

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Т.В. Полищук, С.А. Тузиков, Л.Н. Балацкая, С.В. Миллер

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

634028, г. Томск, ул. Савиных 12/1, e-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru

Изучение качества жизни больных немелкоклеточным раком легкого III стадии позволяет выявить существенные различия показателей качества жизни в зависимости от лечебной программы. Комбинированное лечение НМРЛ с неoadъювантной химиотерапией, операцией и ИОЛТ ко второму году наблюдения приводит к статистически значимому улучшению показателей функциональной активности ($90,2 \pm 5,0$ %), общего статуса здоровья ($78,2 \pm 6,9$ %) и снижению степени выраженности симптомов заболевания ($10,8 \pm 5,2$ %) относительно группы контроля – $70,2 \pm 8,0$ %, $68,5 \pm 8,2$ % и $20,3 \pm 7,1$ % соответственно ($p < 0,05$). Показатели качества жизни как критерий эффективности проводимого лечения коррелируют с достоверно лучшими результатами комбинированного метода лечения больных НМРЛ в сравнении с группой контроля по показателям 2-летней общей и безрецидивной выживаемости. Динамика значений модулей EORTC QLQ-C30, version 3.0 и EORTC-LC13 в группах отчетливо свидетельствует о сопряженной зависимости показателей КЖ от метода проводимого лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, комбинированное лечение, качество жизни.

LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER COMBINED MODALITY TREATMENT

T.V. Polischuk, S.A. Tuzikov, L.N. Balatskaya, S.V. Miller

Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

12/1 Savinykh Street, Tomsk-634028, e-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru

Study of life quality in patients with advanced non-small cell lung cancer allows to reveal significant differences in life quality parameters depending on the treatment protocol. At a 2-year follow-up, the combined modality treatment including neoadjuvant chemotherapy, surgery and intraoperative radiation therapy (IORT) for patients with stage III non-small cell lung cancer resulted in a statistically significant improvement of functional activity parameters ($90,2 \pm 5,0$ %), performance status ($78,2 \pm 6,9$ %) and in the reduction in the degree of manifestation of disease symptoms ($10,8 \pm 5,2$ %) as compared to the control group ($70,2 \pm 8,0$ %, $68,5 \pm 8,2$ % and $20,3 \pm 7,1$ %, respectively, $p < 0,05$). The 2-year overall and recurrence-free survival rates were significantly higher in patients with non-small cell lung cancer who received the combined modality treatment than in patients who underwent surgery alone (the control group). Changes in the modules EORTC QLQ-C30, version 3.0 and EORTC-LC13 in both groups are the evidence of the conjugate relationship between life quality parameters and treatment modality.

Key words: non-small cell lung cancer, combined modality treatment, life quality.

Одной из актуальных проблем онкологии является рак легкого, занимающий лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности в нашей стране в течение последних десятилетий [6, 7, 13]. К моменту установления диагноза у 60–75 % больных выявляется местнораспространенный или метастатический процесс, а отдаленные результаты хирургического лечения рака III стадии остаются неудовлетворительными [1, 8, 12]. Пятилетняя выживаемость больных после радикального хирургического лечения при местнораспространенном раке легкого составляет 22–30% [13].

Повышения выживаемости больных можно достичь при использовании хирургического метода в комбинации с лучевым и химиотерапевтическим воздействием [8, 9, 14]. Активно развивается метод комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с применением неoadъювантной химиотерапии и интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), который позволяет рассчитывать на улучшение отдаленных результатов лечения [9]. Развитие новых методов комбинированного лечения диктует необходимость оценивать результаты лечения не только по критериям

безрецидивной и общей выживаемости, но и по показателям качества жизни [3, 4, 11].

Исследование качества жизни (КЖ) неразрывно связано с лечением онкологических больных. Качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и более важным, чем первичный опухолевый ответ [2, 5, 10, 11]. Оценка КЖ больных немелкоклеточным раком легкого III стадии при комбинированном лечении позволяет получить полную информацию о состоянии здоровья пациента, а также прогнозировать ответ на проводимую терапию [15].

Материал и методы

В исследование были включены 67 больных НМРЛ III стадии, находившихся на лечении в торако-абдоминальном отделении НИИ онкологии СО РАМН, которые были разделены на две группы. Состав групп больных по полу, возрасту, локализации процесса, форме роста опухоли, стадии, морфологическому типу опухоли был идентичным.

Первую группу (основную) составили 35 больных, которым проведено комбинированное лечение: 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1 день, карбоплатин по AUC 6 в/в в 1 день, интервал между курсами химиотерапии составил 3–4 нед с последующей радикальной операцией + ИОЛТ в дозе 15 Гр. Во второй группе (контрольной) – 32 пациентам выполнена радикальная операция. В обеих группах пневмонэктомии выполнены 34 (50,7 %) больным, резекции легких в объ-

еме лобэктомий и билобэктомий – 33 (49,2%) пациентам.

Для оценки эффективности лечения изучали общую, безрецидивную выживаемость и показатели качества жизни. Выживаемость больных определялась с помощью динамического (актуарального) метода. Оценка достоверности различия результатов выживаемости проводилась с использованием обобщенного показателя χ^2 . Статистическая обработка результатов проведена методом вариационной статистики с использованием «t» критерия Стьюдента.

Основным методом оценки эффективности проводимого лечения наряду с общей и безрецидивной выживаемостью стало исследование КЖ на этапах комбинированного лечения, которое проведено в рамках Международного клинического протокола с Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC). Для оценки параметров КЖ использован наиболее чувствительный при онкологических заболеваниях опросник EORTC QLQ-C30, version 3.0, состоящий из 30 вопросов, 5 функциональных шкал, шкалы симптоматики и общего статуса здоровья, и специфичный модуль для больных раком легкого – EORTC QLQ-LC13, содержащий 13 вопросов. Исследование КЖ у больных НМРЛ III стадии проводилось в следующие контрольные точки (таблица).

Статистическая обработка данных опросников проводилась с помощью методики подсчета, предоставленной для клинического протокольного исследования по международной программе с помощью пакета программ «Statistica for Windows» версия 6.0, и отвечала требованиям EORTC.

Таблица

Контрольные точки исследования КЖ у больных НМРЛ

Контрольные точки	Основная группа (комбинированное лечение, n=35)	Контрольная группа (радикальная операция, n=32)
I	До лечения	До лечения
II	После 2 курсов химиотерапии перед операцией	-
III	На 14-е сут после операции	На 14-е сут после операции
IV	Через 3 мес после комбинированного лечения	Через 3 мес после хирургического лечения
V	Через 12 мес после комбинированного лечения	Через 12 мес после хирургического лечения
VI	Через 24 мес после комбинированного лечения	Через 24 мес после хирургического лечения

Результаты и обсуждение

Клиническое исследование показателей качества жизни проведено 67 пациентам с немелкоклеточным раком легкого III стадии. При изучении качества жизни и оценки результатов анкетирования пропущенные случаи составили 8,8 %.

Перед проведением запланированного объема лечения (I контрольная точка) у больных сравниваемых групп показатели КЖ были на одном уровне, достоверных отличий не выявлено ($p > 0,05$). До начала лечения показатели физического функционирования составили $84,6 \pm 6,1$ % – в основной группе и $84,3 \pm 6,4$ % – в контрольной; эмоционального – $80,7 \pm 6,5$ % и $78,5 \pm 5,6$ %, социального – $82,6 \pm 6,4$ % и $81,7 \pm 6,2$ % соответственно.

После 2 курсов химиотерапии у больных основной группы (II контрольная точка) отмечено повышение функциональных показателей – физического функционирования до $90,2 \pm 5,0$ % за счет уменьшения основных симптомов заболевания и восстановления дренажной функции бронхиального дерева, вследствие циторедуктивного эффекта. Улучшение эмоционального функционирования до $85,0 \pm 6,0$ % коррелирует с динамикой снижения симптомов заболевания (боль, одышка, слабость, кашель). Показатель социального функционирования снизился с $82,6 \pm 6,4$ % до $77,2 \pm 7,0$ %, что может свидетельствовать о социальной дезадаптации больного вследствие длительного периода пребывания в стационаре при проведении курсов химиотерапии.

После хирургического лечения (III контрольная точка) показатели физического функционирования в обеих группах существенно не различались и составили $65,1 \pm 8,0$ % и $61,5 \pm 8,6$ % соответственно ($p > 0,05$).

В основной и контрольной группах на 14-е сут после хирургического этапа лечения выявлены различия функциональных показателей в зависимости от объема оперативного вмешательства. Независимо от метода лечения у больных, перенесших пневмонэктомию, функциональные показатели были ниже, чем у пациентов после лобэктомий, – $58,6 \pm 8,5$ % и $63,2 \pm 8,2$ % соответственно, что связано с уменьшением объема легочной ткани и разви-

тием дыхательной недостаточности различной степени выраженности. Несмотря на общее снижение эмоционального и социального функционирования через 14 сут после операции, в основной группе эти показатели остаются выше, по сравнению с контрольной – $76,8 \pm 7,1$ % и $69,7 \pm 8,1$ %; $59,9 \pm 8,2$ % и $56,0 \pm 8,7$ % соответственно ($p > 0,05$). Однако в обеих группах отмечается статистически достоверное снижение физического и социального функционирования, относительно I контрольной точки ($p < 0,05$).

Через 3 мес после лечения в основной группе наблюдается увеличение функциональных показателей: физического функционирования до $71,6 \pm 7,6$ % и эмоционального – до $86,4 \pm 5,7$ %. В контрольной группе в тот же срок отмечен меньший рост указанных показателей – $65,5 \pm 8,4$ % и $81,0 \pm 6,9$ % соответственно. Параллельно с этим наибольший уровень социальной адаптации регистрируется у больных, получивших хирургическое лечение – $83,4 \pm 6,5$ %, по сравнению с основной группой – $70,7 \pm 7,6$ % ($p > 0,05$). Это может быть связано с более быстрым возвращением к трудовой деятельности большинства пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение. Комбинированный метод с включением препаратов паклитаксел и карбоплатин вызывает ряд осложнений (гематологическая токсичность, нефро- и гепатотоксичность), которые требовали коррекции. Показатели физического функционирования в основной и контрольной группах были значительно ниже исходных и статистически значимы ($p < 0,05$).

Через 12 мес после комбинированного лечения (V контрольная точка) у больных наблюдается положительная динамика показателей КЖ, выражающаяся в увеличении физического функционирования – до $73,1 \pm 7,3$ %, эмоционального – до $87,2 \pm 5,3$ %, социального – до $74,9 \pm 7,2$ %. В группе хирургического лечения физическое и социальное функционирование снизилось и составило $63,7 \pm 8,4$ % и $72,7 \pm 7,8$ % соответственно. Несмотря на повышение эмоционального функционирования в контрольной группе – $83,3 \pm 6,4$ %, этот показатель остается более низким по сравнению с основной группой ($p > 0,05$). Физическое функционирование в контрольной группе было статистически раз-

лично от исходных показателей ($p < 0,05$) (рис. 1). К 24 мес после комбинированного лечения у пациентов выявлено статистически значимое увеличение всех показателей функциональных шкал, относительно группы контроля ($p < 0,05$) (рис. 2).

Существует несколько аспектов не столь существенного повышения величины функциональной активности у пациентов через 3, 12, 24 мес после комбинированного лечения: сочетание трех видов лечения (химиотерапия, операция и ИОЛТ) за короткий временной интервал и токсичность схемы химиотерапии паклитаксел/карбоплатин. К 24 мес после комбинированного лечения значение функциональной активности в основной группе возросло и составило $89,7 \pm 5,1$ % по сравнению с контрольной – $70,2 \pm 7,9$ % ($p < 0,05$). Рост показателя качества жизни в

основной группе обусловлен социальной и физической адаптацией пациентов, а также снижением тревожности, вызванной заболеванием и проводимым лечением.

Высокие функциональные показатели в группе с комбинированным лечением прямо коррелируют с лучшими 2-летними результатами общей ($90,7 \pm 3,2$ %) и безрецидивной ($87,5 \pm 3,7$ %) выживаемости по сравнению с группой контроля – $57,2 \pm 3,4$ % и $53,6 \pm 3,2$ % соответственно ($p < 0,05$).

При исследовании КЖ учитывалась степень выраженности следующих симптомов рака легкого: слабость, тошнота/рвота, боль, одышка, бессонница. До лечения показатели симптоматической шкалы в группах не различались, в основной группе – $25,4 \pm 7,3$ % и в контрольной – $24,4 \pm 7,5$ % ($p > 0,05$). После 2

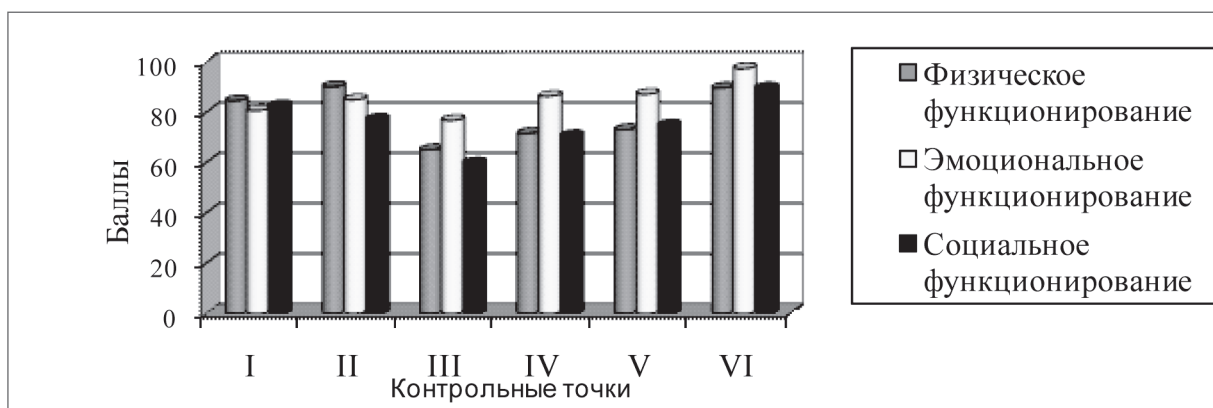


Рис. 1. Функциональные шкалы у больных раком легкого, получивших комбинированное лечение (EORTC QLQ-C30)

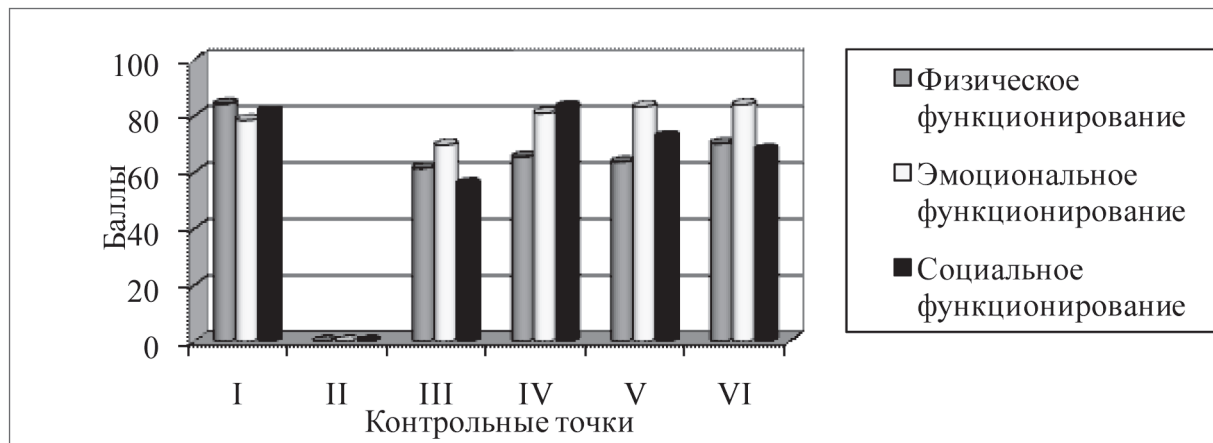


Рис. 2. Функциональные шкалы у больных раком легкого, получивших только хирургическое лечение (EORTC QLQ-C30)

курсов химиотерапии в основной группе наблюдалось снижение выраженности основных симптомов заболевания: слабости до $24,4 \pm 7,2 \%$, боли – до $3,8 \pm 3,1 \%$ и одышки до $27,2 \pm 7,4 \%$, но статистическая достоверность получена только по симптому боль ($p < 0,05$).

Использование неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении НМРЛ обеспечивает уменьшение перифокального отека и опухолевой интоксикации вследствие циторедуктивного эффекта химиотерапии, что проявлялось уменьшением основных симптомов заболевания: слабости, боли и одышки. Уровень бессонницы после неоадьювантной химиотерапии остается по-прежнему высоким – $28,7 \pm 7,6 \%$. Проведение химиотерапии сопровождалось гастро-интестинальными расстройствами, ухудшающими КЖ больных, и определялось по увеличению показателя тошнота/рвота с $3,0 \pm 2,8 \%$ до $18,2 \pm 6,4 \%$ ($p < 0,05$).

На 14-е сут после операции отмечен рост по симптоматическим шкалам в основной и контрольной группах: слабости – до $41,0 \pm 8,3 \%$ и $40,2 \pm 8,6 \%$; боли – до $43,1 \pm 8,2 \%$ и $48,4 \pm 8,7 \%$; одышки – до $45,9 \pm 8,3 \%$ и $44,8 \pm 8,7 \%$ соответственно. Необходимо отметить, что объем оперативных вмешательств в основной и контрольной группах не различался, поэтому показатель такого симптома, как одышка, в обеих группах был одинаков. Определяемое у пациентов контрольной группы достоверное увеличение бессонницы до $51,6 \pm 8,7 \%$ говорит о повышенной тревожности, тогда как в основной группе она была значительно ниже – $34,8 \pm 8,0 \%$ ($p < 0,05$). Более низкий показатель тревожности в основной группе связан с более позитивным психологическим настроением пациентов, получивших многоэтапное лечение, обеспечивающее лучшие непосредственные и отдаленные результаты выживаемости. В основной и контрольной группах увеличение симптомов боли и одышки относительно исходных показателей было вызвано хирургическим вмешательством ($p < 0,05$).

Через 3 мес после лечения у пациентов обеих групп сохраняется слабость, частота этого симптома в основной группе статистически значима – $44,8 \pm 8,3 \%$, относительно контрольной – $28,2 \pm 7,8 \%$ ($p < 0,05$). Высокий показатель

слабости в IV контрольной точке в основной группе обусловлен общей астенизацией больных после комбинированного лечения. Такие симптомы, как боль, одышка и бессонница, существенно не различались в группах, и по сравнению с III контрольной точкой в последующем уменьшались, что говорило о наступлении частичной адаптации организма больного после проведенного лечения.

Через 12 мес в обеих группах отмечается снижение симптоматики, однако в контрольной группе зафиксировано незначительное увеличение таких симптомов, как слабость, боль и бессонница. В основной группе выявлено статистически значимое снижение боли – $17,6 \pm 6,4 \%$ и бессонницы – $9,4 \pm 4,8 \%$ относительно исходных показателей и значений в контрольной группе – $18,0 \pm 6,7 \%$ и $21,2 \pm 7,6 \%$ соответственно ($p < 0,05$).

К 24 мес у больных основной группы продолжают снижаться симптомы слабости – до $30,0 \pm 7,7 \%$, одышки – $24,3 \pm 7,2 \%$, боль достигает максимально низкого уровня за весь период наблюдения – $5,2 \pm 3,6 \%$. Бессонница статистически значимо уменьшилась относительно исходных значений – $10,4 \pm 5,0 \%$ ($p < 0,05$). При этом через 3 мес в основной группе зафиксировано достоверное снижение симптомов боль, одышка и бессонница относительно контрольной ($p < 0,05$).

В группе хирургического лечения через 24 мес после операции появилась тенденция к неуклонному росту степени симптоматического неблагополучия, принимая значения по показателям: одышки – $39,0 \pm 8,6 \%$, бессонницы – $27,2 \pm 7,8 \%$ и боли $20,0 \pm 7,0 \%$, за счет появления признаков прогрессирования заболевания.

При комбинированном лечении прогрессирование опухолевого процесса к 24 мес наблюдения (VI контрольная точка) выявлено у 4 пациентов ($11,4 \pm 5,8 \%$), в 2 случаях возникли отдаленные метастазы, в 2 – местные рецидивы. В контрольной группе в 8 случаях из 15 ($46,8 \pm 9,4 \%$) прогрессирование заболевания было обусловлено отдаленным метастазированием, в 7 – возникновением местных рецидивов. Более хорошие показатели КЖ, определяемые в основной группе, связаны с уменьшением количества местных рецидивов, обуславливающих симпто-

матику заболевания, в период двухлетнего наблюдения – $2 (6,2 \pm 4,2 \%)$ относительно группы контроля – $7 (25,0 \pm 4,8 \%)$ ($p < 0,05$).

Общий статус здоровья перед началом лечения составил в основной группе – $58,2 \pm 8,2 \%$, в контрольной – $59,3 \pm 8,6 \%$ соответственно. В целом изменения общего статуса здоровья очень схожи с показателями функциональной и симптоматической шкал. После 2 курсов химиотерапии в основной группе общий статус здоровья был на уровне $62,8 \pm 8,1 \%$. На 14-е сут после операции отмечалось снижение общего статуса здоровья у больных основной – $44,7 \pm 8,3 \%$ и контрольной группы – $52,0 \pm 8,8 \%$. К 12 мес наметилась тенденция роста этого показателя в обеих группах: $57,4 \pm 8,2 \%$ и $60,0 \pm 8,2 \%$ – в основной; $66,4 \pm 8,2 \%$ и $68,5 \pm 8,1 \%$ – в контрольной. Максимальное значение общего статуса здоровья определялось у больных основной группы через 24 мес – $78,2 \pm 6,7 \%$, тогда как в группе контроля – $66,0 \pm 8,3 \%$ ($p \leq 0,05$).

Таким образом, комбинированное лечение НМРЛ с неоадьювантной химиотерапией, операцией и ИОЛТ ко второму году наблюдения приводит к статистически значимому улучшению показателей функциональной активности ($90,2 \pm 5,0 \%$), общего статуса здоровья ($78,2 \pm 6,9 \%$) и снижению степени выраженности симптомов заболевания ($10,8 \pm 5,2 \%$) относительно группы контроля – $70,2 \pm 8,0 \%$, $68,5 \pm 8,2 \%$ и $20,3 \pm 7,1 \%$ соответственно ($p < 0,05$). Показатели качества жизни как критерий эффективности проводимого лечения коррелируют с достоверно лучшими результатами комбинированного метода лечения больных НМРЛ в сравнении с группой контроля по показателям 2-летней общей и безрецидивной выживаемости. Динамика значений модулей EORTC QLQ-C30, version 3.0

и EORTC-LC13 в группах отчетливо свидетельствует о сопряженной зависимости показателей КЖ от метода проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллахвердиев А.К. Расширенные операции в хирургическом лечении рака легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 40 с.
2. Баранова А.В., Хащенко В.А. Социально-психологические факторы оценки качества жизни // Материалы III Всероссийского съезда психологов. СПб., 2003. Т. 1. С. 93–97.
3. Ветшев П.С., Крылов Н.Н., Шпаченко Ф.А. Изучение качества жизни после хирургического лечения // Хирургия. 2000. № 1. С. 64–66.
4. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных // Материалы IV Российской онкологической конференции. 2000. С. 42–47.
5. Комарова В.П. Качество жизни как один из критериев оценки эффективности лечения // Материалы V Российской онкологической конференции. М., 2001. С. 31–33.
6. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // Практическая онкология. 2000. № 3. С. 3–7.
7. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2007. 424 с.
8. Миллер С.В. Комбинированное лечение рака легкого с интраоперационным облучением и адьювантной химиолучевой терапией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2002. 18 с.
9. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е. и др. Комбинированное лечение рака легкого с предоперационной химиотерапией // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 1 (21). С. 72–73.
10. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Оценка качества жизни больного в медицине // Клиническая медицина. 2000. № 2. С. 10–13.
11. Полищук Т.В., Тузиков С.А., Балацкая Л.Н., Миллер С.В. Качество жизни больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого на этапах комбинированного лечения // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 2 (22). С. 74–78.
12. Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д. Хирургическое лечение рака легкого // Практическая онкология. 2000. № 3. С. 21–23.
13. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: Медицина, 2000. 599 с.
14. Curbow B., Bowie J.V., Martin A.C. Quality of life in cancer chemotherapy randomized trials // Quality Life Res. 1997. Vol. 6. P. 684.
15. Dijkers I. Measure of quality of life: methodological problem // J. Phys. Med. Rehabil. 1999. Vol. 78, № 3. P. 286–300.

Поступила 18.05.09