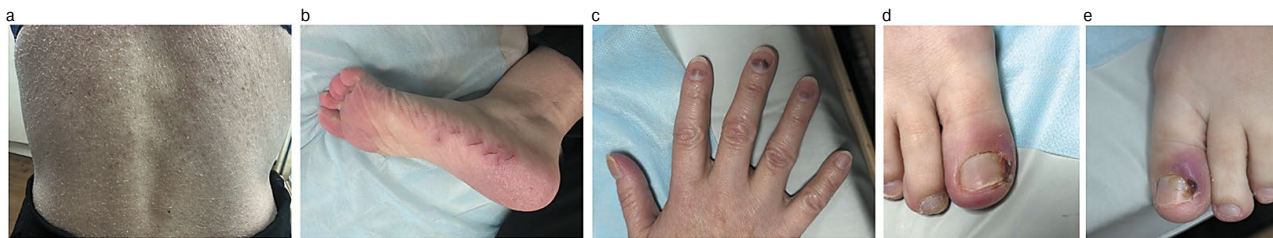
Тяжесть и характер реакции, риски повторной реакции, клиническая польза от продолжения терапии определяют возможность возобновления лечения. По рекомендациям RUSSCO от повторного назначения препаратов после ИР 3-й степени тяжести по СТСАЕ 5.0 или выше следует воздержаться [31].

*По результатам контрольного обследования через 3 мес после начала лечения по данным КТ головного мозга, головы и шеи, органов грудной клетки отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли на 16% – стабилизация по RECIST 1.1. Клинически пациентка отмечает практически полный регресс болевых ощущений до 1–2 баллов по Визуальной аналоговой шкале. На фоне местной и системной антибактериальной терапии достигнут контроль дНЯ – отмечаются единичные элементы акнеподобной сыпи красного цвета на коже лица и груди.*

*В связи с анафилактической реакцией принято решение о полной отмене химиотерапии. Продолжение таргетной терапии цетуксимабом в монорежиме.*

*На фоне монотерапии цетуксимабом отмечались выраженные сухость и шелушение кожи, болезненные трещины кожи на подушечках пальцев рук и подошвах стоп, изменение ногтевого ложа пальцев рук в виде покраснения, паронихии больших пальцев ног (рис. 5). Выявленные дерматологические изменения соответствовали ладонно-подошвенному синдрому 2-й степени по СТСАЕ 5.0. Пациентка находилась под наблюдением дерматолога, проводилась терапия: Фукорцин 2 раза в день по 3 капли на большие пальцы ног, Банеоцин порошок 1 слой 2 раза в день; на кожу лица – Метилурациловая мазь на ночь 1 слой, Радевит Актив мазь [ретинола пальмитат (витамин А) +  $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин Е) + эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>)] 1 слой 2–3 раза в день; на кожу тела – Радевит Актив мазь, крем с пантенолом, крем с мочевиной 5–10%, на кожу рук – мазь Адвантан (метилпреднизолона ацетонат). Продолжена терапия доксициклином 100 мг 1 раз в сутки.*

**Рис. 5. Изменения кожи на фоне монотерапии цетуксимабом.** а – тотальный ксероз с выраженным шелушением в области спины; б – акральная кератодермия с линейными трещинами в местах максимального растяжения кожи; с – тотальные гематомы ногтевого ложа; d, e – боковые околоногтевые валики с воспалительными гранулемами и серозно-геморрагическими корками.



Различные виды дНЯ развиваются в разное время от момента начала лечения, сменяя и часто отягощая друг друга, поэтому крайне важен динамический мониторинг врача-дерматовенеролога с постоянной коррекцией терапии, а не однократная консультация [32].

Ксероз, зуд, трещины, паронихии возникают в течение 1–3 мес с момента начала лечения. К поздним видам дНЯ относятся пиогенная гранулема, гипертрихоз, трихомегалия, с которыми, к счастью, не столкнулась наша пациентка [32].

Для лечения сухости кожи рекомендуется использовать увлажняющие средства без потенциальных раздражителей. Предпочтение стоит отдавать продуктам с жирной основой, которые могут содержать в составе мочевины. Однако следует осторожно применять жирные средства на коже лица, груди и участках с повышенным оволосением, так как они могут закупоривать сально-волосяные фолликулы и вызывать воспаление [20, 32].

Для лечения трещин на коже рекомендуются жирные увлажняющие кремы с пантенолом 5–9%, декспантенолом 5%. Применение антисептических растворов снижает риск присоединения вторичной инфекции. При выраженной болезненности и длительном существовании трещин, паронихиях эффективна комбинированная мазь с офлоксацином 1%, метилурацилом 4% и лидокаином 3%. Использование цианоакрилатных препаратов и гидроколлоидных повязок позволяет герметизировать трещины, облегчая боль, ускоряя заживление и предотвращая инфицирование. При первых признаках нагноения паронихии, выраженном болевом синдроме, лихорадке, отеке или формировании инфекционной гранулемы рекомендован осмотр хирурга [20, 32].

На протяжении всего лечения нашу пациентку сопровождал целый комплекс дНЯ: акнеподобная сыпь, ксероз и трещины кожи, ладонно-подошвенный синдром. Проявления этого специфического вида токсичности сопровождались не только рядом неприятных симптомов, таких как зуд, жжение, болевой синдром, но и выраженным психологическим дискомфортом в связи с локализацией высыпаний на эстетически значимых участках кожи – лице, в зоне декольте.

На наш взгляд именно тесное междисциплинарное сотрудничество онкологов и дерматовенерологов стало значимым фактором успешного предотвращения дерматологической токсичности тяжелой степени.

*За период лечения у пациентки отмечалось динамическое снижение массы тела, за год лечения она потеряла 20% первоначального веса, несмотря на нутритивную поддержку и повышенную калорийность рациона.*

У больных РГШ, по сравнению с пациентами с другими локализациями опухолей, достаточно причин для недоения: вовлечение структур, предназначенных для приема пищи, опухолезависимая анорексия и, наконец, местная

токсичность онкологической терапии вследствие повреждения верхних отделов ЖКТ.

Потеря веса и нутритивная недостаточность у пациентов с РГШ имеет важное клиническое значение, так как связана с неэффективным ответом и повышенной токсичностью лечения, вынужденным прерыванием терапии, ухудшением функционального состояния пациентов, что в конечном итоге приводит к снижению качества жизни и значительному снижению выживаемости [33]. Поддержание адекватного пищевого статуса, функции глотания и калорийности питания жизненно необходимы на протяжении всего периода лечения [34].

Нутритивную поддержку следует начинать как можно раньше, поскольку при легкой степени питательной недостаточности гораздо проще стабилизировать нутритивный статус и предотвратить тяжелое истощение пациентов [35].

Пероральный прием пищи является предпочтительным во всех случаях, когда адекватное питание может быть обеспечено через рот. Во всех остальных ситуациях следует выбирать энтеральное или парентеральное питание. Энтеральное питание предпочтительнее парентерального, поскольку является физиологически естественным, поддерживает функцию ЖКТ, защищая его от атрофии, а также поддерживает иммунную функцию кишечника [36].

*По данным контрольной КТ от 18.06.2024 (через 12 мес от момента начала лечения рецидива заболевания) зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения размера опухоли на 25% от надгрудки (-20% от первоначального размера опухоли), новых очагов не выявлено.*

*Таргетная терапия цетуксимабом отменена, пациентке запланировано начало новой линии терапии.*

*Таким образом, применение современной лекарственной терапии и своевременная коррекция НЯ привели к достижению у данной пациентки с рецидивным ПРГШ ВВП 12 мес, что превышает медиану ВВП в исследовании TPEXtreme в 2 раза.*

## Заключение

Диагноз РГШ представляет собой один из самых сложных сценариев в онкологии, с которым приходится иметь дело как пациенту, так и лечащему врачу. Прогрессирование ПРГШ связано с тяжелым бременем симптомов, изменяющих базовые способности человека – нормально есть, пить, глотать, говорить и дышать. Опухоль может быть причиной сильной боли, значительного сокращения рациона питания, неконтролируемого кровотечения, обезображивания, психологического дистресса, социальной изоляции и общего значительного снижения качества жизни человека. Степень выраженности симптомов оказывает негативное влияние на выживаемость. Учитывая биологическую агрессивность ПРГШ, контроль симптомов является одной из ключевых задач лечения как в потенциально

излечимых, так и в паллиативных ситуациях, принимая во внимание, что многие пациенты считают его приоритетным по сравнению с выживанием [19].

Сложность лечения ПРГШ подчеркивает важность мультидисциплинарного опыта в лечении заболевания, а также других факторов, таких как оперативная доступность многоплановой поддерживающей терапии. Своевременный контроль и коррекция НЯ у пациентки Б. позволили достичь оптимального результата терапии с применением цетуксимаба и сохранения качества жизни.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

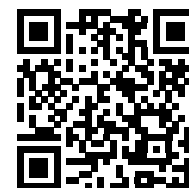
1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>. Accessed: 15.05.2024.
2. Srivani N, Joyce TM. Clinicopathology of Middle Ear Tumours: A Retrospective Study from a Tertiary Care Hospital, Hyderabad, India. *J Clin Diagn Res.* 2022;16(7):EC27-31. DOI:10.7860/JCDR/2022/52936/16646
3. Gurgel RK, Karnell LH, Hansen MR. Middle ear cancer: a population-based study. *Laryngoscope.* 2009;119(10):1913-7. DOI:10.1002/lary.20202
4. Hu XD, Wu TT, Zhou SH. Squamous cell carcinoma of the middle ear: report of three cases. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(2):2979-84.
5. Attakkil A, Thorawade V, Jagade M, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Middle Ear Mimicking CSOM with Intracranial Complications: A Diagnostic Dilemma. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2014;3:376-81. DOI:10.4236/ijohns.2014.36067
6. Pontes F, Garcia AR, Domingues I, et al. Survival predictors and outcomes of patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer treated with chemotherapy plus cetuximab as first-line therapy: A real-world retrospective study. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100375. DOI:10.1016/j.ctarc.2021.100375
7. Burtens B, Harrington KJ, Greil R, et al.; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915-28. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32591-7. Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10220):272. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30116-1. Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10224):564. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30254-3. Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10291):2252. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01119-3
8. Rettig EM, D'Souza G, Thompson CB, et al. Health-related quality of life before and after head and neck squamous cell carcinoma: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Health Outcomes Survey linkage. *Cancer.* 2016;122(12):1861-70. DOI:10.1002/cncr.30005
9. Quinten C, Coens C, Mauer M, et al.; EORTC Clinical Groups. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):865-71. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70200-1
10. Rogers SN, Waylen AE, Thomas S, et al. Quality of life, cognitive, physical and emotional function at diagnosis predicts head and neck cancer survival: analysis of cases from the Head and Neck 5000 study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(5):1515-23. DOI:10.1007/s00405-020-05850-x
11. Head & Neck Cancers: Essentials for Clinicians. Edited by L Licita, MV Karamouzis. 2017.
12. Lop J, Venegas MDP, Pujol A, et al. Causes of long-term mortality in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(7):3657-64. DOI:10.1007/s00405-021-07211-8
13. Zapata I, Alvarez M, Hidalgo R, et al. Causes of death in patients with locally advanced head and neck cancer treated with radiotherapy and systemic therapy. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1241. DOI:10.1186/s12885-019-6427-1
14. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли.* 2023;13(352):100-19 [Bolotina LV, Vladimirova Llu, Den'gina NV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu opukholei golovy i shei. *Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO, Chast' 1. Zlokachestvennye Opukholi.* 2023;13(352):100-19 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-352-1-100-119
15. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al.; EHSN Executive Board; ESMO Guidelines Committee; ESTRO Executive Board. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1462-75. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.011
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. Version 4.2024 – May 1, 2024.
17. Black MD, Yoo J, Fung K, et al. Personalized Treatment of Recurrent, Metastatic Head and Neck Cancer Guided by Patient-Derived Xenograft Models. *Cureus.* 2024;16(2):e53645. DOI:10.7759/cureus.53645
18. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al.; GORTEC; AIO; TTCC, and UniCancer Head and Neck groups. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):463-75. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30755-5
19. Bonomo P, Paderno A, Mattavelli D, et al. Quality Assessment in Supportive Care in Head and Neck Cancer. *Front Oncol.* 2019;9:926. DOI:10.3389/fonc.2019.00926
20. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли.* 2023;13(352):108-31 [Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu dermatologicheskikh reaksii u patientsov, poluchaiushchikh protivopukhlevuiu lekarstvennuiu terapiyu. *Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO, Chast' 2. Zlokachestvennye Opukholi.* 2023;13(352):108-31 (in Russian)].
21. Doxycycline Side Effects from Drugs.com; 1996–2018. Available at: <https://www.drugs.com/sfx/doxycycline-side-effects.html#professional-info>. Accessed: 15.05.2024.
22. Boland JW, Allgar V, Boland EG, et al. The relationship between pain, analgesics and survival in patients with advanced cancer; a secondary data analysis of the international European palliative care Cancer symptom study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(3):393-402. DOI:10.1007/s00228-019-02801-2
23. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv166-91. DOI:10.1093/annonc/mdy152
24. Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of Drug-Induced Hypomagnesaemia. *Drug Saf.* 2020;43(9):867-80. DOI:10.1007/s40264-020-00947-y
25. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2649-52. DOI:10.1681/ASN.2007070792
26. Verzico I, Regolisti G, Quaini F, et al. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Front Oncol.* 2020;10:779. DOI:10.3389/fonc.2020.00779
27. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомагниемия. *РМЖ.* 2020;12:36-48 [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Klepikova MV. Drug-induced electrolyte disorder. Part 2. Drug-induced hypomagnesaemia. *RMJ.* 2020;12:36-48 (in Russian)].
28. Workeneh BT, Uppal NN, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hypomagnesaemia in the Cancer Patient. *Kidney360.* 2020;2(1):154-66. DOI:10.34067/KID.0005622020
29. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли.* 2023;13(352):62-71 [Sakaeva DD, Borisov KE, Bulavina IS, et al. Prakticheskie



- рекомендациям по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Практические Рекомендации RUSSCO, Част' 2. Злокачественные Опухоли*. 2023;13(#3s2):62-71 (in Russian).
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hematopoietic Growth Factors. Version 3.2024 – January 30, 2024.
31. Орлова Р.В., Жабина А.С., Иванова А.К., и др. Практические рекомендации по лечению инфузионных реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли*. 2023;13(#3s2):261-81 [Orlova RV, Zhabina AS, Ivanova AK, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu infuzionnykh reaktzii pri provedenii protivopukholevoi lekarstvennoi terapii. *Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO, Chast' 2. Zlokachestvennye Opukholi*. 2023;13(#3s2):261-81 (in Russian)].
32. Полонская А.С., Шахина Е.А., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему. *Опухоли головы и шеи*. 2021;11(4):97-109 [Polonskaia AS, Shatokhina EA, Kruglova LS. Dermatologic adverse events associated with epidermal growth factor receptor inhibitors: current concepts of interdisciplinary problem. *Head and Neck Tumor*. 2021;11(4):97-109 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109
33. Bozzetti F, Cotogni P. Nutritional Issues in Head and Neck Cancer Patients. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(2):102. DOI:10.3390/healthcare8020102
34. Kristensen MB, Isenring E, Brown B. Nutrition and swallowing therapy strategies for patients with head and neck cancer. *Nutrition*. 2020;69:110548. DOI:10.1016/j.nut.2019.06.028
35. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли*. 2023;13(#3s2):131-41 [Sytov AV, Zuzov SA, Kukosh Miu, et al. Prakticheskie rekomendatsii po nutritivnoi podderzhke onkologicheskikh bol'nykh. *Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO, Chast' 2. Zlokachestvennye Opukholi*. 2023;13(#3s2):131-41 (in Russian)].
36. Martinovic D, Tokic D, Puizina Mladinic E, et al. Nutritional Management of Patients with Head and Neck Cancer-A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2023;15(8):1864. DOI:10.3390/nu15081864

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU