

Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы

*А.Г. Золотков, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов,
А.В. Красильников, В.А. Эфендиев, М.Ю. Вальков*

*ГОУ “Медицинский радиологический научный центр РАМН”, г. Обнинск,
ГОУ ВПО “Северный государственный медицинский университет”, г. Архангельск,
ГУЗ “Областной клинический онкологический диспансер”, г. Архангельск,
ГУЗ “Областной онкологический диспансер”, г. Калуга*

Рак легкого занимает первое место среди злокачественных опухолей населения России. В течение 2 последних лет ежегодно заболевает около 65 тыс. человек, 62 тыс. умирает. То есть больше, чем от рака желудка, толстой кишки и предстательной железы вместе взятых. Из общего количества случаев смерти мужчин от онкологических заболеваний 29% обусловлены раком легкого [5]. Одной из причин высокой смертности являются недостатки в диагностике заболеваний органов дыхания, что приводит к позднему выявлению рака легкого и установлению диагноза в поздней стадии. В связи с этим на момент установления диагноза около 70% больных имеют III–IV стадии. Отметим, что лучевая и химиолучевая терапия проводится у 18,2% таких больных, остальные не получают адекватного стадии процесса консервативного (лучевого и химиолучевого) лечения [6]. По сведениям экспертов ВОЗ, в зависимости от общего состояния, биологических и морфологических особенностей опухоли нелеченные больные живут 3–6 мес [2]. Уровень смертности от рака легкого населения России в возрасте от 25 до 64 лет на 100 тыс. населения составляет 37,1 случая, в некоторых странах Западной Европы – 16,8 [7]. Резерв очевиден.

Результаты лечения неоперабельных больных посредством традиционной методики облучения малоутешительны: 5-летняя выживаемость варьирует от 3 до 9%. Причиной смерти большей части (60–80%) больных является локо-регионарное прогрессирование процесса, что указывает на необходимость усиления радиационного воздействия на первичную

опухоль и регионарные зоны. Достичь этого можно посредством щадящего окружающие опухоль здоровые ткани суточного дробления дозы и увеличения суммарной дозы в патологическом очаге. Установлено, что отрицательное влияние на выживаемость больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) оказывает удлинение курса лучевой терапии. Исследования группы RTOG показали, что количество полных регрессий опухоли уменьшается на 14%, а двухлетняя выживаемость снижается с 33 до 14%, если сроки лечения возрастают более чем на 1 нед. Причиной неудач при традиционной методике облучения больных НМРЛ служит ускоренная репопуляции клоногенов опухоли, которая берет начало на 4–5-й нед лучевой терапии. Скорость репопуляции этих клеток, ответственных за прирост массы опухоли, начиная с 4–5-й нед облучения, возрастает в среднем в 10 раз по сравнению с исходным уровнем и требует ежедневной дополнительной дозы 0,6 Гр для ее предотвращения.

При анализе прогностических факторов установлено, что наряду со стадией заболевания, состоянием регионарных лимфатических узлов, гистологической структурой новообразования ведущую роль в исходе заболевания играет степень регрессии опухоли в результате лучевого лечения. Только достижение полной клинической регрессии, подтвержденной данными рентгеноэндоскопического и морфологического исследований, позволяет рассчитывать на излечение. Рандомизированные исследования, проведенные группой RTOG в последние годы, показали, что существует прямая

зависимость локального контроля опухоли и выживаемости от СОД. Увеличение стандартной суммарной дозы с 60 до 67,5–79,2 Гр при двукратном облучении в сутки в сниженных разовых дозах позволяет на 10–15% улучшить отдаленные результаты [8, 9, 10]. Для достижения полной клинической ремиссии зачастую необходимы относительно большие суммарные опухолевые дозы ионизирующего излучения, выходящие за рамки общепринятых 60 Гр [3].

Материал и методы

С целью повышения эффективности лучевого лечения местно-распространенного НМРЛ проведено кооперативное исследование, объектом которого были 482 больных I–III стадий, не операбельных в связи с распространенностью опухолевого процесса или в связи с медицинскими противопоказаниями, а также 100 пациентов с немелкоклеточным раком легкого. В исследовании приняли участие МРНЦ РАМН (г. Обнинск), Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск), Архангельский областной клинический онкологический диспансер, Калужский областной онкологический диспансер, заключившие договоры о научно-практическом сотрудничестве. Все пациенты были разделены на 4 группы: 1-я – 149 человек (традиционное фракционирование – ТФ) – облучение в РОД 2 Гр в день, 5 дней в неделю, СОД 60–64 Гр; 2-я – 133 пациента (ускоренное фракционирование – УФ) – облучение двукратно в сутки в РОД 2,5 Гр, через день, СОД изоэффективна 66–72 Гр; 3-я – 105 человек (ускоренное гиперфракционирование – УГФ) – уменьшение разовой дозы за фракцию при двукратном облучении в сутки в РОД 1,25 Гр, СОД изоэффективна 67,5–72,5 Гр; 4-я – 95 больных (ускоренное гиперфракционирование с эскалацией дозы – УГФсЭ) – уменьшение дозы за фракцию при двукратном облучении в сутки до 1,3 Гр с последующим увеличением до 1,6 Гр, начиная с 4-й нед курса, СОД изоэффективна 68 Гр.

Во всех группах преобладал плоскоклеточный рак (79,1–87,9%). Число больных с I стадией варьировало в группах от 13,9 до 20,3%, большинство было в группе УГФсЭ (20,3%). В каждой группе более чем у 40% пациентов установлена III стадия рака легкого, наибольшее число таких больных (52%) было в группе УГФсЭ, меньше всего – при ТФ (41%).

Критериями включения в исследование были: общее состояние по шкале Карновского не ниже 70%; обязательная оценка распространенности процесса посредством КТ грудной клетки, брюшной полости, костей скелета, головного мозга; неоперабельность в связи с распространенностью процесса или медицинскими противопоказаниями больные I–III стадий с обязательной морфологической верификацией злокачественной опухоли; больные, ранее не получавшие лучевой терапии; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет); сроки наблюдения не менее 5 лет после завершения лучевого лечения.

Лучевую терапию проводили на гамма-терапевтических аппаратах “АГАТ-С”, “АГАТ-Р”, “РОКУС-М”, линейных ускорителях электронов CLINAC–2100С фирмы VARIAN. Для предлучевой подготовки больных применяли симуляторы XIMATRON, PHILIPS SLS9, компьютерный томограф SOMATOM CR, систему планирования CADPLAN. Использование возможностей компьютерной технологии значительно облегчало трудоемкий процесс предлучевой подготовки больных раком легкого, способствовало повышению качества реализации плана лучевой терапии. На симуляторе предварительно определяли необходимые объемы облучения: помимо первичной опухоли, в этот объем включали бронхопульмональные и лимфоузлы на стороне поражения, верхние и нижние трахеобронхиальные и паратрахеальные лимфоузлы с обеих сторон. При локализации опухоли в верхней доле в объем облучения включали и группу надключичных лимфоузлов. Делали рентгенограммы с масштабной линейкой в том же положении и при условиях, имитирующих процесс облучения. По рентгенограммам формировали фигурные поля, границы которых переносили на кожу больного с маркировкой уровней необходимых компьютерных томограмм, выполняемых на компьютерном томографе. Полученные данные записывали на магнитную ленту и через видеоманитофон переносили в систему планирования CADPLAN, а уже инженер-физик осуществлял необходимые физические расчеты параметров облучения и на плоттере распечатывал анатомо-топографические карты с суммарными изодозными кривыми. Выбор программы облучения и дозиметрический расчет производили с учетом объема опухоли и ее локализации. По достижении двух третей зап-

ланированной больному суммарной очаговой дозы ионизирующего излучения облучаемый объем уменьшали до размеров первичной опухоли (“поле внутри поля”), что позволяло увеличить лимитирующую толерантность окружающих новообразование здоровых тканей наряду с суммарной дозой.

Больным с локализованными формами мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) проведено химиолучевое лечение. В основной группе (46 человек) использовали 2 индукционных и 4 консолидирующих курса полихимиотерапии (этопозид, ифосфамид, цисплатин, карбоплатин) наряду с облучением по методике ускоренного гиперфракционирования. Вначале разовая доза составляла 1,4 Гр при облучении дважды в сутки с интервалом 5–6 ч в течение 3-й нед, а затем, начиная с 4-й нед курса лучевой терапии, разовая доза возрастала до 1,6 Гр при двукратном в течение суток лучевом воздействии. Суммарная опухолевая доза изоэффективна 60–64 Гр. В контрольной группе (54 пациента), наряду с полихимиотерапией, проведена традиционная лучевая терапия в суммарной дозе 60–64 Гр на первичную опухоль. Интервал между курсами лекарственного лечения составлял 3 нед. Облучение начинали сразу по окончании 2-го курса полихимиотерапии. Суммарная доза на пораженные лимфатические узлы – 50 Гр, на непораженные – 44–46 Гр. Критериями отбора для химиолучевого лечения были: общее состояние по шкале Карновского не менее 70%; обязательная оценка распространенности процесса посредством компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости, костей скелета, головного мозга; локализованная форма МРЛ; больные, ранее не получавшие консервативной терапии; обязательная морфологическая верификация злокачественной опухоли; потеря массы тела в течение 3 последних мес перед установлением диагноза не более 5%; размер опухоли в наибольшем измерении до 8 см; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет); сроки наблюдения не менее 5 лет после завершения лечения.

Результаты исследования и обсуждение

При сравнительном анализе 5-летняя общая выживаемость составила: ТФ – 9,7%; УФ – 13%; УГФ – 19%; УГФсЭ – 19%. Различия между 2 последними и первой группой статис-

тически достоверны. При расчете отношения шансов традиционного и ускоренного гиперфракционирования ОР равно 0,46, 95%-ный доверительный интервал – 0,22–0,98, P (односторонний критерий Фишера) – 0,039. При расчете отношения шансов традиционного и ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы ОР равно 0,46, 95%-ный доверительный интервал – 0,21–1,0, P (односторонний критерий Фишера) – 0,046.

Оценку лучевых повреждений через 1–1,5 года проводили в соответствии с классификацией, используемой в межцентровых исследованиях, проводимых RTOG и EORTC. При изучении изменений в легком, пищеводе, перикарде, коже установлено, что самыми частыми были лучевые повреждения легкого и пищевода. Больше всего повреждений, соответствующих III степени, выявлено при ускоренном фракционировании (12,4 и 10,2% соответственно), меньше всего (5 и 4%) – при традиционном фракционировании. Лучевые повреждения перикарда и кожи III степени также наиболее часто встречались при ускоренном фракционировании (2,1 и 4,2% соответственно), тогда как при других режимах фракционирования дозы ионизирующего излучения не превышали 0,8 и 2,4% соответственно. Лучевые повреждения III степени в отличие от повреждений I–II степени ухудшали качество жизни пациентов и требовали длительного поддерживающего лечения.

Количество больных мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) в России за последние годы незначительно уменьшилось. В настоящее время ежегодно выявляют 13–15 тыс. новых больных МРЛ, для которого характерно раннее метастазирование, быстрое клиническое течение, высокая чувствительность к лучевой и химиотерапии, превышающая таковую при немелкоклеточной форме в 2–3 раза. В последнее десятилетие возрос удельный вес пациентов, выявляемых на ранних стадиях, что связывают с появлением новых диагностических методов исследования: КТ, ПРТ, ПЭТ. В настоящее время из общего числа больных 40–45% имеют локализованную форму, соответствующую I–III стадии (опухоль в легком с метастазами в лимфатические узлы корня и средостения, надключичные узлы на стороне поражения), а 55–60% – генерализованную форму, соответствующую IV стадии. Деление на локализованную и распространенную (генерализованную) форму МРЛ, принятое в 70-е годы, существует до сих пор, хотя в настоящее

время группа экспертов ВОЗ разрабатывает классификацию стадирования по системе TNM [1, 10]. Основной задачей химиолучевой терапии МРЛ является не только профилактика и уменьшение количества отдаленных микрометастазов, но и возрастание лечебного действия на первичный очаг и регионарные зоны.

В последние годы установлено, что в культуре клеток МРЛ имеет место представляющая интерес для лучевых терапевтов особенность: в кривой “доза – эффект” почти нет начального подъема, что свидетельствует о низкой способности к восстановлению сублетальных повреждений и делает клетки новообразования чувствительными к лучевой терапии в режиме гиперфракционирования с использованием доз менее традиционных 2 Гр за фракцию. При этом ускоренные курсы имеют преимущество перед традиционными в связи со свойственными МРЛ значительной величиной пролиферативного пула, коротким временем удвоения опухоли, высокой способностью к репопуляции и гетерогенности новообразования с преобладанием какой-либо одной субпопуляции (овсяно-клеточная, промежуточно-клеточная, комбинированная).

Проведено изучение факторов прогноза: стадия, величина и локализация опухоли, ее морфологическое строение, степень регрессии, методика облучения. Единственным фактором прогноза, оказавшим достоверное влияние на 5-летнюю общую выживаемость во всех изучаемых группах больных НМРЛ и МРЛ, оказалась полная регрессия новообразования. Из применявшихся методик различного фракционирования дозы достоверное влияние на 5-летнюю общую выживаемость оказали методика ускоренного гиперфракционирования и ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы.

Современная постановка вопроса об эффективности внедряемых методик должна включать и их экономическое обоснование. (Какой ценой в прямом смысле этого слова достигается успех в лечении). Появление новых высокотехнологичных комплексов для проведения лучевой терапии и обеспечения ее высокого качества приводит неизбежно к увеличению стоимости лечения. Так, по оценкам западных экспертов, стоимость радикального курса конвенциональной лучевой терапии составляет в пересчете на российскую валюту 140 тыс. рублей. С учетом затрат на планирование и проведение облучения, контроль за

ним, стоимость одного дня пребывания в стационаре на стационарной радиологической койке соответствует в России в настоящее время, в среднем 2 тыс. рублей. Средняя длительность пребывания в стационаре больных НМРЛ составляет: ТФ – 46 дней, УФ – 24, УГФ – 38, УГФсЭ – 31 день. Продолжительность пребывания в стационаре больных МРЛ при лучевой терапии по методике ТФ составляет 45 дней, по методике УГФсЭ – 30 дней.

Стоимость курса лучевой терапии соответствует произведению стоимости одного койко-дня на общее количество дней, проведенных в стационаре. При выполнении ТФ, УФ, УГФ, УГФсЭ (НМРЛ) она равняется 92 тыс. рублей, 48 тыс., 76 тыс., 62 тыс. рублей соответственно, при использовании ТФ и УГФсЭ (МРЛ) – 90 тыс. и 60 тыс. рублей соответственно.

Эффективность затрат на лучевое лечение ускоренными курсами оценивали, используя соотношение стоимость/эффективность, где стоимость представлена в денежном исчислении, а эффективность – увеличением продолжительности жизни. В проводимом исследовании увеличение выживаемости больных неоперабельным НМРЛ и локализованным МРЛ, достигнутое вследствие применения ускоренных курсов облучения, сочеталось с уменьшением затрат на лечение по сравнению с традиционным курсом за счет сокращения времени стационарного лечения. Уменьшение затрат подсчитали путем умножения разницы в стоимости традиционного и ускоренного курсов на число пролеченных больных в каждой группе двукратного облучения в сутки. Снижение затрат составило в группах:

УФ – 5 852 000 рублей; УГФ – 1 680 000 рублей; УГФсЭ – 2 850 000 рублей, всего – 10 382 000 рублей (НМРЛ); при МРЛ с использованием УГФсЭ – 1 380 000 рублей. Общая сумма – 11 762 000 рублей.

Заключение

Таким образом, по данным МЗиСР РФ в настоящее время в России 150 тыс. инвалидов из-за онкологических заболеваний, затраты на выплаты пенсий по инвалидности составляют 90 млрд рублей. В связи с увеличением заболеваемости количество инвалидов к 2010 г. достигнет 330 тыс., а затраты возрастут до 200 млрд рублей. Недостаточное финансирование здравоохранения России (3% от ВВП), увеличение заболеваемости и суммы

выплат по инвалидности от злокачественных опухолей делает целесообразным при выборе стратегии лечения учитывать уровень затрат.

В этой связи необходимо отметить, что МРНЦ РАМН (г. Обнинск), Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск), Калужский и Архангельский областные онкологические диспансеры представляют редкое исключение из онкордиологических учреждений России, где при неоперабельном раке легкого широко применяют ускоренные курсы облучения. В большинстве онкологических учреждений и институтов применяют традиционное фракционирование дозы. Главнейшими причинами этого служит устаревшее оборудование для лучевой терапии (погрешность в расчете дозы может достигать 30% при допустимой по международным стандартам максимальной ошибке 5%) и то, что при облучении больных дважды в сутки с оптимальным радиобиологически обоснованным 6-часовым интервалом и при 5–6-часовом рабочем дне врач – лучевой терапевт – затрачивает на пациентов больше времени, которое не учитывается и, следовательно, не компенсируется.

В России, согласно статистике, признаются операбельными не более 20% из ежегодно выявляемых 65 тыс. новых больных раком легкого [4]. Следовательно, в консервативном лечении нуждаются около 50 тыс. больных неоперабельным раком легкого. Если при ускоренных курсах лучевой терапии незначительной доли от этого количества (379 больных) расходы на лечение можно сократить на 11 762 000 рублей, то экономическая эффективность при более широком их применении возрастет в тысячи раз.

Список литературы

1. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого: что изменилось за последние 30 лет? // *Соврем. онкол.* 2007. Т. 9. С. 34–36.
2. Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство / Под ред. рабочей группы ВОЗ. М., 2000. С. 101–114.
3. Мардынский Ю.С., Золотков А.Г., Кудрявцев Д.В. Значение лучевой терапии в лечении рака легкого // *Вопросы онкол.* 2006. Т. 52. С. 499–504.
4. Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М.И. Давыдова. М., 2004. С. 181–193.
5. Сидоренко Ю.С. Пути улучшения результатов лечения больных онкологическими болезнями // Сборник материалов XII (80) сессии Общего собрания Российской академии медицинских наук “Снижение смертности – стратегическое направление демографической политики”. М., 2007. С. 20–27.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в 2004 году. М., 2005.
7. Щепин О.П., Белов В.Б., Щепин В.О. Состояние и динамика смертности населения Российской Федерации // Сборник материалов XII (80) сессии общего собрания Российской академии медицинских наук “Снижение смертности – стратегическое направление демографической политики”. М., 2007. С. 7–14.
8. Cox J.D. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with inresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from Radiotherapy Oncology Group (RTOG) trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. V. 27. P. 493–498.
9. Saunders M., Dische S., Barret A. et al. Continious hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial // *Lancet.* 1997. V. 350. P. 161–165.
10. Vassiliou V., Kardamakis D. Past and present: has radiotherapy increased survival of lung cancer patients in the last 50 years? // *Lung cancer current, diagnosis and treatment. Greece,* 2007. P. 210–218.