

РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Ю.В. Гуменецкая, Ю.С. Мардынский, О.Б. Карякин, И.А. Гулидов

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ», г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: dimvk@mrrc.obninsk.ru*

Проанализированы результаты радикальной дистанционной лучевой терапии у 77 больных инвазивным раком мочевого пузыря, находящихся на лечении в ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития РФ с 1985 по 2010 г. Общая 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составила $33,5 \pm 5,7\%$ и $17,8 \pm 5,1\%$; скорректированная – $38,3 \pm 6,1\%$ и $26,1 \pm 6,2\%$ соответственно. Отдаленные результаты ДЛТ коррелировали со стадиями заболевания: 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость при первичной опухоли T_2 составила $47,1 \pm 12,2\%$ и $36,6 \pm 13,2\%$; при T_3 – $38,9 \pm 8,4\%$ и $24,1 \pm 8,7\%$; при T_4 $19,0 \pm 11,3\%$ и $9,5 \pm 8,8\%$ соответственно. Проведение радикальной дистанционной лучевой терапии не сопровождалось развитием клинически значимых лучевых реакций и осложнений лечения и позволило в последующем выполнить органосохранное хирургическое вмешательство у 13 (16,9 %) больных.

Ключевые слова: инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная лучевая терапия, общая выживаемость, скорректированная выживаемость.

RESULTS OF RADIAL EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH INVASIVE BLADDER CANCER

Yu. V. Gumenetskaya, Yu. S. Mardyntsky, O. B. Karyakin, I. A. Gulidov
*Medical Radiological Research Center, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: dimvk@mrrc.obninsk.ru*

The results of radical external beam radiation therapy (EBRT) for 77 invasive bladder cancer patients treated between 1985 and 2010 were analyzed. The overall 5-and 10-year survival rates were $33,5 \pm 5,7\%$ and $17,8 \pm 5,1\%$; the corrected rates were $38,3 \pm 6,1\%$ and $26,1 \pm 6,2\%$, respectively. Long-term results of EBRT correlated with disease stages: the 5-and 10-year corrected survival rates were $47,1 \pm 12,2\%$ and $36,6 \pm 13,2\%$ for T_2 tumors; $38,9 \pm 8,4\%$ and $24,1 \pm 8,7\%$ for T_3 ; $19,0 \pm 11,3\%$ and $9,5 \pm 8,8\%$ for T_4 , respectively. Radical external beam radiation therapy resulted no in clinically significant radiation-induced reactions and complications and allowed subsequent organ-preserving surgery to be performed in 13 (16,9 %) of cases.

Key words: invasive bladder cancer, radical radiation therapy, overall survival, corrected survival.

Рак мочевого пузыря (РМП) является вторым по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы и составляет 40–50 % всех онкоурологических заболеваний. Отмечается устойчивая тенденция к увеличению количества больных РМП. Заболеваемость опухолями данной локализации в России составила: в 1999 г. – 34,5 на 100 тыс. населения, в 2009 г. – 53,8 на 100 тыс. населения. Летальность в течение первого года с момента установления диагноза в 2009 г. составила 22,6 % [3].

Стандартом лечения инвазивного РМП является выполнение радикальной цистэктомии.

Вместе с тем заболевание чаще встречается у больных пожилого возраста с сопутствующей патологией, что значительно ограничивает возможности хирургического вмешательства. Кроме того, несмотря на совершенствование хирургической техники и разработку различных способов деривации мочи, желанием большинства пациентов является сохранение собственного мочевого пузыря. В связи с этим в последние годы активно развиваются методы органосохраняющего лечения у больных РМП. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является одним из основных методов консервативного лечения больных РМП как в самостоятельном

варианте, так и в сочетании с хирургическим вмешательством (трансуретральной резекцией опухоли) и/или противоопухолевой лекарственной терапией в различных комбинациях.

На результаты лучевого лечения РМП оказывают влияние критерии отбора, при соблюдении которых имеется больше шансов излечить больного от рака и обеспечить высокое качество жизни. На IV Международной согласительной конференции по лечению РМП предложены следующие критерии отбора больных для радикальной лучевой терапии [6]:

- безусловным показанием является морфологическое подтверждение диагноза;

- опухоли мочевого пузыря T_2 , T_{3a} , а также T_{3b} размером не более 5–7 см без сопутствующей carcinoma in situ;

- у пациентов должна быть нормальная емкость и удовлетворительная функция мочевого пузыря, отсутствие больших дивертикулов и рецидивирующей мочевой инфекции; отсутствие анамнеза воспалительных заболеваний таза или хирургических вмешательств, которые могут вызвать спаечный процесс.

Собственный опыт свидетельствует о том, что чаще всего на лучевую терапию направляются больные РМП, имеющие противопоказания к оперативному вмешательству, с выраженной сопутствующей патологией, нарушением функции почек и т.п. Критерии отбора больных нарушаются, что в итоге приводит к малоудовлетворительным результатам лечения. По литературным данным, после радикального курса ДЛТ инвазивного РМП (T_2 - T_4) общая 5-летняя выживаемость составляет 22–46 %, при этом при T_2 стадии – 25–59 %, при T_3 – 10–38 %, при T_4 – 0–12 % [2, 4, 5, 7, 8].

Целью работы явился анализ результатов радикальной лучевой терапии в самостоятельном варианте у больных инвазивным РМП, имевших противопоказания к проведению оперативного вмешательства (или отказавшихся от операции) и применению противоопухолевой лекарственной терапии.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 77 больных инвазивным РМП, находящихся в клинике МРНЦ РАМН с 1985 по 2010 г. Мужчин было 62 (80,5 %), женщин – 15 (19,5 %). Возраст

больных – от 45 до 82 лет, в среднем – 65,6 года. У всех больных получено морфологическое подтверждение диагноза, из них – у 76 (98,7 %) диагностирован переходноклеточный рак. Степень дифференцировки опухоли G_1 наблюдали у 6 (7,8 %) больных, G_2 – у 19 (24,7 %), G_{3-4} – у 28 (36,4 %), G_x – у 23 (29,9 %) пациентов. У 1 (1,3 %) больного морфологически диагностирована аденокарцинома.

Для определения распространенности процесса больным проводили физикальное обследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Для оценки состояния регионарных лимфатических узлов выполняли компьютерную или магнитно-резонансную томографию. Рак мочевого пузыря T_2 стадии диагностирован у 19 (24,7 %), T_3 – у 39 (50,6 %), T_4 – у 15 (19,5 %) больных. У 4 (5,2 %) пациентов оценить степень распространенности первичной опухоли не представлялось возможным (T_x). В исследуемую группу включены пациенты без регионарных и отдаленных метастазов (N_0M_0).

Необходимо отметить, что у 22 (28,6 %) больных было диагностировано мультифокальное поражение мочевого пузыря. У 47 (61,0 %) пациентов размеры опухоли в наибольшем измерении превышали 5 см, у 19 (24,7 %) – превышали 7 см. К моменту постановки диагноза РМП более чем у половины больных (63,6 %) диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы. Кроме того, наблюдали сопутствующие заболевания органов желудочно-кишечного тракта (18,2 %), дыхания (18,2 %), эндокринной системы (9,1 %), у 3 (3,9 %) больных диагностировано наличие второй злокачественной опухоли. Нарушение функции почек наблюдали у 25 (32,5 %) пациентов, при этом отсутствие функции почки на стороне поражения опухолью мочевого пузыря было диагностировано у 4 (5,2 %) больных, гидронефротическая трансформация почки – у 17 (22,1 %), у 5 (6,5 %) пациентов к моменту постановки диагноза РМП имелись признаки хронической почечной недостаточности.

Вышеуказанные обстоятельства являлись противопоказанием к выполнению радикального хирургического вмешательства, а также ограничивали возможность применения про-

тивоопухолевого лекарственного лечения. В связи с этим 77 больным инвазивным РМП из исследуемой группы был проведен самостоятельный курс ДЛТ с радикальной целью. При проведении ДЛТ были применены методики традиционного фракционирования (n=37) и гиперфракционирования (n=40), суммарная очаговая доза составила 60–66 Гр.

Подготовка больного к ДЛТ была основана на результатах предварительно проведенного ультразвукового исследования, цистоскопии, рентгеновской компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии. Дозиметрическое планирование лучевой терапии выполнялось на основе топометрического исследования, проведенного в положении больного на спине при опорожненном мочевом пузыре и свободной прямой кишке. В объем облучения включали мочевой пузырь с паравезикальной клетчаткой. Применяли методику подвижного (ротационного) облучения с различными углами ротации (односекторной – 240°, двухсекторной – по 120°, трехсекторной – по 60°).

После окончания лечения контрольные осмотры пациентов проводились через каждые 3 мес в течение первых двух лет, через 6 мес – на третьем году мониторинга, в последующем – ежегодно. При наличии остаточной опухоли, рецидива или прогрессировании заболевания этот график изменяли в зависимости от клинической ситуации.

Результаты и обсуждение

Проанализированы непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты ДЛТ у 77 больных инвазивным РМП. Оценку регрессии опухоли проводили через 3, 6 и 12 мес после завершения лучевой терапии в соответствии с критериями, рекомендованными комитетом экспертов ВОЗ и Международным противораковым союзом [1]. Анализ полученных результатов показал, что через 3 и 6 мес после завершения

ДЛТ увеличивается количество частичных (более 50 %) и полных регрессий опухоли мочевого пузыря, а максимальное количество полных регрессий наблюдается через 12 мес. В целом, через 1 год после ДЛТ объективный ответ опухоли на лечение наблюдали у 46 (59,7 %) пациентов (табл. 1).

В случаях полной регрессии опухоли мочевого пузыря больные оставались под тщательным динамическим наблюдением, с проведением регулярных осмотров и необходимых диагностических процедур. У 13 (16,9 %) пациентов через 6 мес после окончания лучевой терапии диагностировали выраженную регрессию опухоли, что обусловило возможность проведения трансуретральной резекции (ТУР) остаточной опухоли. При выполнении ТУР стремились к удалению остаточной опухоли, а также окружающей слизистой оболочки и глуболежащих слоев стенки мочевого пузыря, до паравезикальной клетчатки. При проведении трансуретральных резекций ни в одном случае не наблюдали осложнений, связанных с лечением. Через 1 год после начала лечения у этих больных диагностирована ремиссия заболевания при удовлетворительной функции мочевого пузыря.

Через 6–12 мес после ДЛТ у 5 (6,5 %) больных с частичной регрессией или стабилизацией опухоли и наличием противопоказаний к хирургическому вмешательству (а также при отказе 2 пациентов от операции), при отсутствии выраженного нарушения функции почек и серьезных сопутствующих заболеваний были проведены курсы полихимиотерапии по схеме CMV. У 3 (3,9 %) пациентов по поводу прогрессирования заболевания проведены 1–2 курса ПХТ по схеме M-VAC, 1 (1,3 %) больному – 6 циклов химиотерапии по схеме гемзар/карбоплатин.

Цистэктомия выполнена 2 (2,6 %) пациентам, у которых через 6 мес после окончания ДЛТ регрессия опухоли составила менее

Таблица 1

Динамика регрессии опухоли у больных инвазивным РМП после радикальной ДЛТ

Степень регрессии опухоли	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Стабилизация	37 (48,1 %)	13 (16,9 %)	5 (6,5 %)
Частичная регрессия	24 (31,2 %)	32 (41,6 %)	14 (18,2 %)
Полная регрессия	11 (14,3 %)	19 (24,7 %)	32 (41,6 %)
Прогрессирование	5 (6,5 %)	13 (16,9 %)	26 (33,8 %)

Выживаемость до прогрессирования у больных инвазивным РМП после проведения радикальной лучевой терапии

Показатели выживаемости больных РМП до прогрессирования (n = 77)			
1 год	3 года	5 лет	10 лет
76,6 ± 5,0 %	37,4 ± 6,0 %	35,7 ± 6,0 %	22,7 ± 6,1 %

50 %. Выполнялась цистпростатэктомия с тазовой лимфаденэктомией и отведением мочи по Брикеру.

Проанализированы частота возникновения и степень выраженности лучевых реакций и осложнений со стороны мочевого пузыря и окружающих тканей. При оценке ранних реакций и поздних осложнений лучевой терапии использовалась шкала RTOG/EORTC. Острые лучевые циститы I–II степени диагностированы у 30 (39,0 %), ректиты I степени – у 14 (18,2 %) пациентов. Острые лучевые реакции наблюдали, как правило, после подведения СОД 30–40 Гр. У 8 (10,4 %) больных из-за развившихся острых реакций был сделан перерыв курса лучевой терапии, продолжительностью от 4 до 15 дней (в среднем – 9,6 дня). Необходимо отметить, что лучевые реакции были успешно купированы традиционными консервативными мероприятиями. Поздние лучевые циститы I степени были диагностированы у 12 (15,6 %), III степени – у 2 (2,6 %) больных; поздние ректиты I степени – у 3 (3,9 %) пациентов. Ни в одном случае не наблюдали поздних осложнений IV–V степени.

При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что общая годовичная выживаемость больных инвазивным РМП после проведения радикальной ДЛТ составила 71,6 ± 5,2 %,

3-летняя – 38,2 ± 5,8 %, 5-летняя – 33,5 ± 5,7 %, 10-летняя – 17,8 ± 5,1 %. Показатели скорректированной отдаленной выживаемости составили 76,2 ± 5,0 %, 41,9 ± 6,1 %, 38,3 ± 6,1 % и 26,1 ± 6,2 % соответственно. Учитывая современные критерии оценки эффективности терапии больных злокачественными заболеваниями, мы посчитали целесообразным проанализировать выживаемость до прогрессирования у больных инвазивным РМП после проведения курса ДЛТ (табл. 2). Выживаемость до прогрессирования (PFS; progression free survival) рассчитывалась от даты начала лечения до даты констатации рецидива или до даты прогрессирования заболевания. Выживаемость до прогрессирования характеризует течение заболевания во всей группе больных и определяет, какая часть больных, начавших лечение, имеет возможность прожить указанный срок без признаков прогрессирования заболевания или рецидива, независимо от того, была ли достигнута полная ремиссия.

Кроме того, была изучена корреляция между стадией заболевания (Т) и выживаемостью больных инвазивным РМП после проведения радикального курса ДЛТ (рис. 1, 2).

Как следует из представленных данных, степень распространенности первичной опухоли оказывает влияние на результаты ДЛТ.

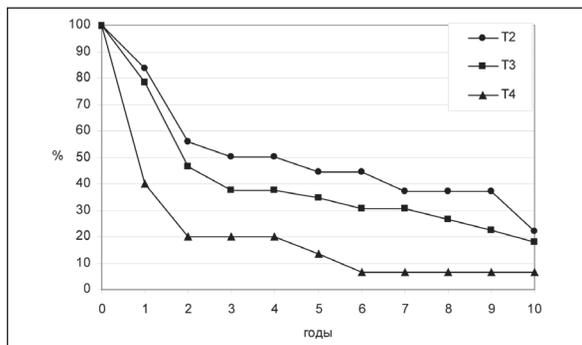


Рис. 1. Общая выживаемость больных инвазивным РМП в зависимости от критерия Т

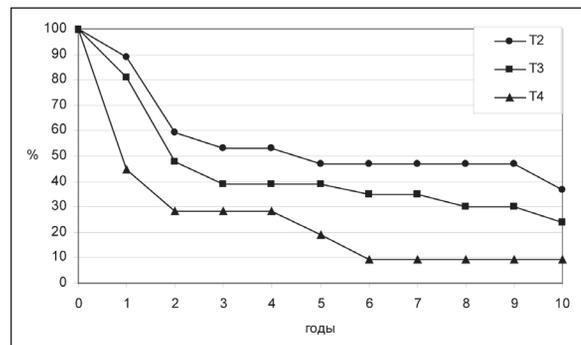


Рис. 2. Скорректированная выживаемость больных инвазивным РМП в зависимости от критерия Т

Так, общая 5- и 10-летняя выживаемость больных РМП стадии T₂ составляли 44,4 ± 11,8 % и 22,2 ± 10,8 %; скорректированная – 47,1 ± 12,2 % и 36,6 ± 13,2 % соответственно; при T₃ эти показатели общей выживаемости составили 34,5 ± 8,1 % и 17,8 ± 7,4 %; скорректированной выживаемости – 38,9 ± 8,4 % и 24,1 ± 8,7 % соответственно. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных с T₄ стадией РМП составляла 13,3 ± 8,8 % и 6,7 ± 6,4 %, скорректированная выживаемость – 19,0 ± 11,3 % и 9,5 ± 8,8 % соответственно. Несмотря на то, что различия между группами статистически не достоверны (ввиду небольшого числа больных), отмечается тенденция к улучшению результатов ДЛТ при меньшей распространенности первичной опухоли (T₂).

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Зарук В.А. Новые рекомендации по оценке эффективности лечения солидных опухолей и принципы работы по «качественной клинической практике» (GCP) // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47, № 6. С. 718–721.
2. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении рака мочевого пузыря // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 4. С. 235–244.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. 196 с.
4. Blandy J.P., Jenkins B.J., Fowler C.G. et al. Radical radiotherapy and salvage cystectomy for T2/3 cancer of the bladder // Progr. Clin. Biol. Res. 1988. Vol. 260. P. 447–451.
5. Duncan W., Quilty P.M. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy // Radiother. Oncol. 1986. Vol. 7 (4). P. 299–310.
6. Gospodarowicz M. K., Quilty P.M., Scalliet P. et al. The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer // Int. J. Urol. 1995. Vol. 2, Suppl. 2. P. 41–48.
7. Greven K.M., Solin L.J., Hanks G.E. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation // Cancer. 1990. Vol. 65 (4). P. 908–912.
8. Moonen L., van der Voet H., de Nijs R. et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: pretreatment prognostic factors and the predictive value of cystoscopic re-evaluation during treatment // Radiother. Oncol. 1998. Vol. 49 (2). P. 149–155.

Поступила 14.06.11