

## Возможности паллиативной лучевой терапии у больных раком мочевого пузыря

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

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

### POTENTIALITIES OF PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR URINARY BLADDER CANCER

*Yu.S. Mardynsky, Yu.V. Gumenetskaya, O.B. Karyakin, I.A. Gulidov*

*Medical Radiological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk*

**Objective:** Comparative evaluation of the efficiency of palliative courses of external beam radiation therapy in patients with bladder cancer (BC).

**Materials and Method:** In 1990-2005, 26 patients with BC received a palliative course of external beam radiation therapy (EBRT) using two regimens: 1) conventional fractionation Group 1 (n=13); 2) accelerated dynamic fractionation Group 2 (n=13).

**Results:** The immediate efficiency of EBRT was determined at moment of a rapid relief of local symptoms of disease (hematuria, pain, dysuria). A clinically significant response was achieved in 5 (38.5%) patients in Group 1, in 11 (84.6%) patients in Group 2 ( $p < 0.01$ ). Twelve months after the completion of therapy, disease progression was noted in 8 (61.5%) patients in Group 1, and in 4 (30.8%) patients in Group 2 ( $p < 0.1$ ). The median survival was 25.7 months in Group 1, and 28.1 months in Group 2. The palliative course of EBRT using the nontraditional technique caused no increase in the rate and severity of radiation reactions and complications.

**Conclusion:** Accelerated dynamic fractionation was found to reduce therapy time and to improve the results of treatment and life quality in incurable patients with BC. The trial is underway to make further studies of this issue.

Рак мочевого пузыря (РМП) является вторым по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы и составляет 40—50% всех онкоурологических заболеваний. Ежегодно в мире данной патологией заболевают более 330 тыс. человек [1]. Отмечается устойчивая тенденция к увеличению количества больных РМП. В Российской Федерации абсолютное число пациентов с впервые установленным РМП в 1995 г. составило 9 842, в 2005 г. — 11 939 человек [2, 3]. Летальность в течение первого года с момента установления диагноза составляет около 30%. В России ежегодно от РМП умирают свыше 7 000 человек. Число умерших составляет 59 на 100 вновь выявленных больных [1]. Почти у половины пациентов заболевание выявляют на III и IV клинических стадиях [1—3], что обусловлено поздней обращаемостью больных и/или несвоевременной диагностикой РМП. Средний возраст пациентов — 68 лет, поэтому в большинстве случаев развитие болезни происходит на фоне сопутствующих хронических прогрессирующих заболеваний, препятствующих проведению радикального лечения и ограничивающих возможности хирургического вмешательства и противоопухолевой лекарственной терапии. Указанные причины приводят к росту доли инкурабельных больных, испытывающих сильнейшие страдания и нуждающихся в помощи. Облегчить участь таких пациентов возможно путем паллиативного лечения. При этом роль лучевой терапии (ЛТ) становится первостепенной, особенно в плане оказания паллиативного пособия, целями которого являются купирова-

ние местных симптомов заболевания, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациентов. Поэтому разработка методов эффективного паллиативного лечения для данной группы больных является актуальной задачей.

В большинстве радиологических учреждений для паллиативной ЛТ применяют традиционное фракционирование дозы (разовая очаговая доза — РОД — 1,8—2 Гр ежедневно, 1 раз в день, 5 дней в неделю) до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр. По мнению большинства онкологов и радиологов, ЛТ в конвенциональном режиме недостаточно эффективна, так как не соответствует радиобиологическим характеристикам опухоли и ее использование в основном базируется на эмпирической оценке и удобстве применения. Оптимальное фракционирование должно быть переменным в зависимости от особенностей клеточной кинетики опухолей, конкретных клинических вариантов и задач, стоящих перед ЛТ. Таким образом, с целью улучшения результатов лучевого лечения больных РМП необходимо использование нетрадиционного фракционирования. В литературе имеются немногочисленные публикации о применении различных вариантов гипофракционирования в паллиативной ЛТ больных РМП. Гипофракционирование — режим, который предусматривает увеличение дозы за фракцию, но суммарная очаговая доза, количество фракций и общее время лечения уменьшаются [4]. Данная методика привлекает специалистов преимущественно благодаря экономическим и социальным аспектам (за счет уменьше-

ния количества лечебных сеансов у тяжелых больных).

Е.Л. Salminen [5] для паллиативного лечения инвазивного переходноклеточного РМП использовал СОД 30 Гр за 6 фракций (схема фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю, длительность лечения 3 нед), что привело к уменьшению гематурии и болей в области таза у 60% пациентов. Однако в дальнейшем наблюдались тяжелые поздние лучевые повреждения со стороны мочевого пузыря, тонкой и прямой кишки у 29% больных.

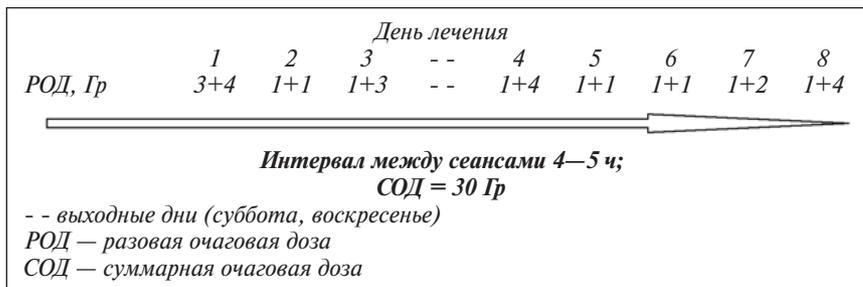
Н. Wijkstrom и соавт. [6] использовали облучение в РОД 7 Гр, 3 фракции с интервалом 5 дней, до СОД 21 Гр. Улучшение отмечалось у 46% пациентов, но имели место тяжелые острые лучевые повреждения, а в двух случаях потребовалось наложение колостомы.

Medical Research Council (Великобритания) провел многоцентровое рандомизированное исследование (500 больных) по паллиативному лучевому лечению инвазивного переходноклеточного РМП с применением двух вариантов гипофракционирования [7]:

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.

Обе схемы оказались одинаково эффективными. Гематурия уменьшилась у 72% пациентов, частота мочеиспускания — у 82%, частота ночного мочеиспускания — у 64% больных. К сожалению, в данном исследовании не приведены результаты оценки качества жизни пациентов после ЛТ, но вместе с тем установлено, что для паллиативной ЛТ возможно применение нетрадиционного фракционирования, сокращающего время лечения без потери его эффективности. Предлагаемые варианты гипофракционирования сопровождаются относительно высокой токсичностью. Варианты гиперфракционирования по экономическим соображениям для паллиативной помощи, как правило, не используются.



*Схема паллиативного курса лучевой терапии по методике ускоренного динамического фракционирования*

В этой связи необходим поиск оптимальных способов фракционирования, позволяющих не только сократить сроки оказания паллиативной и симптоматической помощи, но и повысить эффективность этого лечения.

Ускоренное и динамическое фракционирование является одним из перспективных способов радиомодификации и не требует дополнительных материальных затрат [8]. Нами был разработан режим ускоренного динамического фракционирования (УДФ), основанный на дроблении дневной дозы двумя равномерными и неравномерными по величине фракциями от 1 до 4 Гр. В течение 8 лечебных дней при данном способе фракционирования СОД составляла 30 Гр (70 ед. ВДФ).

Целью исследования, которое продолжается и в настоящее время, является проведение сравнительной оценки эффективности паллиативных курсов ЛТ, проведенных больным РМП по традиционной методике и методике УДФ.

Таблица 1. *Характеристики больных РМП, получивших паллиативный курс ЛТ*

Признак	1-я группа (ТФ)	2-я группа (УДФ)
Пол, м/ж	11/2	11/2
Средний возраст, годы	66,1	69,3
Первичная опухоль, число больных		
T1	1	2
T2	1	2
T3	9	2
T4	—	5
Tx	2	2
Дифференцировка опухоли, число больных		
G1	—	1
G2	4	5
G3—4	5	6
Gx	4	1
Число больных:		
с сопутствующими заболеваниями	10	13
с нарушением функции почек	8	8
с мультицентричным поражением	3	6
с опухолями размером более 5—7 см	4	9

**Материалы и методы**

За период с 1990 по 2005 г. в клинике МРНЦ РАМН (Обнинск) 26 больным РМП с паллиативной целью проведен курс дистанционной лучевой терапии — 22 (84,6%) мужчины и 4 (15,4%) женщины. Средний возраст пациентов составил 67,7 года. Во всех случаях диагноз РМП подтвержден морфологически (переходноклеточный рак различной степени дифференцировки). 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:

- методика традиционного фракционирования (ТФ), РОД 2 Гр; СОД 40 Гр; длительность курса — 20 лечебных дней (1-я группа, n=13);
- УДФ (2-я группа, n=13).

Построенная модель УДФ включала в себя дробление дневной дозы на две равномерные и 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 (70 ед. ВДФ; см. схему).

Характеристики групп больных в зависимости от схем проведения курса лучевой терапии представлены в табл. 1.

Несмотря на то что исследование не было рандомизированным, а предусматривало последовательное использование

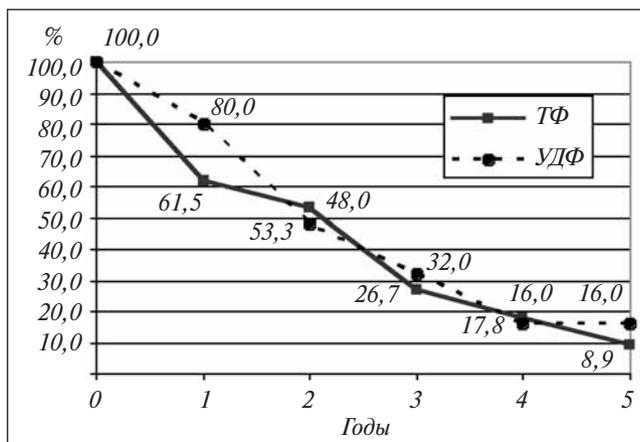
двух методик ЛТ, группы пациентов были вполне сопоставимы между собой по полу, возрасту и дифференцировке опухоли. Необходимо отметить, что во 2-й группе у 9 (69,2%) больных до начала лечения диагностировали анемию тяжелой степени, обусловленную кровотечением из опухоли мочевого пузыря, у 5 (38,5%) пациентов наблюдали мультицентричность поражения органа, у 8 (61,5%) размеры злокачественного новообразования превышали 5—7 см в наибольшем измерении, а у 7 (53,8%) больных ЛТ проводили на фоне выраженного нарушения функции почек. Таким образом, во 2-й группе было больше пациентов с прогностически неблагоприятными формами заболевания.

**Результаты**

Непосредственную эффективность ЛТ (в процессе ее проведения и сразу после окончания) оценивали по купированию местных симптомов заболевания. Клинически значимый эффект в 1-й группе был достигнут у 5 (38,5%) пациентов, во 2-й группе — у 11 (84,6%; p<0,01). После окончания лечения больные находились под наблюдением: контрольные осмотры проводили через каждые 3 мес в течение первых двух лет, через 6 мес —

Таблица 2. Оценка эффективности лечения через 12 мес в зависимости от методики ЛТ (число больных)

Эффект лечения	1-я группа (ТФ)		2-я группа (УДФ)	
	абс.	%	абс.	%
Полная регрессия	2	15,4	3	23,1
Регрессия >50%	1	7,7	5	38,5
Регрессия <50%	1	7,7	1	7,7
Стабилизация	1	7,7	—	—
	8	61,5	4	30,8



Выживаемость больных РМП в зависимости от методики паллиативного курса ЛТ

Таблица 3. Частота возникновения лучевых реакций и осложнений у больных РМП в зависимости от методики проведения ЛТ

Лучевые реакции и осложнения	1-я группа (ТФ)		2-я группа (УДФ)	
	абс.	%	абс.	%
Острый				
цистит	7	53,8	5	38,5
ректит	2	15,4	—	—
Поздний (I—II степени, RTOG/EORTC)				
цистит	4	30,8	3	23,1
ректит	—	—	—	—

на третьем году и в последующем — ежегодно. Объективная оценка регрессии опухоли проводилась на основании рекомендаций ВОЗ. Обязательным являлись пальцевое ректальное исследование, УЗИ, компьютерная томография малого таза, цистоскопия с биопсией. Частота и степень регрессии опухоли у пациентов через 12 мес после окончания лечения представлены в табл. 2. Во 2-й группе было диагностировано большее количество полных и частичных регрессий — у 9 (69,2%) больных против 4 (30,8%) пациентов в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе наблюдалось больше случаев прогрессирования заболевания, однако различия не достигали уровня статистической значимости ( $p < 0,1$ ). Средняя продолжительность жизни больных 1-й группы составила 25,7 мес, 2-й — 28,1 мес. Отдаленные результаты лечения в зависимости от примененной методики ЛТ представлены на рисунке. Предварительный анализ 3- и 5-летней выживаемости больных не показал явного преимущества какой-либо методики ЛТ, что вполне объяснимо, так как в исследование включены пациенты не только с запущенными формами РМП, но и с тяжелой сопутствующей патологией. Учитывая высокую непосредственную эффективность ЛТ по методике УДФ — 84,6% против 38,5% при ТФ, следует отметить явное улучшение качества жизни пациентов 2-й группы.

Во время и после проведения лечения особое внимание уделяли оценке частоты возникнове-

ния и степени выраженности лучевых реакций и осложнений, наблюдающихся со стороны мочевого пузыря и окружающих здоровых тканей. Сравнительные результаты представлены в табл. 3. Следует отметить, что лучевые реакции были успешно купированы с помощью традиционных консервативных мероприятий (противовоспалительная, симптоматическая терапия) и ни в одном случае не явились причиной прекращения запланированного курса ЛТ. Во время контрольных осмотров оценивали степень поздних лучевых повреждений (при их наличии) по шкале RTOG/EORTC (Late Radiation Morbidity Scoring Scheme) [9], рекомендованной для клинических исследований (см. табл. 3). За время наблюдения ни у одного пациента в нашем исследовании не наблюдалось поздних лучевых осложнений со стороны кишечника. Следует отметить, что проведение паллиативного курса ЛТ по методике УДФ не сопровождалось увеличением частоты и тяжести лучевых реакций и осложнений.

#### **Заключение**

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, ЛТ принадлежит важная роль в оказании паллиативной помощи больным РМП. Повышение непосредственной эффективности и сокращение сроков оказания паллиативного пособия при применении методики УДФ открывает реальную перспективу улучшения непосредственных 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):3—6.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Показатели состояния специализированной онкологической помощи населению России в 1995 году. М.; 1996.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М.; 2006.

4. Ang K.K. Fractionation effects in clinical practice. Textbook of radiation oncology. Eds. S.A. Leibel, T.L. Phillips. Philadelphia, W.B. Saunders company; 1998. p. 26—41.
5. Salminen E.L. Inconventional fractionation for palliative radio-therapy of urinary bladder cancer. A retrospective review of 94 patients. Acta Oncol 1992; 31(4): 449—54.
6. Wijkstrom H., Naslund I., Ekman P. et al. Short-term radiotherapy as palliative treatment in patients with transitional cell bladder cancer. Br J Urol 1991;67(1):74—8.

7. 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;47(2): 379—88.
8. Иванов В.К. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии. М.; 1986.
9. LENT SOMA Tables. Radiother Oncol 1995;35(1):17—60.

### **Уважаемые коллеги!**

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2007 г. можно оформить в любом отделении связи.

**Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312.**