Результаты внедрения индивидуальной программы терапии сопровождения пациентов с опухолями головы и шеи, проходящих химиолучевую терапию

А.Р. Геворков, А.В. Бойко, Л.В. Болотина, С.В. Шашков, Г.Р. Абузарова, Р.Р. Сарманаева

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: *Артем Рубенович Геворков dr.gevorkov@gmail.com*

Цель исследования *– улучшение качества жизни больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области в процессе химио-/биолучевой терапии и в ранние сроки после ее завершения, что позволяет реализовать облучение в полном объеме в оптимальные сроки.*

Материалы и методы. *Ретроспективно проанализированы данные 196 пациентов, прошедших химиолучевое лечение с 2005 по 2016 г. По результатам анализа этого материала была разработана и внедрена в практику программа терапии сопровождения пациентов, проходящих химио-/биолучевую терапию. Особенности программы: 1) применение отечественных гидрогелевых материалов для локальной доставки антибиотиков и ранозаживляющих, обезболивающих, противовоспалительных препаратов, 2) новые схемы обезболивания с дифференцированным патогенетическим подходом и использованием современных трансдермальных форм пролонгированного действия, 3) нутритивная поддержка на всех этапах лечения, 4) обеспечение комплаентности. Для оценки программы проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование с января 2017 г. по март 2019 г. с участием 60 пациентов.*

Результаты. *Выраженность мукозита и дерматита и связанные с ними изменения в самочувствии пациентов, ходе и сроках облучения статистически значимо в подгруппах не различались. Применение разработанной программы обеспечило контроль над побочными эффектами и позволило провести химиолучевую терапию в полном объеме, в оптимальные сроки и с сохранением удовлетворительного качества жизни.*

Заключение. *Программа терапии сопровождения пациентов, проходящих химио-/биолучевую терапию, в сочетании с психологической поддержкой эффективна при ведении больных как с точки зрения оптимизации сроков лечения и реабилитации, так и с точки зрения поддержания высокого уровня качества жизни пациентов.*

Ключевые слова: *терапия сопровождения, химиолучевая терапия, опухоли орофарингеальной зоны, нутритивная поддержка, комплаентность, обезболивание, качество жизни*

Для цитирования: *Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В. и др. Результаты внедрения индивидуальной программы сопровождения химиолучевой терапии у пациентов с опухолями головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):60–73.*

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-60-73

CC BY

Results of implementation of a program of individual support of chemoradiation therapy in patients with head and neck tumors

A.R. Gevorkov, A.V. Boyko, L.V. Bolotina, S.V. Shashkov, G.R. Abuzarova, R.R. Sarmanaeva

P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia

The study objective *is to improve quality of life in patients with oropharyngeal squamous-cell carcinoma during chemo/bioradiation therapy and at early stages after its completion which allows to perform the full extent of radiation within optimal treatment period.*

Materials and methods. *A retrospective analysis of data on 196 patients who underwent chemoradiation therapy between 2005 and 2016 was performed. The results were used to develop and implement a program of support for chemo/bioradiotherapy. The program was characterized by: 1. use of Russian hydrogel materials for local delivery of antibiotics and wound-healing, anesthetizing, anti-inflammatory medications; 2. new regimens of pain relief with differentiated pathogenetic approach and use of modern transdermal long-acting forms; 3. nutritional support at every treatment stage; 4. assurance of compliancy. To evaluate the program, prospective randomized controlled study was performed between January of 2017 and March of 2019 including 60 patients.*

Results. *Mucositis and dermatitis severity and changes in physical state associated with them, progression and duration of radiation did not significantly differ in the two groups. Use of the support program allowed to control adverse effects and to perform chemoradiotherapy to the full extent, at optimal time and with satisfactory quality of life.*

Conclusion. *The program of support of chemo/bioradiotherapy in combination with psychological support is effective both form the point of view of optimization of treatment and rehabilitation times and from the point of view of maintenance of high quality of life in patients.*

Key words: *therapy support, chemoradiation therapy, oropharyngeal tumors, nutritional support, compliancy, pain relief, quality of life*

For citation: *Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V. et al. Results of implementation of a program of individual support of chemoradiation therapy in patients with head and neck tumors. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(4):60–73. (In Russ.).*

Введение

Сегодня проблема лечения больных опухолями головы и шеи как никогда актуальна, что обусловлено частым выявлением болезни на III–IV стадиях и недостаточным использованием наиболее эффективных, однако достаточно токсичных комбинированных и комплексных методов лечения. Так, в 2018 г., по статистическим данным, в мире зарегистрировано более 700 тыс. новых случаев злокачественных новообразований орофарингеальной области, 1/3 из которых – карциномы ротоглотки [1]. При этом обращает на себя внимание неуклонный рост заболеваемости орофарингеальным раком – более чем на 20 % за 5 лет, по данным Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer). В России наблюдаются те же тенденции, что отражается как в абсолютных цифрах первичной заболеваемости орофарингеальным раком (14 тыс. случаев за 2018 г.), так и в приросте этих показателей (около 3 % в год) [2].

В 90 % случаев опухоли головы и шеи с точки зрения морфологии представляют собой плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Плоскоклеточный рак головы и шеи – агрессивное заболевание, которое более чем у 50 % больных диагностируется на поздних стадиях и требует радикальных подходов, в том числе значительных по объему инвалидизирующих операций [3]. В то же время все большее внимание в онкологии уделяется органосохраняющему лечению. Возможность применения эффективных методов противоопухолевого воздействия часто ограничена тяжелым состоянием пациентов, требующим адекватной поддерживающей терапии на всех этапах лечения, а также реабилитации. В то же время совершенствование подходов к ведению онкологических больных, в том числе активное применение современной терапии сопровождения, заметно улучшило переносимость лечения и обеспечило реализацию его плана в полном объеме и с максимальной эффективностью. Таким образом, в настоящее время перед онкологами стоит комплексная задача – излечить пациента от онкологического заболевания, при этом обеспечив максимально полную его реабилитацию и социальную адаптацию и сохранив высокое качество его жизни.

Лучевая терапия – один из основных методов лечения пациентов с опухолями головы и шеи, поскольку она обеспечивает высокие показатели локорегионарного контроля, общей и безрецидивной выживаемости пациентов [4–6]. Кроме того, нередко не уступая хирургическому методу в эффективности, облучение по сравнению с ним является более функционально и косметически щадящим. При значительной распространенности опухолевого процесса облучение планируют как ключевой этап комбинированного и комплексного лечения [7]. Особое место отводится лучевой терапии в лечении рецидивов опухолей головы и шеи и в рамках паллиативной помощи. С целью повышения эффективности облучения в настоящее время применяют широкий спектр лекарственных модификаторов, однако ни один из них нельзя назвать оптимальным, в том числе в связи с выраженными побочными эффектами.

Преимущество комбинации ионизирующего излучения с лекарственной радиомодификацией было доказано в последние 15 лет в ряде крупных рандомизированных исследований [6, 8]. Эволюция современных консервативных методов лечения, таких как лучевая и лекарственная терапия, значительно усилила их непосредственный противоопухолевый эффект, однако повысила риск развития осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов, а иногда и приводящих к глубокой инвалидности и даже смерти [9–12]. Побочные эффекты лучевого и лекарственного лечения нередко нивелируют его положительные результаты, требуют незапланированных перерывов в противоопухолевой терапии, отдаляют дальнейшие этапы комбинированного и комплексного лечения, повышают риск развития осложнений, отрицательно сказываются на психическом состоянии пациентов и качестве их жизни [13, 14]. В свете сказанного особую роль играет выбор адекватного алгоритма ведения больного в процессе химио-/биолучевого лечения с оценкой риска возникновения нежелательных явлений и индивидуальным подбором терапии сопровождения, позволяющей не только успешно провести лечение в полном объеме, но и обеспечить быструю реабилитацию с сохранением качества жизни пациентов [12]. К настоящему моменту проведено много исследований, посвященных отдельным компонентам терапии сопровождения. При этом в каждом из них был сделан акцент на определенные составляющие сопроводительной терапии. Например, часть работ посвящена методам борьбы с лучевыми реакциями с применением местных ранозаживляющих средств, другие затрагивают аспекты нутритивной поддержки пациентов, в третьих внимание авторов сосредоточено на подборе оптимального способа обезболивания.

Существующие клинические рекомендации по ведению больных плоскоклеточным раком орофарингеальной

области преимущественно описывают методы противоопухолевого лечения. В связи с этим важным направлением современной клинической онкологии является разработка и внедрение индивидуальной программы терапии сопровождения больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны, проходящих лучевую терапию с лекарственной модификацией.

Цель исследования – улучшение качества жизни больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области в процессе химио-/биолучевой терапии и в ранние сроки после ее завершения, что позволяет реализовать облучение в полном объеме в оптимальные сроки.

Материалы и методы

В основу исследования положены результаты обследования и лечения 256 больных со злокачественными новообразованиями рото-, носоглотки и полости рта в отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с 2006 по 2019 г.

Ретроспективно проанализированы данные 196 пациентов, прошедших химиолучевую терапию (ХЛТ) с 2005 по 2016 г., в том числе 128 (65,3 %) мужчин и 68 (34,7 %) женщин. По результатам анализа современных клинических рекомендаций и собственного ретроспективного материала была разработана и внедрена в клиническую практику программа терапии сопровождения больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны, проходящих химио-/биолучевую терапию, подразумевающая обязательный комплексный подход к поддерживающей терапии в сочетании с обеспечением комплаентности пациентов (рис. 1).

Одна из особенностей разработанной программы – применение отечественных гидрогелевых материалов для локальной доставки различных ранозаживляющих, обезболивающих, противовоспалительных препаратов и антибиотиков. Она также предусматривает внедрение новых схем обезболивания (на основе дифференцированного патогенетического подхода) и своевременное применение современных трансдермальных форм пролонгированного действия. Особое внимание уделено адекватной нутритивной поддержке на всех этапах лечения.

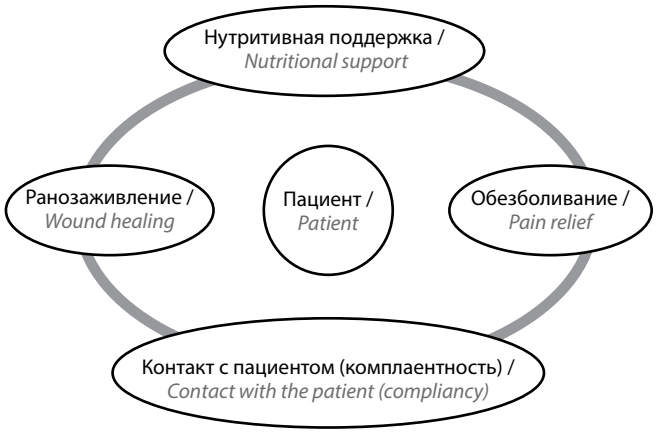

Рис. 1. *Комплекс мероприятий терапии сопровождения*

Fig. 1. *Set of actions for therapy support*

Далее на базе института было запланировано проспективное рандомизированное контролируемое исследование с целью улучшения качества жизни больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области в процессе химио-/биолучевой терапии и в ранние сроки после ее завершения, что позволило бы провести облучение в полном объеме и в оптимальные сроки. Согласно дизайну исследования, разработанная программа сопровождения была включена в план лечения пациентов обеих проспективных подгрупп как обязательный компонент (рис. 2).

Прямое проспективное сравнительное исследование эффективности применяемой программы терапии сопровождения с формированием контрольной группы, не получающей терапии сопровождения, было недопустимо согласно этике проведения клинических исследований. Несомненно, оставить больного без адекватного ухода, в том числе без обезболивания и лечебного питания, что объективно доказало бы эффективность адекватной терапии сопровождения, непозволительно. Таким образом, с целью оценки эффективности программы терапии сопровождения было сформулировано 2 самостоятельные задачи:

1) провести смешанное исследование для сравнения переносимости ХЛТ в 2 группах пациентов: при бессистемной сопутствующей терапии (ретроспективная оценка) и при комплексном сопровождении в соответствии с предложенной программой (проспективная оценка);
2) оценка гипотезы о превосходстве профилактических ранозаживляющих обработок в рамках проспективного анализа результатов основной группы и группы сравнения.

В проспективную группу с января 2017 г. по март 2019 г. было включено 60 пациентов (31 (51,7 %) мужчина, 29 (48,3 %) женщин), у которых ХЛТ проведена в комплексе с терапией сопровождения. Путем рандомизации методом слепых конвертов пациенты проспективной группы были распределены по 2 группам по 30 пациентов в каждой: в основной группе проводили ранозаживляющую терапию с профилактической целью с 1-го дня лечения, а в группе сравнения ее назначали после развития лучевых реакций (начиная с мукозита II степени по CTCAE-4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, ver. 4.0, общие критерии определения токсических побочных эффектов, 4-я версия).

В соответствии с дизайном исследования была запланирована сравнительная оценка переносимости

Рис. 2. *Дизайн исследования*

Fig. 2. *Study design*

ХЛТ в основной группе и группе сравнения на основании суррогатных (выраженность побочных эффектов, нутритивный статус, выраженность болевого синдрома, субъективная оценка качества жизни) и конечных точек (сроки лечения, длительность перерывов в лечении, показатели эффективности ХЛТ).

Ретроспективный анализ корреляции переносимости ХЛТ и ее эффективности. В ретроспективной группе преобладали пациенты с опухолями III и IV стадий (37,8 и 44,9 % соответственно). Метастатическое поражение лимфатических узлов установлено у 110 (56,1 %) больных (N1 – у 21,9 %, N2 – у 28,1 %, N3 – у 6,1 %). Нами была проанализирована переносимость и эффективность ХЛТ у всех больных с учетом полученной ими лучевой нагрузки, сроков и схемы облучения, а также доз химиопрепаратов. На основании статистического анализа 432 таблиц взаимного сопряжения закодированных факторов были выявлены статистически значимые корреляции между соматическим состоянием пациентов, параметрами опухоли, переносимостью, а также эффективностью противоопухолевого лечения (рис. 3).

Так, была выявлена статистически значимая корреляция результатов лечения с биологически эквивалентными дозами по LQ-модели ($0{,}01 < p < 0{,}05$), которые у ряда пациентов оказались значительно меньше

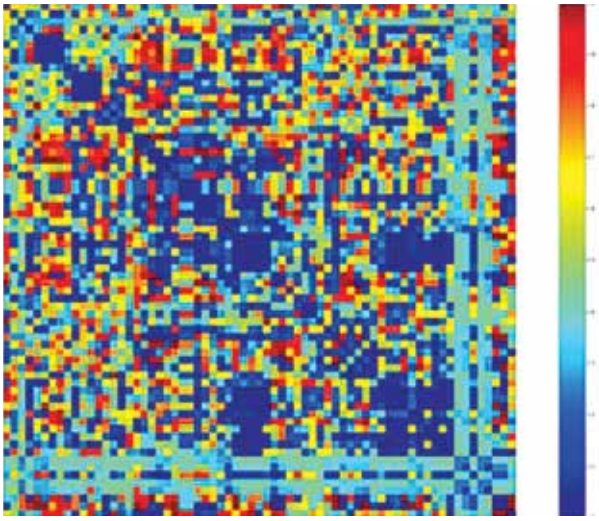

Рис. 3. *Корреляционный анализ сопряжения исследуемых факторов*

Fig. 3. *Correlation analysis of association between the studied factors*

номинальных доз, что, в свою очередь, негативно сказывалось на лечебном патоморфозе (табл. 1).

Выраженный лечебный патоморфоз следовало ожидать только при эквивалентных дозах облучения 61–71 LQ. Это отражает, по сути, снижение эффективности лучевого лечения в результате увеличения сроков

Таблица 1. *Сопряженность лечебного патоморфоза с дозами по LQ модели (p = 0,021)*

Table 1. *Association between treatment pathomorphosis and doses per the LQ model (p = 0.021)*

Дозы LQ (диапазон) LQ doses (range)	Лечебный патоморфоз 0–2 Treatment pathomorphosis 0–2			Лечебный патоморфоз 3–4 Treatment pathomorphosis 3–4		
	Наблюдаемое Observed	Ожидаемое Expected	Вклад в статистику Statistical contribution	Наблюдаемое Observed	Ожидаемое Expected	Вклад в статистику Statistical contribution
30,0; 40,4	7	4,0	2,25	1	4,0	2,25
40,4; 50,8	7	6,0	0,17	5	6,0	0,17
50,8; 61,2	2	3,5	0,64	5	3,5	0,64
61,2; 71,6	1	3,5	1,79	6	3,5	1,79

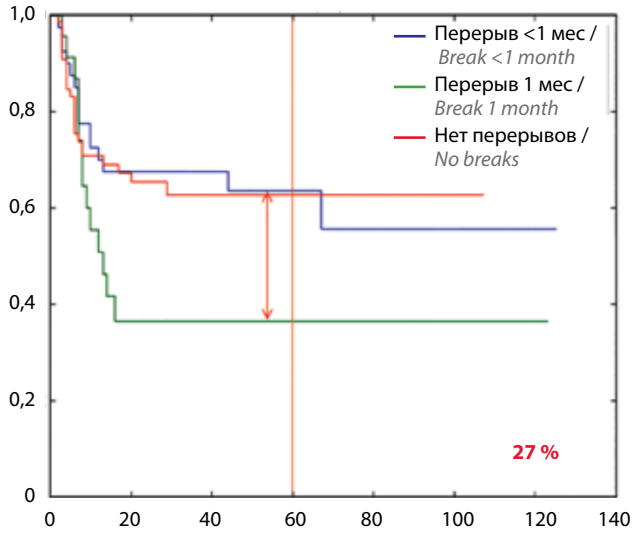

Рис. 4. *Влияние перерывов в облучении на показатели 5-летней безрецидивной выживаемости*

Fig. 4. *Effect of radiotherapy breaks on 5-year progression-free survival*

подведения доз вследствие значительных перерывов в облучении. Нами была установлена статистически значимая отрицательная корреляция между увеличением длительности перерывов в облучении (>1 мес) и ухудшением отдаленных результатов лечения, например безрецидивной выживаемости (p <0,05) (рис. 4).

В среднем длительность перерыва в лучевой терапии у мужчин, прошедших лечение по радикальной программе, составила 32 ± 14 дней, у женщин 24 ± 14 дней. В то же время общие сроки ХЛТ у мужчин составили 71 ± 17 дней, у женщин 67 ± 13 дней. Большие перерывы в облучении и неполная реализация плана ХЛТ были обусловлены плохой переносимостью лечения (взаимосвязь статистически значима). В свою очередь, выраженные побочные эффекты ХЛТ были связаны с недостаточным объемом терапии сопровождения. Поддерживающая терапия была сосредоточена на обезболивании и проводилась преимущественно при лучевом эпителиите III степени по CTCAE, сопровождавшемся выраженным болевым синдромом. Нередко при успешном обезболивании не была осуществлена коррекция питания и ранозаживляющая обработка (либо они осуществлены в недостаточном объеме).

На основании анализа этих данных и была составлена программа терапии сопровождения, направленная на борьбу с лучевыми реакциями, реабилитацию и поддержание качества жизни пациентов в процессе облучения и по его завершении.

Проспективная группа. У 10 (16,7 %) пациентов был диагностирован плоскоклеточный рак слизистой полости рта или языка, у 11 (18,3 %) – рак носоглотки, у 39 (65 %) – злокачественные новообразования ротоглотки. Опухоли >4 см в наибольшем измерении (T3) зарегистрированы у 30 (50 %) пациентов, а вовлечение окружающих структур и более глубокое поражение тканей (T4) – у 14 (23,3 %) (табл. 2). Метастатическое поражение лимфатических узлов установлено у 46 (76,7 %) больных. Все пациенты в соответствии с дизайном исследования были рандомизированы в основную группу и группу сравнения, которые статистически значимо не различались по частоте факторов риска развития лучевых реакций (см. табл. 2).

Несмотря на заведомую гетерогенность ретроспективной группы по некоторым параметрам, в целом по сводным характеристикам, например возрасту, она была сопоставима с проспективной группой (рис. 5).

Химиолучевое лечение проведено по радикальной программе у всех пациентов. Дистанционная лучевая терапия осуществлялась на линейных ускорителях с обратным планированием (VMAT) по схеме традиционного фракционирования либо с применением интегрированного буста (0,4–1,5 Гр) до суммарной очаговой дозы 50–54 Гр на локорегионарную область и до суммарной очаговой дозы 70–72 Гр на область опухолевого поражения. Лекарственный компонент лечения подразумевал введение цисплатина в дозе 100 мг/м^2 либо цетуксимаба по стандартам. Разница в лекарственном компоненте ХЛТ и схеме облучения учитывалась при анализе переносимости и результатов лечения.

Таблица 2. *Распределение пациентов в зависимости от пола, возраста, индекса Karnofsky и стадии, абс. (%)*

Table 2. *Patient distribution per sex, age, Karnofsky index and stage, abs. (%)*

Характеристика Characteristic	Ретроспективная группа Retrospective group	Группа сравнения Control group	Основная группа Treatment group	Все пациенты All patients
Пол: Sex:				
мужчины men	128 (65,3)	17 (56,6)*	14 (46,6)*	159 (62,1)
женщины women	68 (34,7)	13 (43,3)*	16 (53,3)*	97 (37,9)
Возраст: Age:				
<40	25 (12,8)	1 (3,3)	2 (6,7)	28 (10,9)
41–50	39 (19,9)	9 (30,0)	6 (20,0)	54 (21,1)
51–60	72 (36,7)	16 (53,3)	13 (43,3)	101 (39,5)
>60	60 (30,6)	4 (13,4)	9 (30,0)	73 (28,5)
Индекс Karnofsky: Karnofsky index:				
100–80	141 (71,9)	23 (76,7)*	24 (80,0)*	188 (73,4)
70	46 (23,5)	7 (23,3)*	6 (20,0)*	59 (23,0)
60	9 (4,6)	0	0	9 (3,6)
Стадия: Stage:				
II	34 (17,3)	0	0	34 (13,3)
III	74 (37,8)	8 (26,7)*	10 (33,3)*	92 (35,9)
IV	88 (44,9)	22 (73,3)*	20 (66,7)*	130 (50,8)

Примечание. *Все различия между основной группой и группой сравнения статистически незначимы (0,35<p<0,78). *Различия с ретроспективной группой статистически значимы (p <0,05).*

Note. *All differences compared to the control group are not significant (0,35<p<0,78). *Significant differences compared to the retrospective group (p <0.05).*

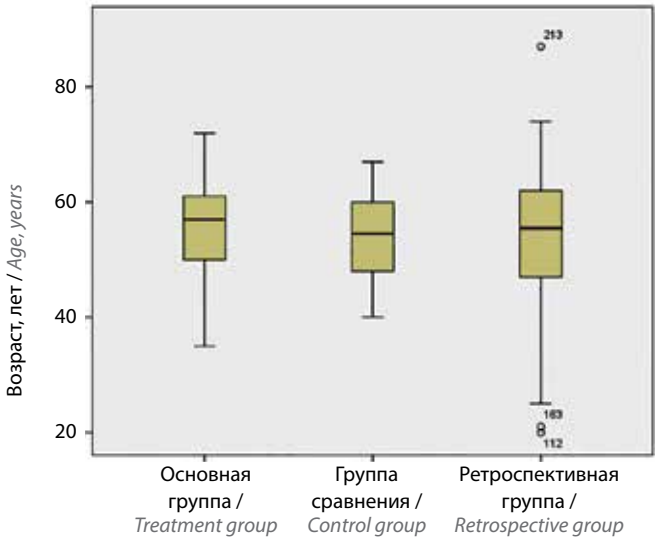

Рис. 5. *Сводные характеристики групп пациентов*

Fig. 5. *Summary characteristics of the patient groups*

Комплексная программа терапии сопровождения включала ранозаживление, обезболивание, нутритивную поддержку в сочетании с обеспечением контакта с пациентом и его комплаентности на всех этапах лечения (см. рис. 1). Оговоримся, что понятие терапии сопровождения намного шире и подразумевает также проведение детоксикационной терапии, коррекции гематологических токсических реакций, противоязвенной, противорвотной, антибиотической терапии и др. Выделение же вышеуказанных 3 основных компонентов было обосновано обязательностью их применения у всех пациентов и необходимостью их объединения в единый комплекс взаимосвязанных мероприятий.

1. Ранозаживление обеспечивали путем локальной обработки слизистых оболочек полости рта и глотки и кожи биополимерным материалом после их санации. В качестве основного средства борьбы с лучевым мукозитом применяли наногель отечественного производства на основе альгината натрия, депонирующий деринат. В группе сравнения обработку осуществляли с момента развития лучевого мукозита II степени по CTCAE-4, тогда как в основной группе – с 1-го дня облучения (с профилактической целью).

При развитии лучевого мукозита III степени по CTCAE-4 в обеих подгруппах одинаково проводили аппликации атравматических салфеток с деринатом и/или мочевиной в сочетании с колегелем.

Суррогатным показателем эффективности проводимой ранозаживляющей терапии можно назвать выраженность лучевого мукозита. Согласно полученным нами данным, выраженные лучевые реакции в виде

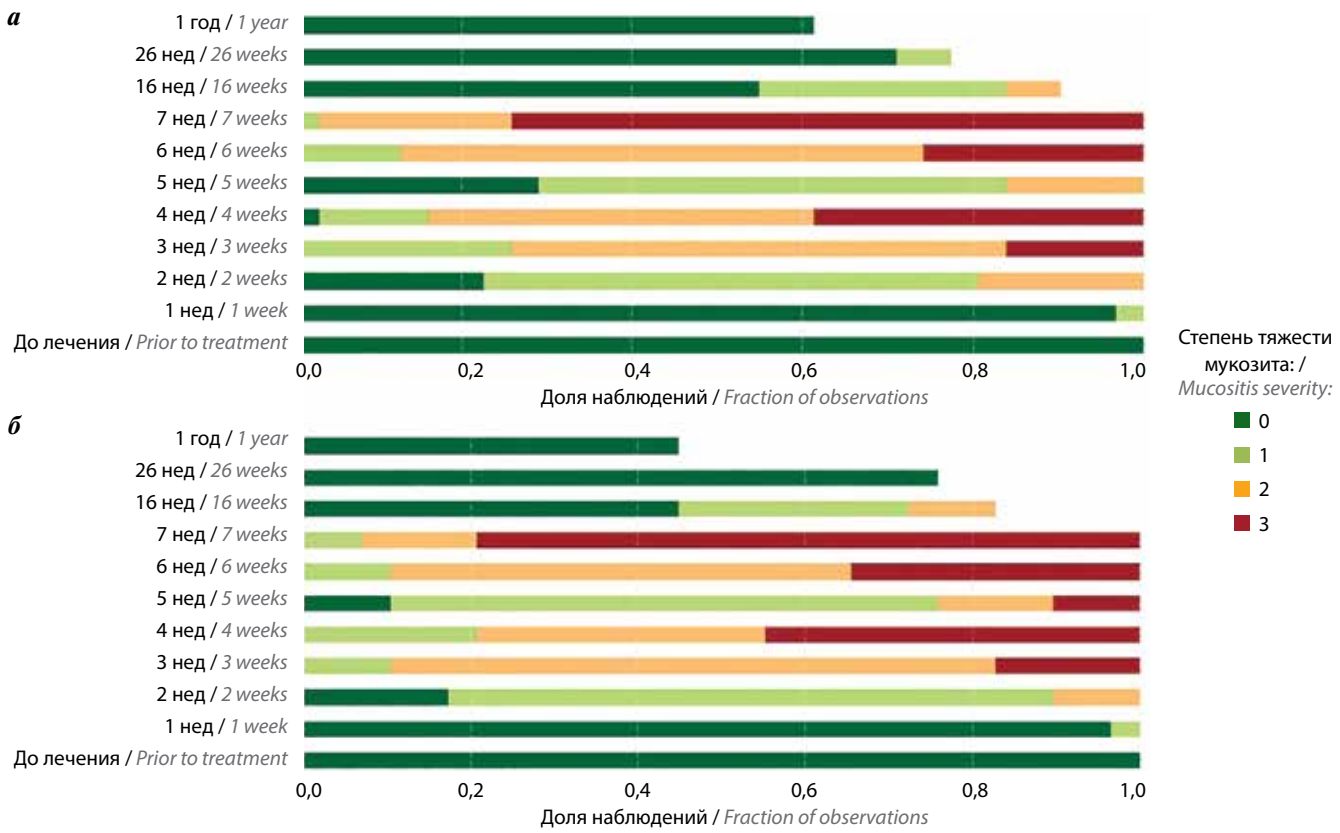

Рис. 6. *Динамика развития лучевого мукозита в группе сравнения (а) и основной группе (б)*

Fig. 6. *Dynamics of radiation-induced mucositis in the control (a) and treatment (б) groups*

мукозита III степени по CTCAE у 40 % пациентов возникали на 3-й неделе облучения (рис. 6). В подавляющем большинстве случаев эти реакции частично стихали к 5-й неделе на фоне перерыва длительностью не более 10–14 дней. В дальнейшем к 7–8-й неделе эта ситуация повторялась уже у 75–80 % больных, что было обусловлено либо повторным усугублением реакций у пациентов после перерыва, либо наступлением срока развития сливного эпителиита у больных, проходивших лечение без перерыва. Следует отметить, что на фоне активной ранозаживляющей терапии через 2–3 нед после завершения ХЛТ выраженный мукозит уже не наблюдался. Статистически значимых различий в течении мукозита между основной группой и группой сравнения выявлено не было.

В процессе ведения пациентов нами также было уделено особое внимание борьбе с лучевым дерматитом. Следует отметить, что на фоне выраженного лучевого мукозита сами пациенты редко обращают внимание на состояние кожи облучаемой области. Однако при должной коррекции состояния слизистых оболочек, а также целенаправленной оценке выраженности дерматита выяснилось, что на 4–7-й неделях около 50 % пациентов страдали от дерматита II–III степени по CTCAE (рис. 7). Своевременное начало проведения местных ранозаживляющих обработок по вышеописанной методике позволяло рассчитывать на полное стихание дерматита к 10-й неделе от начала лечения (через 2–3 нед после завершения облучения).

2. Обезболивание проводилось согласно Клиническим рекомендациям по обезболиванию Минздрава России с применением так называемой «лестницы обезболивания» в зависимости от выраженности болевого синдрома Всемирной организации здравоохранения по визуально-аналоговой (ВАШ) и нумерологической (НОШ) шкалам, а также с учетом патогенетической составляющей: ноцицептивного или нейропатического характера боли [15–17]. Еще до начала ХЛТ пациентам с болевым синдромом назначали анальгетики с последующей коррекцией терапии в зависимости от противоопухолевого эффекта. Следует особо отметить, что, по нашим данным, назначение обезболивающих препаратов в итоге требовалось 97 % больных.

Эффективность проводимой обезболивающей терапии оценивалась нами при помощи шкал НОШ и ВАШ с учетом показателей качества жизни согласно опросникам EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Европейская организация по изучению и лечению рака) QLQ-C30 и H&N35. Согласно полученным нами данным, у 80 % пациентов на 3-й неделе облучения удалось достичь полного либо частичного (до 2 баллов по НОШ) стихания болевого

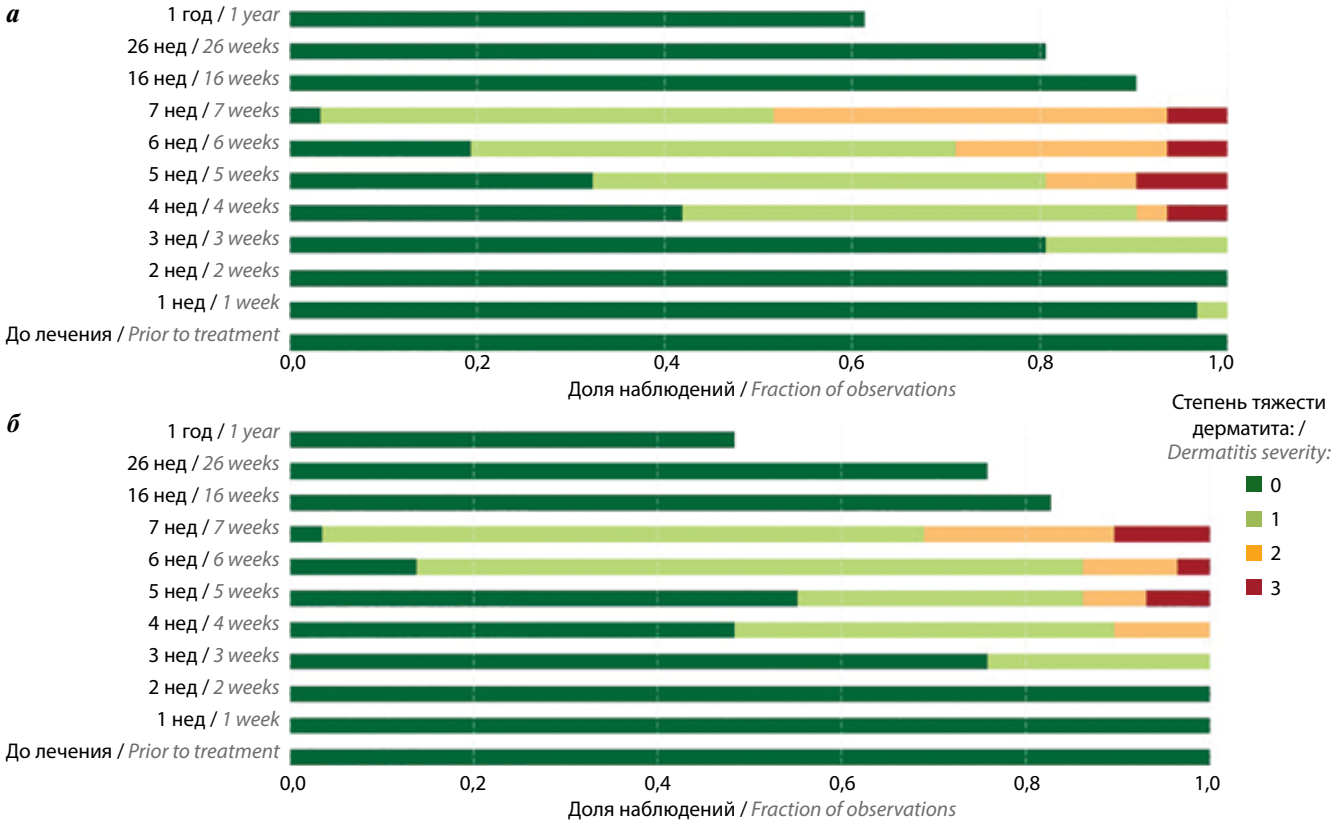

Рис. 7. *Динамика развития лучевого дерматита в группе сравнения (а) и основной группе (б)*

Fig. 7. *Dynamics of radiation-induced dermatitis in the control (a) and treatment (б) groups*

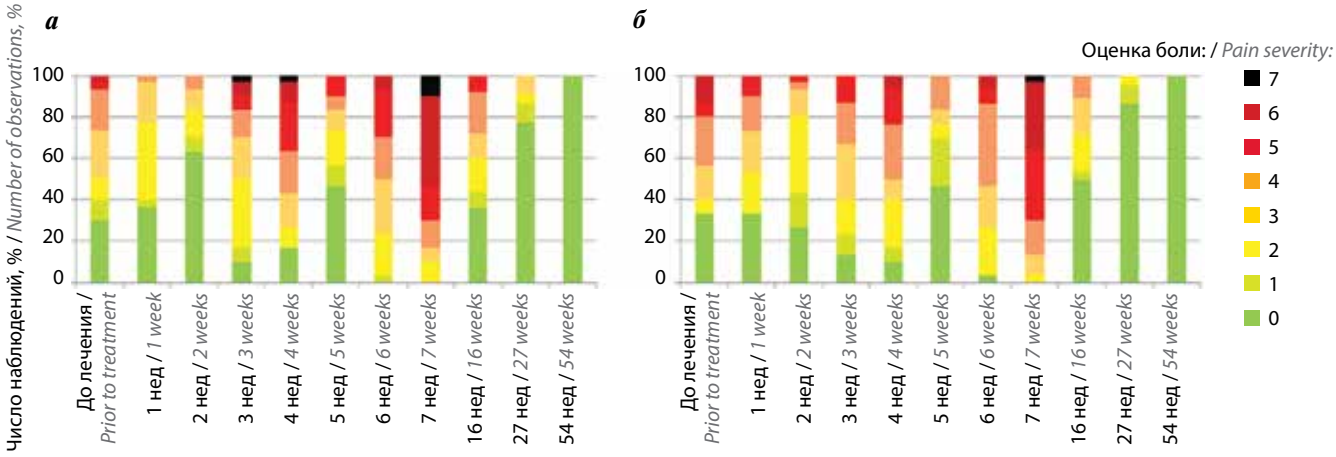

Рис. 8. *Выраженность болевого синдрома в группе сравнения (а) и основной группе (б)*

Fig. 8. *Pain syndrome level in the control (a) and treatment (б) groups*

синдрома (рис. 8). Далее наблюдалось 2 пика выраженности болевого синдрома на 4-й и 7-й неделях, коррелировавших с усилением лучевых реакций в этот период. Так, на 7-й неделе боль беспокоила 100 % больных, в том числе в 70 % случаев с интенсивностью ≥5 баллов по НОШ. Однако своевременная коррекция анальгезирующей терапии с акцентом на ноцицептивный механизм развития боли позволяла в течение 1–2 сут значительно снизить интенсивность болевого синдрома и обеспечить условия для адекватного питания, обработки слизистых оболочек и кожи, а также нормализации физической активности и сна. Следует отметить, что по окончании ХЛТ пациентам требовалось обезболивание еще в течение 2–3 нед с постепенной его отменой. Статистически значимых различий в выраженности болевого синдрома между основной группой и группой сравнения выявлено не было.

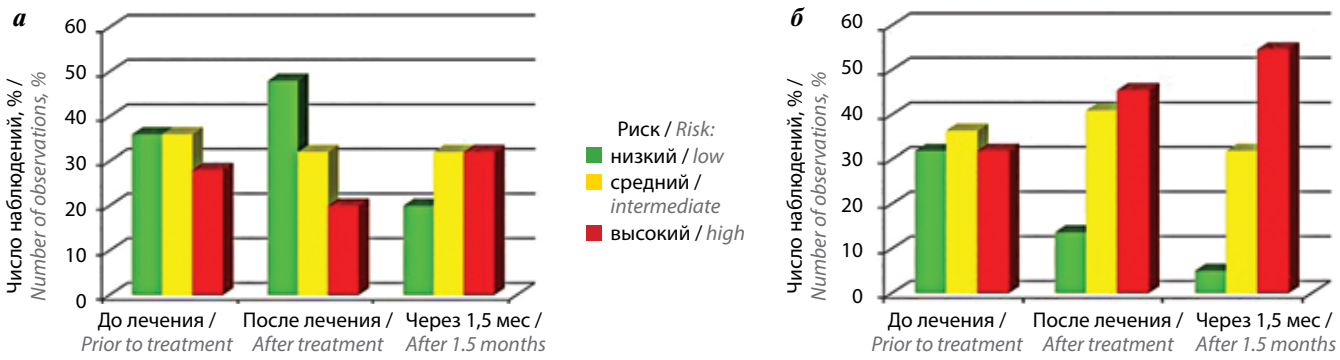

Рис. 9. *Риск нутритивной недостаточности в группе сравнения (а) и основной группе (б)*

Fig. 9. *Risk of nutritional deficiency in the control (a) and treatment (б) groups*

3. Нутритивная поддержка всех пациентов проведена согласно алгоритмам Европейского общество клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) и Российского общества клинической онкологии с учетом критериев MUST риска развития нутритивной недостаточности [18]. Лечебное питание назначали по принципам обеспечения энергией – 300–400 ккал/сут, а также белком – 0,3–0,5 г/кг + 50 %. Калораж определяли из расчета 25–30 ккал/кг/сут при суточной дозе белка не менее 1 г/кг. Всем пациентам назначали сипинг как наиболее физиологичный вариант питания, способствующий сохранению нормального акта глотания и ранней реабилитации пациентов.

С целью оценки адекватности нутритивной поддержки еженедельно измеряли массу тела, вычисляли индекс массы тела и определяли уровень общего белка в сыворотке крови с оценкой нутритивного риска. Несмотря на то, что более чем у 60 % пациентов в основной группе и группе сравнения исходно определен промежуточный и высокий риск нутритивной недостаточности (рис. 9), все они в итоге получили весь объем питания перорально, установка зонда и гастростомия никому не потребовались. Непосредственно по завершении лечения риск нутритивной недостаточности различался и был выше в группе сравнения: более 40 % пациентов группы сравнения находились в зоне низкого риска нутритивной недостаточности, тогда как в основной группе – 5 %. Высокий же риск наблюдался в 52 и 30 % случаев соответственно. При этом ИМТ снижался в обеих подгруппах одинаково, без статистически значимых различий. Следует отметить, что нарушения питания статистически значимо коррелировали с выраженностью ксеростомии и тошноты на фоне введения химиопрепарата (преимущественно на 1, 4 и 5-й неделях лечения), частотой жалоб на вязкую слюну и ихорозный запах в полости рта и глотке.

4. Условно говоря, можно выделить 4-й компонент программы, а по сути – обязательное условие успешной реализации 3 вышеописанных компонентов. Это **обеспечение приверженности пациентов к лечению**. Мы в обязательном порядке налаживали контакт с больными, иначе терапия сопровождения могла быть скомпрометирована из-за невыполнения вышеуказанных рекомендаций. Комплаентность оценивали с помощью теста Мориски–Грина. До лечения и в начале ХЛТ комплаентность в обеих подгруппах была достаточно высокой (более 85 %), однако к моменту завершения курса контакт несколько снижался и в период последующего наблюдения некоторые пациенты во многом теряли интерес к рекомендациям врачей (комплаентность 56–62 %) (рис. 10).

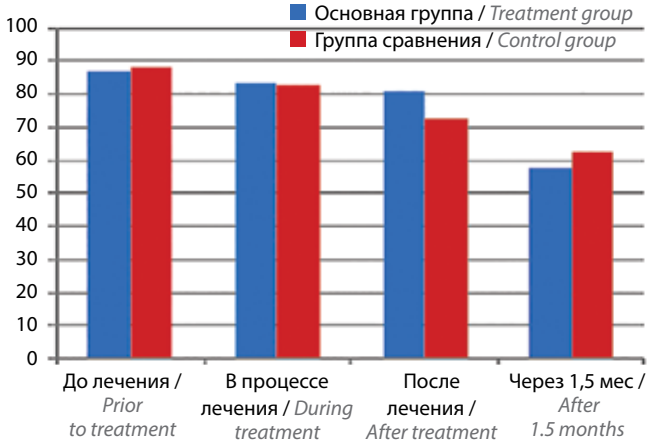

Рис. 10. *Комплаентность пациентов в группе сравнения и основной группе*

Fig. 10. *Patient compliancy in the control and treatment groups*

В нашем исследовании пациентам не удалось полностью избежать выраженных лучевых реакций и связанных с ними проблем, что было ожидаемым и соответствовало опыту ведущих клиник мира. Гипотеза о лучшей переносимости ХЛТ в основной группе за счет профилактического применения ранозаживляющих средств не подтвердилась. Выраженность мукозита и дерматита и связанных с ними изменений самочувствия, а также сроки облучения статистически значимо в подгруппах не различались. Однако в целом применение в проспективной части исследования программы

Рис. 11. *Состояние полости рта и глотки пациента по поводу рака ротоглотки T4N0M0: а – до начала химиолучевой терапии; б – через 3 нед терапии (24 Гр); в – через 5 нед терапии (40 Гр); г – через 7 нед терапии (64 Гр); д – через 8 нед терапии (70 Гр)*

Fig. 11. *Condition of the mouth and pharynx of a patient due to oropharyngeal cancer T4N0M0: a – prior to chemoradiation therapy; б – 3 weeks after the start of therapy (24 Gy); в – 5 weeks after the start of therapy (40 Gy); г – 7 weeks after the start of therapy (64 Gy); д – 8 weeks after the start of therapy (70 Gy)*

терапии сопровождения в сочетании с психологической поддержкой пациентов, поддерживающей комплаентность, обеспечило контроль над побочными эффектами ХЛТ и реализацию ХЛТ в полном объеме. В итоге у всех пациентов отмечалось волнообразное течение побочных реакций с нарастанием их к концу лечения, что было связано как с перерывами в процессе лучевой терапии (не более 14 дней), так и с тем, что периодически требовалась дополнительная коррекция терапии сопровождения (рис. 11). Так, нарастание мукозита коррелировало с развитием болевого синдрома ноцецептивного характера, в то время как нейропатический компонент боли отступал на второй план вследствие ответа опухоли на лечение. Это требовало коррекции обезболивания с его интенсификацией преимущественно на 7-й неделе облучения и в ранние сроки после окончания терапии. Следует отметить, что комплаентность статистически значимо коррелировала с выраженностью болевого синдрома. В свою очередь, интенсивность ранозаживляющей терапии коррелировала с выраженностью мукозита с 2 пиками на 3–4-й и 7–8-й неделях. Питание *per os* в начале лечения было не затруднено (светлый промежуток благодаря резорбции опухоли), но затем оно было затруднено на фоне мукозита.

В результате полноценной реализации программы терапии сопровождения в ближайшие сроки после лечения, в среднем на 9–10-й неделе, отмечалось полное стихание лучевых реакций. А самое главное, своевременный полноценный уход за пациентами позволил им пройти противоопухолевое лечение в полном объеме, в оптимальные сроки и с сохранением удовлетворительного качества жизни, в чем и заключались основные задачи нашей работы.

Как уже упоминалось, для объективизации сравнения объема лучевой терапии мы оценивали эквивалентные дозы согласно LQ-модели с учетом перерывов в лечении. Рис. 12 отражает статистически значимо меньшие эквивалентные дозы в ретроспективной группе, тогда как в основной группе и группе сравнения все пациенты получили эквивалентные дозы, соответствующие радикальным. В проспективной группе также достигнуто значительное сокращение длительности перерыва (с 28 до 14 дней) и общего срока лечения (с 69 до 58 дней) (рис. 13, 14).

Закономерным результатом стала высокая непосредственная эффективность ХЛТ. Следует отметить значительную частоту полных резорбций не только при локализации процесса в таких радиочувствительных зонах, как рото- и носоглотка, но и при локализации в полости рта (табл. 3).

По опросникам EORTC QLQ-C30 и H&N35 общее состояние больных оценено как удовлетворительное не только в начале лечения, но и в процессе терапии на пике реакций, а также по завершении лечения (рис. 15).

Отмечено некоторое ожидаемое ухудшение физического состояния на пике реакций. Потребность в обезболивании статистически значимо повышалась на фоне выраженных лучевых реакций. Несмотря на нарушение питания на пике лучевых реакций, в период реабилитации

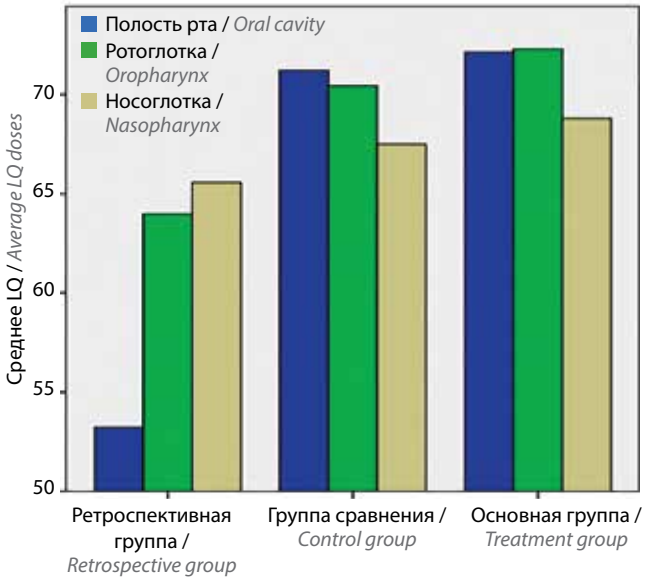

Рис. 12. *Сравнение эквивалентных доз, подведенных за курс лучевой терапии в ретроспективной группе, группе сравнения и основной группе*

Fig. 12. *Comparison of equivalent doses per radiotherapy course in the retrospective, control and treatment groups*

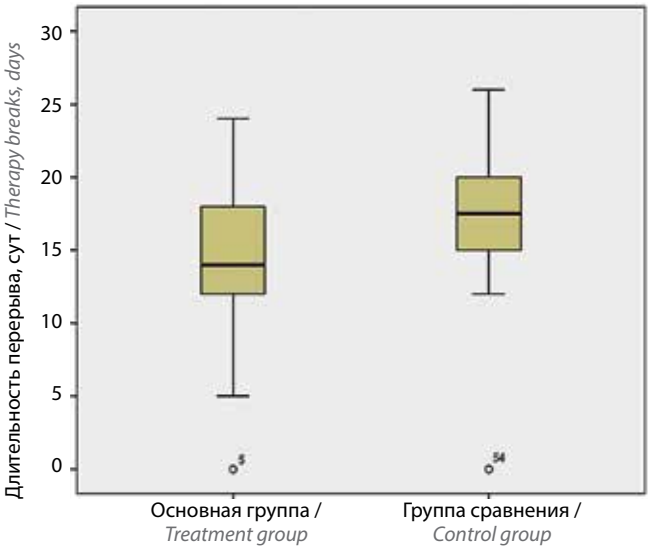

Рис. 13. *Сравнение длительности перерывов в ходе курса лучевой терапии в группе сравнения и основной группе*

Fig. 13. *Comparison of radiation therapy breaks in the treatment and control groups*

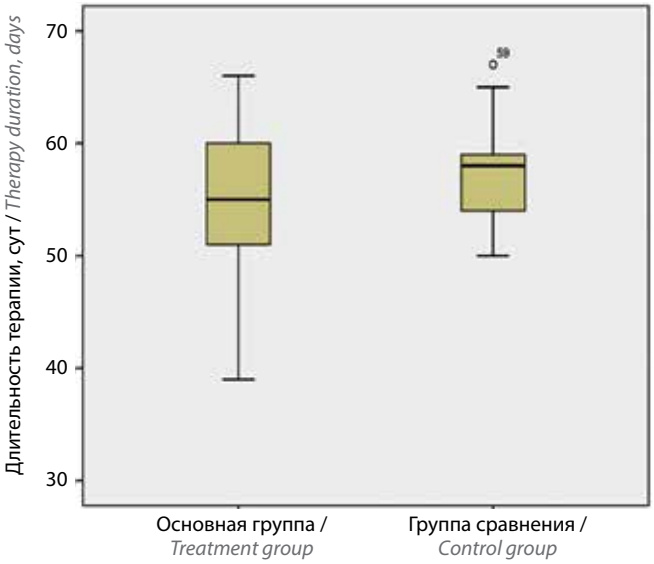

Рис. 14. *Сравнение длительности терапии в группе сравнения и основной группе*

Fig. 14. *Comparison of therapy duration in the treatment and control groups*

после завершения ХЛТ у пациентов обеих подгрупп происходила прибавка массы тела. При этом на фоне адекватного обезболивания у пациентов сохранялся аппетит, что также сыграло свою роль в борьбе с нутритивной недостаточностью.

Ввиду локализации и распространенности опухолевого поражения все пациенты еще до начала лечения испытывали дискомфорт при общении, были эмоционально нестабильны и социально дезадаптированы. Однако адекватная терапия сопровождения в сочетании с выраженным противоопухолевым эффектом и психологической поддержкой позволила достичь значительного улучшения эмоционального состояния, социализации и устранить проблемы в общении в основной группе и группе сравнения.

Заключение

Комплексная программа терапии сопровождения в сочетании с психологической поддержкой достоверно эффективна при ведении пациентов, проходящих ХЛТ, как с точки зрения оптимизации сроков лечения и реабилитации, так и с точки зрения обеспечения высокого уровня качества жизни. Выраженные лучевые реакции (мукозит, дерматит II–III степени) неизбежны на современном уровне развития лучевой терапии, однако не должны ограничивать возможность реализации радикального плана ХЛТ и значительно сказываться на самочувствии пациентов. Программа терапии сопровождения пациентов с опухолями головы и шеи, проходящих ХЛТ, обязательно включает обезболивание, нутритивную поддержку и ранозаживляющее лечение. Обезболивающая терапия должна носить дифференцированный характер с учетом механизма возникновения болевого синдрома (нейропатический, ноцицептивный) и своевременно корректироваться согласно «лестнице обезболивания» Всемирной организации здравоохранения. Нутритивная поддержка требуется пациентам до начала ХЛТ, во время ее проведения, в период стихания лучевых реакций и реабилитации (не менее 1,5 мес). Ранозаживляющее лечение носит локальный характер, должно проводиться с момента развития лучевых реакций до полного их стихания, включать всю область их проявления и корректироваться в зависимости от выраженности побочных

Таблица 3. *Непосредственные результаты химиолучевой терапии в основной и контрольной группах*

Table 3. *Immediate results of chemoradiotherapy in the treatment and control groups*

Результат Result	Число случаев, абс. (%) в зависимости от локализации Number of cases, abs. (%), in the localization							
	Ротоглотка Oropharynx		Полость рта Oral cavity		Носоглотка Nasopharynx		Все локализации All	
	ГС CG	ОГ TG	ГС CG	ОГ TG	ГС CG	ОГ TG	ГС CG	ОГ TG
Полный ответ Complete response	15 (83,3)	16 (84,2)	3 (60,0)	4 (66,7)	7 (100,0)	5 (100,0)	25 (83,3)	25 (83,3)
Частичный ответ Incomplete response	3 (16,7)	2 (10,5)	2 (40,0)	2 (33,3)	0	0	5 (16,7)	4 (13,3)
Общий ответ Overall response	18 (100,0)	18 (94,7)	5 (100,0)	6 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	30 (100,0)	29 (96,7)
Стабилизация Stable disease	0	1 (5,3)	0	0	0	0	0	1 (3,3)
Прогрессирование Progressive disease	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. *ГС – группа сравнения; ОГ – основная группа.*

Note. *CG – control group; TG – treatment group.*

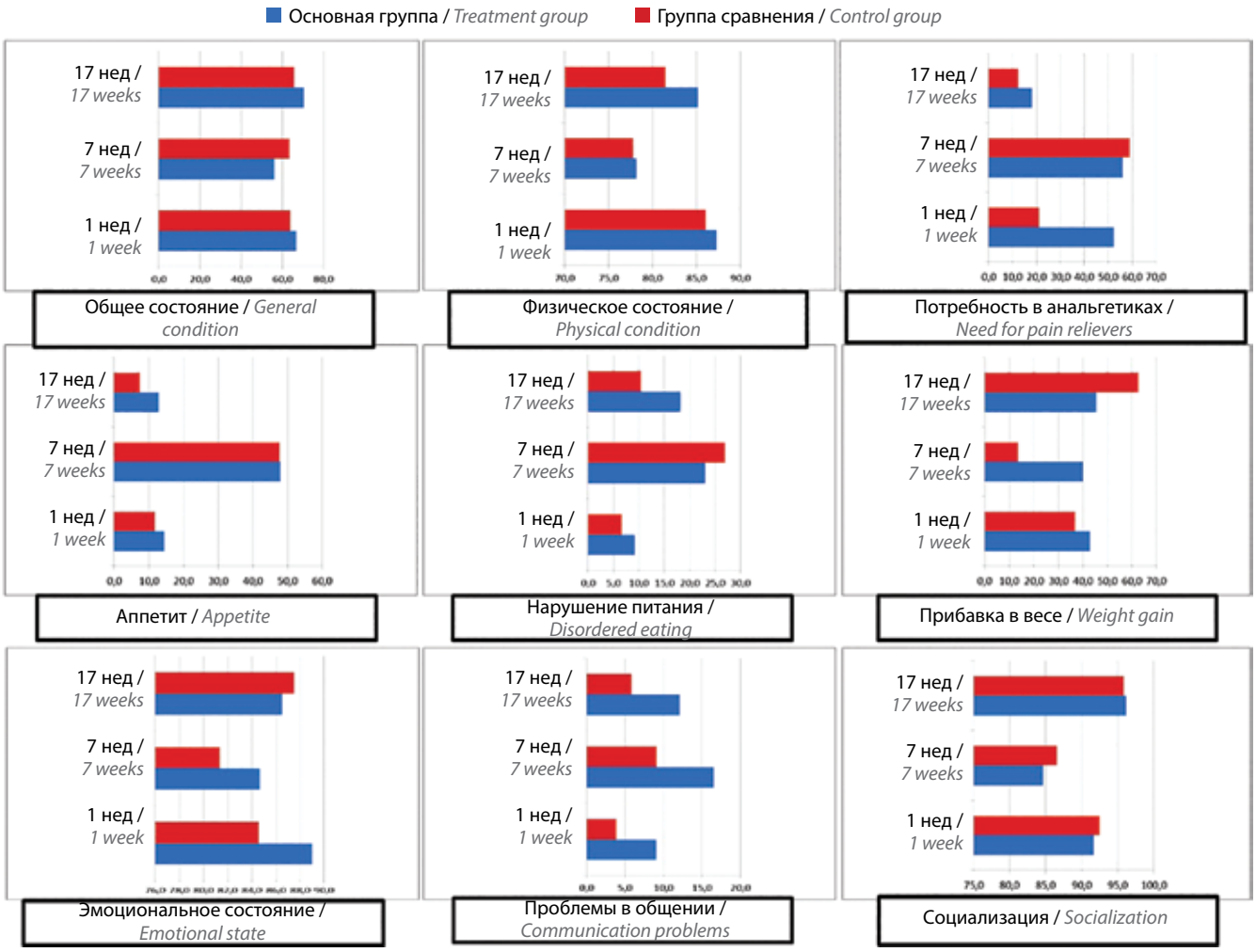

Рис. 15. *Оценка качества жизни пациентов по опросникам EORTC*

Fig. 15. *Patient quality of life evaluation per the EORTC questionnaires*

эффектов. Одним из главных критерием эффективности терапии сопровождения следует считать высокий уровень качества жизни пациентов, в том числе по данным опросников EORTC QLQ-C30 и H&N35.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. 236 p. (In Russ.)].
3. Multidisciplinary care of the head and neck cancer patient. Ed. by E. Maghami, S. Allen. Springer, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-65421-8.
4. Radiotherapy in practice: external beam therapy. Ed. by P. Hoskin. Oxford University Press, 2019. 545 p.
5. Shah J.P., Patel S.G., Singh B., Wong R. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology. 5th edn. Elsevier, 2020. 859 p.
6. Handbook of evidence-based radiation oncology. 3rd edn. Ed. by E.K. Hansen, M. Roach. Springer International Publishing AG, 2018. 937 p. DOI: 10.1007/978-3-319-62642-0.
7. Pignon J.P., Maitre A.L., Maillard E., Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009;92(1):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
8. Radiation therapy for head and neck cancers. A case-based review. Ed. by M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit, U. Selek. Springer International Publishing, 2015. DOI 10.1007/978-3-319-10413-3.
9. Scully C., Epstein J., Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. Head Neck 2004;26(1):77–84. DOI: 10.1002/hed.10326.
10. Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J. et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin 2012;62(6):400–22. DOI: 10.3322/caac.21157.
11. Kang H.S., Roh J.L., Lee S. et al. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A prospective study. Medicine (Baltimore) 2016;95(19):e3403. DOI: 10.1097/MD.0000000000003403.
12. Radiation therapy treatment effects. An evidence-based guide to managing toxicity. Ed. by B.F. Koontz. Springer Publishing Company, 2018. 324 p.
13. Sonis S.T. Oral Mucositis. Springer Healthcare, 2012. DOI: 10.1007/978-1-907673-46-7.
14. Zhu G., Lin J.-C., Kim S.-B. et al. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. BMC Cancer 2016;16:42. DOI: 10.1186/s12885-016-2073-z.
15. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012;1392):e58–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
16. IASP. Available at: http://www.iasp-pain.org.
17. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd edn. Geneva: WHO, 1996. 70 p.
18. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли 2017;7(3-S2):524–32. [Sytov A.V., Leiderman I.N., Lomidze S.V. et al. Practical recommendations for nutritional support of cancer patients. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumoursis 2017;7(3-S2):524–32. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-575-583.

Вклад авторов

А.Р. Геворков: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проведение химиолучевого лечения и терапии сопровождения, анализ полученных данных, научное редактирование, написание текста статьи;

А.В. Бойко, Л.В. Болотина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование, научное консультирование;

С.В. Шашков: обзор публикаций по теме статьи, проведение химиолучевого лечения и терапии сопровождения, сбор и анализ данных, написание текста статьи;

Г.Р. Абузарова: научное консультирование, консультирование пациентов, проведение терапии сопровождения;

Р.Р. Сарманаева: консультирование пациентов, проведение терапии сопровождения.

Authors' contributions

A.R. Gevorkov: developing the research design, reviewing of publications on the article's theme, chemoradiotherapy, therapy of support, analysis of the obtained data, scientific editing, article writing;

A.V. Boyko, L.V. Bolotina: developing the research design, analysis of the obtained data, scientific editing, scientific advice;

S.V. Shashkov: reviewing of publications on the article's theme, chemoradiotherapy, therapy of support, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

G.R. Abuzarova: scientific advice, medical consultation, therapy of support;

R.R. Sarmanaeva: medical consultation, therapy of support.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Р. Геворков / A.R. Gevorkov: https://orcid.org/0000-0002-9181-7811

А.В. Бойко / A.V. Boyko: https://orcid.org/0000-0003-1766-0059

Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: https://orcid.org/0000-0003-4879-2687

С.В. Шашков / S.V. Shashkov: https://orcid.org/0000-0002-1683-0434

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.09.2020. **Принята к публикации:** 21.12.2020.
Article submitted: 14.09.2020. **Accepted for publication:** 21.12.2020.