

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ, ПИЩЕВОДА

Л.И. Корытова, В.В. Сокуренок, Г.Л. Васильев, А.Д. Кузнецов
ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (Санкт-Петербурга)

Проблема коррекции нутритивной недостаточности у пациентов с онкологической патологией в настоящее время, по-прежнему актуальна и требует дополнительного изучения. По данным ряда авторов, прогрессирующая питательная недостаточность больных злокачественными новообразованиями различных локализаций наблюдается в 46–87% случаев и наиболее остро проявляется при опухолях головы и шеи, пищевода [1,10]. Необходимость своевременного и адекватного нутритивного обеспечения с использованием максимально сбалансированных в количественном и качественном соотношениях специальных средств для сохранения трофического гомеостаза у этой категории больных составляет 100% [Соботка Л., 2003]. При этом следует отметить, что тяжесть нутритивной недостаточности определяется не только локализацией и распространенностью опухолевого процесса, но и в значительной степени проводимыми лечебными мероприятиями (объемные расширенные оперативные вмешательства, радикальная лучевая терапия, агрессивная химиотерапия). К моменту установления диагноза более чем у 70% вновь выявленных пациентов диагностируется III-IV стадия, лечение которой требует комбинации лечебных мероприятий и сопровождается анатомическими и функциональными дефектами, лучевыми реакциями и осложнениями [4, 7, 18].

Злокачественные новообразования головы и шеи составляют 5–6% в структуре онкологической заболеваемости, в том числе на долю орофарингеального рака приходится 15–20% [19]. В подавляющем большинстве слу-

чаев местно-распространенного рака головы и шеи, пищевода, основным, а нередко единственно возможным лечебным методом, по существу, не имеющим противопоказаний, является консервативное лечение и, в первую очередь, лучевая и/или химиотерапия. Местная распространенность патологического процесса и относительная радиорезистентность плоскоклеточного рака этих локализаций предполагают использование больших радиационных полей и высоких доз облучения, а также агрессивных схем лекарственного воздействия для эррадикации первичной опухоли и регионарных метастазов.

С целью повышения эффективности лучевого воздействия применяют нетрадиционные режимы фракционирования разовой дозы и различные сочетания лучевой и химиотерапии при варьировании последовательности применения этих методов воздействия (доминирующей является одновременная химиолучевая терапия). При этом повышение эффективности лучевого воздействия достигается, безусловно, на фоне повышения токсичности, преимущественно местной, со стороны слизистой орофарингеальной зоны. При лучевой терапии опухолей головы и шеи в область высокой дозы включена практически вся слизистая оболочка глотки, полости рта, слюнные железы, нижняя челюсть, височно-нижнечелюстные суставы, т.е. органы и ткани, прямо или косвенно участвующие в процессе жевания, глотания и первичной обработки пищевого комка. По сводным литературным данным частота мукозитов тяжелой (3–4) степени варьирует от 30 до 100% [6, 9, 11, 23, 20, 24].

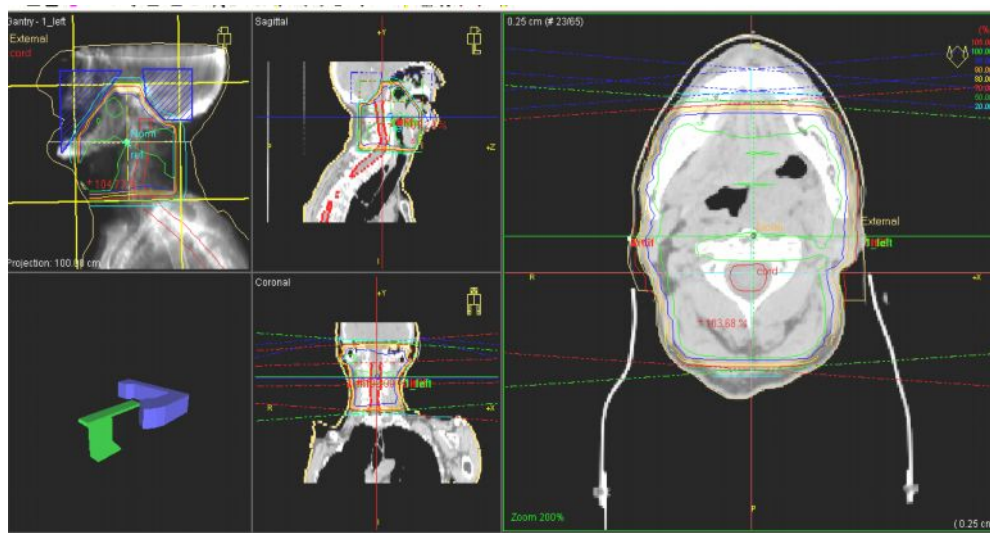


Рисунок 1. Стандартный план облучения местно-распространенного рака головы и шеи

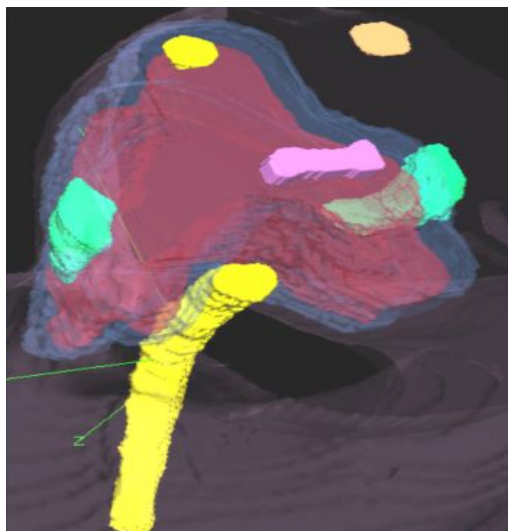


Рисунок 2. Объем тканей, включенных в зону облучения

Неизбежным осложнением лучевого лечения опухолей головы и шеи является ксеростомия различной степени выраженности. Известно, что околоушные железы производят большую часть слюны (60–65%). При подведении суммарной очаговой дозы 10–14 Гр слюнный поток уменьшается до 60–70% от исходного, а при дозе 40–42 Гр практически уже не выявляется. Это осложнение, осложняющее прием пищи, сохраняется длительное время после окончания лучевого лечения по поводу рака (1–1,5 года) и только частично может быть купировано симптоматической терапией.

Внедрение в клиническую практику конформной лучевой терапии качественно изменило подход к облучению опухолей головы и шеи. Использование некопланарного планирования отчасти позволяет уменьшить объем облучаемых здоровых тканей, которые в случае 2D-планирования получают ту же дозу, что и мишень. Но в случаях местно-распространенного опухолевого процесса увеличение объема низкой дозы потенциально увеличивает риск развития рецидива, и сокращение объема облучения не представляется возможным без риска недооблучения зон регионарного метастазирования.

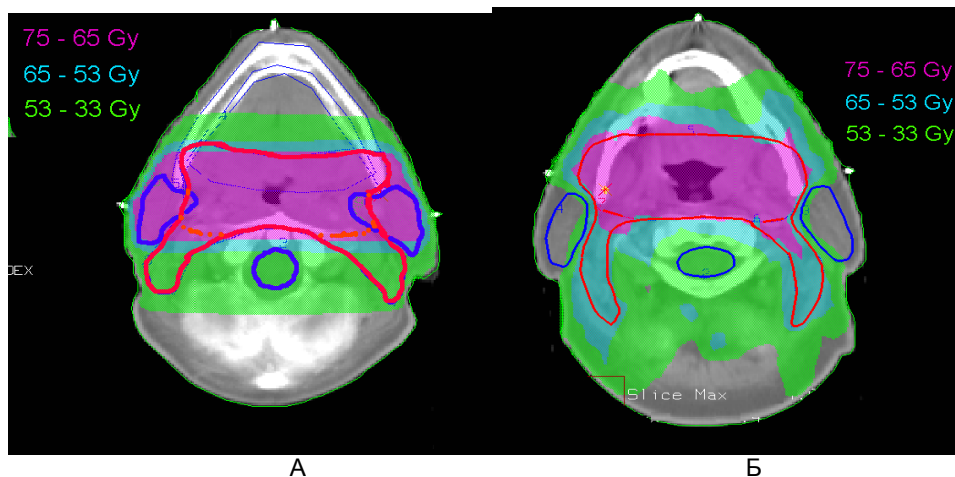


Рисунок 3. А – стандартное дозное распределение; Б – «высокая точность»

Повреждение слизистой орофарингеальной зоны и пищевода, индуцированное облучением и химиотерапевтическими агентами, особенно при одновременном их использовании, клинически проявляется отеком слизистой щек, языка, разрыхленностью десен, десквамацией эпителия, образованием эрозий и язв с некротическим налетом, выраженным болевым синдромом. Патогенетическая модель индуцированного мукозита изучена S. T. Sonis и соавторами [21, 22]. Согласно этой модели наблюдаются 5 фаз развития мукозита: инициация, развитие реакции и генерация сигнальных посредников, усиление и передача сигнала, изъязвление и воспаление, заживление. Индуцированный мукозит не является банальным воспалительным инфильтратом, а характеризуется взаимодействием большого числа клеточных и тканевых факторов, к которым впоследствии присоединяется микрофлора полости рта. В патологический процесс вовлечены эпителий, подслизистая основа, эндотелий

сосудов, соединительная ткань [2]. Сроки развития и тяжесть местных лучевых реакций во многом обусловлены исходным состоянием слизистой полости рта, наличием кариозных зубов, пародонтоза (эти патологические процессы наблюдаются у абсолютного большинства больных раком ротоглотки, полости рта, пищевода). Эрозивная поверхность слизистой орофарингеальной области является входными воротами вторичной бактериальной инфекции, а снижение толерантности нормальных тканей нередко приводит к развитию ее грибкового поражения. Неизбежно развивающийся в процессе облучения болевой синдром, а также дисфагия, ксеростомия и изменения вкуса (его отсутствие) являются причинами вынужденного уменьшения количества и разнообразия употребляемых пищевых нутриентов, приводит к длительной зависимости больного от жидкой пищи и прогрессирующей потере массы тела. Длительность курса радикальной лучевой терапии составляет 6–7 недель, и потеря

веса на фоне нарастающего дефицита пластических и энергетических субстратов (протеинов, углеводов, витаминов, отрицательного азотистого баланса), преобладания катаболических процессов (на фоне гиперметаболической инверсии обмена веществ), замедления утилизации нутриентов, по данным литературы, может превысить 10–20% и более [12,13]. Метаболические расстройства, обусловленные нутритивной недостаточностью, приводят к нарушению микроциркуляции крови, анемии, снижению мышечной массы. Сокращается функция жизненно важных органов за счет снижения массы миокарда, мышечной массы диафрагмы, резервов дыхания.

Частота и интенсивность острых лучевых реакций коррелирует с вероятностью развития отсроченного повреждения нормальных тканей (ксеростомия, индуративный фиброз мягких тканей шеи, орофарингеальный фиброз, ограничение диапазона движений фарингеальной и гортанной мускулатуры, нарушение транспортной функции глотки, прогрессирующий кариес, остеонекроз), что приводит к длительному расстройству глотания, хроническому нарушению трофологического статуса и к диетическим дефицитам [14]. Так, по данным В.А. Murphy (2002), через 12 месяцев после завершения химиолучевой терапии по поводу рака головы и шеи у больных наблюдались диетическая неадекватность и питательные нарушения. Основная причина этих нарушений, по мнению автора, это ксеростомия и слабый зубной ряд.

Влияние нарушения питания, приводящее к структурно-функциональной дезорганизации систем организма, на результаты лучевого лечения злокачественных новообразований продемонстрировано многочисленными исследователями. В исследовании Yuan P. с соавт. (2011) проведен анализ взаимосвязи нутритивного статуса с острыми лучевыми реакциями (радиотоксичностью) у 130 пациентов раком головы и шеи. Выявлено, что частота и тяжесть лучевых реакций (боль и сухость в ротовой полости, горле, лучевой дерматит) была менее выражена у больных, которым наряду с лучевой терапией проводили коррекцию нутритивного статуса (недостаточность питания определяли по уровню белков сыворотки крови) [25].

В ряде исследований продемонстрировано влияние нутритивной поддержки больных раком пищевода на эффективность лечения [8, 17]. Так, по данным X.B. D'Journo с соавт. (2011), потеря массы тела более 10% ухудшала течение послеоперационного периода и затрудняло компенсацию питательной недостаточности больных раком грудного отдела пищевода (в исследовании включено 304 пациента). Клинические наблюдения M. Ouattara с соавт. (2012) за 118 пациентами раком пищевода обнаружили связь показателя годичной выживаемости больных с недостаточностью питания до начала лечения.

В то же время сохраняется дискуссионным вопрос о протекции нутритивной поддержки росту опухолевых клеток. По данным M. Muscaritoli с соавт. (2012), связи между проведением парентерального питания у больных местно-распространенными формами рака желудочно-кишечного тракта и увеличением объема опухолевой ткани не установлено. Отмечено уменьшение осложнений специфического лечения, септических и метаболических осложнений, увеличение показателей выживаемости и средней продолжительности жизни [16].

Таким образом, проблема алиментарной недостаточности как следствия химиолучевой травмы органов головы и шеи заслуживает внимания и коррекции. Очевидно, что для поддержания метаболических резервов организма, повышения устойчивости к агрессивному лечебному воздействию необходима адекватная и своевременная оптимизация лечебного питания.

При выборе метода нутритивной поддержки больных со злокачественными новообразованиями указанных локализаций необходимо соблюдать разумную последовательность: сипинг, зондовое питание, парентеральное питание. Приоритетным является естественная оральная алиментация. При химиолучевом лечении рака ротоглотки, полости рта, пищевода, как правило, сохраняется глотательная функция, но затруднено (или практически временно не возможно) употреблять натуральные продукты, что и является показанием к назначению полного или частичного орального сипинга.

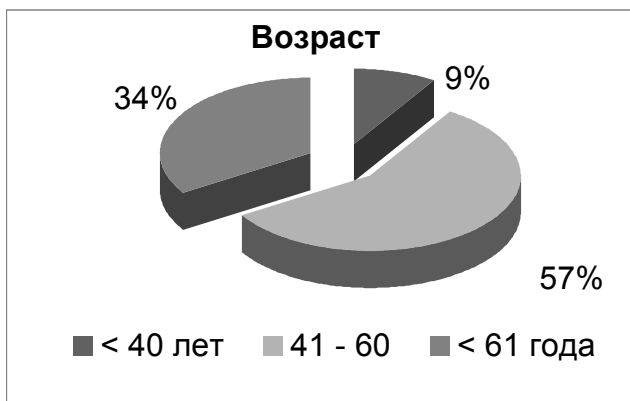
Кроме того, преимуществами сипингового питания обусловлены и тем фактом, что наличие внутрипросветного питательного субстрата кишки является необходимым условием нормальной физиологической работы желудочно-кишечного тракта, как начального звена трофологической цепи, а именно ассимиляции нутриентов. Наличие питательных субстратов в кишечнике, являясь основой для физиологического роста и регенерации клеточных элементов слизистой оболочки, обеспечивает сократительную активность кишки, секрецию и экскрецию.

Длительное отсутствие пищевого химуса в кишке приводит к дистрофии и атрофии слизистой оболочки, угасанию моторно-эвакуационной функции и ферментативной активности пищеварительных соков. Арсенал питательных смесей, в настоящее время, достаточно велик, однако следует отметить определенные преимущества применения в клинической практике жидких, готовых к употреблению смесей. Высокобиологически ценные, готовые к употреблению питательные смеси, наряду с макронутриентами, содержат полный набор незаменимых микронутриентов. Стерильные. с низким риском микробной контаминации герметические бутылки или пакеты, стандартизированные по химическому составу и осмолярности, делают приемлемым и безопасным использование этих смесей в амбулаторных условиях в течение 8–24 часов. Немаловажно, что энтеральное питание значительно дешевле парентерального и практически не имеет серьезных осложнений.

Собственные данные. Отделение лучевой терапии онкологических заболеваний РНЦ РХТ являлось участником мультицентрового, рандомизированного проспективного исследования по изучению эффективности препарата «Forticare (Nutricia)» у больных орофарингеальным раком, получавших одновременную химиолучевую терапию по радикальной программе. Задачами исследования являлось изучение влияния нутритивной поддержки препаратом «Forticare» на выраженность побочных реакций (радиоэпителиита), переносимость основного лечения, качество жизни и физическую активность пациентов, на основные антропометрические (ИМТ, масса тела) и биохимические показатели (общий белок, альбумин, гемоглобин). Кроме того было оценено удобство применения и переносимость питательной смеси.

Материалы и методы. В исследование были включены 46 пациентов с гистологически подтвержденным орорфарингеальным раком, в том числе с первичной локализацией опухоли в ротоглотке (74%) и в полости рта (26%).

У всех больных диагностирован местно-распространенный опухолевый процесс III (44%) или IV (56%) стадии. В 77% случаев установлен инвазивный плоскоклеточный рак, в 23% — другие формы плоскоклеточного рака. Возраст пациентов варьировал от 40 до 74 лет.



Исследуемую группу составили больные, которые весь период лучевой терапии (6–7 недель) на фоне обычной диеты получали Фортикер в дозировке по 125 мл 3 раза в день. Нутритивная терапия проводилась и в перерыве лучевого лечения (10–14 дней). В контрольной группе пациенты получали обычную диету, дополненную при необходимости парентеральным питанием.

Результаты. Частота мукозитов 3–4 степени составила 48% в группе больных, получавших терапию сопровождения в виде нутритивной поддержки питательной смесью Фортикер. В группе контроля этот показатель составил 64% (рис. 6).

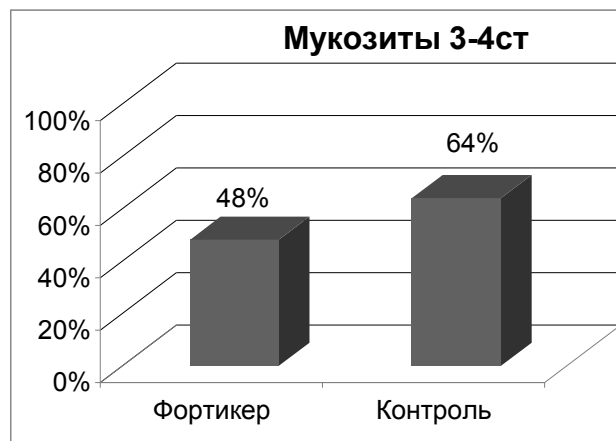


Рисунок 6. Частота мукозитов 3-4 степени

Частота вынужденных перерывов в лечении (до 10 и более 14 дней) зарегистрирована в исследуемой группе в 16 и 4% случаев соответственно. В группе контроля эти показатели составили 23 и 11% соответственно (рис. 7).

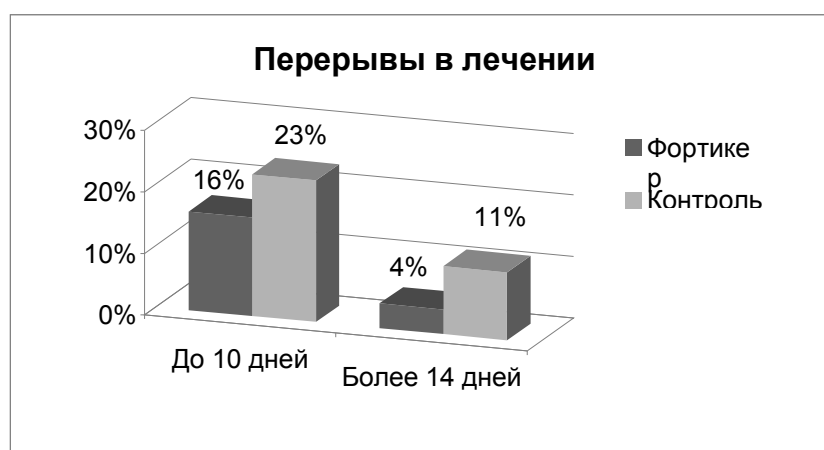


Рисунок 7. Частота перерывов в лучевом лечении

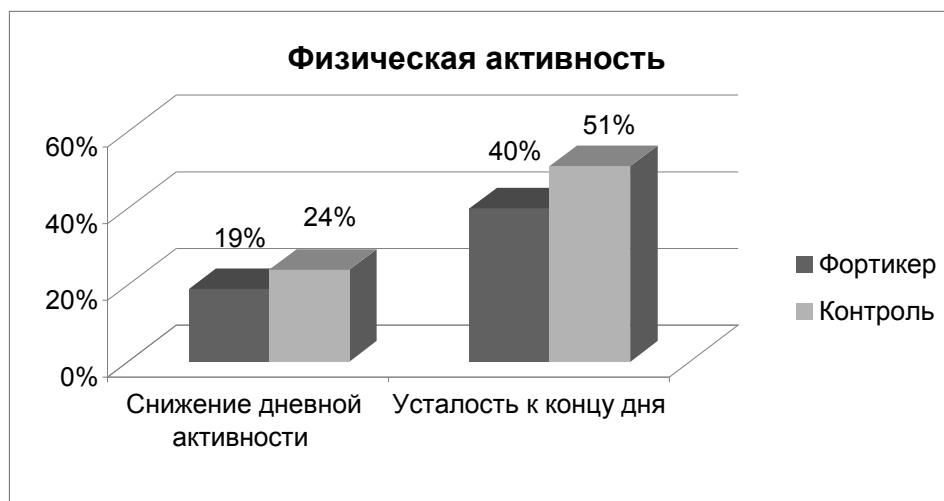


Рисунок 8. Физическая активность пациентов в процессе лучевой терапии

Сравнительная оценка физической активности больных, получавших агрессивное одновременное химиолучевое лечение на фоне нутритивной поддержки и без нее, показала, что снижение дневной активности отмечалось у 19% больных, получавших сипинговое питание, а в группе контроля этот показатель составил 24%. Усталость к концу дня зарегистрирована в 40 и 51% случаев соответственно в пользу пациентов, лечение которых проходило на фоне нутритивной терапии (рис. 8).

Следует отметить тот факт, что 26% больных, получавших Фортикер, отказались от обезболивающей терапии и местного применения анальгезирующих средств, которые обычно использовали во время приема пищи, что, безусловно, влияло на качество жизни в процессе лечения и после его окончания.

Вкусовые качества Фортикера всеми больными были оценены как удовлетворительные, отказа от приема питательной смеси в исследовании не зарегистрировано.

Проведенное исследование показало, что физиологическая компенсация трофических нарушений, вызванных, в том числе и проводимыми лечебными мероприятиями, безусловно, является элементом комплексного лечения, направленным на снижение токсического обременения химиолучевого лечения. Использование питательной смеси Фортикер в терапии сопровождения позволяет провести лучевое и химиолучевое лечение в полном объеме, щадящих условиях и способствует решению главной задачи — достижению более длительного выживания с меньшими побочными эффектами и с лучшим качеством жизни.

Литература

1. Жвиташвилли Ю.Б. *Рак и питание*. — СПб: «Олма-Пресс», 2001. — 319 С.
2. Масленникова А.В., Гладкова Н.Д., Балаева И.В. и соавт. *Мукозит слизистой оболочки полости рта и глотки: патогенез, классификация, возможность коррекции* // *Вопросы онкологии*. — 2006. — Т.52. - № 4. — С.379 — 384.
3. Салтанов А.И., Серегин Г.И. *Некоторые проблемы энтерального питания в онкологии* // *Матер.*

5-ой Межрегион. конф. «Искусственное питание больных в медицине критических состояний» — СПб: РСЗ АСПЭП, - 2005.- С. 59-60.

4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. и др. *Состояние онкологической помощи населению Рос. Федерации* // *Рос. Онкол. Журнал*. — 2000. - № 1. - С. 5 -12.

5. *Основы клинического питания* // *Мат. лекций для курсов Европейской ассоциации парент. питания/ под ред. Л. Сobotки*. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. — С. 412.

6. Bentzen S., Dorr W., Anscher M. et al. : *Normal tissue effects: Reporting and analysis*. // *Semin. Rad. Oncol.* — 2004. — Vol. 13. - P. 189 — 202.

7. Bourhis J. *New approaches to enhance chemotherapy in SCCHN* // *Ann. Oncol.* - 2005. — V. 16, Suppl. 6 . - P. 20-24.

8. D'Journo X.B., Ouattara M., Loundou A. et al. *Prognostic impact of weight loss in 1-year survivors after transthoracic esophagectomy for cancer*. *Dis Esophagus*. 2011 Nov 28.

9. Gillespie M.B., Brodsky M.B., Day T.A. et al. *Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment* // *Laryngoscope* 2004; 114: 1362 — 1367.

10. Heyland D, Dhaliwal R, Drover J. et al. *Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated critically ill adult patients*. *JPEN* 2003; 27(5):355- 373.

11. Kendall K.A., McKenzie S.W., Leonard R.J. et al. *Timing of swallowing events after single-modality treatment of head and neck carcinomas with radiotherapy*// *Ann. Otol. Rhinol. Laryngeal.* — 2000. — Vol. 109. - P. 767 — 775.

12. Lees J. *Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on combined radiotherapy treatment at regional oncology centre* // *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 36. - P. 1205 — 1209.

13. Lin A., Jabbari S., Worden F.P. et al. *Metabolic abnormalities associated with weight loss during chemoradiation of head and neck cancer* // *Int. J. Rad. Biol. Phys.* - 2005. — Vol. 63. - P. 1413 — 1418.