

*С.И. Ткачев, О.П. Трофимова, Н.П. Костина, А.А. Маклакова, Е.В. Тимошкина,
Н.В. Векова*

Профилактика и лечение лучевого мукозита полости рта гидрогелевыми препаратами у больных раком орфарингеальной зоны

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

Развитие радиомукозита у больных раком орфарингеальной зоны, получающих лучевую терапию, ведет к вынужденным перерывам в курсе радиотерапии, снижению качества жизни пациентов, подведению недостаточной дозы облучения, что повышает риск развития рецидива опухоли. С 2010 г. в ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» была разработана и внедрена в клиническую практику методика профилактики и лечения лучевых реакций полости рта у больных раком орфарингеальной зоны, которая позволяет значительно улучшить результаты лучевой терапии и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: лучевая терапия, мукозит, рак орфарингеальной зоны

Злокачественные новообразования головы и шеи по данным различных авторов в общей структуре онкологической заболеваемости составляют от 2 до 10% [1,8].

Основную роль в лечении пациентов III-IV стадий играет химиолучевая терапия (ХЛТ) [9,12]. У ряда больных I и II стадии лучевая терапия (ЛТ) также может быть методом выбора как альтернатива оперативному лечению [11].

На современном этапе развития радиотерапии ведется разработка методик улучшения локорегионального контроля над опухолью при минимизации ранних лучевых реакций. Это совершенствование методик ЛТ (3D планирование, IMRT (лучевая терапия с модулированной интенсивностью), IGRT (лучевая терапия под визуальным контролем) [6,7], нетрадиционные режимы фракционирования (ускоренное фракционирование, гиперфракционирование) [6,13].

Эти методики позволяют добиться хорошего результата в отношении воздействия на опухоль (снижение частоты возникновения локорегионального рецидива), но у подавляющего числа больных лучевые реакции всё равно имеют место [13].

Развитие и тяжесть лучевых реакций ведет к вынужденным перерывам в курсе лучевой

терапии, снижению качества жизни пациентов, тяжелому течению интра- и послеоперационного периода и/или подведению недостаточной дозы облучения, что повышает риск развития рецидива опухоли.

Частота мукозитов, по данным ряда авторов, составляет от 40 до 100% [14,15]. По данным Европейского Общества Парентерального и Энтерального питания, все больные с опухолями головы и шеи во время лучевого и химиолучевого лечения нуждаются в нутритивной поддержке [4,5]. При случаях выраженных лучевых реакций (III-IV ст.) необходимо прибегать к парентеральному питанию через назогастральный зонд или наложению гастростомы [4,10].

Существует много способов профилактики и лечения мукозита полости рта. Активно изучается влияние антиоксидантов, колониестимулирующих факторов, рекомбинантного человеческого фактора роста, иммуномодуляторов на патогенетические факторы повреждения слизистой оболочки [2,3].

В большинстве российских клиник используется традиционный способ борьбы с лучевыми реакциями – это аппликации косточковых масел (оливковое, подсолнечное), что, как показывает практика, абсолютно недостаточно для снижения частоты и тяжести реакций со стороны нормальных тканей.

Таким образом, проблема профилактики и лечения мукозита полости рта несомненно актуальна, поскольку ее решение позволит значительно улучшить результаты лучевой терапии и качество жизни пациентов.

Цель исследования – обеспечить непрерывность курса радиотерапии и повысить качество жизни больных злокачественными опухолями орфарингеальной зоны за счет профилактики и лечения мукозита полости рта препаратами «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л».

Материалы и методы

За период с 2008 года по 2014 год мы провели исследование по профилактике и лечению мукозита полости рта препаратами «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» у больных злокачественными новообразованиями орфарингеальной зоны.

В исследование включено 160 пациентов. Все больные были разделены на две группы: основную и контрольную. В контрольную группу вошли 77 больных, у которых при профилактике и лечении мукозита использовался традиционный способ – аппликации оливкового и подсолнечного масел. В основную группу вошло 83 пациента, каждый из которых получил лучевую терапию на фоне местного применения препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л».

Были использованы следующие методы лечения: дистанционная лучевая терапия в самостоятельном варианте и последовательная химиолучевая терапия.

Всем пациентам лучевая терапия была проведена на линейных ускорителях Clinac C2100, Clinac 2300 C/D в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MeV. Был использован обычный режим фракционирования дозы (РОД – 2Гр, 5 фракций в неделю).

В объем облучения входила зона первичной опухоли, выявляемая до начала лечения, и регионарные лимфатические узлы. Первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы облучали до СОД 44-46 Гр. В случае радикальной лучевой терапии после достижения СОД 44-46 Гр размеры полей уменьшали, ограничиваясь объемом первичной опухоли, выявляемой до начала лечения. Локальное облучение (boost) продолжали до СОД 66-70 Гр.

Препарат «Колетекс-гель-ДНК» применялся пациентами ежедневно с первого дня лучевой терапии, включая выходные дни. Больные после предварительной санации ротовой полости самостоятельно наносили 5 мл геля на слизистую оболочку полости рта 3 раза в день (утром, через 1 час после сеанса лучевой терапии, вечером), периодически распределяя его языком по слизистой оболочке ротовой полости. Препарат «Колетекс-гель-ДНК-Л» пациенты начинали использовать при возникновении болей в полости рта. Схема применения аналогична. После окончания курса лучевой терапии больные продолжали наносить данные препараты в течение последующих 3-4 недель.

Наноматериалы отечественного производства, препараты «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л», состоят из биополимера альгината натрия и дерината (состав: альгинат натрия – 7-11%, деринат – 0,25%), в состав препарата «Колетекс-гель-ДНК-Л» кроме альгината натрия и дерината входит лидокаин (альгинат натрия – 7-11%, деринат – 0,25%, лидокаин – 2%).

«Колетекс-гель» – это вязкий альгинатный гель определенной концентрации, в который по специальной технологии импрегнированы лекарственные препараты [Патент РФ 2352359 от 24 октября 2007г.]. Для используемого гидрогеля характерно присутствие частиц нанометрового диапазона с диаметром от 20 до 250 нм (до 90%), крупные частицы более 1000 нм составляют менее 3% (анализ проведен методом фотонно-корреляционной спектроскопии на приборе N5 Beckman Coulter; $\lambda=648$ нм).

Альгинат натрия – природный биополимер, гидрофильный полисахарид, получаемый из бурых морских водорослей, богатых микроэлементами. Обладает высокой биологической активностью, очищает рану, способствует снижению кровоточивости, ускоряет процесс восстановления тканей. Он содержит более чем 90% частиц нанометрового диапазона. Позитивное воздействие оказывает как биополимерная основа геля (альгинат натрия), так и импрегнированное в него лекарство (деринат).

В альгинат натрия введен препарат деринат натриевая соль (дезоксирибонуклеат натрия (Na-ДНК)), разрешенный Минздравсоцразвития России для широкого применения, являющийся иммуномодулятором и антиоксидантом, а также лидокаин для купирования болевого синдрома.

Деринат – универсальный метаболический модулятор. Биологически активное вещество дезоксирибонуклеат (ДНК) – это вытяжка из молок осетровых рыб с молеку-

лярной массой 270–500 кДа. В состав дезоксирибонуклеиновой кислоты входят аминокислоты – тимин, цитозин, аденин, гуанин. ДНК при указанной молекулярной массе хлорида натрия проникает в клетку без разрушения мембраны, пиноцитозом. Деринат разрешен к медицинскому применению как препарат, который усиливает регенерацию тканей, обладает неспецифическим общебиологическим стимулирующим действием на все органы и ткани, оказывает иммуномодулирующее действие, стабилизирует гемопоэз.

Лидокаин, введенный в гидрогель в невысокой концентрации, обеспечивает анальгезирующий эффект, что позволяет в случаях развития тяжелого мукозита 3-4 степени сохранить адекватное энтеральное питание больных.

Гель имеет желто-зеленый цвет, характерный для природных водорослей, не имеет определенного вкуса и запаха, и выпускается в стерильных упаковках после гамма-стерилизации по 100 мл.

Степень тяжести ранних лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки оценивали в соответствии с международной шкалой RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria:

Слизистые оболочки полости рта:

0 – нет никаких изменений;

1 – эритема или слабая боль, не требует обезболивания;

2 – островковый мукозит, умеренная боль, требует обезболивания ненаркотическими анальгетиками;

3 – сливной мукозит, может сопровождаться сильной болью, требует обезболивания наркотическими анальгетиками;

4 – геморрагии, изъязвление, некроз.

Результаты и обсуждение

При использовании препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» отмечается снижение тяжести лучевых реакций: в основной группе преобладает 2 степень мукозита – 75,9%, а больные с выраженными реакциями 3 степени составляют 24,1% по сравнению с 71,4% в контрольной группе, результаты достоверны ($p<0,001$) (табл. 1), (рис. 1, 2).

Таблица 1.
Характеристика лучевых реакций в зависимости от способа их профилактики

Способ про- филактики	Степень мукозита по шкале RTOG				Досто- верность р
	2 степень		3 степень		
	n	%	n	%	
Стандартный	22	28,6	55	71,4	< 0,001
«Колектек- гель-ДНК(-Л)»	63	75,9	20	24,1	

В контрольной группе мукозит возникал в среднем на $12,4\pm 2,6$ день при СОД в среднем $19,5\pm 3,5$ Гр (рис. 3.), а в основной группе – на $21,8\pm 1,7$ день при СОД в среднем $31,4\pm 2,8$ Гр (рис. 4.), соответственно.

Как видно из данных таблицы 2, частота и степень мукозита полости рта в основной и контрольной группах схожи при достижении СОД 44-46 Гр ($p=0,928$). По мере увеличения СОД до 66-70Гр становится очевидным преимущество



Рис. 1. 3 степень, СОД 48 Гр. Пациент К. Контрольная группа.



Рис. 2. 2 степень, СОД – 70 Гр. Пациент С. Основная группа.



Рис. 3. 1 степень, СОД 20 Гр. Пациент М. Контрольная группа.



Рис. 4. 1 степень, СОД – 34 Гр. Пациент Г. Основная группа.

использования геля по сравнению с традиционным вариантом профилактики лучевых реакций слизистой оболочки полости рта: частота мукозита 3 степени достоверно снижается с 90,4% до 20,4% ($p < 0,001$).

Для эффективного лучевого лечения опухолей головы и шеи очень важно избежать вынужденного перерыва в курсе лучевой терапии. В контрольной группе у 49 (63,6%) больных был зарегистрирован вынужденный перерыв в лечении, 28 (34,4%) пациентам удалось провести лечение без перерыва. Всем пациентам основной группы (83 больных – 100%) лучевое лечение

удалось провести без перерыва, результаты достоверны ($p < 0,001$).

Длительность перерыва в лучевом лечении в контрольной группе также зависела от уровня СОД. Наличие вынужденного перерыва увеличивает длительность лучевого лечения в среднем на две недели, что существенно повышает время пребывания пациента в стационаре и соответственно удорожает лечение.

Средний срок пребывания в стационаре в группе контроля составил $52 \pm 16,1$ дня, в основной группе – $42,7 \pm 7,8$ дня. Таким образом, применение препаратов «Колетекс-гель-ДНК»

Таблица 2 .

Характеристика мукозита в зависимости от СОД на момент окончания лучевой терапии

	Контрольная группа				Основная группа				Достоверность р
СОД	2 степень		3 степень		2 степень		3 степень		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
44-46Гр	13	59,1	9	40,9	11	68,7	5	31,3	0,664
48-64Гр	5	38,4	8	61,6	9	69,2	4	30,8	0,193
66-70Гр	4	9,6	38	90,4	43	79,6	11	20,4	< 0,001

Таблица 3.

Влияние индукционной химиотерапии на степень лучевых реакций в зависимости от способа профилактики мукозита

	Контрольная группа				Основная группа				Достоверность p
Вид лечения	2 степень		3 степень		2 степень		3 степень		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
ХТ+ЛТ	3	11,5	23	88,5	38	77,5	11	22,5	<0,001
ЛТ	21	41,2	30	58,8	25	73,5	9	26,5	0,012

и «Колетекс-гель-ДНК-Л» сокращает среднюю продолжительность нахождения пациента в стационаре на 10 койко-дней.

Анализ состояния слизистой оболочки полости рта в постлучевом периоде осуществлен у 60 пациентов из 77 в контрольной группе и у всех больных в основной группе. В сроки до 6 недель после облучения мукозит полностью стих у 48,3% больных в группе контроля и у 100% в основной группе. У 51,7% пациентов реакции 1 степени оставались свыше 6 недель. Полученные данные подтверждают целесообразность применения препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» после окончания лучевого лечения с целью ускорения процессов репарации слизистой оболочки полости рта.

Следует отметить, что в группе контроля последовательная химиолучевая терапия (цисплатин 100 мг/м², 5-фторурацил 500 мг/м²) была проведена 26 (33,8 %) пациентам, самостоятельная лучевая терапия – 51 (66,2 %) больному. В основной группе 49 (59,0 %) пациентам была проведена последовательная ХЛТ, 34 (41,0 %) больным – самостоятельная радиотерапия. То есть по этому фактору пациенты основной группы находились в более неблагоприятных условиях относительно развития мукозита полости рта.

Мы оценили влияние индукционной химиотерапии на степень мукозита в основной и контрольной группах (табл. 3).

Из представленных данных видно, что использование для профилактики и лечения мукозита полости рта и глотки препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» достоверно нивелирует отрицательное влияние индукционной химиотерапии на степень лучевых реакций. Частота и тяжесть мукозита полости рта и глотки достоверно ниже по сравнению с группой контроля, $p < 0,001$.

Таким образом, использование препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» для профилактики и лечения лучевых реакций слизистой оболочки полости достоверно снижает их частоту и выраженность, позволяет провести радиотерапию без перерыва, увеличивает время до наступления мукозита, нормализует состояние слизистой оболочки полости рта в

первые 6 недель после окончания курса лучевой терапии и сокращает длительность пребывания пациента в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). – М., 2011. – 260 с.
2. Чуксина Т.Ю. Иммунологические эффекты циклофосфата местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 101–102.
3. Anthony L., Bowen J., Garden A. et al. New thoughts on the pathobiology of regimen-related mucosal injury // Support Care Cancer. – 2006. – Vol. 14. – P. 516–518.
4. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology // Clin. Nutrition. – 2006. – Vol. 25. – P. 245–259.
5. Bozzetti F., Arends J., Lundholm K. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology // Clin. Nutrition. – 2009. – Vol. 28. – P. 445–454.
6. Daisne J.F., Duprez T., Weynand B. et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen // Radiology. – 2004. – Vol. 233, No 1. – P. 93–100.
7. Gross E., George D., Cowen M. et al. A dose-volume histogram analysis of the PTV in patients with advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy // Radiother. Oncol. – 2007. – Vol. 82, No 1. – P. S44.
8. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics. 2009 // CA Cancer J. Clin. – 2009. – Vol. 59. – P. 225–249.
9. Le Maitre A., Bourhis J., Pignon J.P. Concomitant versus neoadjuvant chemotherapy for patient with advanced head and neck cancer. Results of two individual patient data meta-analysis // Radiother. Oncol. – 2007. – Vol. 82. – P. S9.
10. Lo ser Chr., Aschl G., He buterne X. et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) // Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 24, No 5. – P. 848–861.
11. Mendenhall W.M., Morris C.G., Amdur R.J. et al. Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the base of tongue // Am. J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 29, No 1. – P. 32–39.
12. Salama J.K., Seiwert T.Y., Vokes E.E. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, No 26. – P. 4118–4126.
13. Skłodowski K., Maciejewski B., Golen M. et al. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation

tion (CAIR) of head and neck cancer – report on 3-year tumor control and normal tissue toxicity // *Radiother. Oncol.* – 2000. – Vol. 55, No 2. – P. 101–110.

14. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patient with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review // *Radiother. Oncol.* – 2003. – Vol. 66. – P. 253–262.
15. Vokes E.E., Kies M.S., Haraf D.J. et al. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 18, No 8. – P. 1652–1661.

Поступила в редакцию 12.12.2014 г.

*S.I.Tkachev, O.P.Trofimova, N.P.Kostina,
A.A.Maklakova, E.V.Timoshkina, N.V.Vekova*

Prophylaxis and treatment of radiation oral cavity mucositis by hydrogel preparations in patients with oropharyngeal cancer

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center
Moscow

Development of radiation mucositis in patients with oropharyngeal cancer who are treated by radiation therapy leads to constrains breaks, decreases of the quality of life and makes the radiation dose in target insufficient. All above mentioned increases recurrence risk. Since 2010 there was developed and introduced the method of prophylaxis and treatment of radiation injuries of oral cavity in patients with oropharyngeal cancer which gives an ability to improve radiation treatment outcomes and the quality of life of patients.

Key words: radiation therapy, mucositis, oropharyngeal cancer