

Эффективность дистанционной лучевой терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

К.Н. Сафиуллин, Ю.В. Гуменецкая, О.Б. Карякин

ФГБУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск

Контакты: Кадир Назипович Сафиуллин safiulin@mrrc.obninsk.ru

Цель исследования — оценка эффективности дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) у пациентов с неммышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП).

Материалы и методы. Изучены данные 40 пациентов с диагнозом НМИРМП стадии T1, прошедших лечение в ФГБУ МРНЦ в период с 1990 по 2009 г. Из них 30 (75%) больных были в возрасте < 70 лет. У всех был верифицированный переходно-клеточный рак: G₁ — 11 (27,5%) пациентов, G₂ — 12 (30%) и G₃ — 17 (42,5%). У 22 (55%) установлен мультифокальный рост опухоли (T1m), у 31 (77,5%) наибольший размер опухоли превышал 3 см. Более чем у половины (60%) пациентов имелись клинически значимые сопутствующие заболевания. У 3 (7,5%) в анамнезе была пролеченная злокачественная опухоль. Средний период наблюдения за больными составил 58,6 мес.

Результаты. За 60 мес наблюдения выживаемость составила 67,9 ± 8,0%. За период наблюдения с 21 до 42 мес 3 (7,5%) пациента умерли. В течение 5 лет наблюдения безрецидивная выживаемость составила 50,0 ± 8,5%. В сроки наблюдения от 5 до 99 мес (в среднем через 34,7 мес) 7 (17,5%) больных были выведены из наблюдения. В период наблюдения с 21 до 143 мес от прогрессирования заболевания умерли 4 (10%) больных. После проведения лучевой терапии на область мочевого пузыря у 17 (42,5%) пациентов была диагностирована регрессия опухоли более чем на 50%, что позволило провести трансуретральную резекцию резидуальной опухоли. Были оценены частота и степень выраженности лучевых реакций. Острый лучевой цистит диагностирован у 11 (27,5%) больных, ректит — у 6 (15,0%). Лучевые реакции не явились причиной вынужденного перерыва в лечении. Поздний лучевой цистит I–II степени (RTOG/EORTC) был диагностирован у 9 (22,5%) больных.

Заключение. В ходе исследования была подтверждена эффективность ДЛТ у пациентов с НМИРМП, отказавшихся от оперативного лечения либо имеющих противопоказания к его применению. ДЛТ позволила в 97,5% случаев сохранить функционирующий мочевой пузырь, у 42,5% — удалить резидуальную опухоль. Наличие лучевых реакций не явилось причиной вынужденного перерыва в лечении.

Ключевые слова: неммышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, дистанционная лучевая терапия, выживаемость

Efficiency of beam radiotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer

K.N. Safiullin, Yu.V. Gumenetskaya, O.B. Karyakin

Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk

Objective: to evaluate the efficiency of beam radiotherapy (BRT) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC).

Subjects and methods. The data on 40 patients diagnosed as having stage T1 NMIBC, who had been treated at the Medical Radiology Center in 1990 to 2009, were studied. Of them, 75% were aged < 70 years. They all had verified transitional cell carcinoma: G₁ in 11 (27.5%) patients; G₂ in 12 (30%), and G₃ in 17 (42.5%). Multifocal tumor growth (T1m) was found in 22 (55%); the largest tumor exceeded 3 cm in 31 (77.5%). More than half (60%) of the patients had clinically significant concomitant diseases. Three (7.5%) had a history of treated malignancy. The mean follow-up of the patients was 58.6 months.

Results. Survival at 60 months follow-up was 67.9 ± 8.0%. Three (7.5%) patients died at 21–42 months follow-up. Five-year relapse-free survival was 50.0 ± 8.5%. Seven (17.5%) patients were withdrawn at 5 to 99 months follow-up (mean 34.7 months). Four (10%) patients died from disease progression at 21 to 143 months follow-up. After radiotherapy to the bladder area, 17 (42.5%) patients were diagnosed as having more than 50% tumor regression, which permitted transurethral resection of a residual tumor. The frequency and degree of radiation reactions were estimated. Acute radiation cystitis was diagnosed in 11 (27.5%) patients and rectitis was found in 6 (15.0%). Radiation reactions were not a reason for forced treatment discontinuation. Grade I–II late radiation cystitis (RTOG/EORTC) was diagnosed in 9 (22.5%) patients.

Conclusion. The efficiency of BRT in patients with NMIBC who had refused surgical treatment or had contraindications to it was confirmed during the study. BRT could preserve the functioning bladder in 97.5% of cases and remove the residual tumor in 42.5%. Radiation reactions were not a reason for forced treatment interruption.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, beam radiotherapy, survival

Введение

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных раком мочевого пузыря (РМП). За последние 10 лет прирост заболевших составил 15,9%. В структуре контингента больных со

злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических учреждениях России на конец 2008 г., РМП составляет 2,8%. У мужчин РМП встречается чаще, в 2008 г. среди всех онкологических заболеваний у мужчин его распространенность

достигла 4,5%. В 2008 г. первичный диагноз РМП был установлен у 10 231 больного [1]. На момент постановки диагноза у 70–85% пациентов выявляется немышечно-инвазивный РМП (НМИРМП) стадии T_a, T₁ [2]. Более чем в 90% случаев РМП диагностируется переходно-клеточный рак.

Рост числа больных с НМИРМП, вероятно, связан с более ранним обращением пациента, широким внедрением в клиническую практику неинвазивных методов диагностики — ультразвуковых (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые позволяют выявлять новообразования небольших размеров на ранних стадиях.

Трансуретральная резекция (ТУР) опухоли мочевого пузыря — наиболее часто применяющийся метод хирургического лечения НМИРМП. Эта операция носит лечебно-диагностический характер. Полностью и адекватно выполненная ТУР является основным фактором прогноза для пациента [3].

Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РМП в 2008 г. в РФ составил у мужчин 68,9 года, у женщин — 67,0 года [1]. В связи с этим в большинстве случаев развитие болезни происходит на фоне сопутствующих хронических заболеваний, которые препятствуют проведению хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии. Зачастую пациенты поступают с гематурией различной степени интенсивности, при обследовании выявляется опухоль, занимающая значительную часть площади мочевого пузыря, что нередко является противопоказанием к выполнению эндоскопических вмешательств.

Публикаций, посвященных дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) НМИРМП, крайне мало [4–8]. В них отмечается, что роль лучевой терапии (ЛТ) НМИРМП остается до конца не выясненной.

Имеются сообщения о 75% 5-летней выживаемости и местном рецидивировании у 15–20% больных [5]. В единичной публикации по брахитерапии V. Weef-Messing et al. сообщают, что при применении этого вида лечения (Ra-226, суммарная очаговая доза — СОД — 60 Гр) длительной стойкой ремиссии при НМИРМП удалось добиться в 90% случаев [6]. ДЛТ используется при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству или отказе больного от предложенного оперативного лечения, в том числе от цистэктомии [9].

H.Y. Leung et al. отмечают низкую эффективность ДЛТ при опухолях в стадии T₁ [7], другие [8] считают, что использование ДЛТ в лечении НМИРМП ведет к грубым изменениям стенки мочевого пузыря. Некоторые авторы указывают на неоднозначность лечебной роли ДЛТ при высокодифференцированном уротелиальном раке в связи с возможными тяжелыми осложнениями [10]. Б.П. Матвеев и К.М. Фигурин

[11] считают противопоказанием проведение повторных ТУР после ДЛТ в связи с возможным сморщиванием мочевого пузыря. В то же время W. Duncan и P.M. Quilry [12], анализируя результаты радикальной ДЛТ, отмечают 5-летнюю выживаемость у 60% больных при стадии T₁. В.Б. Матвеев и соавт. сообщают о 33 пациентах со стадией T₁, подвергнутых спасительной цистэктомии после ДЛТ, при рецидивах заболевания или неполной регрессии опухоли. Медиана времени от ДЛТ до цистэктомии составила 12,5 ± 5,1 мес; 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость — 48,5% [9]. По мнению авторов, факторами прогноза в послеоперационном периоде после ДЛТ является категория pT [9, 13]. С. Weiss и соавт. проанализировали результаты лечения (1982–2004 гг.) 141 пациента с РМП T₁ группы высокого риска (84 пациента с T₁G₃, остальные с T₁G_{1–2} и ассоциированные с опухолью *in situ*, мультифокальным ростом, размером опухоли > 5 см) [14]. Только ЛТ проведена 29 больным, остальные получали химиолучевую терапию. Средний срок наблюдения за пациентами составил 62 мес, 65 больных наблюдали 5 лет и более. Полная регрессия опухоли была диагностирована у 121 (88%) больного. Прогрессирование через 5 и 10 лет наблюдалось у 19 и 30% соответственно; среди 121 больного с полной регрессией — у 15 и 29%, среди 84 пациентов с T₁G₃ — у 13 и 29% соответственно. Более чем у 80% больных сохранен мочевой пузырь.

Таким образом, роль и возможности ДЛТ в лечении НМИРМП окончательно не выяснены.

Цель исследования — определение эффективности ДЛТ в лечении НМИРМП.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 40 пациентов с НМИРМП стадии T₁, находившихся на лечении в клинике ФГБУ МРНЦ в период с 1990 по 2009 г. (см. табл.) и получавших ДЛТ на область мочевого пузыря.

Из таблицы видно, что большее число (75,0%) пациентов было в возрасте до 70 лет, средний возраст — 63 года. У всех больных (100%) морфологически подтвержден диагноз переходно-клеточного рака. Степень дифференцировки (классификация 2004 г.) опухоли G₁ наблюдали у 11 (27,5%) больных, G₂ — у 12 (30,0%) и G₃ — у 17 (42,5%) пациентов. Анализ выживаемости производили методом Каплана–Майера (1958), достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждали критерием Мантела–Ханселя (log-rank-тест). Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ SPSS 10.2.

Для определения распространенности процесса больным проводили физикальное обследование, УЗИ брюшной полости и исследование малого таза — трансректальное у мужчин или трансвагинальное

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Число больных (%)
Мужчины	35 (87,5)
Женщины	5 (2,5)
Градация опухоли	
G ₁	11 (27,5)
G ₂	12 (30)
G ₃	17 (42,5)
Категория T	
T1	18 (45)
T1m	22 (55)
Размер опухоли	
< 3 см	9 (22,5)
> 3 см	31 (77,5)
Возраст	
< 60 лет	15 (37,5)
61–70 лет	15 (37,5)
> 70 лет	10 (25)

у женщин, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и экскреторную урографию. С целью оценки состояния регионарных лимфатических узлов по показаниям выполняли компьютерную томографию или МРТ.

Необходимо отметить, что у 22 (55,0%) больных было диагностировано мультифокальное поражение мочевого пузыря. У 31 (77,5%) пациента размеры опухоли в наибольшем измерении превышали 3 см. Более чем у половины (60,0%) больных диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы, служившие противопоказанием к радикальному хирургическому лечению. Кроме того, у пациентов наблюдали сопутствующие заболевания органов желудочно-кишечного тракта (22,5%), дыхания (12,5%), эндокринной системы (10,0%) и др. (20,0%), что также ограничивало возможность применения других видов противоопухолевого лечения. У 3 (7,5%) больных диагностировано наличие 2-й злокачественной опухоли. Средний период наблюдения за больными составил 58,6 мес.

Отказ пациента от радикального оперативного лечения или наличие противопоказаний к его проведению (как правило, из-за выраженной сопутствующей патологии) служили показанием к проведению ДЛТ у больных РМП.

ДЛТ проводилась тормозным излучением линейного ускорителя. В объем облучения включали мочевой

пузырь с паравезикальной клетчаткой. СОД составляла от 50 до 65 Гр (средняя СОД 57 Гр). У всех больных проведен запланированный курс ДЛТ без перерывов в лечении, попутно проводилась терапия сопутствующих заболеваний.

После окончания лечения пациенты находились под наблюдением: контрольные осмотры проводились через каждые 3 мес в течение первых 2 лет, через 6 мес на 3-м году и в последующем ежегодно. Обследование включало цистоскопию, по показаниям УЗИ и МРТ. При наличии остаточной опухоли, рецидива или прогрессировании заболевания этот график изменяли в зависимости от клинической ситуации.

Результаты

После проведенного курса ДЛТ срок наблюдения составил от 7 до 162 мес, в среднем 58,67 мес. Показатели наблюдаемой выживаемости и безрецидивной выживаемости (БРВ) представлены на рис. 1 и 2.

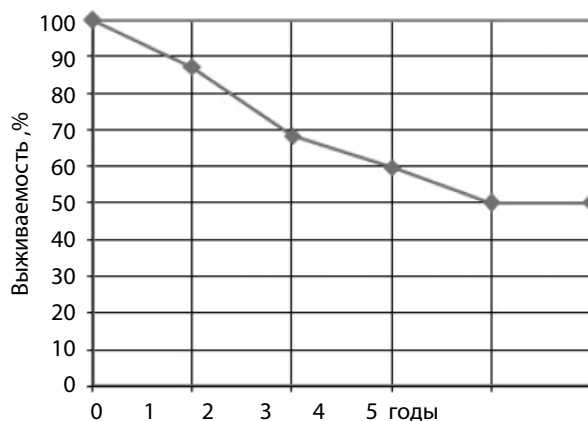


Рис. 1. Выживаемость пациентов после ДЛТ НМИРМП в сроки наблюдения

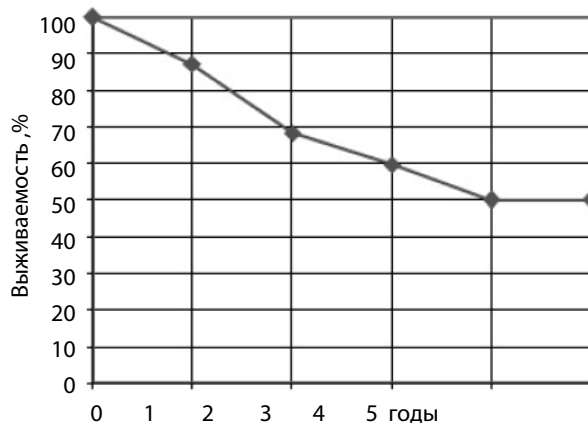


Рис. 2. БРВ пациентов после ДЛТ НМИРМП

За 60 мес наблюдения выживаемость составила 67,9+8,0%. За период с 21 до 42 мес наблюдения 3 (3,39%) пациента умерли.

В течение 5 лет наблюдения, по представленным данным, БРВ составила $50,0 \pm 8,5\%$.

В различные сроки наблюдения — от 5 до 99 мес (в среднем через 34,7 мес) 7 (17,5%) больных выбыли из наблюдения. К началу лечения возраст этих пациентов составлял от 55 до 76 лет (средний возраст 67,29 года). При сроке наблюдения от 21 до 143 мес (в среднем 82,0 мес) умерли от рака 4 (10%) больных (средний возраст 67,25 года). При анализе смертности выявлено, что 2 (5%) пациента после полной регрессии опухоли на длительное время (27 и 122 мес) выбыли из-под наблюдения. Эти пациенты повторно обратились в связи с появлением клиники заболевания, проведенное обследование выявило прогрессирование процесса. Одному больному назначена системная химиотерапия. Приводим в качестве клинического примера данные другого пациента.

Г., 1957 года рождения: РМП (T1, high grade), через 7 мес после ДЛТ была проведена ТУР резидуальной опухоли мочевого пузыря. В последующем через 10,4 года выполнена спасительная цистэктомия в связи с рецидивом и прогрессированием заболевания, двусторонним гидронефрозом. Через 4 мес после цистэктомии произведено удаление солитарного метастаза РМП из верхней доли правого легкого лазерным скальпелем. В сроки 19 мес после цистэктомии по поводу рецидива заболевания в уретре, сопровождающегося кровотечением, проведен симптоматический курс ДЛТ с СОД 30 Гр. В последующем больному назначена химиотерапия.

После проведения ДЛТ у 17 (42,5%) пациентов была констатирована регрессия опухоли более чем на 50%, что позволило провести ТУР резидуальной опухоли мочевого пузыря. У 4 (10%) больных в различные сроки наблюдения наступил рецидив заболевания, им также произведена ТУР опухоли мочевого пузыря. Анализ результатов лечения показал, что проведение хирургического вмешательства после курса ДЛТ не сопровождается повышением числа осложнений, вызванных лечением.

В нашем исследовании также были проанализированы частота возникновения и степень выраженности лучевых реакций и осложнений, возникающих в процессе и после проведения ДЛТ у больных РМП. Острые лучевые циститы были диагностированы у 11 (27,5%) больных, ректиты — у 6 (15,0%) пациентов. Лучевые реакции были купированы традиционными консервативными методами и ни в одном случае не являлись причиной вынужденного перерыва в лечении. Поздние лучевые циститы на разных сроках наблюдения I–II степени тяжести (RTOG/EORTC) были диагностированы у 9 (22,5%) больных. Поздних осложнений со стороны кишечника не наблюдали. Необходимо отметить, что у 39 (97,5%) больных был

сохранен собственный удовлетворительно функционирующий мочевой пузырь.

Заключение

В нашем исследовании подтверждена возможность проведения ДЛТ у больных НМИРМП, отказавшихся от оперативного лечения либо имеющих противопоказания к его применению. ДЛТ позволила в 97,5% случаев сохранить собственный функционирующий мочевой пузырь наряду с вполне удовлетворительной 5-летней общей ($67,9 \pm 8,0\%$), скорректированной ($73,3 \pm 7,7\%$) и БРВ ($50,0 \pm 8,5\%$).

При наличии противопоказаний к оперативному вмешательству проведение ЛТ позволило в последующем выполнить эндоскопическое удаление резидуальной опухоли у 42,5% больных. Проведение ТУР после ДЛТ не сопровождалось повышением количества осложнений, вызванных лечебными мерами.

Обсуждение

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) и Американской урологической ассоциации ДЛТ НМИРМП не обсуждается. Однако в клинических рекомендациях ЕАУ 2010 г. указывается на одно из недавних исследований, в котором было проведено сравнение отдаленных результатов применения неоадьювантной ЛТ перед выполнением цистэктомии ($n=90$) и цистэктомии без неоадьювантной ЛТ ($n=7$). Исследование включало больных с клинической стадией T1–3. Снижение стадии до T0 наблюдалось у 7% [15].

В клинической практике периодически возникают ситуации, когда пациент с НМИРМП отказывается от оперативного вмешательства или оперативное вмешательство противопоказано в связи с выраженными сопутствующими заболеваниями.

В нашем исследовании за 19 лет ДЛТ проведена 40 пациентам с НМИРМП. Средний возраст пациентов 63 года. У 22 (55,0%) больных выявлен мультифокальный рост опухоли, у 60% пациентов диагностированы сопутствующие заболевания, которые служили противопоказанием к радикальному хирургическому лечению. При обследовании после ДЛТ у 17 (42,5%) больных была установлена регрессия опухоли более 50%, что позволило провести ТУР резидуальной опухоли мочевого пузыря. Острые лучевые циститы диагностированы у 27,5% больных, ректиты — у 15% пациентов, они были купированы с помощью консервативных методов и не являлись причиной перерыва в лечении.

Таким образом, при отсутствии возможности проведения хирургического лечения ДЛТ НМИРМП обеспечивает увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2010.
2. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Фотодинамическая диагностика и флуоресцентная спектроскопия при поверхностном раке мочевого пузыря. Онкоурология 2009;4:41–6.
3. Brausi M., Collette L., Kurth K. et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002;41(5):523–31.
4. Ткачев С.И., Фигурин К.М., Медведев С.В. Лучевая терапия больных раком мочевого пузыря. Онкоурология 2006;3:5–11.
5. Мартов А.Г., Сысоев П.А. Лечение поверхностного рака мочевого пузыря. Урология 2000;2:44–9.
6. Weef-Messing V., Menon R.S., Hop W.C.J. Cancer of the urinary bladder category T2, T3 (N×M0) treated by interstitial radium implant: Second report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:481–5.
7. Leung H.Y., Griffiths T.R.L., Neal D.E. Bladder cancer. Postgrad Med J 1996;72:719–24.
8. Яненко Э.К., Кульга Л.Г. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 2-й Всероссийской науч. конф. с участием стран СНГ. Обнинск, 1997; с. 87–8.
9. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М., Петерс М.В. Спасительная цистэктомия у больных переходноклеточным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2009;1:27–31.
10. Симонов В.Я., Варенцов Г.И. Эндоскопическая хирургия и дистанционная литотрипсия. Под ред. В.Я. Симонова. М., 1992; с. 71–81.
11. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Всероссийское общество урологов. Плениум: Тезисы докладов. Кемерово, 1995; с. 175–87.
12. Duncan W., Quilry D.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;7:299–310.
13. Nieuwenhuijzen J.A., Horenblas S., Meinhardt W. et al. Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer. BJU Intern 2004;94(6):793–7.
14. Weiss C., Wolze C., Engehausen D.G. et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? J Clin Oncol 2006;24(15):2318–24.
15. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. М., 2010; с. 39–40.