

# Сравнительная эффективность конформной и конвенциональной лучевой терапии при органосохраняющем лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря

С.И. Ткачев, С.В. Медведев, К.М. Фигурин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

## COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF CONFORMAL AND CONVENTIONAL RADIOTHERAPY IN ORGAN-CONSERVING TREATMENT OF PATIENTS WITH INVASIVE BLADDER CANCER AFTER

S.I. Tkachev, S.V. Medvedev, K.M. Figurin

State Enterprise N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Up to now radical cystectomy remains standard treatment modality for invasive transitional cell bladder cancer. Even reconstruction of bladder using other organs can not substitute patient's own organ. Data from numerous prospective single and multi-center trials which enrolled several thousands patients convincingly showed that survival after three-component combined modality treatment consisting of transurethral bladder resection, radiotherapy and chemotherapy is comparable to survival after cystectomy.*

### Введение

В структуре онкологических заболеваний населения России рак мочевого пузыря (РМП) занимает 7-е место среди мужчин и 18-е — среди женщин [1]. Основная гистологическая форма злокачественного поражения мочевого пузыря (МП) — переходноклеточный рак, который определяется в 90% случаев [2].

Стандартным методом лечения переходноклеточного инвазивного РМП (ИРМП) считается радикальная цистэктомия (РЦЭ). По данным многочисленных публикаций, после РЦЭ общая 5-летняя выживаемость составляет 40—60% [3—6]. Тем не менее у большинства больных, перенесших цистэктомию (ЦЭ), отмечается ухудшение качества жизни, связанное с проблемами отведения мочи и сексуальной дисфункцией [6, 7]. Для улучшения качества жизни пациентов после ЦЭ были разработаны различные способы отведения мочи. Однако даже воссоздание МП из других органов никогда не заменит пациенту его собственного органа. В то же время, по данным многочисленных проспективных одно- и многоцентровых исследований, включающих несколько тысяч больных, выживаемость после 3-компонентного лечения, сочетающего трансуретральную резекцию (ТУР), лучевую (ЛТ) и химиотерапию (ХТ), оказалась сравнимой с таковой при РЦЭ. Пятилетняя выживаемость составила от 50 до 60%, и у  $3/4$  больных был сохранен интактный МП [8].

РМП — болезнь пожилого возраста, где средний возраст больных составляет 67,5 лет [1]. Также не всем больным показано выполнение ЦЭ из-за сопутствующей патологии, а часть пациентов, информированных о полном удалении органа, отказыва-

ются от данного вида лечения. Установлено, что до 60% больных не соответствуют критериям отбора для проведения РЦЭ [9].

Отдаленные результаты терапии и качество последующей жизни пациентов являются основными критериями оценки целесообразности выполнения у больных ИРМП того или иного метода лечения — ЦЭ или органосохраняющего лечения. Наибольший интерес сегодня представляет вариант органосохраняющего лечения ИРМП, заключающийся в последовательном проведении ТУР МП, с удалением видимой опухоли, а затем химио-ЛТ. ЛТ является базисным методом органосохраняющего лечения ИРМП. Постоянный технический прогресс ЛТ позволяет получить более высокий онкологический результат [10].

Исследования С.Ж. Саллум [11] выявили, что ТУР МП с применением адъювантной химио-ЛТ приводят к достоверному увеличению 5-летней специфической выживаемости у больных РМП стадии T2N0M0 (96,3%) по сравнению с ЦЭ (58,4%,  $p < 0,05$ ). W.U. Shipley и соавт. [12] представили отдаленные результаты нескольких протоколов органосохраняющего лечения больных ИРМП, в которых выполнялась ТУР с одновременным или последовательным применением лучевого и лекарственного лечения. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных в стадии T2 составила 62 и 41% соответственно, а в стадии T3—4a — 47 и 31%, что не уступает результатам РЦЭ.

### Материалы и методы

В НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1994 по 2006 г. 135 больным переходноклеточным ИРМП в стадии T2a—4aN0M0, отказавшимся от ЦЭ или которым ради-

кальная операция была противопоказана по сопутствующей патологии, было проведено органосохраняющее лечение.

Набор пациентов в основную проспективную группу осуществлялся с 2002 по 2006 г. В нее вошли 38 (28%) больных. В 2002 г. нами был разработан

и начал применяться вариант органосохраняющего лечения, заключающийся в проведении радикального курса конформной дистанционной ЛТ — ДЛТ (3D CRT) без запланированного перерыва. Допускался перерыв при проведении курса облучения до 3 дней. При этом весь курс радикальной ДЛТ осуществлялся

в среднем за 50 сут, включая выходные дни. Во 2-ю группу ретроспективно включены 97 (72%) пациентов, которым проведен расщепленный курс конвенциональной ДЛТ (2D RT) с радикальными намерениями, с различными сроками перерывов между этапами ЛТ. Перерыв в подавляющем большинстве случаев после проведения I этапа ДЛТ в среднем по достижении суммарной очаговой дозы (СОД) 38—40 Гр составлял 14—21 день. Весь курс радикальной ДЛТ осуществлялся в среднем за 60—70 сут, включая выходные и праздничные дни.

Всего радикальный курс ДЛТ без перерыва между этапами облучения планировалось провести 40 больным. Двум пациентам в связи с развившейся дизурией III степени при достижении СОД 40 Гр мы были вынуждены сделать перерыв в облучении сроком на 15 дней, они были включены в контрольную группу. Клиническая характеристика больных основной и контрольной групп представлена в табл. 1.

Группы по представленным основным характеристикам схожи между собой, не имеют статистически значимых различий (табл. 2).

Больные обеих групп имеют сходные значения средней СОД, максимумов дозы и методы лечения. В группах не выявлено статистически значимых различий.

При конформной радиотерапии происходит уменьшение неомогенности распределения дозы в органе-мишени и коррективировка рассеивания ее по краям поля за счет подбора индивидуальной формы облучаемого объема, сокращение лучевой нагрузки на критические органы.

Таблица 1. Характеристика больных сравниваемых групп

| Показатель                | Основная группа |      | Контрольная группа |      | P     |
|---------------------------|-----------------|------|--------------------|------|-------|
|                           | абс.            | %    | абс.               | %    |       |
| Число больных:            | 38              | 100  | 97                 | 100  |       |
| мужчины                   | 34              | 89   | 80                 | 82   | 0,320 |
| женщины                   | 4               | 11   | 17                 | 18   | 0,320 |
| Средний возраст, годы     | 70              |      | 66                 |      | 0,707 |
| Возрастная медиана        | 71              |      | 67                 |      | 0,700 |
| Сопутствующая патология   | 35              | 92   | 89                 | 92   | 1     |
| Отказано в ЦЭ             | 25              | 66   | 57                 | 59   | 0,454 |
| Отказались от ЦЭ          | 13              | 34   | 40                 | 41   | 0,454 |
| T2a—2b                    | 25              | 66   | 56                 | 58   | 0,394 |
| T3a—4a                    | 13              | 34   | 41                 | 42   | 0,394 |
| Гидронефроз               | 12              | 31,5 | 32                 | 33   | 0,867 |
| Нефростома                | 3               | 8    | 13                 | 13,5 | 0,377 |
| Объем МП:                 |                 |      |                    |      |       |
| до 200 мл                 | 24              | 63   | 69                 | 71   | 0,368 |
| менее 200 мл              | 14              | 37   | 28                 | 29   | 0,368 |
| Число образований:        |                 |      |                    |      |       |
| единичные                 | 27              | 71   | 68                 | 70   | 0,909 |
| множественные             | 11              | 29   | 29                 | 30   | 0,909 |
| Локализация опухоли:      |                 |      |                    |      |       |
| подвижная стенка          | 13              | 34   | 44                 | 45   | 0,246 |
| шейка и треугольник Льюто | 25              | 66   | 53                 | 55   | 0,246 |
| Размер опухоли:           |                 |      |                    |      |       |
| до 5 см                   | 33              | 89   | 78                 | 80   | 0,217 |
| более 5 см                | 5               | 11   | 19                 | 20   | 0,217 |
| Степень дифференцировки:  |                 |      |                    |      |       |
| высокая                   | 3               | 8    | 9                  | 9    | 0,120 |
| средняя                   | 11              | 29   | 27                 | 28   | 0,907 |
| низкая или отсутствует    | 24              | 63   | 61                 | 63   | 1     |

Таблица 2. Основные сравниваемые характеристики проведенного лечения

| Показатель               | Группа (n=135)  |      |                    |      | p     |
|--------------------------|-----------------|------|--------------------|------|-------|
|                          | основная (n=38) |      | контрольная (n=97) |      |       |
|                          | абс.            | %    | абс.               | %    |       |
| Средняя СОД, Гр          | 65              |      | 63                 |      | 0,992 |
| Средний максимум дозы, % | 106             |      | 109                |      | 0,991 |
| Методы лечения:          |                 |      |                    |      |       |
| только ЛТ                | 15              | 39,5 | 30                 | 30,9 | 0,342 |
| 2-компонентное лечение   | 12              | 31,6 | 38                 | 39,2 | 0,412 |
| 3-компонентное лечение   | 11              | 28,9 | 29                 | 29,9 | 0,909 |

# Результаты исследования

Проведен сравнительный статистический анализ ближайших результатов лечения больных ИРМП в основной и контрольной группах. Полная регрессия опухоли, оцениваемая через 2 мес после окончания облучения, наблюдалась у 29 (76,3%) пациентов основной группы и у 46 (47,4%) — контрольной группы, различия статистически значимы ( $p=0,002$ ). Частичная регрессия опухоли зарегистрирована у 6 (15,8%) больных 1-й группы и у 29 (29,9%) пациентов контрольной группы ( $p=0,095$ ). Стабилизация выявлена у 3 (7,9%) больных основной группы и 22 (22,7%) — контрольной группы, различия статистически достоверны ( $p=0,048$ ). В обеих группах не было зарегистрировано пациентов с прогрессированием заболевания в течение 2 мес после окончания лучевой терапии (рис. 1).

Анализ отдаленных результатов конформной ЛТ, как самостоятельного вида терапии, так и одной из составляющих 2- или 3-компонентного лечения, в основной группе показал, что 5 лет живут 58,3% больных. В контрольной группе с применением методики ЛТ с расщеплением дозы облучения этот показатель составил 42,2%, различия статистически недостоверны ( $p=0,094$ ). Учитывая тот факт, что средний возраст больных основной группы составил 70 лет (медиана — 71 год), а в контрольной группе он был равен 66 годам (медиана — 67,5 года), мы представляем данные общей 5-летней скорректированной выживаемости: в основной группе она достоверно выше и равна 69,9%, а в контрольной — 44,3%, данные статистически значимы ( $p=0,008$ ; рис. 2).

У пациентов обеих групп рецидивы в 95% случаев были выявлены в течение 3 лет с момента регистрации полной регрессии опухоли и развились в срок от 3 до 35 мес. Безрецидивная выживаемость вычислялась от момента ремиссии до момента рецидива. Соответственно безрецидивную выживаемость анализировали только у больных после достижения полной регрессии опухоли. В основной группе 5-летняя безрецидивная выживаемость составила  $74,2 \pm 10,6\%$ , а в контрольной —  $67,4 \pm 7,7\%$  ( $p=0,741$ ).

Всего у 135 больных произошло 22 (16,3%) случая отдаленного метастазирования. Наиболее часто метастазирование ИРМП наблюдалось в парааортальные лимфатические узлы (ЛУ) — 11 (50%). Метастатическое поражение легких, всегда множественное, отмечено в 4 (18,2%) случаях, печени — в 3 (13,6%), полового члена — в 3 (13,6%), головного мозга — в 1 (4,6%). Отдаленные метастазы опухоли выявлены у 7 (18,4%) пациентов основной группы и у 15 (15,4%) — контрольной. Метастазирование ИРМП в основной группе происходило в парааортальные ЛУ (2 случая), легкие (1), печень (2), половой член (1)

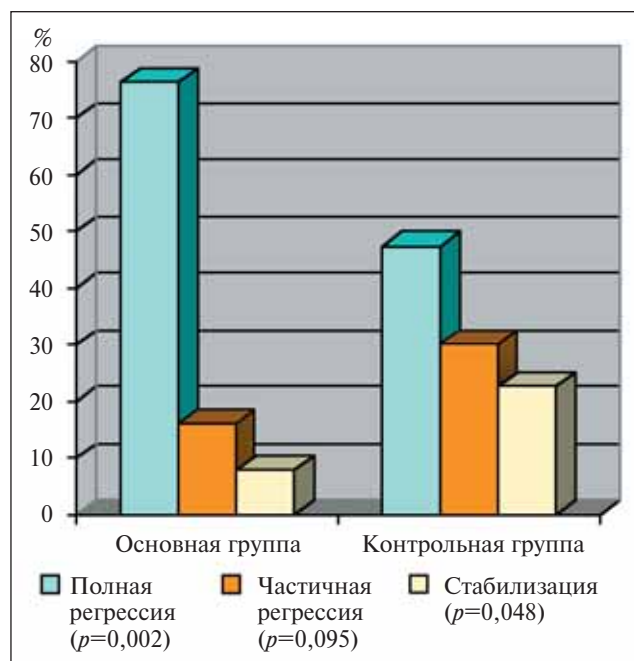


Рис. 1. Непосредственные результаты лечения больных ИРМП

и головного мозга (1). Метастазирование ИРМП в контрольной группе затронуло парааортальные ЛУ у 9 больных, легкие — у 3, печень — у 1, половой член — у 2. Не выявлено различий по частоте появления метастазов у пациентов основной и контрольной групп.

После проведенного органосохраняющего лечения функционирующий МП без признаков опухоли в основной группе больных был сохранен у 27 (71,1%) больных, при среднем сроке наблюдения 43 мес. ЦЭ проведена 1 (2,6%) из 38 пациентов по поводу рецидива заболевания. В контрольной группе функционирующий МП без признаков опухоли сохранен у 43 (44,3%) больных, ЦЭ выполнена 8 (8,2%) пациентам.

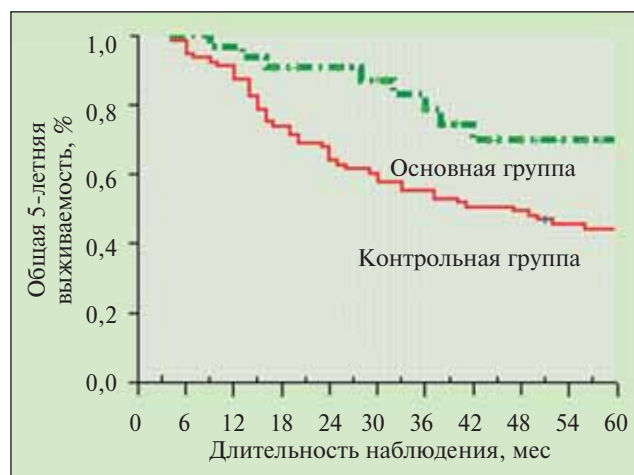


Рис. 2. Общая 5-летняя скорректированная выживаемость больных ИРМП

Таблица 3. Непосредственные результаты лечения больных ИРМП ( $n=135$ ) в зависимости от варианта лечения

| Показатель               | А<br>ЛТ<br>абс. (%) | В<br>2-компонентный метод<br>абс. (%) | С<br>3-компонентный метод<br>абс. (%) | А : В  | Р<br>А : С | В : С |
|--------------------------|---------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------|------------|-------|
| Число больных            | 45 (100)            | 50 (100)                              | 40 (100)                              |        |            |       |
| Полная регрессия         | 14 (31,1)           | 28 (56)                               | 33 (82,5)                             | 0,016  | 0,0001     | 0,009 |
| Частичная регрессия      | 14 (31,1)           | 15 (30)                               | 6 (15)                                | 0,907  | 0,084      | 0,098 |
| Стабилизация заболевания | 17 (37,8)           | 7 (14)                                | 1 (2,5)                               | 0,0001 | 0,0001     | 0,060 |

Мы изучили влияние различных вариантов органосохраняющего лечения больных ИРМП на эффективность лечения (табл. 3)

Данные, представленные в табл. 3, демонстрируют более высокую эффективность комбинированного и комплексного лечения по сравнению с проведением только ЛТ. Полная регрессия опухоли после окончания облучения наблюдалась у 14 (31,1%) пациентов, получивших только ЛТ, и у 28 (56%) больных в группе комбинированного лечения, раз-

личия статистически значимы ( $p=0,016$ ). В свою очередь полная регрессия опухоли после окончания облучения отмечена у 33 (82,5%) пациентов, которым была проведена комплексная терапия, и у 28 (56%) — в группе комбинированного лечения, различия статистически значимы ( $p=0,009$ ).

На рис. 3 изображены графические показатели общей выживаемости больных ИРМП в зависимости от варианта органосохраняющего лечения.

Данный рисунок наглядно демонстрирует увеличение общей выживаемости при комплексном и комбинированном лечении по сравнению только с лучевым методом. Общая 5-летняя выживаемость больных, которым была проведена только ЛТ, составила  $28,2 \pm 7,2\%$ . При 2-компонентном лечении 5-летняя выживаемость достоверно выше —  $48,1 \pm 7,3\%$  ( $p=0,049$ ), а при проведении 3-компонентного лечения она возрастает до  $62,7 \pm 8\%$ , различие статистически значимо по сравнению с радиотерапией ( $p=0,002$ ).

Для изучения результатов радиотерапии в основной и контрольной группах мы провели анализ эффективности лечения больных ИРМП после самостоятельной ЛТ (табл. 4).

Данные табл. 4 свидетельствуют о более высокой эффективности применения конформной ЛТ.

Корреляция непосредственной эффективности лечения — полная регрессия опухоли — с показателями общей 5-летней выживаемости продемонстрирована на рис. 4. Общая 5-летняя выживаемость больных при достижении полной регрессии опухоли составила  $71,8 \pm 5,6\%$ , частичной регрессии —  $17,9 \pm 7,1\%$ , стабилизации опухолевого роста —  $14,3 \pm 7,6\%$  (log-rank-тест,  $p=0,0001$ ).

Одной из задач нашей работы являлось изучение влияния продолжительности перерыва между этапами ЛТ на эффективность лечения. С этой целью мы разделили всю выборку на 3 группы в зависимости от продолжительности курса ЛТ. В 1-ю группу вошли пациенты ( $n=38$ ) с продол-

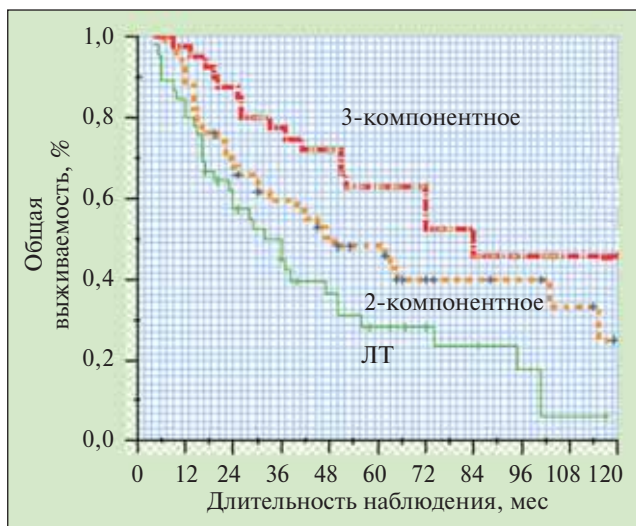


Рис. 3. Общая выживаемость больных ИРМП после различных вариантов органосохраняющего лечения

Таблица 4. Непосредственные результаты лечения больных ИРМП ( $n=45$ ) после самостоятельной радиотерапии

| Показатель          | Только ЛТ                   |                                | Р     |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|
|                     | Основная группа<br>абс. (%) | Контрольная группа<br>абс. (%) |       |
| Число больных       | 15 (100)                    | 30 (100)                       |       |
| Полная регрессия    | 8 (53,4)                    | 6 (20)                         | 0,027 |
| Частичная регрессия | 5 (33,3)                    | 9 (30)                         | 0,822 |
| Стабилизация        | 2 (13,3)                    | 15 (50)                        | 0,021 |



жительностью курса ЛТ до 50 дней, при этом перерыв в облучении не превышал 3 дней. Во 2-ю группу включены пациенты ( $n=52$ ) со сроком проведения облучения до 60 дней. Перерыв в курсе радиотерапии в этой группе не превышал 14 дней. В 3-й группе наблюдались больные ( $n=45$ ) с длительностью курса ДЛТ более 60 дней. Перерыв в этой когорте составлял в среднем 21 день. Показатели общей 5-летней выживаемости в зависимости от длительности перерыва между этапами ЛТ представлены на рис. 5.

Общая 5-летняя выживаемость больных с продолжительностью облучения до 50 дней составила  $58,3 \pm 9,3\%$ , с перерывом в облучении до 14 дней —  $53,7 \pm 6,9\%$ . У пациентов с перерывом в радиотерапии более 14 дней —  $28,9 \pm 6,8\%$ . Различия в показателях общей выживаемости 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й были статистически значимы и равны соответственно  $p=0,008$  и  $p=0,015$ .

Не обнаружено достоверных различий в частоте ранних и поздних лучевых повреждений между основной и контрольной группой.

#### Заключение

Разработанная нами методика непрерывного курса ЛТ больных ИРМП с использованием объемного планирования и конформного облучения (3D CRT), проведенная после ТУР МП одновременно с модифицированной ХТ оказалась высокоэффективной. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с ИРМП составила 58,3%. Поздние лучевые повреждения выявлены только у 5,3% больных.

Анализ результатов рандомизированных исследований 3-компонентного органосохраняющего лечения и ЦЭ при переходо-клеточном ИРМП T2–4a показал, что 5-летняя общая выживаемость пациентов вне зависимости от метода лечения составляет 50%. Результаты 3-компонентного органосохраняющего лечения ИРМП не уступают результатам РЦЭ [8].

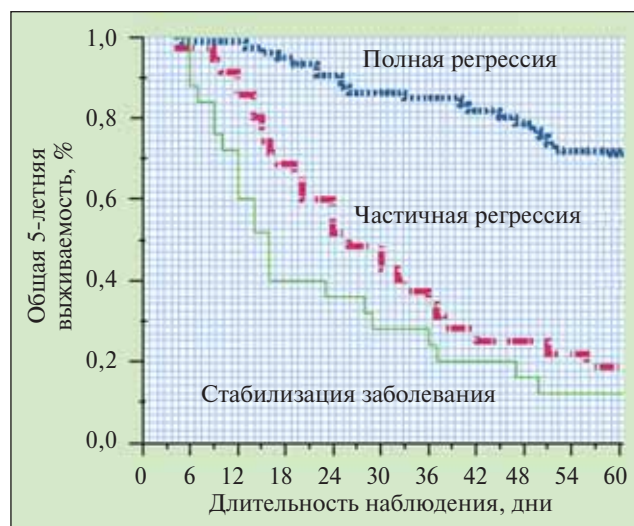


Рис. 4. Влияние степени регрессии опухоли на прогноз заболевания

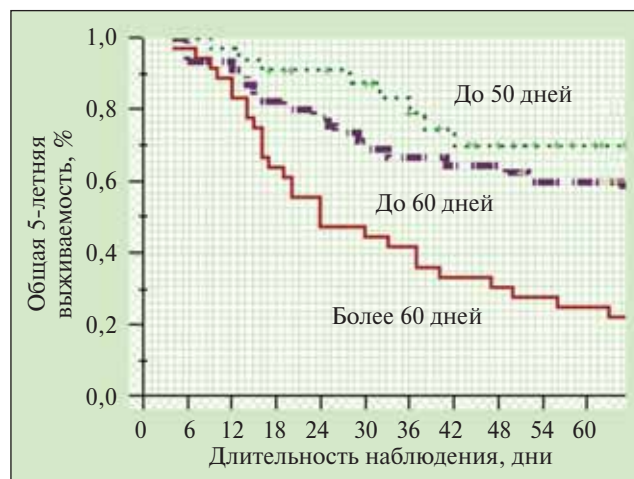


Рис. 5. Влияние продолжительности курса ЛТ при органосохраняющем лечении на общую выживаемость

#### Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М.; 2005.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Токтомушев А.Т. Результаты органосохраняющей терапии инвазивного рака мочевого пузыря. Урология 2002;3:3–5.
3. Dalbagni G., Genega E., Hasibe M. et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol 2001;165:1111–6.
4. Ghoneim M.A. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. J Urol 1997;158: 393–9.
5. Lebre T., Herve J.M., Yonneau L. et al. Study of survival after cystectomy for bladder cancer. Report of 504 cases. Prog Urol 2000;10(4):553–60.
6. Stein J.P. et al. Radical cystectomy in invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001;19(3):666–75.
7. Michaelson D., Zietman A. Invasive bladder cancer: The role of bladder preserving therapy. ASCO 2003; p. 457–65.
8. Rodel C., Weiss C., Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. Jpn J Clin Oncol 2006;24(35):5536–44.
9. Matos T., Cufer T., Cervik J. et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46(2):403–9.
10. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.; 2004.
11. Саллум С.Ж. Органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря T2N0M0. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
12. Shipley W.U., Kaufman D.S., Zehr E. et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. Urology 2002; 60:62–8.