

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной онкологии и занимает ведущие позиции по заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире. Одним из основных компонентов лечения данной нозологии остается хирургический метод.

Хирургическое лечение должно соответствовать сформулированному в 1960 г. А.И.Раковым принципу онкологического радикализма, который при раке молочной железы предусматривает удаление не только первичной опухоли с окружающими тканями, но также иссечение регионарных лимфоузлов, как первого этапа регионарного метастазирования.

Удаление регионарных лимфоузлов целесообразно, потому что только эта процедура позволяет достоверно оценить их состояние, и, соответственно, адекватно произвести стадирование, прогнозировать течение процесса, и корректно назначить дальнейшее лечение. В случае неполного иссечения лимфатических узлов ложная информация может достигать 15-30% (Veronesi U., 1977; Золтан Я., 1989)

Удаление регионарных лимфоузлов позволяет не только произвести адекватное стадирование заболевания, но и является профилактикой регионарного рецидивирования и снижения риска гематогенной диссеминации опухолевого процесса (Исмагилов А.Х., Сигал Е.И., 2004)

Парастеральная лимфатическая диссекция у больных раком молочной железы центральной и медиальной локализаций существенно улучшает отдаленные результаты лечения и является не только диагностической, но и лечебной манипуляцией (Исмагилов А.Х., Сигал Е.И., 2004)

Предложенная J. Urban в 1951 году мастэктомия включала в себя помимо аксиллярной лимфодиссекции, продольную резекцию грудины и хрящевых частей 2-4 ребер для удаления на этом уровне внутренних грудных сосудов с прилегающей жировой клетчаткой и лимфоузлами (Urban J.A., 1951). Однако, в связи с высокой травматичностью, сочетающейся выраженными функциональными расстройствами и косметический дефект, она не нашла широкого распространения в онкологической практике, что является нарушением онкологического радикализма (Исмагилов А.Х., 2004)

Сигалом Е.И. с соавт., в 1995 г. разработана и внедрена методика видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции (ВТПЛ) при раке молочной железы центральных и медиальных локализаций. По их данным, метастазы в парастеральные лимфатические узлы обнаружены у 19,3% человек (Исмагилов А.Х., Сигал Е.И., 2004)

В Тюменском ООД с 2008 г. используется парастеральная видеоторакоскопическая лим-

фодиссекция (ВТПЛ) у пациентов с медиальной и центральной локализациями рака молочной железы, проводимая одновременно с радикальным вмешательством на молочной железе. С учетом рекомендаций авторов методики, в первые годы на операцию отбирались пациентки с опухолями, расположенными в медиальных квадрантах, или имеющих центральную локализацию. Полученные результаты соответствовали общероссийским, но не были, по нашему мнению, достаточно убедительными. У пациенток с небольшими опухолями, с размером соответствовавшими T<sub>1</sub>, мы крайне редко обнаруживали поражение парастеральных лимфоузлов метастазами рака молочной железы. В результате было принято решение о более селективном отборе пациенток.

С 2009 года показанием для видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции мы считаем операбельные случаи рака молочной железы с расположением в центральных или медиальных отделах с размером опухоли более 2-х см, то есть не менее T<sub>2</sub>. Всего за 2008–2011 гг. в ТООД выполнена 44 видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция с использованием аппаратуры фирмы Karl Shtorts. В 17 случаях в удаленных парастеральных лимфоузлах обнаружены метастазы рака молочной железы, что составило 39%. Серьезных интраоперационных осложнений и летальных случаев мы не встретили. В послеоперационном периоде у 3-х пациенток имелись явления послеоперационного плеврита, что составило 6,8%. Средняя продолжительность эндоскопического этапа операции 40 минут.

Считаем, что полученные результаты доказывают достоинства эндоскопического метода и целесообразность выполнения видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции при центральных и медиальных локализациях рака молочной железы.

#### **КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕТРАДИЦИОННОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО (обзор)**

*Н.А. Шаназаров, Е.А. Чертов,  
В.Г. Елишев, Б.В. Слезко*

Тюменская ГМА  
Тюменский ООД

Рак легкого в России - распространенное заболевание. Одним из широко используемых методов, применяемых для его лечения, является лучевая терапия. В настоящее время существуют различные точки зрения и подходы к выбору способов лучевого воздействия. Имеют место труды, сообщающие о преимуществах дозного воздействия, отличающегося от классического. Подобные работы существуют как у российских, так и иностранных авторов. В сложившихся экономических условиях необходимость определения за-

трат на лечение онкологических больных приобретает существенное значение. Статья представляет собой обзор научных сведений отечественной и зарубежной литературы о использовании нетрадиционного фракционирования в лучевом лечении рака легких. Новые подходы позволяют одновременно альтернативно влиять на степень лучевого повреждения опухоли и нормальных тканей. Это приводит к улучшению клинических и экономических показателей лучевого лечения.

Ключевые слова: рак легкого, нетрадиционное фракционирование, стоимость лечения.

Рак легкого является широко распространенной злокачественной опухолью человека. В общей структуре онкологической заболеваемости мужчин России рак легкого занимает 1-е место и составляет 25%, доля рака легкого среди женского населения – 4,3%. Ежегодно в России заболевают раком легкого свыше 63000 человек, в том числе свыше 53000 мужчин. Уровень смертности в возрасте от 25 до 64 лет на 100 тыс. населения составляет 37,1 случая [5, 9, 27, 28].

Большинство больных раком легкого к моменту установления диагноза в силу распространенности опухолевого процесса или серьезных сопутствующих заболеваний являются неоперабельными. Среди пациентов, у которых опухоль признана резектабельной, подавляющее большинство относятся к лицам старше 60 лет, и из них серьезные сопутствующие заболевания имеют более 30%. Вероятность «функциональной» неоперабельности у них весьма высока. Из общего числа больных РЛ оперативному вмешательству подвергаются не более 20%, а резектабельность составляет около 15%. В этой связи лучевая терапия является одним из основных методов лечения больных с местнораспространенными формами немелкоклеточного рака легкого [1, 2, 10, 32].

Результаты лечения неоперабельных больных посредством традиционной методики облучения малоутешительны: 5-летняя выживаемость варьирует от 3 до 9% [5, 14]. Неудовлетворенность результатами лучевой терапии рака легкого с применением классического режима фракционирования послужили предпосылками для поиска новых вариантов фракционирования дозы.

В исследовании RTOG 83-11 (II фаза) изучали режим гиперфракционирования, где сравнивались различные уровни СОД (62 Гр; 64,8 Гр; 69,6 Гр; 74,4 Гр и 79,2 Гр), подводимые фракциями по 1,2 Гр дважды в день. Наибольшая выживаемость больных отмечена при СОД 69,6 Гр. Поэтому в III фазе клинических испытаний изучали режим фракционирования с СОД 69,6 Гр (RTOG 88-08). В исследование были включены 490 больных местно-распространенным НМРЛ, которые были рандомизированы следующим образом: 1 группа - по 1,2 Гр два раза в день до СОД 69,6 Гр и 2 группа - по 2 Гр ежедневно до СОД 60 Гр. Однако, отдаленные результаты оказались ниже ожи-

даемых: медиана выживаемости и 5-летняя продолжительность жизни в группах составила 12,2 мес., 6% и 11,4 мес., 5% соответственно [22, 26].

Fu X.L. et al. (1997) исследовали режим гиперфракционирования по схеме 1,1 Гр 3 раза в день с интервалом 4 часа до СОД 74,3 Гр. 1-, 2-, и 3-летняя выживаемость составила 72%, 47%, и 28% в группе больных, получавших ЛТ в режиме гиперфракционирования, и 60%, 18%, и 6% в группе с классическим фракционированием дозы. При этом "острые" эзофагиты в изучаемой группе наблюдались достоверно чаще (87%) по сравнению с контрольной группой (44%). В то же время не отмечено увеличения частоты и тяжести поздних лучевых осложнений [15, 31].

В рандомизированном исследовании Saunders NI et al (563 больных) сравнивались две группы больных. Непрерывное ускоренное фракционирование (1,5 Гр 3 раза в день в течение 12 дней до СОД 54 Гр) и классическая лучевая терапия до СОД 66 Гр. Больные, пролеченные в режиме гиперфракционирования, имели значительное улучшение показателей 2-летней выживаемости (29%) по сравнению со стандартным режимом (20%). В работе не отмечено также увеличения частоты поздних лучевых повреждений. В то же время в изучаемой группе тяжелые эзофагиты наблюдались чаще, чем при классическом фракционировании (19% и 3% соответственно), хотя они и отмечались преимущественно после окончания лечения [21, 26].

Сох J.D. и соавт. у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии в рандомизированном исследовании изучили эффективность режима фракционирования 1,2 Гр два раза в день с интервалом 6 ч при СОД–60 Гр, 64,5 Гр, 69,6 Гр, 74,4 Гр, 79 Гр. Наилучшие результаты получены при СОД 69,6 Гр: 1 год жили 58%, 3 года – 20% больных [12, 13].

Суммарная очаговая доза, необходимая для разрушения первичной опухоли, по данным различных авторов, колеблется от 50 до 80 Гр. Ее подводят за 5–8 нед. При этом, в связи с разной радиочувствительностью, следует учитывать гистологическое строение опухоли. При плоскоклеточном раке суммарная доза обычно составляет 60–65 Гр, при железистом – 70–80 Гр [13, 17, 18, 24, 30].

M. Saunders и S. Dische сообщили о 64% однолетней и 32% двухлетней выживаемости больных IIIA и IIIB стадии немелкоклеточного рака легкого после 12-дневного облучения в СОД 50,4 Гр в режиме 1,4 Гр три раза в день каждые 6 ч. [23].

В кооперативных исследованиях МРНЦ РАМН, Северного государственного медицинского университета, Архангельского областного клинического онкологического диспансера, Калужского областного онкологического диспансера приняли участие 482 больных с I–IIIB стадий,

не операбельных в связи с распространенностью опухолевого процесса или в связи с медицинскими противопоказаниями. 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 изозэффективна 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 изозэффективна 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 недели курса, СОД изозэффективна 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%). При сравнительном анализе 5-летняя общая выживаемость составила: ТФ – 9,7%; УФ – 13%; УГФ – 19%; УГФсЭ – 19%. Различия между 2 последними и первой группой статистически 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 [3, 6, 7-9, 25, 27, 28].

По оценкам западных экспертов, стоимость радикального курса конвенциональной лучевой терапии составляет в пересчете на российскую валюту 140 тыс. рублей [26]. С учетом затрат на планирование и проведение облучения, контроль за ним, стоимость одного дня пребывания пациента на стационарной радиологической койке составляет в России в настоящее время, в среднем 2 тыс. рублей. Средняя длительность пребывания в стационаре больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при: ТФ – 46 дней, УФ – 24, УГФ – 38, УГФсЭ – 31 день. Продолжительность пребывания в стационаре больных мелкоклеточным раком легкого (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 можно оценивать, 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 [5].

Таким образом, можно заключить, что нетрадиционное фракционирование дозы позволяет одновременно альтернативно влиять на степень лучевого повреждения опухоли и нормальных тканей. Это влечет за собой улучшение экономических и клинических показателей лучевого лечения [4, 11, 16, 19, 20, 29].

#### Литература.

1. Бойко А. В., Черниченко А. В. и др. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология. – 2000. – №3. – С. 24-28.
2. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мещерякова И.А. и др. Внутриполостная лучевая терапия злокачественных опухолей трахеи и бронхов // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 1. – С. 30-33.

3. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого: что изменилось за последние 30 лет? // Современная онкология. – 2007. – Том 9. – С. 34-36.
4. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 1 – С. 48–55.
5. Золотков А. Г., Мардынский Ю. С. и др. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы // Радиология практика. – 2008. – № 3. – С. 16-20.
6. Мардынский Ю.С., Золотков А.Г., Кудрявцев Д.В. Значение лучевой терапии в лечении рака легкого // Вопросы онкологии. – 2006. – Том 52. – С. 499-504.
7. Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К. Энциклопедия клинической онкологии // Под ред. М.И. Давыдова. М., 2004. – С. 181-193.
8. Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство // ВОЗ. М., 2000. – С. 101-114.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в 2004 году. М., 2005.
10. Alberti W., Bauer P.C., Bush M. et al The management of recurrent or obstructive lung cancer with the Essen afterloading technique and the NeodymiumSYAG laser // Tumor Diagnost. Ther. – 1986. – Vol. 7. – P. 22–25.
11. Budhina M, Skrk J, Smid L, et al: Tumor cell repopulating in the rest interval of split-course radiation treatment. Stralenterapie, 1980.
12. 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.
13. Cox J., Azarnia N., Byhardt R. et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy. Possible survival benefit with dose 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III nonSmall cell lung carcinoma: Repot of Radiation Therapy Oncology Group 83-11 // J. Clin. Oncol. – 1990. – Vol. 8. – P. 1543-1555.
14. Hayakawa K., Mitsuhashi N., Furuta M. et al. HighDose radiation therapy for inoperable nonSmall cell lung cancer without mediastinal involvement (clinical stage N0, N1) // Strahlenther. Onkol. – 1996. – Vol. 172, №9. – P. 489-495.
15. Haffty B., Goldberg N., Gerstley J. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable nonSmall cell lung cancer// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1988. – Vol. 15. – P. 69-73.
16. Fu XL, Jiang GL, Wang LJ, Qian H, Fu S, Yie M, Kong FM, Zhao S, He SQ, Liu TF Hyperfractionated accelerated radiation therapy for non-small cell lung cancer: clinical phase I/II trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – № 3. – P. 545-552.
17. King SC, Acker JC, Kussin PS, et al. High-dose hyperfractionated accelerated radiotherapy using a concurrent boost for the treatment of nonsmall cell lung cancer: unusual toxicity and promising early results. // Там же. – 1996. № 36. – P. 593-599.
18. Kohek P.H., Pakish B., Glanzer H. Intraluminal irradiation in the treatment of malignant airway obstruction// Europ. J. Oncol. – 1994. – Vol. 20, № 6. – P. 674-680.
19. Macha H.M., Wahlers B., Reichle C. et al. Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: Ten years experience with IridiumS192 highDose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients // Lung. – 1995. – Vol. 173. – P. 271-280.
20. Maciejewski B, Withers H, Taylor J, et al: Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulating // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1987. – № 13. – P. 41.
21. Million RR, Zimmerman RC: Evaluation of University of Florida split-course technique for various head and neck squamous cell carcinomas // Cancer. – 1975. – № 35. – P. 1533.
22. Peters LJ, Ang KK, Thames HD: Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer: A critical comparison of different strategies // Acta Oncol. – 1988. – № 27. – P. 185.
23. Rosenthal S., Curran W.J., Herbert S. et al. Clinical stage II nonSmall cell lung cancer treated with radiation therapy alone: The significance of clinically staged ipsilateral hilar adenopathy (N1 disease)// Cancer (Philad.). – 1992. –Vol. 70. – P. 2410-2417.
24. Saunders MI, Dische S, Barrett A, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. CHART Steering Committee // Lancet. – 1997. – № 350. – P. 161-165.
25. Schray M.F., McDougall J.C., Martinez A. et al Management of malignant airway compromise with laser and low dose rate brachytherapy // Chest. – 1988. – Vol. 93. – P. 264-264.
26. 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.
27. Бойко А. В., Черниченко А. В. и др. Нетрадиционное фракционирование дозы. Материалы 5 Российской онкологической конференции. Москва, ноябрь 2001 год.
28. 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.
29. Щепин О.П., Белов В.Б., Щепин В.О. Состояние и динамика смертности населения Российской Федерации // Снижение смертности – стратегическое направление демографической политики. М., 2007. С. 7-14.
30. Бойко А.В., Трахтенберг А.Х. Лучевой и хирургический методы в комплексной терапии больных с локализованной формой мелкоклеточного рака легкого. В кн.: "Рак легкого". – М., 1992. – С. 141-150.
31. Дарьялова С.Л. Гипербарическая оксигенация в лучевом лечении больных злокачественными опухолями. Глава в кн.: "гипербарическая оксигенация", М., 1986.
32. Hilaris B.S. Brachytherapy in Lung Cancer // Chest. – 1986. – Vol. 89, № 4. – 349 p.
33. Мещерякова И.А. Внутриполостная лучевая терапия в лечении злокачественных опухолей трахеи и бронхов: Автореф. Дисс.... канд. мед. наук. – М., 2000. – 25 с.

---

#### **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИОЛУЧЕВОГО И ЛУЧЕВОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**

*Н.А. Шаназаров, Д.Т. Арыбжанов,  
О.В. Некрасова, Г.Г. Сепиашвили*

Тюменская ГМА  
Южно-Казахстанская ГФА, г. Шымкент, Казахстан  
Тюменский ООД Курганский ООД

---

Известно, что сочетание химиотерапии и облучения опухоли, повышая эффективность терапии, приводит к частому развитию нежелательных побочных эффектов. Это служит причиной вынужденных перерывов в лечении, в конечном итоге отрицательно влияя на непосредственные и отдалённые результаты лечения. В своём исследовании мы сравнили результаты химиолучевого лечения НМРЛ в зависимости от времени начала лучевой терапии в сочетании с одномоментной химиотерапией. Для этого мы сопоставили непосредственные результаты различных вариантов