

Вопросы курортологии, физиотерапии
и лечебной физической культуры
2022, Т. 99, №6, вып. 2, с. 26–30
<https://doi.org/10.17116/kurort20229906226>

Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy=
Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury
2022, Vol. 99, no. 6, 2nd edition, pp. 26–30
<https://doi.org/10.17116/kurort20229906226>

Клиническая эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с меланомой кожи, находящихся на иммунотерапии

© А.С. МОЧАЛОВА¹, Е.С. КОНЕВА^{1, 2}, М.О. СЕНЧИЛОВ²

¹АО «Группа компаний «МЕДСИ», клиническая больница «МЕДСИ» в Отрадном, Московская область, г.о. Красногорск, пос. Отрадное, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время актуальным вопросом в онкологии является выбор тактики восстановительных мероприятий. Несмотря на обширный список побочных эффектов противоопухолевой терапии, большинство пациентов не получают наблюдения и профилактических вмешательств, необходимых для коррекции клинически значимых последствий для организма.

Цель исследования. Анализ эффективности использования комплексных программ реабилитации пациентов с меланомой кожи, получающих иммунотерапию.

Материал и методы. В исследование включены 109 пациентов с метастатической меланомой кожи в возрасте от 26 до 88 лет, получавших в период с 2019 по 2022 г. иммунотерапию пембролизумабом. В исследуемую группу (n=54) вошли пациенты, прошедшие программу комплексной реабилитации: лечебную физическую культуру, нутриционную поддержку, общую магнитотерапию, сеансы психотерапии без сопроводительной медикаментозной терапии. Пациенты, не прошедшие реабилитационную программу, составили контрольную группу (n=55). Оценка эффективности иммунотерапии проводилась в соответствии с критериями iRECIST 1.1. Иммуноопосредованная токсичность лечения оценивалась согласно критериям CTCAE (версия 5.0, 2017 г.). Для изучения качества жизни использована русская версия опросника EORTC QLQ-C30.

Результаты. Медиана наблюдения за пациентами составляла 20 нед в исследуемой группе и 19 нед в контрольной группе. Стабилизация заболевания была достигнута у 21 (38,9%) пациента исследуемой группы и у 23 (41,8%) пациентов контрольной группы; частота случаев прогрессирования заболевания в обеих группах была сопоставима: 10 (18,5%) случаев в исследуемой группе и 12 (21,8%) случаев в контрольной группе. Нежелательные явления иммунотерапии выявлены у 39 (72,2%) пациентов исследуемой группы и у 46 (83,6%) пациентов контрольной группы. Все зарегистрированные нежелательные явления относились к I–II степени выраженности по критериям CTCAE 5.0. Серьезных нежелательных явлений (IV степени выраженности) в период исследования обнаружено не было.

Заключение. Внедрение программ комплексной реабилитации в терапию пациентов с меланомой демонстрирует свою клиническую эффективность и снижение токсичности иммунотерапии, однако остается ряд важных вопросов, требующих дальнейшего разрешения.

Ключевые слова: иммунотерапия, злокачественные новообразования, реабилитация.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мочалова А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Конева Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9859-194X>

Сенчилов М.О. — <https://orcid.org/0000-0001-9364-6369>

Автор, ответственный за переписку: Мочалова А.С. — e-mail: denisovaas@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мочалова А.С., Конева Е.С., Сенчилов М.О. Клиническая эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с меланомой кожи, находящихся на иммунотерапии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(6-2):26–30. <https://doi.org/10.17116/kurort20229906226>

Clinical efficacy of rehabilitation measures in patients with melanoma of the skin undergoing immunotherapy

© A.S. MOCHALOVA¹, E.S. KONEVA^{1, 2}, M.O. SENCHILOV²

¹MEDSI Group of Companies, MEDSI Clinical Hospital in Otradnoe, Moscow region, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Currently one of the urgent problems of oncology is the choice of tactics of rehabilitation measure. Despite the long list of known possible side effects from antitumor therapy, most patients do not receive follow-up and preventive interventions necessary to correct clinically significant consequences.

Objective. Analysis of clinical effectiveness of complex rehabilitation programs in patients with melanoma of skin receiving immunotherapy.

Material and methods. The study included 109 patients with metastatic melanoma, aged 26 to 88 years, who received immunotherapy in the period from 2019 to 2022. The study group (n=54) included patients who received a comprehensive rehabilitation program: physical therapy, nutritional support, general magnetotherapy, psychotherapy sessions without concomitant medications. Patients who did not use rehabilitation programs made up the control group (n=55). The effectiveness of therapy was evaluated in accordance with iRECIST 1.1 criteria. Immuno-mediated toxicity of treatment was evaluated according to CTCAE criteria (version 5.0, 2017). To assess the quality of life (QoL), the EORTC QLQ-C30 questionnaire was used.

Results. The median follow-up of patients was 20 weeks in the study group, 19 weeks in the control group. Stabilization of the disease was achieved in 21 (38.9%) patients of the study group and 23 (41.8%) patients of the control group; disease progression in both groups was comparable: 10 (18.5%) — in the study group, 12 (21.8%) — in the control group. Adverse events of therapy were detected in 39 (72.2%) patients of the study group, 46 (83.6%) patients of the control group. All registered adverse events according to CTCAE 5.0 criteria were of grade I-II. No serious adverse events of the IV degree were detected during the study period.

Conclusion. The introduction of comprehensive rehabilitation programs in the treatment of patients with melanoma shows its effectiveness and reduced toxicity of immunotherapy, however, there are a number of important issues that require further resolution.

Keywords: immunotherapy, malignant neoplasms, rehabilitation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Mochalova A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Koneva E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9859-194X>

Senchilov M.O. — <https://orcid.org/0000-0001-9364-6369>

Corresponding author: Mochalova A.S. — e-mail: denisovaas@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Mochalova AS, Koneva ES, Senchilov MO. Clinical efficacy of rehabilitation measures in patients with melanoma of the skin undergoing immunotherapy. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2022;99(6-2):26–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20229906226>

Введение

На сегодняшний день проблема снижения инвалидизации от онкологических заболеваний имеет особую актуальность. Так, в 2020 г. в Российской Федерации было выявлено около 556 тыс. новых случаев злокачественных новообразований, из-за которых не менее 200 тыс. людей будут признаны инвалидами по онкологическому заболеванию [1]. Важно отметить, что не все из них будут иметь тяжелую инвалидность из-за диагноза и лечения — инвалиды I группы составят порядка одной трети. Качество жизни пациентов будет зависеть не только от эффективности лечения, но и от степени истощенности организма, тяжести сопутствующих патологий, качества симптоматической терапии. Онкологические заболевания рассматриваются как хронические, а не как острые

заболевания, что требует пожизненного сопровождения пациента. Большинство пациентов, в том числе находящиеся в ремиссии, имеют нарушения физических и когнитивных функций из-за проводимого лечения и проявлений основного заболевания [2].

Несмотря на обширный список побочных эффектов от противоопухолевой терапии, большинство пациентов не получают наблюдения и профилактических вмешательств, необходимых для коррекции клинически значимых последствий для организма.

Внедрение новых методов диагностики и лечения, сделав укрепление здоровья в долгосрочном периоде основной целью лечения, позволило улучшить прогнозы и снизить летальность среди онкологических пациентов [3]. Этот вопрос является актуальным во всем мире — в феврале 2017 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о необходимости

реализации программы «Реабилитация 2030» в связи с растущей неудовлетворенной потребностью в реабилитации в мире [4]. Принимая во внимание все негативные аспекты, связанные со злокачественными новообразованиями, область онкологии была определена как одна из наиболее приоритетных в рамках разработки программ реабилитации [5].

Проблема необходимости создания программы реабилитации после онкологического лечения соотносится с современными тенденциями в здравоохранении, диктующими развитие такой медицинской модели, для которой одно лишь устранение заболевания оказывается недостаточным. Персонализированный подход подразумевает не только лечение с опорой на индивидуальные особенности организма, но и ориентирование всего процесса оказания помощи на биопсихосоциальную модель [6]. Это означает, что помимо устранения патологического процесса требуется работа над восстановлением утраченных функций организма, над нормализацией психологического здоровья, социальной и профессиональной адаптаций пациентов [7].

Таким образом, на сегодняшний день появилась потребность в создании и внедрении в клиническую практику комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на повышение качества жизни пациентов.

Цель исследования — анализ эффективности использования комплексных программ реабилитации пациентов с меланомой кожи, получающих иммунотерапию.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 109 пациентов с метастатической меланомой кожи. Исследование проводилось на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии клинической больницы №1 АО «Группа компаний «МЕДСИ».

Критерии включения пациентов в исследование: метастатическая меланома кожи, возраст от 26 до 88 лет, предшествующая иммунотерапия анти-PD1-ингибитором пембролизумабом (в дозе 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 21 день) в период с 2019 по 2022 г., оценка по шкале ECOG 0—3 балла, отсутствие сопутствующей медикаментозной терапии, устное согласие пациента.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы: контрольная группа ($n=55$) состояла из пациентов, получавших пембролизумаб без применения в составе лечения реабилитационных программ и сопроводительной медикаментозной поддержки; пациентам основной группы ($n=54$) помимо лекарственной терапии проводились комплексные реабилитационные мероприятия, включающие в себя:

1) нутриционную поддержку: диету с высоким содержанием белка (1,5—2 г/кг массы тела в сутки), энергетическая ценность 25—30 ккал/кг в сутки), ограничение высокоуглеводистых продуктов питания, высокое содержание клетчатки и низкое содержание соли в рационе, прием БАД с омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (капсулы «КардиоАктив Омега» («Эвалар», Россия) 1 раз в день во время еды, курс 30 дней), контроль соблюдения питьевого режима (30 мл/кг массы тела в сутки чистой питьевой воды);

2) процедуры лечебной физической культуры: дыхательные и аэробные упражнения низкой интенсивности, включающие в себя дыхательную гимнастику по методике К.П. Бутейко, 2 раза в неделю); непрерывную ходьбу на беговой дорожке (скорость 1 км/ч, угол наклона 0°) длительностью 5—20 мин 3 раза в неделю, курс 12 нед;

3) применение метода общей магнитотерапии на аппарате «Магнитотурботрон» («Мадин», Россия), терапевтический эффект которого связан с усилением регенеративных и иммунных процессов, повышением функциональной активности центров вегетативной регуляции в организме [8]; курс включал в себя 20 процедур, проводимых 3 раза в неделю в режиме максимальной индукции магнитного поля 1,8 мТл с частотой 100 Гц, прямым направлением вращения, длительностью цикла 60 с; продолжительность воздействия варьировала от 10 до 15 мин;

4) также для коррекции психологического статуса пациентам проводились групповые и индивидуальные сеансы психотерапии.

Основная и контрольная группы сопоставимы по полу, возрасту и стадии заболевания. В табл. 1 приведены демографические и клинико-морфологические характеристики пациентов.

В контрольной группе наблюдалось больше пациентов с неблагоприятным критерием распространенности T4 (43,6% против 38,9%). У пациентов основной группы чаще наблюдалось наличие метастазов в отдаленных органах и тканях (14,8% против 7,3%). Оценка 1 балл по шкале ECOG на момент начала исследования в контрольной группе встречалась несколько чаще, чем в основной группе (76,4% против 72,2%).

В табл. 2 представлено распределение больных меланомой кожи по гистологическому варианту строения опухоли. Пигментный вариант строения в основной и контрольной группах преобладал (53,7 и 56,4% соответственно).

До начала исследования все пациенты прошли обследование, включающее компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза с внутривенным контрастированием. Оценка эффективности иммунотерапии проводилась в соответствии с критериями iRECIST 1.1 каждые 6 курсов лечения или при признаках клинического прогрессирования. Оценка токсичности

Таблица 1. Демографические и клинико-морфологические характеристики пациентов**Table 1.** Demographic, clinical and morphological characteristics of patients

Характеристика	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=55)
Пол, n (%)		
мужчины	26 (48,1)	24 (43,6)
женщины	28 (51,9)	31 (56,4)
Медиана возраста, годы	55,5	58,5
Стадия заболевания на момент постановки диагноза, n (%)		
I	36 (66,7)	32 (58,2)
II	4 (7,4)	2 (3,6)
III	14 (25,9)	20 (36,4)
IV	0	1 (1,8)
Баллы по шкале ECOG, n (%)		
0	3 (5,6)	5 (9,1)
1	39 (72,2)	42 (76,4)
≥2	12 (22,2)	8 (14,5)
Критерий Т, n (%)		
Tx	4 (7,4)	1 (1,8)
T1	7 (12,9)	5 (9,1)
T2	9 (16,7)	10 (18,2)
T3	13 (24,1)	15 (27,3)
T4	21 (38,9)	24 (43,6)
Критерий N, n (%)		
N0	33 (61,1)	30 (54,5)
N1	8 (14,8)	10 (18,2)
N2	5 (9,3)	6 (10,9)
N3	1 (1,9)	0
Nx	7 (12,9)	9 (16,4)
Критерий М, n (%)		
M0	46 (85,2)	51 (92,7)
M1	8 (14,8)	4 (7,3)

Таблица 2. Распределение больных меланомой по гистологическому варианту строения опухоли**Table 2.** Distribution of melanoma patients by histological variant of tumor structure

Вариант строения, n (%)	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=55)
Эпителиоодноклеточный	8 (14,8)	9 (16,4)
Смешанный	1 (1,9)	1 (1,8)
Пигментный	29 (53,7)	31 (56,4)
Беспигментный	10 (18,5)	8 (14,5)

пембролизумаба проводилась согласно критериям STCAE (версия 5.0, 2017 г.). Для изучения качества жизни использовалась русская версия опросника EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30). Опросник включает в себя 30 вопросов, охватывающих 9 шкал симптомов, 5 шкал оценки функционирования (физического, эмоционального, ролевого, социального и когнитивного) и общие шкалы оценки здоровья и качества жизни. Сбор данных проводился методом анкетирования.

Таблица 3. Характеристика ответов на иммунотерапию**Table 3.** Characteristics of responses to immunotherapy

Ответ на терапию, n (%)	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=55)
Полный ответ	8 (14,8)	4 (7,3)
Частичный ответ	15 (27,8)	16 (29,1)
Стабилизация	21 (38,9)	23 (41,8)
Прогрессирование	10 (18,5)	12 (21,8)

Таблица 4. Частота нежелательных явлений на фоне иммунотерапии**Table 4.** Frequency of adverse events induced by immunotherapy

Нежелательное явление, n (%)	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=55)
Любое	39 (72,2)	46 (83,6)
Астения	28 (51,9)	40 (72,7)
Диарея	12 (22,2)	15 (27,3)
Боль и вздутие живота	6 (11,1)	5 (9,1)
Гипотиреоз	11 (20,4)	8 (14,5)
Головная боль, головокружения	7 (12,9)	18 (32,7)
Тошнота	4 (7,4)	3 (5,5)

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ SPSS Statistics 21.0. Для проверки значимости различий применялся критерий Стьюдента. Для критериев с нормальным распределением данные представлены как медиана ± стандартное отклонение. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана наблюдения за пациентами составляла 20 нед в основной группе и 19 нед в контрольной группе.

Характеристика ответов на терапию представлена в **табл. 3**. Число проведенных курсов в основной и контрольной группах сопоставимо (6 против 6). Стабилизация заболевания достигнута у 21 (38,9%) пациента основной группы и у 23 (41,8%) пациентов контрольной группы; частота случаев прогрессирования заболевания в обеих группах сопоставима: 10 (18,5%) случаев в основной группе и 12 (21,8%) случаев в контрольной группе. Различия в группах оценены как статистически незначимые ($p > 0,05$).

Оценка нежелательных явлений. Нежелательные явления во время и по окончании иммунотерапии были выявлены у 39 (72,2%) пациентов основной группы и у 46 (83,6%) пациентов контрольной группы. Все зарегистрированные нежелательные явления относились к I—II степени выраженности по критериям STCAE 5.0. Наиболее часто регистрируемыми

нежелательными явлениями были астенические проявления, расстройства желудочно-кишечного тракта (диарея, боль в животе, метеоризм), лабораторно подтвержденный гипотиреоз. Серьезных нежелательных явлений (IV степени выраженности по СТСАЕ 5.0) в период исследования обнаружено не было. Частота возникновений нежелательных явлений на фоне иммунотерапии представлена в **табл. 4**. Таким образом, как видно из **табл. 4**, проведенная реабилитация снизила частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений на 11,4%.

Оценка качества жизни. Сравнительная оценка качества жизни пациентов по окончании лечения показана в **табл. 5**. Анализ полученных данных свидетельствует о статистически значимых различиях между группами по показателю общего состояния здоровья. Также у пациентов основной группы наблюдалась положительная динамика по симптоматическим шкалам, однако статистически достоверных различий с контрольной группой выявлено не было.

Заключение

Результаты проведенного проспективного исследования демонстрируют эффективность внедрения программ мультидисциплинарной реабилитации в иммунотерапию пациентов с меланомой кожи, однако одним из наиболее актуальных вопросов остается необходимость разработки алгоритмов назначения реабилитационных процедур в соответствии со спецификой течения патологического процесса и типом проводимой противоопухолевой терапии. Дальнейшие исследования в этой области помогут значи-

Таблица 5. Оценка качества жизни пациентов (EORTC QLQ-C3)
Table 5. Assessment of patients' quality of life (EORTC QLQ-C3)

Параметры	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=55)
Общее состояние здоровья	83,4±7,2*	61,3±9,9
Физическое функционирование	85,2±8,7	84,7±6,1
Эмоциональное функционирование	85,4±5,7	87,2±4,2
Рольное функционирование	92,1±6,2	92,3±6,4
Когнитивное функционирование	86,8±9,3	83,2±10,1
Социальное функционирование	85,9±7,3	86,2±8,5
Слабость	16,2±4,1	22,7±4,9
Боль	7,5±2,7	8,3±2,2
Одышка	3,6±4,2	3,4±5,3
Нарушение сна	4,7±3,2	6,1±3,7
Тошнота и рвота	1,1±2,1	2,1±3,4
Потеря аппетита	12,6±4,4	15,6±2,7
Запор	6,1±2,7	4,8±3,2
Диарея	9,7±3,9	10,8±3,4

Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Note. * — statistically significant differences ($p < 0,05$).

тельно снизить количество осложнений и улучшить качество жизни таких пациентов.

Участие авторов: концепция и дизайн — М.О. Сенчилов; сбор и обработка материала — А.С. Мочалова, М.О. Сенчилов; статистическая обработка данных — М.О. Сенчилов; написание текста — А.С. Мочалова, Е.С. Конева, М.О. Сенчилов; редактирование — Е.С. Конева, М.О. Сенчилов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2021. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *Cancer In Russia in 2020 (Morbidity and Mortality)*. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2021. (In Russ.).
- Stout NL, Santa Mina D, Lyons KD, Robb K, Silver JK. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(2):149-175. <https://doi.org/10.3322/caac.21639>
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(4):271-289. <https://doi.org/10.3322/caac.21349>
- Gimigliano F, Negrini S. The World Health Organization «Rehabilitation 2030: A call for action». *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2017;53(2):155-168.
- World Health Organization (WHO). *Rehabilitation 2030-A Call for Action Meeting Report*. WHO Organization; 2017.
- Santiago-Palma J, Payne R. Palliative care and rehabilitation. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2021;92(4 suppl):1049-1052. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010815\)92:4+<1049::AID-CNCR1418>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010815)92:4+<1049::AID-CNCR1418>3.0.CO;2-H)
- Smith SR, Zheng JY, Silver J, Haig AJ, Cheville A. Cancer rehabilitation as an essential component of quality care and survivorship from an international perspective. *Disability and Rehabilitation*. 2020;42(1):8-13. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1514662>
- Бурмистров А.Л. Магнитотерапия. *Ремедиум Приволжье*. 2005;6:2. Burmistrov AL. Magnitoterapiya. *Remedium Privolzh'e*. 2005;6:2. (In Russ.).

Получена 10.11.2022

Received 10.11.2022

Принята в печать 16.11.2022

Accepted 16.11.2022