



СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

А.М.Аванесов^{1,2}, Е.Н.Гвоздикова¹, Д.А.Хайдар¹, Т.В.Тарасова³,
И.В.Саушев³, Е.П.Тюрина³

1. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
2. ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
3. ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарёва», 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Резюме

Цель исследования. Оценить состояние ротовой полости у пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области после лучевой терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 70 пациентов с выявленной плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области. Всем пациентам выполнялась дистанционная лучевая терапия. Мы применяли режим фракционирования дозы: 5 фракций в неделю, разовая очаговая доза — 2 Гр. С помощью оценочной шкалы по RTOG оценивалась степень тяжести орального мукозита.

Результаты. При осмотре ротовой полости до лечения у пациентов с карциномой орофарингеальной области выявлена патология твердых тканей зуба (КПУ — 14,62±1,08), воспаление десны (РМА — 41,71±4,98), воспаление тканей пародонта (СРITN — 2,54±0,62). После окончания лучевой терапии у всех пациентов (100%) был выявлен оральный мукозит. Мы выявили изменения в отрицательную сторону по всем показателям индексов стоматологического статуса по сравнению с исходными: КПУ — 15,26±0,90; СРITN — 3,36±0,58; РМА — 49,75±5,28 ($p<0,05$). Клинические признаки орального мукозита начинают появляться уже через 7 дней после начала лучевой терапии, RTOG=1,5. Через 3 нед у пациентов развиваются тяжелые поражения слизистой с фибринозным налетом и с выраженным болевым синдромом (RTOG=3,0), требующие интенсивной медикаментозной терапии ($p<0,05$).

Заключение. В связи с ранним появлением постлучевого орального мукозита профилактические и лечебные мероприятия для улучшения регенерации эпителия слизистой ротовой полости необходимо начинать в первые дни наблюдения за пациентом.

Ключевые слова:

плоскоклеточная карцинома орофарингеальной области, оральный мукозит, суммарная доза облучения

Оформление ссылки для цитирования статьи

Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н., Хайдар Д.А., Тарасова Т.В., Саушев И.В., Тюрина Е.П. Стоматологический статус пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 109-115. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-11

Для корреспонденции

Хайдар Далила Али, ассистент общей и клинической стоматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: dalila96-96@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-1037>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.09.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

DENTAL STATUS OF PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE OROPHARYNGEAL REGION

A.M.Avanesov^{1,2}, E.N.Gvozdikova¹, D.A.Khaydar¹, T.V.Tarasova³, I.V.Saushev³, E.P.Tyurina³

1. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation

2. Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR), 86 Profsoyuznaya str., Moscow 117997, Russian Federation

3. National Research Ogarev Mordovia State University, 68 Bolshevistskaya str., Saransk 430005, Republic of Mordovia

Abstract

Purpose of the study. To evaluate changes in the oral cavity in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region after radiation therapy.

Materials and methods. The study included 70 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. All patients underwent external beam radiation therapy. We used dose fractionation mode: 5 fractions per week, single focal dose — 2G. The severity of oral mucositis was assessed using the RTOG evaluation scale.

Results. Patients with carcinoma of the oropharyngeal region before the start of the main treatment had pathology of hard tooth tissues (CPU-14.62±1.08), gingival inflammation (PMA-41.71±4.98), periodontal inflammation (CPITN-2.54±0.62). After the end of radiation therapy, oral mucositis was detected in all patients (100%). We found changes in the negative side for all indicators of dental status indices compared to primary CPUs-15.26±0.90; CPITN-3.36±0.58; PMA-49.75±5.28 ($p<0.05$). Clinical signs of oral mucositis begin to appear as early as 7 days after the start of radiation therapy, RTOG=1,5. After 3 weeks, patients develop severe mucosal lesions with fibrinous plaque and severe pain syndrome (RTOG=3.0), requiring intensive drug therapy ($p<0.05$).

Conclusion. In connection with the early appearance of post-radiation oral mucositis, preventive and therapeutic measures to improve the regeneration.

Keywords:

squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region, oral mucositis, total radiation dose

For citation

Avanesov A.M., Gvozdikova E.N., Khaydar D.A., Tarasova T.V., Saushev I.V., Tyurina E.P. Dental status of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 109-115. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-11

For correspondence

Dalila A. Khaydar, assistant of the department of general and clinical dentistry Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

Address: 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: dalila96-96@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-1037>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 13.09.2019, accepted for publication 01.12.2019.

Более 90% злокачественных опухолей в области рта являются плоскоклеточными карциномами, возникающими из эпителия слизистой оболочки [1]. Рак головы и шеи относится к числу распространенных злокачественных опухолей, на долю которых приходится около 3% всех случаев злокачественных новообразований [2]. В Англии рак полости рта ежегодно увеличивался на 2,8% у мужчин и на 3,0% у женщин [3]. Рак орофарингеальной области является восьмой причиной смерти от рака во всем мире [4, 5]. Для пациентов с карциномой орофарингеальной области ранней стадии характерна достаточно высокая пятилетняя выживаемость — 82,4% [6]. Однако в 3–4 стадии заболевания количество пациентов с пятилетней выживаемостью сокращается до 33,2% [6].

Плоскоклеточные карциномы головы и шеи в основном лечат с помощью лучевой терапии [7, 8, 9, 10]. Близость нормальных тканевых структур, таких как верхняя и нижняя челюсти, слюнные железы и т. д., к местам первичного опухолевого процесса часто приводит к увеличению радиационного воздействия на области здоровых тканей, что ведет к развитию постлучевых осложнений [7, 11]. Постлучевые осложнения лечения плоскоклеточного рака головы и шеи делят на ранние и поздние (табл. 1) [7].

Лучевая терапия при карциноме орофарингеальной области в большинстве случаев связана с проявлением мукозита [12]. Мукозит полости рта является одним из самых частых побочных эффектов лучевой терапии карциномы головы и шеи. При этом слизистая оболочка полости рта в основном характеризуется воспалительными и язвенными изменениями той или иной степени выраженности. Оральный мукозит чаще возникает и в углах рта, и в боковых поверхностях языка, губ, щек и т. д. [13]. Признаком орального мукозита в начальной стадии является покраснение слизистой оболочки [6]. При прогрессировании заболевания в тяжелых случаях формируются язвенно-некротические образования. Часто при оральном мукозите присоединяется вторичная инфекция, что усугубляет тяжесть течения заболевания [14]. Приблизительно одна треть пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, по-

лучающих лучевую терапию, страдают мукозитом полости рта 3 и 4 степени [14].

Факторы риска, приводящие к развитию орального постлучевого мукозита, разносторонние: хроническое употребление алкоголя, курение сигарет, низкий индекс массы тела (ИМТ<18,5), а также сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз [15, 16]. Наиболее распространенными факторами риска орального мукозита являются плохая гигиена полости рта и заболевания пародонта [6].

Цель исследования: оценить состояние ротовой полости у пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области после лучевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 70 пациентов с выявленной плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области. Всем пациентам выполнялась дистанционная лучевая терапия на линейных ускорителях Clinac C2100 (Varian) в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV. Мы применяли режим фракционирования дозы: 5 фракций в неделю, разовая очаговая доза — 2 Гр.

У всех пациентов мы регистрировали состояние ротовой полости с помощью индексов: КПУ (распространенность и интенсивность кариеса), РМА (индекс интенсивности воспаления десны), СРITN (индекс распространенности болезней пародонта). Все вышеуказанные показатели мы оценивали как до начала лучевой терапии, так и после ее окончания. С помощью оценочной шкалы по RTOG оценивалась степень тяжести орального мукозита.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы STATISTICA 6.0. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты находились в возрасте от 38 до 62 лет. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли представлено

**Таблица 1. Значения ФА и ИКД в белом веществе мозга (Медиана±размах)
Table 1. The values of FA and ADC in the white matter of the brain (Median ± scale)**

Постлучевые осложнения лечения плоскоклеточного рака головы и шеи / Post-radiation complications of treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck	
Ранние / Early	Поздние / Late
оральный мукозит гипосаливация / oral mucositis hyposalivation	остеорадионекроз челюсти пародонтоз кариес / osteoradionecrosis of the jaw periodontosis caries

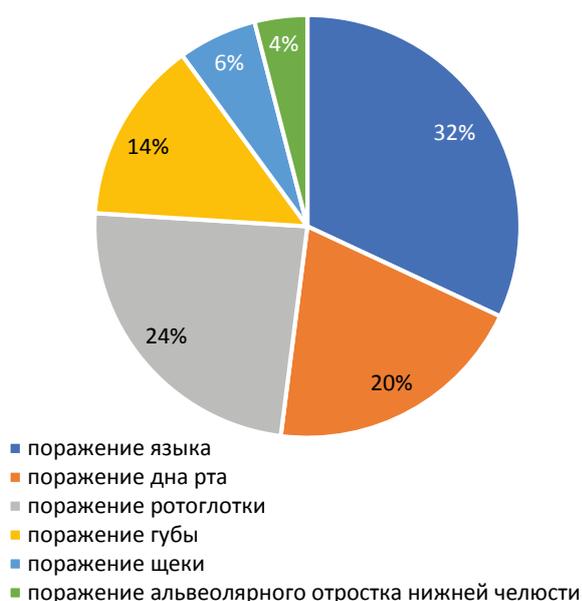


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли

Fig. 1. Distribution of patients depending on tumor localization

на рисунке 1. Больше половины пациентов были с поражением языка (32%) и ротоглотки (24%). Распределение пациентов по стадии заболевания представлено в таблице 2. У большинства пациентов (38,5%) была выявлена 2 стадия заболевания без метастазов в региональные лимфоузлы.

При осмотре ротовой полости до лечения у пациентов с карциномой орофарингеальной области выявлена патология твердых тканей зуба, КПУ — $14,62 \pm 1,08$; воспаление десны, РМА — $41,71 \pm 4,98$; воспаление тканей пародонта, СРІТN — $2,54 \pm 0,62$. Таким образом, у всех пациентов до начала лучевой терапии имелись предикторы развития мукозита, однако клинические признаки этого заболевания у всех больных отсутствовали.

После окончания лучевой терапии по всем показателям индексов стоматологического статуса, по сравнению с исходными, мы выявили изменения в отрицательную сторону: КПУ — $15,26 \pm 0,90$ (рис. 2); СРІТN — $3,36 \pm 0,58$ (рис. 3); РМА — $49,75 \pm 5,28$ ($p < 0,05$). У всех наблюдаемых пациентов (100%) был выявлен оральный мукозит. Зависимость развития орального мукозита от сроков и суммарной дозы облучения представлена на рисунке 4. Как

Таблица 2. Распределение пациентов по стадии заболевания
Table 2. Distribution of patients by disease stage

Стадия заболевания / Stage of disease	n (70)	%
T1	16	22,8%
T2	27	38,5%
T3	22	31,4%
T4	5	7,1%
Метастазы в регионарные лимфоузлы / Metastases to regional lymph nodes	10	14,2%

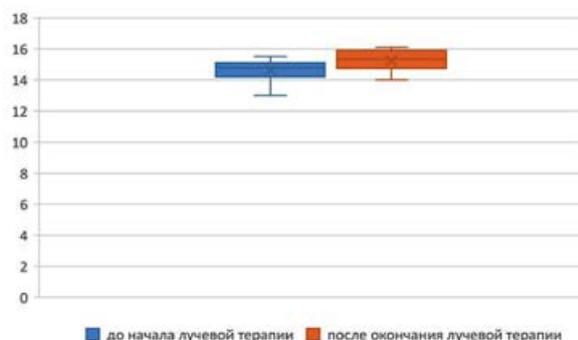


Рис. 2. Динамические показатели КПУ (распространенность и интенсивности кариеса)

Fig. 2. Dynamic performance of the CPU (the prevalence and intensity of caries)

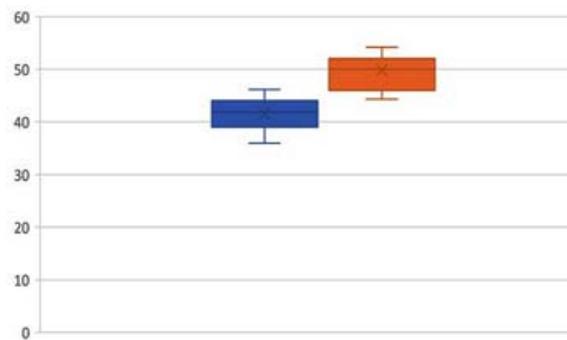


Рис. 3. Динамические показатели РМА (индекс интенсивности воспаления десны) ($p < 0,05$)

Fig. 3. Dynamic indicators of PMA (index of intensity of gingival inflammation) ($p < 0,05$)

видно из представленной диаграммы, клинические признаки орального мукозита начинают появляться уже через 7 дней после начала лучевой терапии, RTOG=1,5. Через 3 нед у пациентов развиваются тяжелые поражения слизистой с фибринозным налетом и с выраженным болевым синдромом (RTOG=3,0), требующие интенсивной медикаментозной терапии ($p<0,05$).

Оральный мукозит является одним из наиболее распространенных постлучевых осложнений у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, с частотой встречаемости до 100% [17]. Многие авторы указывают на положительную корреляцию дозы облучения с развитием постлучевых осложнений [7, 18, 19]. Уже к концу 1-й недели лечения (кумулятивная лучевая терапия в дозе 10 Гр) визуально появляются изменения слизистой оболочки ротовой полости, и пациенты жалуются на жжение и непереносимость острой пищи [20]. При суммарной дозе облучения 30 Гр и более (3-я неделя лечения) диагностируется диффузное изъязвление слизистой оболочки, включающее подвижную слизистую оболочку щек, губ, вентральной и латеральной поверхности языка, дна полости рта и мягкого неба [21]. На этой стадии мукозита больные испытывают болезненные ощущения и затруднения глотания. Средние кумулятивные дозы облучения 40–60 Гр ассоциированы с оральным мукозитом тяжелой степени (OR 10,4; 95% доверительный интервал 2,9–37,1) [22]. Дозы облучения >60 Гр значительно связаны с риском развития остеорадионекроза [23]. В нашем исследовании мы получили прямую зависимость степени тяжести клинического течения орального мукозита и суммарной дозы облучения. Таким образом, результаты этого исследования сопоставимы с результатами других авторов [7, 20, 21, 22].

Помимо используемого протокола лучевой терапии, другие факторы, такие как локализация опухоли в полости рта (OR 6,2; 95% доверительный интервал 2,3–16,8) и одновременное применение химиотерапии (OR 3,3; 95% доверительный интервал 1,4–8,0), увеличивают риск развития орального мукозита и усугубляют тяжесть его течения [22].

Часто пациенты с мукозитом полости рта испытывают интенсивные болевые ощущения и дисфагию, которая может привести к анорексии, потере веса и слабости. Эти проблемы сопровождаются ксеро-

Список литературы

1. Speight PM, Farthing PM. The pathology of oral cancer. *British Dental Journal*. 2018 Nov; 225(9):841–847. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.926
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
3. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The chang-

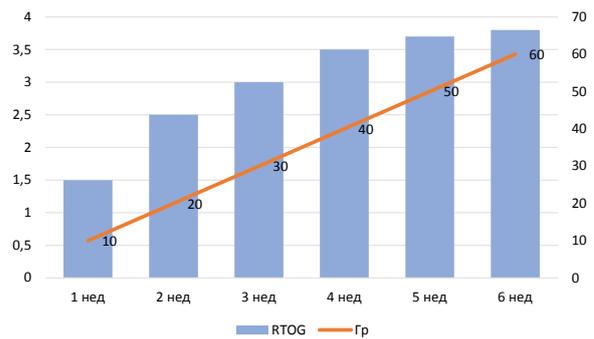


Рис. 4. Зависимость развития орального мукозита от сроков и суммарной дозы облучения

Fig. 4. Dependence of development of oral mucositis on terms and total dose of irradiation

стомией и измененными вкусовыми ощущениями, которые в совокупности могут привести к серьезной нутритивной недостаточности [6]. Персистирующее воспаление и повреждение слизистой оболочки полости рта может также увеличить вероятность возникновения оральных и системных инфекций, таких как кандидоз [25, 26].

Так как оральный мукозит — это не только медицинская, но и социально-экономическая проблема, то на первое место должны выступать не только его лечение, но и профилактика. Профилактика орального мукозита должна быть разносторонней. В первую очередь — это касается ранней диагностики карциномы орофарингеальной области. Также важное значение имеют верификация и устранение факторов риска орального мукозита до начала лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка стоматологического статуса пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области имеет прогностическое и профилактическое значение в плане развития орального постлучевого мукозита. В связи с ранним появлением постлучевого орального мукозита профилактические и лечебные мероприятия для улучшения регенерации эпителия слизистой ротовой полости необходимо начинать в первые дни наблюдения за пациентом.

ing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *British dental journal*. 2018; 225(9):867–873. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.922

4. Ren J, Yang W, Su J, Ren X, Fazelzad R, Albert T, et al. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region. *International Journal of Cancer*. 2019; 145(6):1465–1474. DOI: 10.1002/ijc.32164

5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer Statistics, 2009. CA: A Cancer Journal for clinicians. 2009; 59(4):225–249. DOI: 10.3322/caac.20006
6. Khaw A, Logan R, Keefe D, Bartold M. Radiation-induced oral mucositis and periodontitis — proposal for an inter-relationship. Oral Diseases. 2014; 20(3):7–18. DOI: 10.1111/odi.12199
7. Tsai CJ, Verma N, Owosho AA, Hilden P, Leeman J, Yom S, et al. Predicting radiation dosimetric distribution in different regions of the jaw in patients receiving radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tonsil. Head & Neck. 2019; 41(10):3604–3611. DOI: 10.1002/hed.25883
8. Геворков А. Р., Бойко А. В., Завалишина Л. Э., Черниченко А. В. Предикторы Эффективности Лучевого/Химиолучевого лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Российский Онкологический Журнал. 2012; 2:34–38.
9. Mendez LC, Moraes FY, Poon I, Marta GN. The management of head and neck tumors with high technology radiation therapy. Expert Review of Anticancer Therapy. 2016 Jan 2; 16(1):99–110. DOI: 10.1586/14737140.2016.1121111
10. Дмитриева Е. Ф., Нуриева Н. С. Изучение подходов к лучевой терапии рака головы и шеи с целью снижения постлучевых повреждений. Medicus. 2016; 6(12):62–64.
11. Казеко Л. А., Дегтярёва М. И. Оральный Мукозит: Современные Аспекты. Здравоохранение (Минск). 2019; 4(865):12–19.
12. Yahya S, Benghiat H, Nightingale P, Tiffany M, Sanghera P, Hartley A. Does Dose to an Oral Mucosa Organ at Risk Predict the Duration of Grade 3 Mucositis after Intensity-modulated Radiotherapy for Oropharyngeal Cancer? Clinical Oncology. 2016 Dec 1; 28(12):216–219. DOI: 10.1016/j.clon.2016.08.009
13. Xu J-L, Xia R, Sun Z-H, Sun L, Min X, Liu C, et al. Effects of honey use on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2016 Dec 1; 45(12):1618–1625. DOI: 10.1016/j.ijom.2016.04.023
14. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiotherapy and Oncology. 2003 Mar 1; 66(3):253–262. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8
15. Tao Z, Gao J, Qian L, Huang Y, Zhou Y, Yang L, et al. Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A retrospective single-center experience. Medicine 2017 Dec; 96(50):e8446. DOI: 10.1097/MD.00000000000008446
16. Saito N, Imai Y, Muto T, Sairenchi T. Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. Support Care Cancer. 2012 Dec 1; 20(12):3373–3377. DOI: 10.1007/s00520-012-1620-7
17. Lima AG de, Villar RC, Castro G de, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral Mucositis Prevention By Low-Level Laser Therapy in Head-and-Neck Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: A Phase III Randomized Study. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2012 Jan 1; 82(1):270–275. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012
18. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy Dose–Volume Effects on Salivary Gland Function. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2010 Mar 1; 76(3):58–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.090
19. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation Dose–Volume Effects in the Esophagus. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2010 Mar 1; 76(3):86–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.070
20. Sonis S. Oral mucositis. Anti-cancer Drugs. 2011 Aug; 22(7):607–612. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283462086
21. Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, de Vries EGE. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. J Dent Res. 2006 Aug; 85(8):690–700. DOI: 10.1177/154405910608500802
22. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. Cancer. 2006; 106(2):329–336. DOI: 10.1002/cncr.21622
23. Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 15; 81(4):207–213. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.003
24. Farthing PM, Speight PM. Educational aspects of oral cancer. British Dental Journal. 2018 Nov; 225(9):875–878. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.925
25. Bensadoun R-J, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. Support Care Cancer. 2011 Jun 1; 19(6):737–744. DOI: 10.1007/s00520-011-1154-4
26. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny A-M, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Apr 13; (4):CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5

References

1. Speight PM, Farthing PM. The pathology of oral cancer. British Dental Journal. 2018 Nov; 225(9):841–847. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.926
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017; 67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
3. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. British Dental Journal. 2018 Nov; 225(9):867–873. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.922
4. Ren J, Yang W, Su J, Ren X, Fazelzad R, Albert T, et al. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region. International Journal of Cancer. 2019; 145(6):1465–1474. DOI: 10.1002/ijc.32164
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer Statistics, 2009. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2009; 59:225–249. DOI: 10.3322/caac.20006
6. Khaw A, Logan R, Keefe D, Bartold M. Radiation-induced oral mucositis and periodontitis — proposal for an inter-relationship. Oral Diseases. 2014; 20(3):7–18. DOI: 10.1111/odi.12199
7. Tsai CJ, Verma N, Owosho AA, Hilden P, Leeman J, Yom S, et al. Predicting radiation dosimetric distribution in different regions of the jaw in patients receiving radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tonsil. Head & Neck. 2019; 41(10):3604–3611. DOI: 10.1002/hed.25883
8. Gevorkov AR, Boyko AV, Zavalishina LE, Chernichenko AV. Predictors of the Efficiency of Radiation/Chemoradiation Treatment for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Russian Journal of Oncology 2012; 2:34–38. (In Russian).
9. Mendez LC, Moraes FY, Poon I, Marta GN. The management of head and neck tumors with high technology radiation therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2016; 16(1):99–110. DOI: 10.1586/14737140.2016.1121111
10. Dmitrieva EF, Nurieva NS. Tudyng approaches to radiation

treatment of head and neck cancer aimed at increase of postradiation affects. *Medicus*. 2016; 6(12):62–64. (In Russian).

11. Kazeko LA, Degtyareva MI. Oral Mucositis: Current Aspects. *Healthcare (Minsk)*. 2019; 4(865):12–19. (In Russian).
12. Yahya S, Benghiat H, Nightingale P, Tiffany M, Sanghera P, Hartley A. Does Dose to an Oral Mucosa Organ at Risk Predict the Duration of Grade 3 Mucositis after Intensity-modulated Radiotherapy for Oropharyngeal Cancer? *Clinical Oncology*. 2016 Dec 1; 28(12):216–219. DOI: 10.1016/j.clon.2016.08.009
13. Xu J-L, Xia R, Sun Z-H, Sun L, Min X, Liu C, et al. Effects of honey use on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016 Dec 1; 45(12):1618–1625. DOI: 10.1016/j.ijom.2016.04.023
14. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology*. 2003 Mar 1; 66(3):253–262. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8
15. Tao Z, Gao J, Qian L, Huang Y, Zhou Y, Yang L, et al. Factors associated with acute oral mucosal reaction induced by radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A retrospective single-center experience. *Medicine* 2017 Dec; 96(50): e8446. DOI: 10.1097/MD.00000000000008446
16. Saito N, Imai Y, Muto T, Sairenchi T. Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2012 Dec 1; 20(12):3373–3377. DOI: 10.1007/s00520-012-1620-7
17. Lima AG de, Villar RC, Castro G de, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral Mucositis Prevention by Low-Level Laser Therapy in Head-and-Neck Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: A Phase III Randomized Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012 Jan 1; 82(1):270–275. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012

18. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy Dose–Volume Effects on Salivary Gland Function. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010 Mar 1; 76(3):58–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.090
19. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation Dose-Volume Effects in the Esophagus. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010 Mar 1; 76(3):86–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.0700
20. Sonis S. Oral mucositis. *Anti-cancer Drugs*. 2011 Aug; 22(7):607–612. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283462086
21. Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, de Vries EGE. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res*. 2006 Aug; 85(8):690–700. DOI: 10.1177/154405910608500802
22. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006; 106(2):329–336. DOI: 10.1002/cncr.21622
23. Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15; 81(4):207–213. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.003
24. Farthing PM, Speight PM. Educational aspects of oral cancer. *British Dental Journal*. 2018 Nov; 225(9):875–878. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.925
25. Bensadoun R-J, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Support Care Cancer*. 2011 Jun 1; 19(6):737–744. DOI: 10.1007/s00520-011-1154-4
26. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glennly A-M, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13; (4):CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5

Информация об авторах:

Аванесов Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической стоматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4068-7698>

Гвоздикова Евгения Николаевна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической стоматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8037-594X>

Хайдар Далила Али, ассистент общей и клинической стоматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Тарасова Татьяна Викторовна, д.б.н., профессор кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

Саушев Игорь Викторович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

Тюрина Елена Павловна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

Information about authors:

Anatoliy M. Avanesov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of general and clinical dentistry Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4068-7698>

Eugeniya N. Gvozdikova, MD, PhD, associate professor of general and clinical dentistry Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8037-594X>

Dalila A. Khaydar, assistant of general and clinical dentistry Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

Tatyana V. Tarasova, PhD, DSc (Biology), professor of the department of normal physiology and pathophysiology chair of Medical Institute of National Research Ogarev Mordovia State University

Igor V. Saushev, MD, PhD, DSc, Professor of anesthesiology and resuscitation department of Medical Institute of National Research Ogarev Mordovia State University

Elena P. Tyurina, MD, PhD, associate professor of obstetrics and gynecology of Medical Institute of National Research Ogarev Mordovia State University