

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ УСКОРЕННЫХ КУРСОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ПАЛЛИАТИВНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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

*ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск
249030, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: dimvk@mrrc.obninsk.ru*

Проведена сравнительная оценка эффективности паллиативных курсов дистанционной лучевой терапии у 67 больных раком мочевого пузыря. Паллиативное облучение проводили по трем методикам: 1-я группа (n=26) – методика традиционного фракционирования; 2-я группа (n=21) – методика гипофракционирования; 3-я группа (n=20) – методика ускоренного динамического фракционирования. Непосредственную эффективность ДЛТ оценивали по купированию местных симптомов заболевания. Клинически значимый эффект в 1-й группе был достигнут в 40,0 % случаев, во 2-й группе – в 71,4 %, в 3-й группе – в 92,9 % случаев. Через 12 мес после окончания лечения в группах, где применяли нетрадиционное фракционирование, наблюдали меньше случаев прогрессирования заболевания. Средняя продолжительность жизни у больных 1-й группы составила 18,3 мес, 2-й группы – 22,0 мес и 3-й группы – 24,7 мес. Отмечено повышение частоты острых лучевых реакций у пациентов 2-й группы, в то время как в третьей группе проведение паллиативной ДЛТ не сопровождалось увеличением частоты и тяжести значимых лучевых реакций и осложнений.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, паллиативная лучевая терапия, гипофракционирование, ускоренное динамическое фракционирование.

POTENTIALS AND PROSPECTS OF USING ACCELERATED DYNAMIC FRACTIONATION OF PALLIATIVE EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER

*Yu.V. Gumenetskaya, Yu.S. Mardynskiy, O.B. Karyakin, I.A. Gulidov
Medical Radiological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249030-Obninsk, Kaluga region, e-mail: dimvk@mrrc.obninsk.ru*

Comparative evaluation of the efficacy of palliative courses of external beam radiation therapy in patients with bladder cancer (BC). In the years 1990-2008, 67 patients with BC received a palliative course of external beam radiation therapy (EBRT) using three regimens: Group 1 (n=26) – conventional fractionation; Group 2 (n=21) – hypofractionation; Group 3 (n=20) – accelerated dynamic fractionation. The immediate efficacy of EBRT was determined from the rapid relief of local symptoms of disease (hematuria, pain, dysuria). In group 1, a clinically significant response was achieved in 40,0 % cases, in group 2 – in 71,4 %, in group 3 – in 92,9 % cases. At 12 months after the completion of therapy, disease progression was noted in 17 (65,4 %) patients of group 1, in 10 (47,6 %) patients of group 2, in 8 (47,1 %) patients of group 3. The median survival was 18,3 months in group 1; 22,0 months in group 2; 24,7 months in group 3. The palliative course of EBRT using the nontraditional technique did not result in increasing the rate and severity of radiation reactions and complications.

Key words: bladder cancer, palliative external beam radiation therapy, conventional fractionation, hypofractionation, accelerated dynamic fractionation.

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 40–50 % от всех онкоурологических заболеваний, занимая второе место среди злокачественных новообразований мочеполовой системы. Сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости РМП, ежегодно в мире регистрируется более 330 тысяч новых случаев, в России – более чем 10 тысяч случаев РМП. Почти у половины пациентов заболевание выявляют в III и IV клинических стадиях [1, 2], что связано с

поздней обращаемостью больных и/или несвоевременной диагностикой. От РМП в России каждый год умирают свыше 7 000 человек. В большинстве случаев болезнь развивается у лиц пожилого возраста, на фоне сопутствующих хронических заболеваний, препятствующих проведению радикального хирургического лечения и ограничивающих возможности применения противоопухолевой лекарственной терапии. Это приводит к появлению достаточно

большой группы инкурабельных больных. Облегчить участь таких пациентов возможно путем проведения паллиативного лечения. В таких случаях роль лучевой терапии (ЛТ) становится первостепенной, особенно в плане оказания паллиативного пособия, целью которого является купирование местных симптомов заболевания и улучшение качества жизни пациентов. Разработка новых и совершенствование существующих методов паллиативного лечения для данной категории больных является актуальной задачей.

При проведении паллиативных курсов ЛТ у больных РМП в большинстве радиологических учреждений применяют традиционное фракционирование дозы. Данная методика в основном базируется на эмпирической оценке и удобстве ее применения, но с современных позиций не соответствует радиобиологическим характеристикам опухоли. Оптимальное фракционирование должно быть переменным в зависимости от особенностей клеточной кинетики опухолей, конкретных клинических вариантов и задач, стоящих перед ЛТ. В литературе имеются данные о применении некоторых вариантов нетрадиционного фракционирования в паллиативной ЛТ больных РМП, в частности гиподифракционирования. Данный режим облучения подразумевает увеличение разовой очаговой дозы (РОД), но количество фракций и суммарная очаговая доза (СОД) уменьшаются. Так, E.L. Salminen [6] для паллиативного лечения у 94 больных инвазивным РМП использовал схему фракционирования по 5 Гр 2 раза в нед, до СОД 30 Гр (длительность лечения составляла 3 нед), что привело к уменьшению болей в тазу у 68 % и урологической симптоматики у 55 % пациентов. Отмечено возникновение значительного числа острых лучевых реакций у 62 % больных. В 29 % случаев были диагностированы тяжелые поздние лучевые повреждения со стороны мочевого пузыря, тонкой и прямой кишки. D.V. McLaren et al. [5], использующие такую же схему лечения, сообщают о достижении паллиативного эффекта у 51 % пациентов. Подобные результаты были получены H. Wijkstrom et al. [7], применявших у 162 больных РМП облучение РОД 7 Гр, 3 фракции с интервалом 5 дней, до СОД 21 Гр. Улучшение отмечалось у 46 % пациентов, но

имели место (42 %) и тяжелые острые лучевые реакции, поздние осложнения наблюдали у 7 % больных, в 2 случаях потребовалось наложение колостомы. S. Holmang et al. [4] также сообщают о большом количестве нежелательных последствий лучевой терапии при применении режимов гиподифракционирования (РОД 7 Гр, 3 фракции до СОД 21 Гр и РОД 5 Гр, 4 фракции до СОД 20 Гр). У 42–68 % больных в процессе проведения курса лучевой терапии наблюдали острые лучевые реакции со стороны кишечника, тяжелые токсические осложнения – у 26 % пациентов, 5 (5,2 %) больных умерли от осложнений лечения.

Medical Research Council (Великобритания) провел многоцентровое рандомизированное исследование (500 больных) по паллиативному лучевому лечению инвазивного переходноклеточного РМП с применением двух вариантов гиподифракционирования [3]: СОД 35 Гр за 10 фракций (РОД 3,5 Гр) на протяжении 2 нед; СОД 21 Гр за 3 фракции (РОД 7 Гр), каждая из которых дается через день, общая длительность лечения – 1 нед. В первой группе симптоматический эффект ЛТ достигнут у 71 %, во второй – у 64 % пациентов. Существенных различий по эффективности и переносимости данных методик отмечено не было. Исследование показало, что для паллиативной ЛТ возможно применение нетрадиционного фракционирования, сокращающего время лечения без потери его эффективности. Однако предлагаемые варианты гиподифракционирования сопровождаются относительно высокой токсичностью.

В настоящее время актуальной задачей является разработка оптимальных способов фракционирования, позволяющих не только сократить сроки оказания паллиативной и симптоматической помощи, но и повысить эффективность лечения при его удовлетворительной переносимости больными. К таким способам можно отнести ускоренное динамическое фракционирование дозы.

Целью исследования является проведение сравнительной оценки эффективности паллиативных курсов ЛТ, проведенных больным РМП по традиционной и нетрадиционным методикам фракционирования дозы.

Материал и методы

За период с 1990 по 2008 г. в клинике МРНЦ РАМН (г. Обнинск) 67 больным РМП с паллиативной целью проведен курс дистанционной лучевой терапии по различным методикам. Все больные до начала лечения имели выраженные местные симптомы заболевания (гематурия, боль, дизурия), а также тяжелую сопутствующую патологию (чаще со стороны сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной систем), препятствующую проведению радикального лечения.

Дистанционную лучевую терапию проводили по следующим схемам:

- группа 1 (26 больных) – методика традиционного фракционирования (ГФ), РОД 2 Гр; СОД 40 Гр (67,4 ед. ВДФ); длительность курса – 20 лечебных дней;

- группа 2 (21 больной) – методика гипофракционирования (ГФ), РОД 3 Гр; СОД 30 Гр (63,4 ед. ВДФ), длительность курса – 10 лечебных дней;

- группа 3 (20 пациентов) – ускоренное динамическое фракционирование (УДФ, данная методика применяется у больных РМП в клинике ГУ МРНЦ РАМН с 2000 г.). Построенная модель УДФ включала в себя дробление дневной дозы на две неравномерные по величине фракции от 1 до 4 Гр, интервал между сеансами облучения составлял 4–5 ч. В течение 8 лечебных дней при данном способе фракционирования СОД составляла 30 Гр (66 ед. ВДФ).

Несмотря на то, что исследование не было рандомизированным, а предусматривало последовательное использование методик ЛТ, группы пациентов были вполне сопоставимы между собой по общим характеристикам, стадиям заболевания, степеням дифференцировки опухоли. При этом необходимо отметить, что в 3-й группе было значительно больше пациентов с прогностически неблагоприятными формами заболевания. Так, у 12 (60,0 %) больных этой группы до начала лечения диагностировали анемию тяжелой степени, обусловленную кровотечением из опухоли мочевого пузыря, у 12 (60,0 %) пациентов наблюдали мультицентричность поражения органа, у 13 (65,0 %) размеры злокачественного новообразования превышали 5 см в наибольшем измерении, у 11 (55,0 %) больных

ЛТ проводили на фоне выраженного нарушения функции почек. Кроме того, у 14 (70,0 %) пациентов ЛТ начали на фоне выраженной макрогематурии, которую не удалось купировать консервативными методами лечения.

Клиническую эффективность ЛТ (в процессе ее проведения и сразу после окончания) оценивали по купированию местных симптомов (чаще – гематурии) заболевания. После окончания лечения больные находились под наблюдением: контрольные осмотры проводили через каждые 3 мес в течение первых двух лет, через 6 мес – на третьем году и в последующем – один раз ежегодно. Объективная оценка регрессии опухоли проводилась на основании рекомендаций ВОЗ.

Результаты и обсуждение

Клинически значимый эффект (купирование местных симптомов заболевания) в 1-й группе был достигнут в 40,0 % случаев, во 2-й группе – в 71,4 %, в 3-й группе – в 92,9 % случаев. Частота и степень регрессии опухоли через 3, 6 и 12 мес после окончания лечения представлены в табл. 1.

Из представленных данных видно, что в группах, где применяли нетрадиционное фракционирование, через 12 мес было диагностировано большее количество полных регрессий – у 4 (19,0 %) больных 2-й группы и у 4 (23,5 %) больных 3-й группы против 2 (7,7 %) пациентов в 1-й группе. В 1-й группе чаще наблюдали случаи прогрессирования заболевания – через 12 мес после окончания лечения у 17 (65,4 %) больных, в то время как во 2-й группе – у 10 (47,6 %) пациентов, в 3-й группе – у 8 (47,1 %) больных. Средняя продолжительность жизни у больных 1-й группы составила 18,3 мес, 2-й группы – 22,0 мес, 3-й группы – 24,7 мес. Анализ 3-летней выживаемости больных показал преимущества применения нетрадиционных методик ЛТ, скорректированная выживаемость больных 1-й группы (ГФ) составила $13,9 \pm 7,3$ %, 2-й группы (ГФ) – $22,2 \pm 9,7$ %, 3-й группы (УДФ) – $29,2 \pm 12,3$ %.

Во время и после проведения лечения оценивали частоту возникновения и степень выраженности лучевых реакций и осложнений, наблюдающихся со стороны мочевого пузыря

Таблица 1

**Сравнительные данные оценки степени регрессии опухоли
после проведенного лечения в зависимости от методики лучевой терапии, абс. ч. (%)**

Степень регрессии опухоли	Группа 1 n=26	Группа 2 n=21	Группа 3 n=20
Через 3 мес после окончания курса ДЛТ			
Стабилизация	16 (61,5)	9 (42,9)	13 (65,0)
Регрессия > 50 %	4 (15,4)	3 (14,3)	4 (20,0)
Полная регрессия	-	3 (14,3)	2 (10,0)
Прогрессирование	6 (23,1)	6 (28,6)	1 (5,0)
Через 6 мес после ДЛТ (1 больной 3 группы наблюдается менее 6 мес)			
Стабилизация	5 (19,2)	6 (28,6)	3 (15,8)
Регрессия > 50 %	7 (26,9)	3 (14,3)	8 (42,1)
Полная регрессия	1 (3,8)	3 (14,3)	3 (15,8)
Прогрессирование	13 (50,0)	9 (42,9)	5 (26,3)
Через 12 мес после ДЛТ (3 больных 3 группы наблюдаются менее 1 года)			
Стабилизация	1 (3,8)	3 (14,3)	1 (5,9)
Регрессия > 50 %	6 (23,1)	4 (19,0)	4 (23,5)
Полная регрессия	2 (7,7)	4 (19,0)	4 (23,5)
Прогрессирование	17 (65,4)	10 (47,6)	8 (47,1)

Таблица 2

**Частота лучевых реакций и осложнений у больных РМП в зависимости от методики
проведения лучевой терапии, абс. ч. (%)**

Лучевые реакции и осложнения		Группа 1 (ГФ)	Группа 2 (ГФ)	Группа 3 (УДФ)
Острый	Цистит	9 (34,6)	10 (47,6)	5 (25,0)
	Ректит	2 (7,7)	3 (14,3)	2 (10,0)
Поздний	Цистит	7 (26,9)	1 (4,8)	1 (25,0)
	Ректит	-	-	-

и окружающих здоровых тканей (табл. 2). Острые лучевые циститы наблюдали у 9 (34,6 %) пациентов в 1-й группе, во 2-й группе – у 10 (47,6 %), в 3-й группе – у 5 (25,0 %). Следует отметить, что у 2 пациентов 2-й группы вследствие развившихся выраженных острых лучевых реакций потребовалось наложение эпицистостомы. Острые ректиты были диагностированы у 2 (7,7 %) пациентов в 1-й группе, у 3 (14,3 %) человек во 2-й группе и у 2 (10,0 %) пациентов в 3-й группе. В большинстве случаев лучевые реакции были успешно купированы традиционными консервативными мероприятиями.

Во время контрольных осмотров оценивали степень поздних лучевых повреждений (при их наличии) по шкале RTOG/EORTC (Late Radiation Morbidity Scoring Scheme), рекомендованной для клинических исследований. Поздние

лучевые циститы I–II степени тяжести были диагностированы у 7 (26,9 %) больных 1-й группы, у 1 (4,8 %) – во 2-й группе и у 1 (5,0 %) пациента – в 3-й группе. Ни у одного больного в нашем исследовании не наблюдалось поздних лучевых осложнений со стороны кишечника. Проведение паллиативного курса ЛТ по методике УДФ не сопровождается увеличением частоты и тяжести лучевых реакций и осложнений.

Учитывая высокую (92,9 %) непосредственную эффективность ЛТ по методике УДФ (в 3-й группе), против 40,0 % при ГФ (в 1-й группе) и 71,4 % при ГФ (во 2-й группе), а также отсутствие клинически значимых осложнений при проведении паллиативного курса по методике УДФ, следует отметить явное улучшение качества жизни у пациентов 3-й группы.

Заключение

До настоящего времени не выработан стандартный подход к лечению больных РМП, которым не показано радикальное лечение в силу значительной распространенности заболевания и выраженности его местных симптомов и/или низкого соматического статуса. Лучевой терапии принадлежит важная роль в оказании паллиативной помощи таким пациентам. Анализ литературы и собственное исследование позволяют сделать вывод о высокой эффективности курсов нетрадиционного и, в частности, ускоренного динамического фракционирования дозы. Проведение лучевой терапии с паллиативной целью по данной методике позволяет повысить клиническую эффективность, хорошо переносится больными, сокращает общее время лечения, не требует дополнительных материальных затрат. Необходимо отметить, что при удовлетворительном состоянии пациента и хорошей переносимости лечения, непосредственной эффективности (купирование местных симптомов заболевания в процессе ЛТ) возможно продолжение паллиативного курса до доз, соответствующих радикальному

курсу. Таким образом, применение методики ускоренного динамического фракционирования открывает реальную перспективу улучшения результатов лечения и качества жизни у тяжелого контингента больных РМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России // Онкоурология. 2005. № 1. С. 3–6.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М., 2006. 186 с.
3. Duchesne G.M., Bolger J.J., Griffiths G.O. et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 47. P. 379–388.
4. Holmang S., Borghede G. Early complications and survival following short-term palliative radiotherapy in invasive bladder carcinoma // J. Urol. 1996. Vol. 155, № 1. P. 100–102.
5. McLaren D.B., Morrey D., Mason M.D. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly // Radiother. Oncol. 1997. Vol. 43, № 2. P. 171–174.
6. Salminen E.L. Inconventional fractionation for palliative radiotherapy of urinary bladder cancer. A retrospective review of 94 patients // Acta Oncol. 1992. Vol. 31. P. 449–454.
7. Wijkstrom H., Naslund I., Ekman P. et al. Short-term radiotherapy as palliative treatment in patients with transitional cell bladder cancer // Brit. J. Urol. 1991. Vol. 67, № 1. P. 74–78.

Поступила 2.02.09