

Дистанционное наблюдение онкологических пациентов с кожной токсичностью: непосредственные и отдаленные результаты исследования по оптимизации подхода к тактике ведения

Г. А. Габриелян, А. Ю. Кутина, Е. В. Орлова, М. И. Секачева, Н. И. Брико

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. На сегодняшний день одними из перспективных направлений персонализированной онкологии в лечении злокачественных новообразований являются таргетная и иммунотерапия. Однако, несмотря на свою эффективность, на фоне приема данных препаратов наблюдаются дерматологические нежелательные явления. В тяжелых случаях кожная токсичность может привести к плохой приверженности лечению и прекращению приема основной противоопухолевой терапии, влияя на показатели выживаемости и качества жизни онкологических пациентов.

Цель исследования. Оценка влияния удаленного мониторинга на результаты коррекции кожной токсичности, уровень качества жизни и показатель 2-летней безрегрессионной выживаемости у онкологических пациентов, получающих ингибиторы EGFR и иммунотерапию.

Материалы и методы. В исследование всего было включено 220 пациентов в возрасте 18–70 лет с проявлениями кожной токсичности на фоне таргетной и иммунной терапии, распределенные в две равнозначные группы. Основная группа пациентов получала сопроводительную терапию в рамках удаленного мониторинга с использованием программы поддержки пациентов «Здоровая кожа», группу сравнения составили пациенты, получающие амбулаторные консультации.

Результаты. Результаты многофакторного анализа подтверждают статистически значимое влияние способа мониторинга и числа консультаций на улучшение показателя 2-летней безрегрессионной выживаемости в среднем на 12 недель в группе онлайн-наблюдения по сравнению с традиционными амбулаторными консультациями, а также снижение индексов BSA, зуда и ДИКЖ (с вероятностью 95%) в группе удаленного мониторинга. Через 4 и 12 недель частота встречаемости пациентов с улучшениями индекса BSA на 41,8 и 14,5% соответственно выше в первой группе, чем во второй. Также установлена тесная корреляционная связь между тяжестью кожной токсичности и ее негативным влиянием на качество жизни онкологических пациентов, что подтверждается данными опросников ДИКЖ и SF-12. Разработанный метод позволил быстро добиться стабильного состояния со стороны кожных покровов без эпизодов утяжеления, что позволило продолжать противоопухолевую лекарственную терапию в полном объеме без эпизодов редукции дозы или отмены терапии по сравнению с очной группой, где такие случаи были обусловлены утяжелением кожной токсичности.

Выводы. Большинство современных методов терапии онкозаболеваний сопровождаются нежелательными явлениями, часто затрагивающими кожные покровы. Коррекция дерматологической токсичности является приоритетной задачей для онкологических пациентов, так как представляет сложную междисциплинарную проблему. Удаленный мониторинг является эффективным клиническим инструментом, представляя собой доступную форму коммуникации между врачом и пациентом, способствуя своевременному контролю кожной токсичности. Внедрение телемедицинских технологий может позволить свести к минимуму тяжелые формы кожной токсичности, приводящие к изменению режима противоопухолевой терапии, тем самым сохраняя эффективность лечения и увеличивая выживаемость онкологических пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: таргетная терапия, иммунотерапия, кожная токсичность, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста, безрегрессионная выживаемость, качество жизни, телемедицина, удаленный мониторинг, ДИКЖ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Remote monitoring of oncological patients with skin toxicity: immediate and long-term research results on optimizing the approach to management tactics

G. A. Gabrielian, A. Yu. Kutina, E. V. Orlova, M. I. Sekacheva, N. I. Briko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Today, one of the promising areas of personalized oncology in the treatment of malignant neoplasms is targeted and immunotherapy. However, despite its effectiveness, dermatological adverse events are observed while taking these drugs. In severe cases, skin toxicity can lead to poor adherence to treatment and discontinuation of basic therapy, affecting survival and quality of life.

The aim of the study. Assessment of the impact of remote monitoring on the results of correction of skin toxicity, quality of life and 2-year progression-free survival in cancer patients receiving EGFR inhibitors and immunotherapy.

Materials and methods. The study included 220 patients aged 18–70 years with manifestations of skin toxicity on the background of targeted and immune therapy, divided into 2 equivalent groups. The main group of patients received support therapy as part of remote monitoring using the Healthy Skin patient support program, the comparison group consisted of patients receiving outpatient consultations.

Results. The results of the multifactorial analysis confirm the statistically significant influence of the group and the number of consultations on the improvement of the 2-year progression-free survival rate by an average of 12 weeks in the online follow-up group compared with traditional outpatient consultations, as well as a decrease in the BSA, pruritus and DIC indices (with a 95% probability) in the study group. After 4 weeks, an improvement in the pruritus index was recorded in 85.5% of patients and no deterioration in the first group compared to the second, where deterioration in the index was detected in 31.8% of patients. A close correlation was also established between the severity of skin toxicity and its negative impact on the quality of life of oncology patients, which is confirmed by the data from the DLQI and SF-12 questionnaires. The developed method made it possible to quickly achieve a stable condition of the skin without episodes of aggravation, which made it possible to continue anticancer therapy in full without interruptions and cancellations against the background of preserved quality of life, compared with the second group, where cases of interruption/cancellation of therapy were due to aggravation of skin toxicity.

Conclusion. Most modern cancer treatment methods are accompanied by adverse events, often affecting the skin. Correction of skin toxicity is a priority for oncology patients, as it is a complex interdisciplinary problem. Remote monitoring is an effective clinical tool, representing an

accessible form of communication between the doctor and the patient, facilitating timely control of skin toxicity. The introduction of telemedicine technologies can minimize severe forms of skin toxicity, maintain a decent level of quality of life and reduce the incidence of interruption or termination of therapy, increasing survival of cancer patients.

KEYWORDS: targeted therapy, immunotherapy, skin toxicity, inhibitors of the epidermal growth factor receptor, progression-free survival, quality of life, telemedicine, remote monitoring, DLQI.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Актуальность

На сегодняшний день одними из перспективных направлений персонализированной онкологии в лечении злокачественных новообразований являются таргетная и иммунотерапия. Так, например, при лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) использование ингибиторов тирозинкиназы EGFR гефитиниба и эрлотиниба позволяет достоверно улучшить результаты лечения и увеличить общую выживаемость [1–3]. В лечении рака головы и шеи (РГШ) с успехом применяется моноклональное тело цетуксимаб [4, 5]. В лечении метастатического колоректального рака при присоединении бевацизумаба к схеме терапии наблюдается увеличение медианы времени без прогрессии (ВБП), а у пациентов с опухолями дикого типа KRAS/NRAS/BRAF цетуксимаб и панитумумаб увеличивают медиану общей выживаемости (ОВ) [6, 7].

Помимо использования таргетных препаратов, одним из современных направлений в лечении онкологических заболеваний является иммунотерапия. В настоящее время основными современными препаратами с механизмом ингибирования контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа являются анти-PD-L1 препараты (ниволумаб и пембролизумаб), анти-PD-L1 препараты (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) и анти-CTLA-4-препараты (ипилимумаб и тремелимумаб) [8, 9]. ИКТ улучшили ОВ пациентов, страдающих различными подтипами рака, включая почечно-клеточную карциному (ПКК) [10], гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) и уротелиальный рак (УР) [11, 12].

Однако, несмотря на свою эффективность, на фоне использования препаратов наблюдаются дерматологические нежелательные явления (дНЯ) или кожная токсичность (КТ). Это связано с тем, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) широко представлен в структурах кожи, включая кератиноциты, волосяные фолликулы и сальные железы, а воздействие ИКТ на иммунные процессы в организме не является специфичным, что приводит к снижению физиологической толерантности организма к собственным клеткам и аутоиммунному поражению нормальных тканей различных органов и систем, включая кожные покровы [13–15].

КТ включает: сухость кожи, пустулезные и макулопапулезные высыпания, паронихии, зуд. Диагностика, профилактика и лечение требуют особого внимания, поскольку как пациенты, так и врачи сообщают об отрицательном влиянии на физическое, функциональное, эмоциональное и социальное благополучие пациентов [16]. В тяжелых случаях кожная токсичность может привести к плохой приверженности лечению и прекращению основной терапии, сказываясь на результатах терапии и выживаемости пациентов [17, 18]. Именно поэтому важно, чтобы пациенты, получающие таргетную или

иммунотерапию, были осведомлены о возможных дНЯ и вовремя посещали ассоциированных врачей-дерматологов, начинали профилактическое лечение и уход за кожей.

В рандомизированных исследованиях STEPP [19] и J-STEPP [20] было показано, что превентивное лечение приводило к снижению частоты возникновения КТ по сравнению с лечением КТ. В РФ были разработаны рекомендации по превентивному и активному лечению КТ [21].

Показано, что уровень качества жизни напрямую коррелирует со степенью выраженности КТ [22, 23]. Особенно страдают социальная, психоэмоциональная и физическая сферы жизни онкологических пациентов. Стоит также отметить, что во многих клинических исследованиях ингибиторов EGFR степень выраженности кожной токсичности коррелирует с эффективностью проводимой таргетной терапии и выживаемостью пациентов. Пациенты, у которых развилась какая-либо степень кожной токсичности, показали повышение выживаемости по сравнению с пациентами, у которых не было проявлений кожной токсичности [24–26].

В последние годы приоритетом медицинского здравоохранения является пациент-ориентированный подход для повышения уровня удовлетворенности качеством медицинской помощи пациентами. Именно компьютерные технологии, к которым относится телемедицина (приказ Минздрава РФ от 30.11.2017 № 965 «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий»), позволяют обеспечить пациенту качественную и доступную медицинскую помощь. К преимуществам пациент-ориентированного подхода в телемедицине относятся доступность специалистов вне зависимости от территориальной удаленности пациента и врача, динамичный мониторинг состояния. Телемедицина позволяет обеспечить эпидемиологическую безопасность и предоставляет качественную и доступную медицинскую помощь в короткие сроки, рационально используя ресурсы здравоохранения [27].

Цель исследования

Оценка влияния удаленного мониторинга на результаты коррекции кожной токсичности, уровень качества жизни и показатель 2-летней беспрогрессивной выживаемости у онкологических пациентов, получающих ингибиторы EGFR и иммунотерапию.

Материалы и методы

Клиническое исследование было проведено на базе Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) в период с 2022 по 2024 год.

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) – протоколы заседания локального этического комитета № 01–22 от 20.01.2022.

Критерии включения

1. Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Возраст от 18 до 70 лет.
3. Терапия ингибиторами EGFR, VEGFR, иммунотерапия.
4. Возможность самостоятельно отвечать на опросники.
5. Отсутствие психических заболеваний.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие и согласие на обработку персональных данных.

Клинические методы исследования включали оценку проявлений кожной токсичности по CTCAE v5.0, площадь высыпаний по шкале BSA (%), оценку зуда по шкале зуда 5-D. Для оценки качества жизни (КЖ) использовались опросники ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) и SF-12 (12 Item ShortForm Health Survey), которые пациенты заполняли в день включения в исследование, через 4, 12 и 24 недели.

Пациенты были распределены в две группы. В группе исследования (n=110) консультации с врачом-дерматологом проводились посредством мобильного приложения «Мое Здоровье». В группе сравнения (n=110) консультации с врачом-дерматологом проводились очно в соответствии со стандартами, утвержденными Министерством здравоохранения РФ.

Выборка пациентов для оценки 2-летней беспрогрессивной выживаемости (БВ) составила 140 человек (63,6% от общего количества 220 человек; 72 пациента из группы онлайн, 69 пациентов из очной группы) с диагнозом «метастатический колоректальный рак» (мКРР), получающих терапию таргетными препаратами (цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб) с кожной токсичностью 1-й и 2-й степени тяжести.

Демографические данные и данные о препаратах таргетной и иммунотерапии, вариантах кожной токсичности представлены в *таблице 1*.

В первой группе (удаленный мониторинг) пациентам необходимо было зарегистрироваться в мобильном приложении «Мое Здоровье», далее выбрать раздел «Здоровая кожа» и заполнить входную анкету (*рис. 1*). Консультации проводились в день включения, далее еженедельно в течение первого месяца от начала терапии, далее один раз в две недели в течение второго и третьего месяцев, далее – по необходимости. При необходимости консультации проводились чаще. Информированное электронное согласие было подписано непосредственно перед первичной консультацией в электронной форме. Онлайн-консультации проводились в удобном для пациента формате (видео или аудио), пациент присылал фотографии в чат с врачом.

Во второй группе (амбулаторные консультации) консультации проводились при непосредственном обращении пациента к врачу-дерматологу в день или накануне начала исследования, далее пациенты получали амбулаторные консультации в день или накануне проведения очередного курса лекарственной противоопухолевой терапии соответственно схеме лечения онкологического заболевания (1 раз в 14 или в 21 день).

В зависимости от тяжести КТ была назначена профилактическая терапия или сопроводительная (поддерживающая) терапия в соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). В случае возникновения тяжелых форм кожной токсичности (3 и более) в группе удаленного мониторинга (онлайн) пациенты были маршрутизированы на очную консультацию к ассоциированному врачу-дерматологу.

ДИКЖ [28] является универсальным опросником, который используется при кожных заболеваниях и состоит из 10 пунктов.

В опроснике ДИКЖ вопросы сгруппированы в следующие шесть блоков:

- 1-й и 2-й вопросы оценивают симптомы/самочувствие;
- 3-й и 4-й вопросы – повседневную активность;
- 5-й и 6-й вопросы – досуг и спорт;
- 7-й вопрос – учебу и работу;
- 8-й и 9-й вопросы – личные отношения;
- 10-й вопрос – лечение.

Все параметры оцениваются за последние семь дней.

Оценка ответов происходит по балльной системе:

- очень сильно/очень часто – 3 балла;
- сильно/часто – 2 балла;
- незначительно/немного – 1 балл;
- совсем нет/не мешало/не затрудняло – 0 баллов;
- нет ответа (неприменимо) – 0 баллов.

Баллы за каждый вопрос суммируют. Минимальное значение индекса – 0 баллов. Максимальное значение индекса – 30 баллов.

Таблица 1
Распределение пациентов по полу, препаратам таргетной и иммунотерапии и варианту кожной токсичности

Признак	Уровень	Группа			
		Онлайн		Очно	
		Статистические оценки с 95% ДИ			
		п, чел.	f, доли (%)	п, чел.	f, доли (%)
Пол	Мужской	55	50 ₅₉	58	53 ₆₂
	Женский	55	50 ₅₉	52	47 ₅₇
Препарат таргетной и иммунотерапии	Бевацизумаб	10	9,1 ₁₈	11	10 ₁₉
	Цетуксимаб	53	48 ₆₁	56	51 ₆₃
	Панитумумаб	24	22 ₃₃	21	19 ₃₀
	Иммунотерапия	7	6,4 ₁₅	7	6,4 ₁₅
	Эрлотиниб	16	15 ₂₅	15	14 ₂₄
Вариант кожной токсичности	Акнеподобная сыпь	86	78 ₈₈	90	82 ₉₀
	Ладонно-подошвенная реакция	3	2,7 _{9,7}	2	1,8 _{8,3}
	Паронихии	3	2,7 _{9,7}	4	3,6 ₁₁
	Сухость/ксероз	7	6,4 ₁₅	5	4,5 ₁₂
	Другое	4	3,6 ₁₁	3	2,7 _{9,7}
	Макулопапулезная сыпь	7	6,4 ₁₅	6	5,5 ₁₃

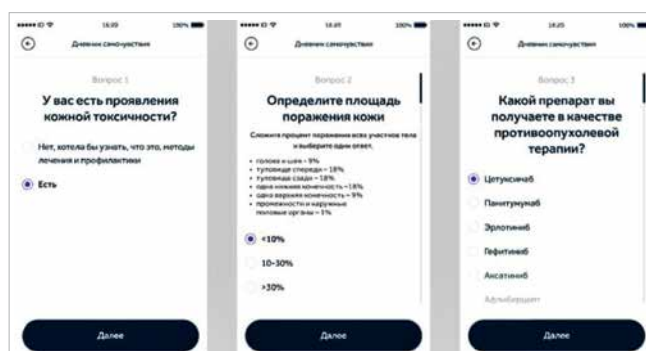
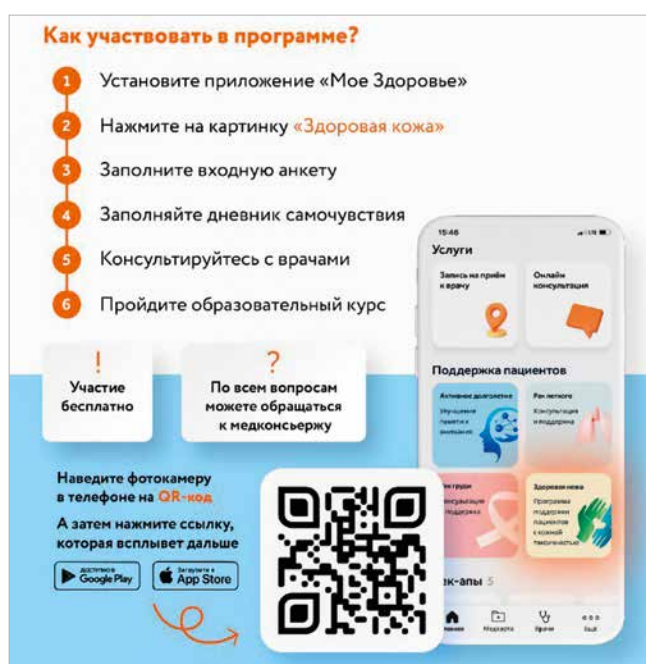


Рисунок 1. Путь пациента в программе. Входной опросник

Результаты суммы баллов интерпретировали таким образом:

- 0–1 – кожное заболевание не оказывает эффекта на жизнь пациента;
- 2–5 – заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента;
- 6–10 – заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента;
- 11–20 – заболевание оказывает сильное влияние на жизнь пациента;
- 21–30 – заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента.

Опросник SF-12 представляет собой сокращенную форму, состоящую из 12 пунктов, опросника SF-36, широко используемого для оценки качества жизни, связанного с психическим и физическим здоровьем [29].

Результаты представляются в виде 8 шкал:

- физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.) (PF);
- влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности) (RP);
- интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома (BP);
- общее состояние здоровья – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения (GH);
- жизненная активность, жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным) (VT);
- социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение) (SF);
- влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (RE);
- психическое здоровье, его самооценка, характеризуют настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций) (MH).

Первичные баллы находятся суммированием баллов по ответам на вопросы. Преобразованные баллы находятся в соответствии со специальной формулой и таблицей. 1–4-я шкалы группируются в показатель «физический компонент здоровья», 5–8-я шкалы – в показатель «психологический компонент здоровья» [30].

Шкала зуда 5-D – это опросник, который по 5-балльной шкале позволяет оценить степень выраженности симптомов на протяжении двух недель, предшествовавших опросу:

- длительность зуда в течение суток;
- уровень интенсивности зуда;
- динамика развития симптома;
- влияние симптома на различные сферы жизни (сон, отдых/социальная жизнь, домашние дела/задания, работа/учеба);
- локализация (области кожи, на которых отмечалось наличие симптома).

Шкала 5-D разработана как надежная многомерная мера зуда, которая валидирована у пациентов с хроническим зудом и способна обнаруживать изменения с течением времени [31].

Общая площадь поражения кожи – BSA (Body Surface Area) – рассчитывается исходя из 1 ладони пациента до средних фаланг и равна 1 % площади высыпаний. Сравнительный анализ методом Каплана–Мейера проводился в группах онлайн и очного наблюдения для оценки влияния метода мониторинга онкологических пациентов с проявлениями кожной токсичности 1-й и 2-й степени тяжести на отдаленные результаты терапии по данным 2-летней беспрогрессивной выживаемости.

Статистический анализ

Формирование базы данных и обработка данных проводились с использованием MS Excel. Все данные были проанализированы с использованием ПО: IBM SPSS 26, StatXact 8, Jasp, Jamovi, PAST, LePac.

Статистическая обработка включала расчет средней и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), медианы (Me), 25 и 75 квартилей (Q1–Q3), достоверности различий между несвязанными группами по критерию Манна – Уитни и связанными группами по критерию Фридмана. Были использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап. Сравнение групп выполнено с помощью критериев проверки гипотез, для моделирования использован многофакторный линейный регрессионный анализ. Выживаемость рассчитывали методом Каплана–Мейера (Kaplan–Meier estimator). Расчет средних значений, медиан и процентилей времени выживания проводили с указанием 95% доверительных интервалов. Все полученные различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При качественной оценке динамики индекса BSA было показано, что через 4 и через 12 недель частота встречаемости пациентов с улучшениями BSA на 41,8 и 14,5 % соответственно выше в первой (онлайн) группе, чем во второй (очная).

Относительно показателя зуда продемонстрированы следующие результаты: через 4 недели частота встречаемости пациентов с улучшениями показателя зуда в первой группе на 45 % выше, чем во второй. Через 12 недель статистически значимо различается частота встречаемости пациентов с ухудшениями уровня зуда и составляет 9 % во второй группе по сравнению с отсутствием такового в первой группе.

Таким образом, сравнительный анализ данных в двух группах подтверждает эффективность метода удаленного мониторинга пациентов с частотой 1 раз в неделю в течение первого месяца сопроводительной терапии и 1 раз в 2 недели в течение второго и третьего месяцев, доказывая практическую значимость и потребность пациентов в более частом и регулярном контроле их состояния. Согласно данным исследований [32], после 2–4 месяцев терапии таргетными препаратами интенсивность сыпи уменьшается, что также подтверждается анализом результатов через 24 недели, где изменения в динамике практически отсутствуют, а состояние пациентов сохраняется стабильным. Детальный анализ результатов представлен в *таблице 2*.

Таблица 2
Результаты анализа динамики индекса BSA и уровня зуда относительно включения в контрольных точки

Показатель	Период	Характер изменения	Онлайн		Очно	
			Статистические оценки с 95% ДИ			
			Чел.	В % к численности группы	Чел.	В % к численности группы
Динамика BSA	Через 4 недели	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	37	23,2 _{33,6_{45,8}}
		Без изменений	1	0,0 _{0,2}	2	0,2 _{1,8_{7,6}}
		Улучшение	103	85,7 _{93,6_{97,8}}	57	39,6 _{51,8_{63,9}}
		N/A	6	1,7 _{5,4_{12,9}}	14	6,0 _{12,7_{22,1}}
		Всего	110	100	110	100
	Через 12 недель*	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	13	5,8 _{11,8_{21,2}}
		Без изменений	0	0,0 _{0,2}	3	0,4 _{2,7_{9,3}}
		Улучшение	101	83,4 _{91,8_{96,6}}	85	66,4 _{77,3_{86,0}}
		N/A	9	3,4 _{8,2_{16,6}}	9	3,4 _{8,2_{16,6}}
		Всего	110	100	110	100
	Через 24 недели	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	1	0,0 _{0,9_{6,0}}
		Без изменений	0	0,0 _{0,2}	1	0,0 _{0,9_{6,0}}
		Улучшение	99	81,1 _{90,0_{95,8}}	96	77,9 _{87,3_{94,0}}
		N/A	11	4,2 _{10,0_{18,9}}	12	5,0 _{10,9_{20,2}}
		Всего	110	100	110	100
Динамика уровня зуда по шкале 5-D	Через 4 недели*	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	35	21,2 _{31,8_{43,6}}
		Без изменений	10	4,0 _{9,1_{18,1}}	1	0,0 _{0,9_{6,0}}
		Улучшение	94	75,6 _{85,5_{92,4}}	60	42,5 _{54,6_{66,4}}
		N/A	6	1,7 _{5,5_{12,9}}	14	6,0 _{12,7_{22,1}}
		Всего	110	100	110	100
	Через 12 недель*	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	10	4,0 _{9,1_{18,1}}
		Без изменений	9	3,4 _{8,2_{16,6}}	2	0,2 _{1,8_{7,6}}
		Улучшение	92	73,1 _{83,6_{90,9}}	89	70,3 _{80,9_{89,3}}
		N/A	9	3,4 _{8,2_{16,6}}	9	3,4 _{8,2_{16,6}}
		Всего	110	100	110	100,0
	Через 24 недели	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	2	0,2 _{1,8_{7,6}}
		Без изменений	10	4,0 _{9,1_{18,1}}	5	1,2 _{4,5_{11,7}}
		Улучшение	89	70,3 _{80,9_{89,3}}	91	72,3 _{82,7_{90,7}}
		N/A	11	4,2 _{10,0_{18,9}}	12	5,0 _{10,9_{20,2}}
		Всего	110	100,0	110	100,0

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3
Результаты анализа влияния кожной токсичности
на качество жизни онкологических пациентов по результатам
опросника ДИКЖ в контрольных точках

№ недели	Влияние	Группа			
		Онлайн		Очно	
		Статистические оценки с 95% ДИ			
		п, чел.	f, доли (%)	п, чел.	f, доли (%)
0	Незначительное	1	0,9 _{0,2}	4	3,6 _{10,7}
	Умеренное	29	26,4 _{16,6}	24	21,8 _{12,9}
	Очень сильное	49	44,5 _{32,7}	46	41,8 _{30,4}
	Чрезвычайно сильное	31 ₄	28,2 _{18,1}	36	32,7 _{22,1}
4*	Не влияет	16	14,6 _{7,3}	0	0,0 _{0,0}
	Незначительное	48	43,6 _{31,2}	3	2,7 _{0,4}
	Умеренное	46	41,8 _{29,6}	17	15,5 _{8,1}
	Очень сильное	0	0,0 _{0,0}	63	57,3 _{44,3}
	Чрезвычайно сильное	0	0,0 _{0,0}	17	15,5 _{8,1}
	NA	0	0,0 _{0,0}	10	9,1 _{3,7}
12*	Не влияет	79	71,8 _{59,3}	5	4,5 _{1,1}
	Незначительное	28	25,5 _{15,8}	31	28,2 _{17,9}
	Умеренное	0	0,0 _{0,0}	53	48,2 _{35,5}
	Очень сильное	0	0,0 _{0,0}	15	13,6 _{6,4}
	Чрезвычайно сильное	0	0,0 _{0,0}	1	0,9 _{0,0}
	NA	3	2,7 _{0,4}	5	4,5 _{1,1}
24*	Не влияет	101	91,8 _{82,9}	46	41,8 _{29,9}
	Незначительное	4	3,6 _{0,8}	44	40,0 _{28,2}
	Умеренное	0	0,0 _{0,0}	11	10,0 _{4,4}
	Очень сильное	0	0,0 _{0,0}	2	1,8 _{0,1}
	NA	5	4,5 _{1,2}	7	6,4 _{2,2}
Всего		110	100	110	100

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 4
Результаты пациентов каждой группы по степени влияния кожной токсичности
на качество жизни пациента по результатам опросника SF-12
в разные периоды времени

№ недели	Наименование шкалы	Группа						р-значения, критерий Манна – Уитни
		Онлайн			Офлайн			
		Всего человек	Me	Q1–Q3	Всего человек	Me	Q1–Q3	
0	ФЗ	110	36	24–50	110	30,65	12,5–37,5	0,63
	ПЗ		40	25–52		36,9	25–52,5	0,825
	Усредненная оценка КЖ		38,45	24–49		34,7	19–46	0,241
4	ФЗ	110	75	61–75	100	37,5	24–49	0,001*
	ПЗ		93,8	80–100		60	41–79	0,001*
	Усредненная оценка КЖ		81,3	73–88		49,4	32–66	0,001*
12	ФЗ	107	100	100–100	105	61,3	48,8–62,5	0,001*
	ПЗ		100	100–100		86,3	76–94	0,001*
	Усредненная оценка КЖ		100	96–100		74,4	64–81	0,001*
24	ФЗ	105	100	100–100	103	87,5	75–100	0,001*
	ПЗ		100	100–100		100	86–100	0,001*
	Усредненная оценка КЖ		100	100–100		90,6	84–100	0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). ФЗ – физическое здоровье, ПЗ – психическое здоровье, КЖ – качество жизни.

Распределение пациентов по степени влияния кожной токсичности на КЖ в каждой группе статистически не было равномерным (p < 0,005). Через 4 недели в первой группе большую долю занимают пациенты с незначительным и умеренным влиянием; во второй группе – пациенты с очень сильным влиянием (табл. 3). Через 12 недель в первой группе самая большая доля пациентов – с отсутствием влияния, в отличие от второй группы, где большая доля пациентов с умеренным влиянием.

Данные показатели отражают тесную взаимосвязь между степенью тяжести кожного процесса и его влиянием на качество жизни. Обзор литературных данных также показывает, что таргетная противоопухолевая терапия оказывает выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов онкологического профиля [16].

Медиана показателей КЖ онкологических пациентов, обследованных по шкалам опросника SF-12, представлены в таблице 4.

При сравнении соответствующих параметров качества жизни в группах 1 и 2 оказалось, что различия в показателях ФЗ, ПЗ и усредненной оценке качества жизни при заполнении входного опросника SF-12 были статистически незначимыми (p=0,63, p=0,825, p=0,241 соответственно). Значимые различия наблюдались в показателях ФЗ, ПЗ и усредненной оценке качества жизни начиная с 4-й недели исследования (p=0,001). Так, у пациентов в обеих группах уровень качества жизни увеличивался в контрольных точках и был максимальным (усредненная оценка КЖ 100 и 74,4 на 12-й неделе и 100 и 90,6 на 24-й неделе соответственно) на 12-й и 24-й неделях.

Наиболее выраженное ухудшение по результату опросника SF-12 наблюдалось в физической сфере, вероятнее всего, это было связано с ксерозом, зудом и болезненностью. Ухудшение в психической сфере, вероятнее всего, связано с проявлениями акнеподобных высыпаний, так как они располагаются в области лица и декольте.

В результате нашего исследования было показано, что дНЯ негативно отражается на качестве жизни онкологических пациентов, что подтверждается данными опросников ДИКЖ и SF-12. Полученные нами данные сопоставляются с большинством исследований, где было описано влияние КТ на качество жизни [16, 33, 34]. Недостатком является отсутствие специфического опросника по оценке качества жизни у пациентов с КТ и валидации на русский язык зарубежных опросников (например SKINDEX, FACT-EGFRI-18).

Результаты оценки влияния способа мониторинга на отдаленные результаты терапии по данным 2-летней беспрогрессивной выживаемости представлены на рисунке 2.

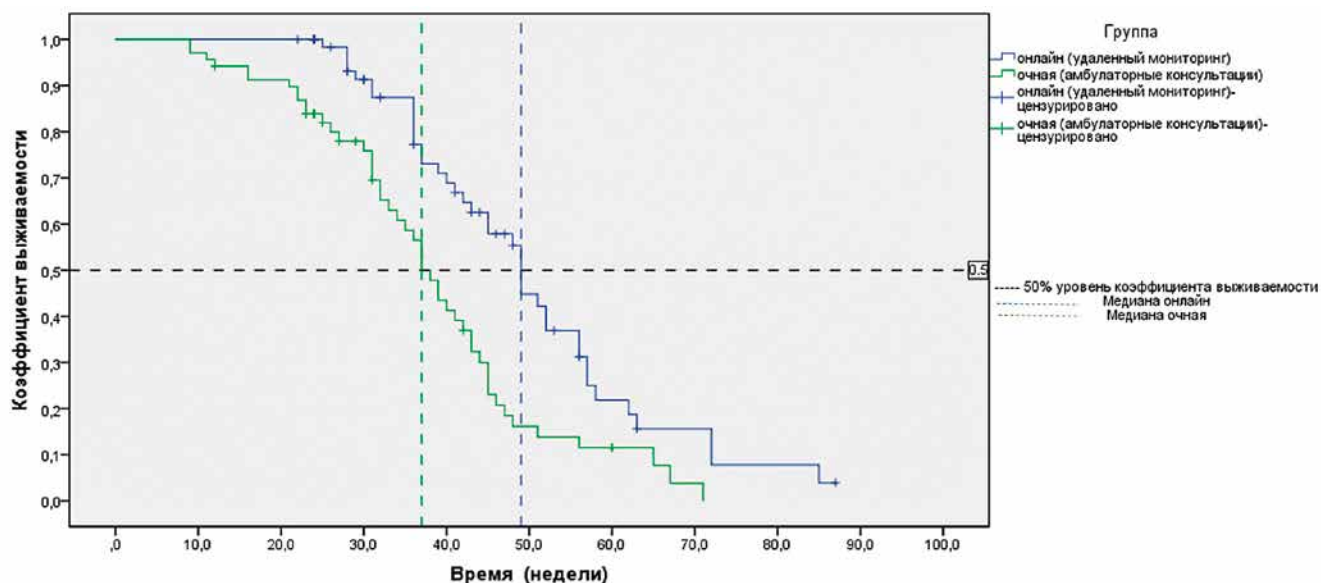


Рисунок 2. Сравнение 2-летней безрегрессионной выживаемости между группами 1 (онлайн) и 2 (очная)

Анализ 2-летней безрегрессионной выживаемости показал статистически значимые отличия между онлайн и очной группами (49 нед против 37 нед; $p < 0,001$). В группе онлайн-мониторинга среднее время наблюдения пациентов при 2-летней безрегрессионной выживаемости составило $50,48 \pm 2,41$ нед (95 % ДИ 45,77–55,20), в очной группе – $38,48 \pm 2,04$ нед (95 % ДИ 34,48–42,49). Медиана показателя 2-летней безрегрессионной выживаемости в группе онлайн составила $49,00 \pm 0,71$ нед (95 % ДИ 47,60–50,40), в очной группе – $37,00 \pm 1,63$ нед (95 % ДИ 33,80–40,20).

Управление КТ является важной частью персонализированного подхода к онкологическим пациентам, что в дальнейшем связано с их приверженностью к основному лечению и влиянием на 2-летнюю безрегрессионную выживаемость. В нашем исследовании было показано, что в группе, находящейся на дистанционном (удаленном) мониторинговании, отмечалась более выраженная и быстрая положительная динамика в отношении учетных показателей (степень тяжести, BSA [%], зуд, качество жизни), результаты многофакторного регрессионного анализа подтверждают статистически значимое влияние группы и числа консультаций на снижение индекса BSA, зуда и ДИКЖ (с вероятностью 95 % в группе онлайн), а также увеличение показателя 2-летней безрегрессионной выживаемости.

Проведение опроса о состоянии качества жизни помогает врачам-клиницистам лучше выявлять и понимать потребности пациентов. Доверительные взаимоотношения между врачом и пациентом, а также удобство проведения консультации улучшают дальнейшую приверженность к лечению. Предложенный метод консультирования и мониторинга пациентов онкологического профиля с проявлениями кожной токсичности позволил достаточно быстро добиться выраженного улучшения состояния со стороны кожных покровов без эпизодов утяжеления в онлайн-группе, продолжать основную противоопухолевую лекарственную терапию в полном объеме без редукции дозы или отмены.

Своевременная коррекция нежелательных явлений позволяет оптимально и длительно использовать системное противоопухолевое лечение для достижения жизненно важного терапевтического эффекта, увеличить выживаемость пациентов на фоне сохранного качества жизни. Таким образом, количество необоснованных редукций дозы или отмен основной лекарственной противоопухолевой терапии по причине развития нежелательных явлений со стороны кожи и ее придатков будет значительно сокращено.

Выводы

Оптимизация подхода к ведению пациентов онкологического профиля с КТ с помощью удаленного мониторинга позволит своевременно, качественно и эффективно оказывать сопроводительное лечение, а также повысить доступность медицинских услуг для разных категорий пациентов. Эффективное использование телемедицинских технологий в условиях увеличивающегося количества пациентов улучшает контроль над проявлениями нежелательных явлений, позволяя снизить количество необоснованных редукций дозы или отмен основной лекарственной противоопухолевой терапии, увеличивая показатель 2-летней безрегрессионной выживаемости и улучшая качество жизни онкологических пациентов. Внедрение системы удаленного мониторинга в клиническую практику показало свою эффективность как перспективного инструмента для оптимизации подхода к ведению онкологических пациентов, что позволяет своевременно оказывать сопроводительную терапию, отслеживать состояние здоровья и при необходимости корректировать терапию КТ.

Таким образом, разработанный метод ведения онкологических пациентов с кожной токсичностью рекомендован к использованию в учреждениях онкологического и дерматологического профиля, осуществляющих лечение и сопроводительную терапию онкологических пациентов, получающих таргетную и иммунную терапию.

Список литературы / References

- Mok T., Yang J.J., Lam K.C. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line – is there a difference? *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (8): 1081–1088.
- Hosomi Y. et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (2): 115–123.
- Ramalingam S.S. et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (1): 41–50.
- Mehanna H. et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393 (10166): 51–60.
- Rischin D. et al. Randomized Trial of Radiation Therapy with Weekly Cisplatin or Cetuximab in Low-Risk HPV-Associated Oropharyngeal Cancer (TROG 12.01) – A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021; 111 (4): 876–886.
- Billir L.H., Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA.* 2021; 325 (7): 669–685.
- Piawah S., Venook A.P. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2019; 125 (23): 4139–4147.
- Brahmer J.R. et al. Five-Year Survival Outcomes with Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (6): 1200–1212.
- Choueiri T.K. et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2024; 390 (15): 1359–1371.
- Motzer R. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (14): 1289–1300.
- Flynn M.J. et al. Challenges and Opportunities in the Clinical Development of Immune Checkpoint Inhibitors for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2019; 69 (5): 2258–2270.
- Stühler V. et al. Molecular predictors of response to PD-1/PD-L1 inhibition in urothelial cancer. *World. J. Urol.* 2019; 37 (9): 1773–1784.
- Sun W., Li J. Skin Toxicities with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancer Invest. Taylor & Francis.* 2019; 37 (6): 253–264.
- Li Y. et al. Mechanism of Lethal Skin Toxicities Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Related Treatment Strategies. *Front Oncol. Frontiers Media S.A.* 2022; 12.
- Joly-Tonetti N. et al. EGFR inhibitors switch keratinocytes from a proliferative to a differentiative phenotype affecting epidermal development and barrier function. *BMC Cancer.* 2021; 21 (1).
- Hirayama K. Relationships between quality of life and skin toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer patients: A literature review. *Japan Academy of Nursing Science.* 2020 Jun; 17 (3): e12321.
- Silva D. et al. Management of skin adverse reactions in oncology. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020; 26 (7): 1703–1714.
- Ferreira M.N., Ramseier J.Y., Leventhal J.S. Dermatologic conditions in women receiving systemic cancer therapy. *Int J. Womens Dermatol.* 2019; 5 (5): 285–307.
- Mitchell E.P. et al. The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab) by KRAS status. *Clin Colorectal Cancer.* Elsevier Inc. 2011; 10 (4): 333–339.
- Kobayashi Y. et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HCGSG1001 study; J-STEPP. *Future Oncol.* 2015; 11 (4): 617–627.
- Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022; 12: 101–122.
- Koroleva I. A. et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological reactions in patients receiving antitumor drug therapy. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO.* 2022; 12: 101–122. [In Russ.].
- Pinto C. et al. Observational study on quality of life, safety, and effectiveness of first-line cetuximab plus chemotherapy in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: the Observer Study. *Cancer Med.* 2016; 5 (11): 3272–3281.
- Luca R. De et al. Quality of Life in Patients with Severe Skin Reactions in Course of First-Generation Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Monoclonal Antibodies (Our Experience with Cetuximab). *World J. Oncol.* 2021; 12 (4): 104–110.
- Bar-Ad V. et al. Correlation Between the Severity of Cetuximab-Induced Skin Rash and Clinical Outcome for Head and Neck Cancer Patients: The RTOG Experience. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016; 95 (5): 1346–1354.
- Muraro E. et al. Cetuximab in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Biological mechanisms involved in efficacy, toxicity and resistance. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021; 164.
- Hu J. et al. On-treatment markers as predictors to guide anti-EGFR MoAb treatment in metastatic colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017; 79 (2): 275–285.
- Удаленный мониторинг состояния здоровья. Аналитический обзор – «Социальные аспекты здоровья населения». Электронный научный журнал [Electronic resource]. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/full/1355/30/lang_ru/ [accessed: 17.12.2024].
- Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin. Exp. Dermatol.* 1994; 19 (3): 210–216.
- Hurst N.P., Ruta D.A., Kind P. Comparison of the MOS short form-12 (SF12) health status questionnaire with the SF36 in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37 (8): 862–869.
- Ware J. et al. User's manual for the SF-12v2 health survey. 2002.
- Elman S. et al. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162 (3): 587–593.
- Kafatos G. et al. Management of EGFR Inhibitor-induced Skin Toxicity and Factors Impacting Patients' Adherence to Skin Toxicity Treatment: Health Care Provider and Patient Surveys in European Oncology Centers. *Clin. Colorectal. Cancer.* 2020 Jun; 19 (2): 100–108.e9.
- Ballhausen A. et al. Dermatology-related quality-of-life outcomes in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil and folinic acid with or without panitumumab (Pmab) maintenance after FOLFOX + Pmab induction: a prespecified secondary analysis of the phase II randomized PanaMa (AIO KRK 0212) trial. *ESMO Open.* 2024; 9 (7).
- Koukakis R. et al. Skin toxicity and quality of life during treatment with panitumumab for RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from three randomised clinical trials. *Quality of Life Research.* Springer International Publishing. 2016; 25 (10): 2645–2656.

Благодарности. Авторы выражают благодарность ГК «Протек» за помощь и поддержку в создании данного проекта. В частности, хотим поблагодарить ООО «Здравсити».

Acknowledgements. The authors gratefully acknowledge the help and support of the Protek group company assistance with setting up this project. In particular, we would like to thank Zdravcity LLC.

Вклад авторов: разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала – Г.А. Габриелян, А.Ю. Кутина, Е.В. Орлова; написание текста – Г.А. Габриелян, А.Ю. Кутина; статистическая обработка данных – Г.А. Габриелян, А.Ю. Кутина; редактирование текста, научное руководство – М.И. Секачева, Н.И. Брико.

Authors' contributions: study design development, data collection – G. Gabrielian, A. Kutina, E. Orlova; main manuscript author – G. Gabrielian, A. Kutina; statistical data processing – G. Gabrielian, A. Kutina; scientific supervision, manuscript edition – M. Sekacheva, N. Briko.

Статья поступила / Received 05.03.2025
Получена после рецензирования / Revised 21.03.2025
Принята в печать / Accepted 27.03.2025

Сведения об авторах

Габриелян Гаяне Андраниковна, аспирант IV года Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение». SPIN-код: 3719–6354. ORCID: 0000-0002-9238-4165

Кутина Анна Юрьевна, аспирант IV года кафедры эпидемиологии и доказательной медицины. E-mail: drnesterovaanna@yandex.ru. SPIN-код: 6628–7410. ORCID: 0000-0001-8980-5101

Орлова Екатерина Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова. E-mail: orlovadern@yandex.ru. SPIN-код: 6332–3970. ORCID: 0000-0002-1684-8781

Секачева Марина Игоревна, д.м.н., проф., директор Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение». E-mail: sekach_rab@mail.ru. SPIN-код: 4801–3742. ORCID: 0000-0003-0015-7094

Брико Николай Иванович, академик РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины. E-mail: nbriko@mail.ru. SPIN-код: 2992-6915. ORCID: 0000-0002-6446-2744

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

Автор для переписки: Кутина Анна Юрьевна. E-mail: drnesterovaanna@yandex.ru

Для цитирования: Габриелян Г.А., Кутина А.Ю., Орлова Е.В., Секачева М.И., Брико Н.И. Дистанционное наблюдение онкологических пациентов с кожной токсичностью: непосредственные и отдаленные результаты исследования по оптимизации подхода к тактике ведения. Медицинский алфавит. 2025; (11): 41–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-41-48>

About authors

Gabrielian Gaiane A., MD, 4th year postgraduate student at Institute of Personalized Oncology of Center "Digital Biodesign and Personalized Healthcare". SPIN-code: 3719–6354. ORCID: 0000-0002-9238-4165

Kutina Anna Yu., MD, 4th year postgraduate student at Scientific Dept of Epidemiology and Evidence-Based Medicine. E-mail: drnesterovaanna@yandex.ru. SPIN-code: 6628–7410. ORCID: 0000-0001-8980-5101

Orlova Ekaterina V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatology. E-mail: orlovadern@yandex.ru. SPIN-code: 6332–3970. ORCID: 0000-0002-1684-8781

Sekacheva Marina I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Institute of Personalized Oncology of Center "Digital Biodesign and Personalized Healthcare". E-mail: sekach_rab@mail.ru. SPIN-code: 4801–3742. ORCID: 0000-0003-0015-7094

Briko Nikolay I., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, head of Dept of Epidemiology and Evidence-Based Medicine. E-mail: nbriko@mail.ru. SPIN-code: 2992-6915. ORCID: 0000-0002-6446-2744

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Kutina Anna. E-mail: drnesterovaanna@yandex.ru

For citation: Gabrielian G.A., Kutina A. Yu., Orlova E.V., Sekacheva M.I., Briko N.I. Remote monitoring of oncological patients with skin toxicity: immediate and long-term research results on optimizing the approach to management tactics. *Medical alphabet.* 2025; (11): 41–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-41-48>

