

Результаты комбинированного и лучевого лечения рака уретры

В.Б. Матвеев, Я.В. Гриднева

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

RESULTS OF COMBINED AND RADIOTHERAPY OF URETHRAL CANCER

V.B. Matveyev, YA.V. Gridneva

N.N. Blokhin Oncological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Clinical course of primary urethral cancer is characterized in detail in 31 patients. Specific features in the disease course with consideration for tumor stage and patient's sex are analyzed. Urethral cancer is diagnosed only at stages III–IV in the majority (74.2%) of cases. The disease is more incident in women aged over 60 years with a history of chronic cystitis, urethritis, and urethral leukoplakia. The main clinical manifestations of primary urethral cancer are bloody discharge from the urethra, painful difficult urination, and palpated tumor. The symptoms persist for 12.06 months on average. The treatment efficiency depends on the stage of the process: complete effect is attained in 100% patients with stage I, in 75% with stage II, in 54.55% with stage III, and in 41.67% with stage IV. Local relapses are significantly more incident in men (50% vs. only 5.26% in women), 5-year uneventful survival is significantly better in women: 59.6%, vs. 31.2% in men. The median total survival of patients with primary urethral cancer is 61.3 months, total 5-year survival $53 \pm 11.6\%$. Evaluation of the results of different treatments for primary urethral cancer demonstrated the advantages of surgical and combined treatment vs. radiotherapy as a monotherapy. Radiotherapy should be carried out only when surgical removal of the tumor is impossible.

Среди всей онкоурологической патологии рак уретры (РУ) составляет менее 1% и занимает по частоте одно из последних мест, поэтому большинство авторов за рубежом и в России располагают лишь единичными наблюдениями. Редкость опухоли создает объективные трудности в накоплении статистически достоверного материала, так как крайне сложно за приемлемый период провести лечение по аналогичной схеме достаточного числа больных со строго определенной стадией процесса. Как правило, больные поступают в стационары уже с запущенными формами РУ, что практически исключает возможность проведения рациональной терапии, и отсутствие стандартизованного подхода к ведению таких пациентов не позволяет рассчитывать на стойкий положительный эффект лечения.

Материал и методы

В исследование включен 31 пациент, получавший комбинированное и лучевое лечение первичного РУ (ПРУ) в 1977–2003 гг. в отделении хирургической онкоурологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Российском научном центре рентгенорадиологии МЗ РФ, городской клинической больнице № 40 Москвы, в том числе 19 (61,29%) женщин и 12 (38,71%) мужчин (средний возраст $63,5 \pm 12,2$ года). При первичной диагностике заболевания пациенты преимущественно предъявляли жалобы на кровянистые выделения из уретры (48,39%), жжение, боль и затрудненное мочеиспускание (32,25%), пальпируемую опухоль (22,58%), гнойные выделения из уретры (16,13%). Длительность симптомов в среднем составляла $12,06 \pm 14,55$ мес. У большинства больных опухоль локализовалась в переднем (35,48%) и дистальном (22,58%) отделах уретры, имела инфильтративную (35,48%) и экзофитную (25,81%) форму.

Среди факторов риска развития ПРУ, выявленных у 27 (87,1%) больных, преобладали лейкоплакия (45,2%) и уретрит (41,9%). Стадия T1 диагностирована у 4% больных, T2 — у 21%, T3 — у 54%, T4 — у 21%. Метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле не более 2 см (N1) диагностированы у 30% больных; более 2 см или множественное поражение лимфатических узлов (N2) — у 35%. Отдаленные метастазы в мягких тканях промежности выявлены у 9% больных. У оперированных учитывали стадию pTNM ПРУ. По гистологическому строению преобладал плоскоклеточный рак: неороговевающий — у 35% пациентов и ороговевающий — у 15%. Переходноклеточный рак встречался в 17% случаев, аденокарцинома — в 26%.

Лечение ПРУ включало комбинированную терапию у 20 (64,52%) из 31 больного и лучевую — у 11 (35,48%). У 20 пациентов хирургическое лечение выполнено в следующем объеме: трансуретральная резекция (ТУР) и резекция уретры; уретрэктомия с паховой лимфаденэктомией; уретропростатэктомия с резекцией шейки мочевого пузыря, тазовой, паховой лимфаденэктомией; уретрэктомия с резекцией влагалища, тазовой, паховой лимфаденэктомией, резекцией шейки мочевого пузыря. Радикальные хирургические вмешательства выполнены 17 (85%) больным, нерадикальные — 3 (15%).

Неоадьювантное лечение проведено у 4 (20%) больных: у 2 — дистанционная лучевая терапия — ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 30 Гр) и у 2 — ДЛТ и полихимиотерапия по схеме PFL (фторурацил — 375 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3-й день, цисплатин — 75 мг/м² внутривенно в 1-й день, лейковорин — 20 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3-й день). Адьювантное лечение получали 13 (65%) больных: 5 (25%) — полихимиотера-

Таблица 1. Частота прогрессирования ПРУ в зависимости от общей стадии заболевания

Вид прогрессирования	Общая стадия заболевания							
	I (n=4)		II (n=4)		III (n=11)		IV (n=12)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Местно-регионарный рецидив	1	25	2	50	1	9,09	3	25
Отдаленные метастазы	1	25	2	50	6	54,55	10	83,33
Продолженный рост опухоли	—	—	1	25	4	36,36	6	50

Таблица 2. Значимые прогностические факторы выживаемости больных ПРУ (результаты однофакторного анализа)

Прогностический фактор	Уровень значимости (p)			
	общая	без признаков прогрессирования	без локального рецидива	без метастазов
Пол	—	—	0,04	—
Общая стадия ПРУ	—	—	—	0,04
Проведенное лечение	—	—	—	0,02
Эффективность проведенного лечения	0,03	0,003	—	0,0004
Дополнительное лечение оперированных	—	0,007	—	0,02

пию и 8 (40%) — лучевую терапию. 2 больных лечили по схеме CMV (цисплатин — 100 мг/м² внутривенно во 2-й день, метотрексат — 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й день, винбластин — 4 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й день), 1 больной — по схеме PFL и 2 пациента получали гемзар (1000 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й день) + цисплатин (80 мг/м² внутривенно в 1-й день). ДЛТ на область первичной опухоли (СОД 28–60 Гр) и/или паховую область (СОД 20–56 Гр) проведена 7 пациентам, внутривисочная (РОД 7 Гр, СОД 28 Гр) — 1 больному.

Из 11 больных, у которых лучевая терапия была самостоятельным методом лечения ПРУ, 5 (55,45%) получили дистанционное облучение (РОД 2 Гр, СОД 30–58 Гр), 2 (9,09%) — внутривисочное (РОД 2 Гр, СОД 60 Гр) и 4 (45,45%) — сочетанное (РОД 2 Гр, СОДДЛТ 38–56 Гр, СОДбрахитерапия 26–72 Гр).

Результаты

Средний срок наблюдения больных от начала лечения до последнего контакта или смерти составил 44 мес (1,6–174,8 мес). 8 пациентам с I и II стадией ПРУ было проведено хирургическое и химиотерапевтическое лечение, из 11 больных с III стадией заболевания 6 (54,55%) получили комбинированное и 5 (54,45%) — самостоятельное лучевое лечение, из 12 больных с IV стадией — по 6 (50%) человек соответственно. У всех больных с I стадией был достигнут полный эффект, со II стадией — полный (75% случаев) и частичный (25%) эффект,

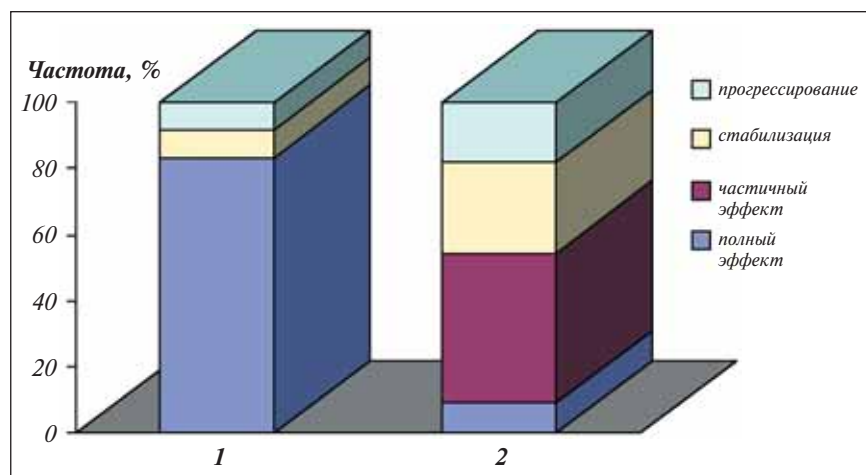
с III стадией — полный эффект отмечен более чем в половине случаев (54,55%), с IV стадией — у 41,67% больных. Прогрессирование заболевания сразу после лечения диагностировано только у 2 (18,18%) из 11 больных с III стадией и у 1 (8,33%) из 12 больных с IV стадией. Виды прогрессирования ПРУ у больных с различными его стадиями представлены в табл. 1.

Регионарные и/или отдаленные метастазы после лечения ПРУ I стадии возникали достоверно в более поздние сроки (через 146,9 мес), чем при других стадиях (при II стадии — через 40,75±10,0 мес, при III стадии — через 13,12±10,1 мес, при IV стадии — через 34,9±43,37 мес), у всех пациентов с рецидивами заболевания в различные сроки диагностированы регионарные и/или отдаленные метастазы.

Медиана общей выживаемости всех больных ПРУ составила 61,31 мес, 1-летняя общая выживаемость — 89,65±5,6%, 3-летняя — 66,01±10,0%, 5-летняя — 52,96±11,6%, 10-летняя — 21,87±11,7%; показатели выживаемости без признаков прогрессирования заболевания составили соответственно: 21 мес, 66,10±8,7; 22,03±8,4; 15,11±8,2 и 1,6±2,4%.

Значимые прогностические факторы выживаемости больных ПРУ, выявленные при регрессионном анализе (по Cox), приведены в табл. 2

Для объективизации результатов комбинированного и лучевого лечения провели их сравнение на основе общей стадии ПРУ. Учитывая, что



Эффективность комбинированного (1) и лучевого (2) лечения больных ПРУ

облучение как самостоятельный вид лечения получили только больные с III и IV стадией ($n=11$), его результаты сравнивали с таковыми комбинированного лечения больных только с аналогичными стадиями заболевания ($n=12$). Из 12 больных, получавших комбинированную терапию, III стадия имела место у 6 больных и IV стадия — у 6; из 11 больных, получавших лучевую терапию, — у 5 и 6 пациентов соответственно. Как показал анализ, эффективность комбинированного лечения была достоверно более высокой: полный эффект зарегистрирован у 10 (83,33%) из 12 пациентов, после облучения — лишь у 1 (9,09%) из 11.

Прогрессирование заболевания после лечения первичной опухоли у больных, получавших комбинированную терапию, отмечали достоверно более редко: у 8 (66,67%) из 12, в то время как после облучения оно констатировано у всех 11 (100%) пациентов. Средний срок до начала прогрессирования не зависел от вида лечения и составил 29,15 мес после операции и 22,52 мес — после лучевой терапии. Следует отметить, что у всех пациентов с IV стадией независимо от вида лечения заболевание прогрессировало. У больных с III стадией ПРУ его прогрессирование достоверно реже наблюдалось после операции

13,35 мес — после лучевой терапии. Необходимо отметить, что у 1 (8,33%) оперированного и у 6 (54,55%) пациентов, перенесших облучение, продолженный рост опухоли сочетался с регионарными и/или отдаленными метастазами, диагностированными в различные сроки. Частота прогрессирования заболевания после лечения первичной опухоли в зависимости от стадии заболевания и вида лечения представлена в табл. 3. У больных с III стадией ПРУ достоверных различий в развитии рецидива, продолженного роста опухоли и ее метастазов в зависимости от вида проведенного лечения не наблюдалось, хотя частота метастазирования и продолженного роста после лучевой терапии была более высокой. В то же время у больных с IV стадией продолженный рост опухоли после облучения встречался достоверно более часто: у 5 (83,33%) из 6 по сравнению с 1 (16,67%) из 6 оперированных.

Отдаленные и регионарные метастазы у пациентов с III стадией, получавших комбинированное лечение, возникали реже: у 2 (33,33%) из 6, однако различия с показателями при лучевой терапии — 4 (80%) человека из 5 — не достигали статистической значимости. Не отмечено и достоверных различий в сроках появления метастазов в зависимости от стадии заболевания и вида лечения: у 12 оперированных средний

Таблица 3. Частота прогрессирования ПРУ в зависимости от стадии заболевания и вида лечения

Вид прогрессирования	III стадия				IV стадия			
	комбинированное ($n=6$)		лучевое ($n=5$)		комбинированное ($n=6$)		лучевое ($n=6$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Локально-регионарный рецидив	1	16,67	—		2	33,33	1	16,67
Отдаленные метастазы	2	33,33	4	80	5	83,33	5	83,33
Продолженный рост опухоли	1	16,67	3	60	1	16,67*	5	83,33

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с показателями оперированных.

Таблица 4. *Выживаемость больных после комбинированного (n=12) и лучевого (n=11) лечения ПРУ*

Вид лечения	Медиана длительности выживания, мес	В ы ж и в а е м о с т ь , %		
		1-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая выживаемость				
Комбинированное	38,02**	90,47±9,0	62,20±16,08	37,32±16,69
Лучевое	30,45	81,81±11,62	39,39±18,41	22,15±16,46
Без прогрессирования заболевания				
Комбинированное	25,21*	63,63±14,5	26,51±14,16	13,25±11,74
Лучевое	12,72***	63,63±14,5	9,09±8,66	2,27±3,87
Без рецидива заболевания				
Комбинированное	Нет	80,12±12,64	60,11±17,02	41,14±19,65
Лучевое	Нет	95,05±6,89	75,61±19,10	42,53±26,8
Без метастазов				
Комбинированное	24,88	72,72±13,42	39,66±15,95	21,15±16,32
Лучевое	15,71	63,63±14,5	20,55±13,79	5,13±8,04

Примечание. * Медиана не определяется, так как более 50% больных живы; ** $p < 0,05$ по сравнению с показателем оперированных больных; *** $p = 0,09$ по сравнению с показателем оперированных (тенденция к достоверности различий).

срок до развития метастазов составил 30,83 мес, у 11 больных, получавших облучение, — 23,49 мес.

Частота рецидива заболевания не зависела от вида лечения: после комбинированного лечения рецидив возник у 3 (25%) из 12 больных в среднем через 11,36 мес и после лучевой терапии — у 1 (9,09%) из 11 больных в среднем через 108,13 мес (различия по срокам статистически достоверны). Следует отметить, что у всех пациентов с рецидивом ПРУ в разные сроки диагностированы регионарные и/или отдаленные метастазы.

После комбинированного лечения от ПРУ умерли 5 (41,67%) больных, после лучевого — 6 (54,55%). Еще 1 (8,33%) пациент из группы комбинированной терапии умер по причине, не связанной с этим заболеванием.

Показатели различных видов выживаемости больных после комбинированного и лучевого лече-

ния представлены в табл. 4. Отмечена тенденция к достоверности различий выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания. Так, медиана длительности выживания после комбинированного лечения составила 25,21 мес, после лучевого — 12,72 мес, 1-летняя выживаемость больных, получавших комбинированную терапию, составила 90,47±9,05%, 3-летняя — 62,20±16,08%, 5-летняя — 37,32±16,69%; после лучевого лечения — 81,81±11,62, 39,39±18,41 и 22,15±16,46% соответственно.

Обсуждение

В настоящее время стандарты лечения РУ еще не разработаны, что связано, вероятно, в первую очередь с объективными трудностями в накоплении статистически достоверного материала вследствие низкой распространенности этого заболевания (менее 1%).

В 1998 г. E. Gheiler и соавт. [1] обобщили 16-летний опыт лечения ПРУ у 21 больного в возрасте от 32 до 80 лет и оценили эффективность различных терапевтических подходов в зависимости от локализации и стадии злокачественного процесса. У 18 больных проведено хирургическое лечение в различном объеме (от ТУР и дистальной уретрэктомии до тазовой экзентерации), сочетавшееся в 10 случаях с неoadъювантной или адъювантной химио- и лучевой терапией, у 3 больных — только химиолучевое лечение. Как сообщают авторы, в среднем через 42,1 мес без признаков болезни были живы 62% больных: со стадией рака T1–2N0M0 — 89%, со стадией T3–4N0–2M0 — лишь 42% ($p = 0,03$). Результаты ле-

чения представлены в табл. 4. Отмечена тенденция к достоверности различий выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания. Так, медиана длительности выживания после комбинированного лечения составила 25,21 мес, после лучевого — 12,72 мес, 1-летняя выживаемость больных, получавших комбинированную терапию, составила 90,47±9,05%, 3-летняя — 62,20±16,08%, 5-летняя — 37,32±16,69%; после лучевого лечения — 81,81±11,62, 39,39±18,41 и 22,15±16,46% соответственно.

Таблица 5. *5-летняя выживаемость (%) мужчин (n=6) [5] и женщин (n=72) [4], больных ПРУ, в зависимости от его локализации и стадии*

Выживаемость, %	Локализация процесса		Стадия болезни	
	передняя уретра	задняя уретра	T1–2N0	T3–4N0–2
Общая:				
мужчины	69	26	83	36
женщины	54	25	78	22
Опухолеспецифическая:				
мужчины	39	14	83	45
женщины	69	46	89	33
Без признаков местного рецидива:				
мужчины	—	—	—	—
женщины	53	42	83	33
Без признаков метастазирования:				
мужчины	—	—	—	—
женщины	71	48	88	36

чения ПРУ в стадии T3–4N0–2M0 были лучше при комбинированной терапии (неoadъювантное химио- и лучевое лечение с хирургическим вмешательством или без него), в этих случаях уровень опухолеспецифической выживаемости составил 60%. При опухолях в стадии Ta–2N0M0 необходимости в такой терапии не было. Полученные E. Gheiler и соавт. [1] данные сходны с результатами других исследований, опубликованных ранее. Так, у мужчин 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость при локализации рака начальной стадии в дистальном отделе составила 40%, а при инвазивном раке бульбомембранозного отдела — лишь 5% [2], у женщин при локализации рака в передней уретре — 50%, в задней — только 10–20% [3]. G. Dalbagni и соавт. [4, 5], оценившие более чем 30-летний опыт лечения ПРУ, приводят несколько иные данные (табл. 5).

В исследование [4] были включены 72 женщины в возрасте от 21 до 84 лет, средний период наблюдения составил 7 лет. У 2/3 пациенток опухолевый процесс был распространенным. ДЛТ, брахитерапию или их комбинацию получали 35% больных, остальные — хирургическое лечение. Авторы не обнаружили значимых различий между результатами лучевого и оперативного лечения инвазивного РУ и показали, что неoadъювантное облучение не влияет на выживаемость больных, а лишь снижает частоту локального рецидивирования. Авторы предлагают проводить комбинированное лечение распространенного РУ у женщин, включающее химиотерапию и хирургическое вмешательство, что позволит уменьшить частоту развития как местного рецидива, так и отдаленных метастазов. При комплексном лечении химиотерапия играет роль радиосенсибилизатора и препятствует репарации клеток после сублетальных доз облучения. Такую терапию с успехом применяют при раке прямой кишки, опухолях области головы и шеи и др. [6].

Проведенные нами исследования показали, что при III–IV стадии заболевания эффективность комбинированной терапии, включающей и хирургическое лечение, достоверно более высокая по сравнению с лучевым лечением: полный эффект зарегистрирован у 83% пациентов, в то время как после облучения — лишь у 9%. Прогрессирование забо-

левания после самостоятельного лучевого лечения констатировано у всех пациентов в среднем через 22,5 мес: продолженный рост опухоли — у 73% больных, метастазы — у 64%, рецидив опухоли — у 9%. Медиана длительности выживания больных составила 30,5 мес, общая 5-летняя выживаемость — 22%. Медиана длительности выживания больных без признаков прогрессирования заболевания после самостоятельного лучевого лечения составила 13 мес, 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования болезни — 2%.

Прогрессирование заболевания после комбинированного лечения выявлено у 67% больных: продолженный рост опухоли — у 17%, регионарные и отдаленные метастазы — у 58%, рецидив опухоли — у 25%. Средний срок до прогрессирования заболевания составил 29 мес. Медиана длительности выживания больных составила 38 мес, общая 5-летняя выживаемость — 37%. Длительность выживания больных без признаков прогрессирования заболевания после комбинированного лечения составила 25 мес, 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования опухоли — 13%.

Таким образом, результаты комбинированного лечения ПРУ III–IV стадии достоверно превосходят результаты лучевой терапии как самостоятельного метода лечения. Органосохраняющее лучевое лечение в монорежиме в большинстве случаев ассоциировано с высокой частотой рецидивов и низкой выживаемостью. Применение только хирургического метода также недостаточно эффективно. В последнее время наилучшие результаты получены при применении комбинированного лечения, включающего проведение неoadъювантной химиолучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством. Разработка новых режимов предоперационной химиотерапии с включением гемзара, паклитаксела и других препаратов позволяет надеяться на увеличение доли радикальных органосохраняющих хирургических вмешательств, что улучшит качество жизни больных РУ. При отсутствии возможности хирургического удаления опухоли лучевая терапия обеспечивает увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных РУ.

Литература

1. Gheiler E.L., Tefilli M.V., Tiguert R. et al. Management of primary urethral cancer. *Urology* 1998;52(3): 487–93.
2. Anderson K., McAninch J. Primary squamous cell carcinoma of anterior male urethral. *Urology* 1984, 23: 134–40.
3. Klein F.A., Whitmore W.F., Herr H.W. et al. Inferior pubic rami resection with en bloc radical excision of invasive proximal urethral carcinoma. *Cancer* 1983; 51:1238–42.
4. Dalbagni G., Zhang Z.F., Lacombe L., Herr H.W. Female urethral carcinoma: analysis of treatment outcome and plea for a standardized management strategy. *BJU Int* 1998; 82(6): 835–8.
5. Dalbagni G., Zhang Z.F., Lacombe L., Herr H.W. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology* 1999; 53(6): 1126–32.
6. Goodman M., Tarnoff M., Kain M., Slotman G. and the Southern New Jersey Head and Neck Cancer Treatment Group. Interactions between outcomes and response to preoperative cisplatin-sensitized radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1997;174:527–31.