

УДК 616-006.6-085.849.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ УСКОРЕННЫМИ КУРСАМИ

© 2003 г. А. Г. Золотков, М. Ю. Вальков, С. М. Асахин, А. Ф. Спицын, А. Л. Зашихин, А. В. Красильников, В. А. Акишин, В. М. Жуков, Ю. А. Ворошилов, Т. П. Березовская

Северный государственный медицинский университет, областной клинический онкологический диспансер, г. Архангельск

Лучевая терапия по удельному весу представляет собой основной метод лечения злокачественных опухолей. По оценкам экспертов ВОЗ, лучевое лечение в самостоятельном варианте находит применение у 30 % больных, в сочетании с хирургическим вмешательством и/или химиотерапией — у 60 %. При этом использование лучших из имеющихся в настоящее время аппаратов и методик облучения позволяет излечить не более 1/3 больных [4] главным образом из-за запоздалой диагностики. Если в развитых странах доля пациентов с I—II стадией заболевания составляет 80 %, то в развивающихся, к которым относят и Россию, всего 20. В ближайшее время, по сведениям экспертов ВОЗ, 2/3 случаев рака будут выявлять в развивающихся странах, в которых сосредоточено лишь 5 % мировых ресурсов для лечения этой патологии. Поэтому при выборе стратегии лечения анализ эффективности затрат является одним из основных этапов.

Анализ эффективности затрат стали проводить в здравоохранении с конца 1970-х годов. Однако только после 1992 года за рубежом начали внедрять рандомизированные исследования, 2/3 публикаций на эту тему появились в печати именно в это время [3]. В доступной нам отечественной медицинской литературе оценка эффективности затрат на лучевое лечение отсутствует. Поэтому мы представили сравнительный анализ эффективности затрат на традиционную и нетрадиционную лучевую терапию больных раком легкого, пищевода, прямой кишки, молочной железы.

Злокачественные опухоли органов дыхания и пищеварения в Архангельской области занимают по частоте лидирующее положение, составляя в сумме 52 % в структуре онкологической заболеваемости населения. Среди больных раком легкого и раком пищевода доля потенциально операбельных больных с I—II стадией процесса не превышает 10 %, остальным проводят радикальную или паллиативную лучевую терапию, химиолучевое или симптоматическое лечение.

В последние годы установлена прямая зависимость между степенью регрессии опухоли и выживаемостью, между последними и суммарной очаговой дозой ионизирующего излучения при неоперабельных немелкоклеточном раке легкого, раке пищевода и прямой кишки. Наибольший терапевтический эффект может быть достигнут лишь при суммарной дозе не менее, а лучше более 60 Гр. При повышении суммарной дозы на 10—20 % количество излеченных больных может возрастать. Одной из основных причин неудач при облучении больных неоперабельным раком легкого, пищевода, прямой кишки служит ускоренная репопуляция клоногенов опухоли, которая берет начало на 3—4-й неделе лучевой терапии. Поэтому перспективным путем улучшения результатов служит интенсификация радиационного воздействия и сокращение

Представлена эффективность затрат на нетрадиционное лучевое и комбинированное лечение посредством использования методики ускоренного фракционирования и ускоренного гиперфракционирования при неоперабельном раке легкого, пищевода, прямой кишки, а также при ранних стадиях рака молочной железы. Показано, что ускоренные курсы облучения увеличивают выживаемость и позволяют получить значительный экономический эффект вследствие существенного сокращения времени пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: ускоренное фракционирование, ускоренное гиперфракционирование, традиционное фракционирование, органосохраняющее и органонесохраняющее лечение.

его сроков, т. к. число полных регрессий опухоли уменьшается на 14 % в течение каждой дополнительной недели облучения. Стратегическими вариантами интенсификации лучевой терапии являются ее ускоренные курсы: ускоренное фракционирование — сокращение общей продолжительности лечения при двукратном облучении в течение суток в дозе 1,8—2,5 Гр с целью подавления ускоренной репопуляции клоногенов; ускоренное гиперфракционирование — уменьшение величины дозы за фракцию до 1,25—1,7 Гр с целью снижения поздних лучевых повреждений при двукратном облучении в течение суток и увеличение суммарной дозы для возрастания частоты полных клинических регрессий опухоли.

Проведен сравнительный анализ результатов лучевой терапии неоперабельного немелкоклеточного рака легкого в трех группах больных: 1-я — 72 человека (традиционное фракционирование — облучение в дозе 2 Гр в сутки до суммарной дозы 62 Гр); 2-я — 74 человека (ускоренное фракционирование до суммарной дозы 66—72 Гр); 3-я — 60 человек (ускоренное гиперфракционирование, суммарная доза 67,5—72,5 Гр). Пятилетняя выживаемость выявлена у 11, 17 и 28 % больных соответственно. Наряду с достоверным увеличением продолжительности жизни пациентов в группе, облученной по методике ускоренного гиперфракционирования, время лечения сокращено на одну неделю, тогда как при ускоренном фракционировании — на три недели по сравнению с традиционной методикой.

Анализ эффективности затрат проводили в виде оценки соотношения стоимость/эффективность, при этом стоимость лечения оценивали в денежном выражении, а клинические преимущества в виде увеличения продолжительности жизни.

Ускоренное фракционирование позволило сократить время пребывания больных в стационаре на 20 дней и получить экономический эффект, определяемый по формуле: $K \times C \times D = 74 \times 270 \times 20 = 399\,600$ рублей, где K — число больных, C — стоимость пребывания одного пациента в стационаре один день в рублях, D — разница в длительности пребывания больных в стационаре при традиционном и нетрадиционном лучевом лечении в днях.

Изучены результаты лучевой терапии больных неоперабельным раком пищевода: 1-ю группу составили 50 пациентов, облученных по традиционной методике, 2-ю группу — 43 человека, которым проводили лучевую терапию по методике ускоренного гиперфракционирования (по 1,3 Гр дважды в сутки, суммарная доза 65 Гр), 3-ю группу — 32 пациента, получавших облучение в дозе 1,5 Гр дважды в сутки, суммарная доза 63 Гр. Через четыре года живы 4, 16 и 21 % больных соответственно. Продолжительность ускоренных курсов короче традиционных на одну неделю. Экономический эффект составил 198 450 рублей. Таким образом, наряду с достоверным увеличением четырехлетней продолжительности жизни больных раком

пищевода при ускоренном гиперфракционировании получен существенный экономический эффект.

Неоперабельным больным раком прямой кишки вследствие значительного местного распространения процесса проведено нетрадиционное лечение. Общее количество пациентов — 96, причем IV стадия установлена у 15 % из них. Облучение в разовой дозе 1,25 Гр дважды в сутки до суммарной дозы 50 Гр позволило 23 (24 %) из них выполнить радикальные операции. Остальным 73 больным суммарная доза была доведена до 62,5 Гр, а затем, после двухнедельного перерыва, проведено внутриместное облучение в суммарной дозе 24 Гр. Таким образом, суммарная очаговая доза составила 86,5 Гр. Неоперабельным больным контрольной группы (94 человека) проведена традиционная лучевая терапия в разовой дозе 2 Гр при однократном облучении в сутки и в суммарной дозе 60—64 Гр. Через три года живы 51 % пациентов основной группы и 30 % — контрольной. Осложнения лучевой терапии в виде радиационного язвенного ректита выявлены у 3 (4 %) больных основной группы и купированы посредством лазерной терапии.

Толерантность здоровых тканей прямой кишки к ионизирующему излучению по монографическим данным и сведениям из руководств составляет не более 64 Гр при традиционном фракционировании [2], тогда как для полной клинико-морфологической регрессии опухоли, по литературным данным последних лет [4], требуется не менее 80 Гр, а наши пациенты получили 86,5 Гр. Возникновение радиационного язвенного ректита только у 4 % из них свидетельствует о защитном эффекте методики ускоренного фракционирования для здоровых тканей прямой кишки.

При электронной микроскопии и изучении структуры популяции (операционный и биопсийный материал, состоящий из мышечной ткани облученного и интактного фрагментов прямой кишки) выявлены отек межклеточного вещества, конденсация хроматина в ядрах, набухание и деструкция крист митохондрий, расширение перинуклеарного пространства, образование вакуолей и миелиновых телец в цитоплазме. Таким образом, обнаружены апоптозные процессы и гибель части миоцитов. Данные ультраструктурного анализа подтверждены посредством изучения структуры популяции: выявлено снижение процентного содержания гиперплоидных и камбиальных клеток в облученной зоне по сравнению с интактной.

Время лечения неоперабельного рака прямой кишки ускоренным курсом облучения короче традиционного на 12 дней, если проводить последнее в той же суммарной дозе и по «расщепленному» курсу. Экономия составила 311 040 рублей.

При анализе прогностических факторов установлено, что наряду со стадией заболевания, состоянием регионарных лимфатических узлов, гистологической структурой новообразования громадную роль играет степень регрессии опухоли в результате лучевого лечения. Только достижение полной регрессии, под-

твержденной данными рентгено-эндоскопического и морфологического исследования, позволяет рассчитывать на излечение или длительный безрецидивный период. Для достижения полной клинической ремиссии необходимы относительно большие суммарные дозы ионизирующего излучения. На клинической базе Северного государственного медицинского университета — в областном онкологическом диспансере установлен комплекс для подготовки и осуществления лучевой терапии. Он включает в себя связанные локальной сетью симулятор «Ксиматрон», компьютерный и магнитно-резонансный томографы, программу планирования облучения «Кадплан», линейный ускоритель электронов «Клинок 2100С». Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют получить изображение опухоли в трех измерениях, создают возможность объемного планирования лучевой терапии, а программа «Кадплан» — уменьшить погрешность в расчете доз до доли процента.

Таким образом, в лучевой терапии неоперабельных немелкоклеточного рака легкого, рака пищевода, рака прямой кишки эффективной является методика ускоренного гиперфракционирования, в которой находят отражение три преимущества перед традиционным фракционированием: уменьшение величины разовой дозы приводит к защитному эффекту для поздно реагирующих тканей (легкого, спинного мозга, подкожной клетчатки); сокращение времени проведения курса лучевой терапии снижает риск ускоренной репопуляции клоногенов; более кратковременное пребывание больных в стационаре позволяет получить существенный экономический эффект.

Рак молочной железы в области с 1995 года занимает первое место в структуре онкологических заболеваний женщин. При этом в 2001 году пациентки с I—II стадий заболевания составили 59 %, а с III—IV — 41 %.

В течение последних 12 лет в Архангельском областном клиническом онкологическом диспансере (АОКОД) при раке молочной железы I—II стадии выполняют органосохраняющие операции под защитой лучевого и лекарственного лечения [1]. Необходимость последних вызвана тем, что во время операции у 10—20 % больных I стадией и у 30—50 % — II выявлена гематогенная диссеминация злокачественных клеток.

Проведена сравнительная оценка психологической и социальной адаптации, отдаленных результатов, качества жизни и эффективности затрат на органосохраняющее и органонесохраняющее лечение больных. Анализу подвергнуты две группы больных раком молочной железы I—II стадии: основная — 137 человек, которым проведено органосохраняющее лечение, и контрольная — 142 пациентки, которым выполнена радикальная мастэктомия. Возраст больных варьировал от 30 до 74 лет, статистически достоверных различий по возрастному критерию, стадии процесса,

локализации и морфологической структуре опухоли в основной и контрольной группах не обнаружено.

В связи с тем, что неудачи хирургического лечения рака молочной железы обусловлены диссеминацией опухолевых клеток во время операции или оставлением не удаленными метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, с профилактической целью оправдано проведение предоперационного облучения.

Предоперационную лучевую терапию больным основной группы проводили посредством ускоренного курса, по практически не изученной при органосохраняющем лечении методике: молочную железу облучали с двух касательных полей (медиального и латерального) с включением в облучаемый объем подключично-подмышечной зоны лимфатических узлов. Разовая очаговая доза — 5 Гр, суммарная — 25 (76 ед. по фактору ВДФ). В день окончания лучевой терапии или через 24—48 часов после нее проводили радикальную резекцию молочной железы в одном блоке с лимфатическими узлами подключично-подмышечно-подлопаточной области. Лучевую терапию больных контрольной группы осуществляли по традиционной методике: молочную железу облучали с двух касательных полей с включением в зону радиационного воздействия над-, подключичной и подмышечной областей. Разовая очаговая доза — 2 Гр, суммарная — 40—50 Гр, в среднем — 44 Гр (78 ед. по фактору ВДФ). Радикальную мастэктомию выполняли через две недели после окончания облучения.

Большинству больных основной и контрольной групп проведена адъювантная химиотерапия по схеме ЦМФ (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) или лечение тамоксифеном. В основной группе лекарственное лечение получили 67, в контрольной — 72 % пациенток.

В результате комбинированного лечения через пять лет в основной группе живы 96, в контрольной — 94 % больных. Гистологически подтвержденные рецидивы рака молочной железы выявлены у 4 и 5 % пациенток соответственно.

Проведена сравнительная оценка ранних послеоперационных осложнений при выполнении органосохраняющего и органонесохраняющего лечения. В обеих группах наиболее часто имели место: нагноение раны — 4,5 и 14,6 %, незаживление раны — 0 и 5 %, расхождение краев — 2,5 и 8 %, некроз кожного лоскута — 0 и 10 %.

Изучены отсроченные послеоперационные осложнения: в основной группе постмастэктомический отек руки выявлен у 1,6 %, в контрольной — у 23 % больных.

Предоперационную лучевую терапию больные переносили вполне удовлетворительно. Острые лучевые реакции кожи в виде эритемы и шелушения, влажного эпидермиса отмечены у 14 % больных основной группы и 27 % — контрольной. Поздние осложнения в виде индуративного уплотнения подкожной жировой

клетчатки в зоне облучения имели место соответственно у 12 и 26 % пациенток. Бессимптомный фиброз легочной ткани выявлен у 6 и 12 %, обострение сердечно-сосудистых заболеваний (кардиальные осложнения) — у 8 и 24 %, плечевой плексит — у 1,6 и 6 % соответственно.

Косметический эффект, который оценивали по пятиступенной международной классификации, при использовании ускоренного курса предоперационного облучения (разовая доза 5 Гр, суммарная — 25) и радикальной резекции молочной железы у 137 больных, прошедших лечение в АОКОД, превосходит таковой, выявленный по сводным литературным данным, когда пациенткам проводят облучение по методике пролонгированного курса (разовая доза 2 Гр, суммарная — 44—50—60): хороший — 71, достаточный — 26, плохой — 3 % по сравнению с 45—50, 44—49 и 8—13 % соответственно. Если дневную дозу 5 Гр разделить на две фракции по 2,5 Гр и облучать молочную железу дважды в течение суток с интервалом 5—6 часов, достаточным для полного восстановления сублетальных повреждений окружающих опухоль здоровых тканей, до суммарной дозы 25 Гр, то эта более щадящая методика будет способствовать улучшению косметического эффекта. Доказательством может служить хороший косметический эффект, полученный у всех 10 больных, которым предоперационную лучевую терапию проводили именно таким способом.

Органосохраняющее лечение имеет несомненное преимущество в социальном плане перед калечащей операцией: в основной группе не отмечено распада семьи (в контрольной группе у 25 % женщин разрушена семья), не отмечено отсутствия полового влечения (в контрольной группе оно имело место у 40 % женщин). Устойчивое чувство неполноценности (перестают считать себя женщинами) выявлено у 5 % пациенток первой и 75 % — второй группы. К трудовой деятельности возвратились 93 % женщин не пенсионного возраста основной группы и 61 % — контрольной. В первой группе 10 % женщин после лечения смогли устроить свою личную жизнь, во второй — никто.

Проведен анализ эффективности затрат при органосохраняющем и органосохраняющем лечении: стоимость/эффективность и стоимость/польза. Стоимость оценивали в денежном выражении, а клинические преимущества в виде увеличения выживаемости (эффективность) или улучшения качества жизни (польза).

Пятилетняя продолжительность жизни, как указано выше, выявлена у 96 % больных основной группы и 94 % — контрольной.

При изучении показателей общего койкодня сроки пребывания в стационаре больных первой группы были достоверно меньше, чем второй: 29 и 59 дней соответственно. Таким образом, органосохраняющее лечение позволило сократить время пребывания пациенток в

стационаре на 30 дней и получить экономический эффект, равный 137 x 270 x 30, что в итоге дает 1 109 700 рублей.

Общее состояние до лечения, а также в отдаленные сроки после него оценивали в обеих группах по шкале Карновского, в которой 100 % — превосходное качество, а 0 — смерть. По этой шкале 70 % означает, что женщина сама себя обслуживает, работать не может, периодически нуждается в медицинской помощи.

Состояние всех пациенток до лечения было оценено по шкале Карновского как не менее чем 70 %. Ухудшение общего состояния, снижение активности через пять лет отмечено у 15 % больных основной группы и 32 % — контрольной. Указанные изменения обусловлены, по-видимому, развившимися к этому времени осложнениями: постмастэктомическим отеком верхней конечности, индуративным уплотнением подкожной жировой клетчатки, фиброзом легочной ткани, кардиальными осложнениями, плечевым плекситом. Количество больных с улучшением общего состояния и работоспособности, оцениваемыми более высокими, чем до лечения, баллами по шкале Карновского, было значительно большим и составляло 80 и 60 % соответственно.

Таким образом, сравнительный анализ ранних и поздних послеоперационных и лучевых осложнений, общего состояния, косметического, психологического и социального эффекта, продолжительности жизни, ее качества и экономического эффекта свидетельствует в пользу органосохраняющего лечения больных раком молочной железы.

Выбор стратегии лучевой и комбинированного лечения онкологических больных целесообразно проводить после анализа клинической эффективности и эффективности затрат. Несомненно, ускоренные курсы лучевой терапии предпочтительнее традиционных при неоперабельном раке легкого, пищевода, прямой кишки, а также при ранних стадиях рака молочной железы. АОКОД — единственное из учреждений практической медицины в России, где применяют ускоренные режимы фракционирования дозы ионизирующего излучения. Этому способствует современное техническое оснащение и высокий профессиональный уровень врачей — радиационных онкологов, которые, облучая больных дважды в день с интервалом 6 часов при 6-часовом рабочем дне, расходуют на них свое личное время, а его никто не компенсирует и не оплачивает. В странах Западной Европы и в США заработная плата врача в определенной степени зависит от соответствия методики лечения новейшим научным рекомендациям, за что врачи получают 5—10 % прибавку к жалованью.

В настоящее время одна из основных проблем состоит не только в разработке оптимальных методик лучевой и комбинированного лечения онкологических больных, но и внедрении их в практику. При этом оценка эффективности затрат на лечение — отнюдь

не догма, однако при выборе стратегии преимущество должна иметь наиболее результативная и наименее затратная. В контексте сказанного использование усовершенствованных методик облучения позволило значительно повысить показатели выживаемости больных злокачественными опухолями основных локализаций и при этом добиться значительной экономии средств.

Список литературы

1. Золотков А. Г., Жуков В. М., Асахин С. М., Вальков М. Ю. Эффективность затрат на органосохраняющее и органонесокхраняющее лечение больных раком молочной железы // Актуальные вопросы маммологии. — М., 2001. — С. 228—232.
2. Кныш В. И. Рак ободочной и прямой кишки. — М.: Медицина, 1997. — 301 с.
3. Рудакова А. В. Анализ эффективности затрат в здравоохранении // Ремедиум Северо-Запад. — 2000. — № 3—4. — С. 8—11.
4. Gerard J. P., Marquis I, Nair M. K., von Essen C. F. Radiotherapy in Cancer Management. — London: Hall Medical, 2000. — P. 5—53.

EFFECTIVENESS OF EXPENDITURES FOR INTENSIVE COURSES OF MALIGNANT TUMORS RADIOTREATMENT

A. G. Zolotkov, M. Yu. Valkov, S. M. Asakhin, A. F. Spitsin, A. L. Zashikhin, A. V. Krasilnikov, V. A. Akishin, V. M. Zhukov, Yu. A. Voroshilov, T. P. Berezovskaya

Northern State Medical University, Regional Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk

The authors show the effectiveness of expenditures for non-traditional radio and combined treatment by use of the methodics of intensive fractionating and intensive hyperfractionating in case of inoperable lung, esophagus, rectum cancer and at early stages of mammary gland cancer. It is shown that intensive courses of radiation increase survival ability and allow to get significant economic effect due to essential reduction of time patients spend in a hospital.

Key words: intensive fractionating, intensive hyperfractionating, traditional fractionating, organopreserving treatment, non-organopreserving treatment.