

УДК 615.242.06+616.31:618.16-006.6

ПРОФІЛАКТИКА ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЦИТОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПОРОЖНИНІ РОТА У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇЇ ЕФЕКТИВНІСТЬ

С.М. Григоров¹, І.С. Сухіна¹, А.М. Насонова²¹Харківський національний медичний університет²ГУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків

Робота присвячена одному з найтяжчих ускладнень протипухлинного лікування раку молочної залози — оральному мукозиту, що призводить до припинення лікування основного захворювання, несприятливо позначається на його прогнозі, знижує ефективність лікування та якість життя онкологічних хворих.

Авторами розроблено комплекс профілактично-лікувальних заходів як терапії супроводу у даного контингенту хворих, застосування якого сприяло вірогідному зниженню побічної дії протипухлинного лікування в порожнині рота проти групи порівняння в 1,5 рази на I циклі ($56,9 \pm 5,9$) % і в 4,5 рази на VI циклі ПХТ ($18,1 \pm 4,6$) %: хейліту в 5,2 рази та захворювань тканин пародонту — в 13,4 рази на I циклі проти групи порівняння до практично відсутності на VI циклі (1,4 % і 0 % відповідно); мукозиту — в 2,4 рази на I циклі, до 8,2 раз на VI циклі; гіпосалівації — вірогідно нижче в 1,7 рази, ніж при I циклі ПХТ, до 2,5 разів при V циклі проти групи порівняння.

Ключові слова: рак молочної залози, поліхіміотерапія, порожнина рота, хейліт, мукозит, гіпосалівація, профілактично-лікувальні заходи.

Вступ. Онкологічна захворюваність продовжує зростати серед населення. Щороку більш 1,15 млн жінок у всьому світі захворюють на рак молочної залози (РМЗ), який становить майже чверть усіх злоякісних пухлин у жінок [6, 8].

На сьогоднішній день дана патологія виникає у кожної восьмої жінки (13,4%) і є головною причиною смертності серед жінок у віці від 35 до 54 років, та друга після раку легенів. З віком ризик розвитку раку молочної залози збільшується [3].

Протипухлинна хіміотерапія є одним з основних методів лікування хворих із злоякісними новоутвореннями, зокрема на РМЗ, та здатна гальмувати проліферацію пухлинних клітин (цитостатична дія) або призводити до їх повної загибелі [9].

Тенденція до посилення агресії протипухлинного лікування супровожується «тимчасовими та постійними» змінами навколишніх тканин. Одним з найбільш значущих ускладнень протипухлинного лікування РМЗ є оральний мукозит різного ступеня важкості, частота розвитку якого досягає 100% [4, 5, 10].

Оральний мукозит — одне з найтяжчих ускладнень протипухлинного лікування, що призводить до його припинення, що несприятливо позначається на прогнозі захворювання, знижує ефективність лікування та якість життя онкологічних хворих [1, 2, 7].

Окрім того, мукозит суттєво підвищує витрати на лікування онкологічних хворих та збільшує строки їх госпіталізації.

На жаль, досі не існує загальноприйнятих протоколів профілактики та лікування орального мукозиту. Багато уваги приділяється санації порожнини рота, використанню методів фізичного впливу (гіпотермія, лазеротерапія), профілактиці інфекційних ускладнень та використанню препаратів, стимулюючих епітелізацію, місцевої та загальної дії.

Пошук найбільш ефективних та перспективних методів досі є актуальним, не дивлячись на різноманіття запропонованих у різний час засобів та методів профілактики та лікування мукозитів.

Тому **метою** нашого дослідження стало підвищення ефективності профілактики побічної дії цитостатичної терапії в порожнині рота у хворих на рак молочної залози шляхом розробки комплексу профілактично-лікувальних заходів.

Матеріали та методи. Для вірогідності результатів даного дослідження взято однорідну групу пацієнток — 98 жінок із злоякісним захворюванням молочної залози T1N0M0 — T2N1M0 стадій, які отримали на 1-му етапі комбіноване лікування (операція + променева терапія) та 6 циклів ад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) за однаковою схемою — CAF, відповідно міжнародним стандартам.

Хворі розподілені на дві групи. Групу 1 (група порівняння) склали 26 пацієнток з РМЗ, яких навчили правилам гігієнічного догляду за порожниною рота та проінформували про необхідність його проведення. Перед початком ад'ювантної ПХТ пацієнткам

рекомендували відмовитися від носіння повних або часткових знімних протезів, чистити зуби зубною щіткою середньої жорсткості, використовуючи традиційну для себе зубну пасту; уникати застосування ополіскувачів для порожнини рота на спиртовій основі, не користуватися зубочистками, уникати вживання абразивної їжі.

У групі 2 було 72 пацієнтки з РМЗ, яких навчили правилам гігієнічного догляду за порожниною рота (як і в групі 1) та проінформували про необхідність прийому препаратів супровідної терапії: чистити зуби 2 рази на день, використовуючи зубну щітку середньої жорсткості та профілактично-лікувальну пасту, призначали розсмоктування таблеток, активною речовиною яких є лізоцим, пробіотики місцево та всередину, кальційвмісні препарати.

Обстеження пацієнток проводили перед початком та в кінці кожного циклу ПХТ за традиційною схемою.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилася за допомогою пакета програм STATISTICA.

Результати досліджень та їх обговорення.

Проведення I циклу ПХТ у хворих на РМЗ у групі порівняння (група 1) супроводжується розвитком побічної дії цитостатичного лікування у порожнині рота у $(84,6 \pm 7,2)$ % пацієнток, що стало найнижчим показником при проведенні всього курсу лікування. Із збільшенням кількості циклів даний показник зростає, досягаючи на III циклі $(92,3 \pm 5,3)$ % і максимального свого значення на V циклі — $(96,2 \pm 3,8)$ %, що, швидше за все, пов'язано із збільшенням кумулятивної токсичності. У той же час на VI циклі лікування цей показник дещо знижувався і корелював із значенням I циклу.

Аналізуючи дані проведеного дослідження можна зробити висновок, що проведення ад'ювантних циклів ПХТ у хворих на РМЗ суттєво впливає на стан органів порожнини рота. Основним проявом побічної дії протипухлинного лікування в порожнині рота є хейліт, мукозит, гіпосалівація та захворювання тканин пародонту.

Хейліт — патологія, яку ми зустрічаємо найчастіше, з максимальним проявом на III циклі ПХТ — $(69,2 \pm 9,2)$ % з подальшим поступовим зниженням до $(34,6 \pm 9,5)$ % на VI циклі. Частота гіпосалівації є максимальною на II-му циклі ПХТ — $(61,5 \pm 9,7)$ %, з подальшим зниженням частоти її проявів до $26,9 \pm 8,9$ % на VI циклі. Частота мукозиту збільшується на III циклі до $(73,1 \pm 8,9)$ %, з подальшим зниженням до $(34,6 \pm 9,5)$ % на VI-му циклі ПХТ. Захворювання тканин пародонту найчастіше спостерігаються на II–IV циклах ПХТ — $(26,9 \pm 8,9)$ %, з подальшим зниженням до $(7,7 \pm 5,3)$ % на VI-му циклі ПХТ.

Для зниження побічної дії цитостатичного лікування у порожнині рота під час проведення ПХТ у пацієнток з РМЗ нами розроблено комплекс профілактично-лікувальних заходів (група 2), для оцінки ефективності якого ми вивчили об'єктивний статус 72 пацієнток.

Використання розробленого нами комплексу профілактично-лікувальних заходів як терапії супроводу у даного контингенту хворих сприяло зниженню

побічної дії протипухлинного лікування у порожнині рота проти групи порівняння у 1,5 рази на I циклі $(56,9 \%)$ і в 4,5 рази — на VI циклі $(18,1 \%)$.

Частота виникнення хейліту вірогідно нижче проти групи порівняння і склала на I циклі $(12,5 \pm 3,9)$ %, поступово знижуючись до $(1,4 \pm 1,4)$ % на VI циклі ПХТ (рис. 1).

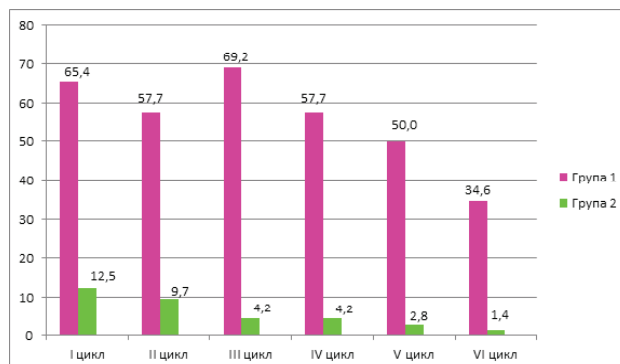


Рис. 1. Динаміка проявів хейліту на етапах проведення ад'ювантної поліхіміотерапії

Прояви гіпосалівації ми зустрічаємо з максимальними показниками на I–II циклах ПХТ — $(33,3 \pm 5,6)$ %, з подальшим зниженням до $(11,1 \pm 3,6)$ % на VI-му циклі. Вірогідність відмінностей відзначається на I–V циклах ПХТ (рис. 2).

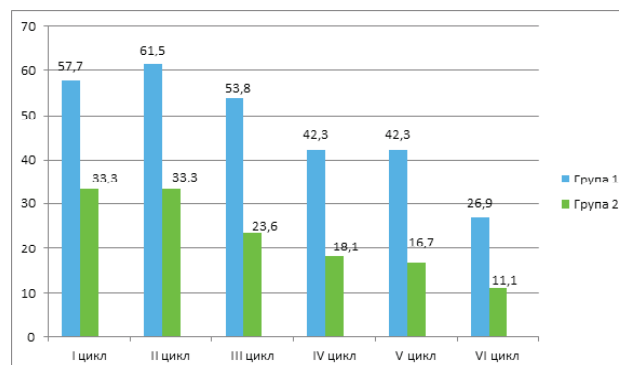


Рис. 2. Динаміка проявів гіпосалівації на етапах проведення ад'ювантної поліхіміотерапії

У пацієнток з РМЗ, які отримували комплекс профілактично-лікувальних заходів (група 2), на етапах ПХТ частота мукозиту вірогідно нижче проти групи порівняння, з максимальним проявом на II-му циклі — $(27,8 \pm 5,3)$ % і поступовим зниженням до VI-го циклу ПХТ — $(4,2 \pm 2,4)$ % (рис. 3).

Частота захворювань тканин пародонту є найнижчою серед побічних проявів цитостатичного лікування у порожнині рота (рис. 4).

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що застосування комплексу профілактично-лікувальних заходів у хворих на РМЗ під час проведення VI-го циклу ПХТ сприяє вірогідному зниженню частоти хейліту в 24,7 рази, мукозиту — в 8,2, гіпосалівації — в 2,4 рази та повній відсутності проявів захворювань тканин пародонту у всіх 72 пацієнток.

Висновки. Застосування розробленого нами комплексу профілактично-лікувальних заходів як терапії супроводу у даного контингенту хворих сприяло

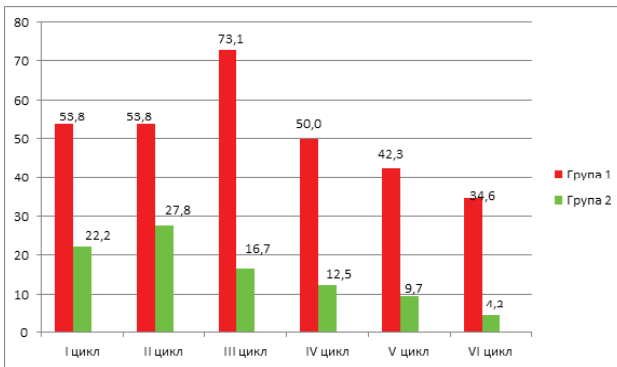


Рис. 3. Динаміка проявів мукозиту на етапах проведення ад'ювантної поліхіміотерапії

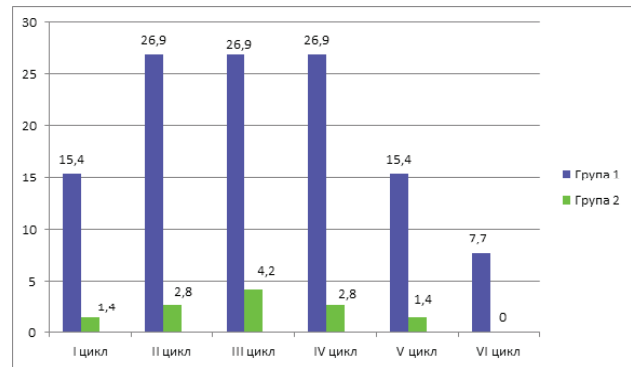


Рис. 4. Динаміка проявів захворювань тканин пародонту на етапах проведення ад'ювантної поліхіміотерапії

вірогідному зниженню побічної дії протипухлинного лікування у порожнині рота проти групи порівняння у 1,5 рази на I циклі ($56,9 \pm 5,9$ %) і в 4,5 рази на VI циклі ПХТ ($18,1 \pm 4,6$ %); хейліту у 5,2 рази та захворювань тканин пародонту — в 13,4 рази на I циклі проти групи порівняння до практично відсутності на VI циклі ($1,4$ і 0 % відповідно); мукозиту — в 2,4 рази на I циклі, до 8,2 раз на VI циклі;

гіпосалівації — вірогідно нижче в 1,7 рази, ніж при I циклі ПХТ, до 2,5 разів при V циклі проти групи порівняння.

З огляду на вищевикладене, можна з упевненістю констатувати, що комплекс профілактично-лікувальних заходів стоматологічного напрямку повинен супроводжувати кожного онкологічного хворого під час проведення циклів поліхіміотерапії.

Література

1. Моник А. Поддерживающая стоматологическая помощь для пациентов с онкологическими заболеваниями / А. Моник, К.Л. Стокман, Ф. Спийкервет // Популярная медицина. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 41–43.
2. Попруженко Т.В. Химиотерапевтический оральный мукозит: патобиология, лечение, профилактика // Т.В. Попруженко, Т.Д. Углова, С.П. Борис // Теория — практике. Стоматолог Инфо. — Харьков, 2013. — № 3. — С. 14–20.
3. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 18. — К., 2017. — 123 с.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / [под ред. Н.И. Переводчиковой]. — 2-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2013. — С. 432–433.
5. Сухина И.С. Особенности состояния слизистой оболочки ротовой полости и губ у пациенток с раком молочной железы на этапах адъювантной полихимиотерапии. / И.С. Сухина, И.И. Соколова // Вісник проблем біології та медицини. — 2012 — Вип. 2, том 2 (93). — С. 251–255.
6. Adverse event management of oral mucositis in patients with breast cancer / S. Seiler, J. Kosse, S. Loibl, C. Jackisch // Breast Care (Basel). — 2014. — № 9 (4). — P. 232–237.
7. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis / E.B. Rubenstein, D.E. Peterson, M. Schubert [et al.] // Cancer. — 2004. — Vol. 100, Suppl. 9. — P. 2026–2046.
8. Efficacy and toxicity profile of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in patients with advanced breast cancer / J. Rom, S. Bechstein, C. Domschke [et al.] // Anticancer Drugs. — 2014. — № 25 (2). — P. 219–224.
9. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / F. Andr, R. O'Regan, M. Ozguroglu [et al.] // Lancet Oncol. — 2014. — № 15 (6). — P. 580–591.
10. Lalla R.V. Management of oral mucositis in patients who have cancer / R.V. Lalla, S.T. Sonis, D.E. Peterson // Dent. clin. north am. — 2008. — Vol. 52, № 1. — P. 61–77.

С.Н. Григоров, И.С. Сухина, А.Н. Насонова

ПРОФИЛАКТИКА ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Работа посвящена одному из самых тяжелых осложнений противоопухолевого лечения рака молочной железы — оральному мукозиту, который приводит к прекращению лечения основного заболевания, неблагоприятно отражается на его прогнозе, снижает эффективность лечения и качество жизни онкологических больных.

Авторами разработан комплекс профилактических лечебных мероприятий как сопроводительной терапии у данного контингента больных, применение которого способствовало достоверному снижению побочного действия противоопухолевого лечения в полости рта против группы сравнения в 1,5 раза на I цикле

($56,9 \pm 5,9$) % и в 4,5 раза на VI цикле ПХТ ($18,1 \pm 4,6$) %: хейлита в 5,2 раза и заболеваний тканей пародонта – в 13,4 раза на I цикле против группы сравнения до практически отсутствия на VI цикле (1,4 и 0 % соответственно); мукозита – в 2,4 раза на I цикле, до 8,2 раз на VI цикле; гипосаливации – достоверно ниже в 1,7 раза, чем при I цикле ПХТ, до 2,5 раз при V цикле против группы сравнения.

Ключевые слова: рак молочной железы, полихимиотерапия, полость рта, хейлит, мукозит, гипосаливация, профилактические лечебные мероприятия.

S.N. Grigorov, I.S. Sukhina, A.N. Nasonova

ORAL CAVITY SIDE-EFFECTS PREVENTION DURING CITOSTATIC THERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS AND ITS EFFICACY

This study is devoted to one of the most severe complications of the breast cancer patients treatment - oral mucositis, which leads to the interruption of the treatment, makes a bad influence on the disease prognosis, decrease of the treatment efficacy and quality of life of cancer patients.

Heilitis is the most frequent side-effect, which has a highest manifestation rate during the III cycle of chemotherapy - $69,2 \pm 9,2\%$ with a subsequent gradual decrease up to $34,6 \pm 9,5\%$ at the VI cycle. The appearance of hyposalivation is observed with the maximal rate at II cycle of chemotherapy - $61,5 \pm 9,7\%$, with a subsequent decrease of its manifestations up to $26,9 \pm 8,9\%$ at cycle VI. The mucositis-rate increases by the III cycle of chemotherapy up to $73,1 \pm 8,9\%$, with the subsequent decrease of it up to $34,6 \pm 9,5\%$ at the VI cycle of chemotherapy. The paraodontal tissues disease was observed more often during the II-IV cycle of chemotherapy - $26,9 \pm 8,9\%$, with a subsequent decrease up to $7,7 \pm 5,3\%$ at the VI cycle of chemotherapy.

The authors have developed a complex of the preventive and therapeutic care for these patients, which application contributed to the possible decrease of the side-effects in the oral cavity in comparison to the other group in 1.5 times during the I cycle of chemotherapy ($56,9 \pm 5,9\%$) and in 4,5 times at the 6th cycle of chemotherapy ($18,1 \pm 4,6\%$). The heilitis-rate was decreased in 5,2 times and paraodontal tissues disease-rate in 13,4 times at I cycle of chemotherapy versus the comparison group, in which there were almost no side-effects at the VI cycle of chemotherapy (1, 4 and 0%, respectively); mucositis-rate was in 2.4 times lower at the I cycle of chemotherapy, up to 8.2 times at the VI cycle of chemotherapy; the hyposalivation was probably in 1,7 times lower, than at the I cycle of chemotherapy, and up to 2,5 times at the V cycle of chemotherapy versus the comparison group.

The authors constitute, the preventive and therapeutic oral care should be prescribed for each cancer patient during the chemotherapy.

Key words: breast cancer, chemotherapy, oral cavity, cheilitis, mucositis, salivary gland dysfunction, therapeutic and preventive measures.