

## Оптимизация паллиативной лучевой терапии у больных раком мочевого пузыря

Ю.В. Гуменецкая, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов, О.Б. Карякин, К.Н. Сафиуллин  
ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск

Контакты: Юлия Васильевна Гуменецкая dimvk@mrrc.obninsk.ru

**Цель исследования** — повышение эффективности паллиативной лучевой терапии у больных раком мочевого пузыря (РМП).

**Материалы и методы.** В период с 1990 по 2010 г. 90 больным РМП с паллиативной целью проводили дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) по 3 методикам: в 1-й группе ( $n = 37$ ) — методика традиционного фракционирования, во 2-й ( $n = 22$ ) — методика гипофракционирования, в 3-й ( $n = 31$ ) — методика ускоренного динамического фракционирования.

**Результаты.** Непосредственную эффективность ДЛТ оценивали по купированию местных симптомов заболевания. Клинически значимый эффект (купирование гематурии) в 1-й группе был достигнут в 63,0% случаев, во 2-й группе — в 62,5%, в 3-й группе — в 91,7% случаев. Средняя продолжительность жизни за 10-летний период наблюдения у больных 1-й группы составила  $21,8 \pm 3,3$  мес, у больных 2-й и 3-й групп  $27,0 \pm 7,8$  и  $32,6 \pm 9,8$  мес соответственно. Отмечено повышение частоты острых лучевых реакций у пациентов 2-й группы, в то время как в 3-й группе проведение паллиативной ДЛТ не сопровождалось увеличением частоты и тяжести значимых лучевых реакций и осложнений.

**Выводы.** Методика ускоренного динамического фракционирования сокращает время лечения, улучшает его результаты и качество жизни инкурабельных больных РМП.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, паллиативная лучевая терапия, традиционный режим фракционирования, гипофракционирование, ускоренное динамическое фракционирование

### Optimization of palliative external beam radiation therapy for bladder cancer

Yu. V. Gumenetskaya, Yu. S. Mardynsky, I. A. Gulidov, O. B. Karyakin, K. N. Safullin  
Federal State Budget Institution «Medical Radiological Research Center  
of the Health and Social Development Ministry of RF», Obninsk

**Purpose:** To improve the efficacy of palliative radiation therapy for patients with bladder cancer (BC).

**Materials and Methods:** In the years 1990–2010, 90 patients with BC were treated with palliative external beam radiation therapy (EBRT) using three regimens: conventional fractionation in group 1 ( $n = 37$ ), hypofractionation in group 2 ( $n = 22$ ) and accelerated dynamic fractionation in group 3 ( $n = 31$ ).

**Results:** The immediate efficacy of EBRT was evaluated taking into account rapid relief of local symptoms of disease. In group 1, a clinically significant response (hematuria relief) was achieved in 63,0 % cases, in group 2 — in 62,5 %, in group 3 — in 91,7 % cases. The 10-year follow-up showed that in group 1, the median survival was  $21,8 \pm 3,3$  months; in groups 2 and 3, the median survival was  $27,0 \pm 7,8$  and  $32,6 \pm 9,8$  months, respectively. In group 2, an increase in the rate of acute radiation reactions was noted, whereas in group 3, palliative EBRT did not produce higher rates and severity of acute radiation reactions and complications.

**Conclusion:** Accelerated dynamic fractionation was found to shorten treatment times and to improve outcomes and quality of life for incurable patients with BC.

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

### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является распространенным онкоурологическим заболеванием. Почти у половины пациентов РМП выявляют на III–IV стадии [1]. Средний возраст больных — 68 лет, поэтому часто РМП развивается на фоне сопутствующих хронических заболеваний, препятствующих проведению радикального лечения, включая оперативное вмешательство, а также ограничивающих возможности применения противоопухолевой лекарственной терапии.

В связи с поздним обращением пациентов к врачу у них, как правило, констатируются выраженные местные симптомы заболевания и/или распространенные формы РМП.

Гематурия и боль — важнейшие симптомы заболевания, которые причиняют наибольшие страдания пациентам. Облегчить участь таких больных можно путем проведения им паллиативной лучевой терапии (ЛТ), задачами которой являются купирование или уменьшение местных симптомов заболевания, торможение роста опухоли, уменьшение ее объема, улучшение качества и продолжительности жизни больных. Применение традиционных длительных программ облучения для достижения паллиативного эффекта не оправдано. Представляет интерес разработка нетрадиционных режимов фракционирования дозы, обладающих не только высокой эффективностью, но и дающих минимальные осложнения лечения.

В литературе имеются данные о применении разных вариантов гипофракционирования в паллиативной ЛТ больных РМП [2–6]. Вместе с тем предлагаемые режимы нетрадиционного фракционирования дозы сопровождаются развитием большого числа как ранних, так и поздних осложнений лечения.

В 2000 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования (Medical Research Council) эффективности паллиативной ЛТ 500 больных инвазивным РМП с применением 2 вариантов гипофракционирования [7]:

– разовая очаговая доза (РОД) 3,5 Гр, 10 фракций, до суммарной очаговой дозы (СОД) 35 Гр, на протяжении 2 нед;

– РОД 7 Гр, 3 фракции (через день), до СОД 21 Гр, общая длительность лечения — 1 нед.

В процессе проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) улучшение в отношении местных симптомов РМП было достигнуто у половины пациентов обеих групп: в 1-й группе у 53 %, во 2-й — у 50 %. Через 3 мес после окончания лечения в 1-й группе симптоматический эффект наблюдали у 71 % больных, во 2-й — у 64 % пациентов. Существенных различий по эффективности и переносимости больными данных методик ДЛТ не отмечено. Наилучший эффект (уменьшение или купирование симптома) наблюдался в отношении гематурии — 88 %. Кроме того, дизурия уменьшилась у 72 % пациентов, частота мочеиспускания — у 82 %, частота ночного мочеиспускания — у 64 % больных. Одно- и 2-летняя выживаемость для обеих групп составила 35% и 19 % соответственно. Данное исследование показало, что для паллиативной ДЛТ возможно применение нетрадиционного фракционирования, сокращающего время лечения без потери его эффективности. Вместе с тем авторы отмечают развитие острых лучевых реакций со стороны мочевого пузыря и кишечника примерно у 30 % больных РМП независимо от примененного режима фракционирования.

В связи с этим разработана оптимальных способов фракционирования при проведении паллиативной ЛТ, позволяющих не только сократить сроки оказания специализированной помощи, но и повысить эффективность лечения при его удовлетворительной переносимости больными, является актуальной задачей онкоурологии.

**Цель исследования** — повышение эффективности паллиативной ЛТ у больных РМП.

### Материалы и методы

Исследование основано на сравнительном анализе результатов лечения 90 больных РМП, находившихся в клинике МРНЦ в период с 1990 по 2010 г., среди них 76 (84,4 %) мужчин и 14 (15,6 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 66,6 года. По степени первичного распространения опухоли больные были

распределены следующим образом: T1 — 6 (6,7 %) пациентов, T2 — 8 (8,9 %), T3 — 44 (48,9 %), T4 — 19 (21,1 %); Tx — у 13 (14,4 %) больных. Поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) диагностировано у 20 (22,2 %) больных: N1 — у 9 (10,0 %), N2 — у 9 (10,0 %), N3 — у 2 (2,2 %) пациентов. К моменту установления диагноза РМП 17 (18,9 %) больных исследуемой группы имели отдаленные метастазы. По данным гистологического исследования, у 87 (96,7 %) больных диагностирован переходно-клеточный рак, у 1 пациента — плоскоклеточный рак. У 2 больных диагноз установлен на основании данных обследования. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы диагностированы у 59 (65,6 %) пациентов, органов желудочно-кишечного тракта — у 26 (28,9 %), легочной системы — у 21 (23,3 %), эндокринной системы — у 7 (7,8 %); наличие второй злокачественной опухоли в процессе обследования выявлено у 11 (12,2 %) больных РМП. Кроме того, у 48 (53,3 %) больных по данным обследования выявлено нарушение функции почек. Перед началом ДЛТ макрогематурию, не купирующуюся применением консервативных методов лечения, наблюдали у 67 (74,4 %) больных, при этом у 20 (22,2 %) пациентов была диагностирована анемия II–III степени тяжести. Кроме того, 15 (16,7 %) больных предъявляли жалобы на выраженные боли в области мочевого пузыря, требующие постоянного приема анальгетиков.

Таким образом, в исследуемую группу были включены пациенты преимущественно пожилого возраста, с наличием выраженных местных симптомов заболевания и ассоциированных с ними осложнений, резистентные к традиционному консервативному лечению, имеющие выраженную сопутствующую патологию и/или распространенные формы РМП. Вышеуказанные причины препятствовали проведению радикального лечения и резко ограничивали возможности применения хирургического вмешательства и/или противоопухолевой лекарственной терапии. Паллиативный курс ДЛТ этим больным был проведен по следующим методикам: 1-я группа ( $n = 37$ ) — методика традиционного фракционирования, РОД 2 Гр, СОД 40–44 Гр, длительность курса 20–22 лечебных дня; 2-я группа ( $n = 22$ ) — методика гипофракционирования, РОД 3 Гр, СОД 30 Гр, длительность курса — 10 лечебных дней; 3-я группа ( $n = 31$ ) — ускоренное динамическое фракционирование дозы (УДФД). Методика УДФД включала дробление дневной дозы на 2 равные или неравные 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. Схема лечения представлена в табл. 1.

Исследование не было рандомизированным, а предусматривало последовательное использование методик

Таблица 1. Схема паллиативного курса ЛТ по методике УДФД

День лечения	День недели	РОД, Гр	СОД, Гр
1-й	среда	3 + 4*	7
2-й	четверг	1 + 1	9
3-й	пятница	1 + 3	13
—	суббота	—	—
—	воскресенье	—	—
4-й	понедельник	1 + 4	18
5-й	вторник	1 + 1	20
6-й	среда	1 + 1	22
7-й	четверг	1 + 2	25
8-й	пятница	1 + 4	30

\*Интервал между сеансами 4–5 ч.

ДЛТ. Группы пациентов были сопоставимы между собой по наиболее значимым клиническим характеристикам.

К моменту начала ДЛТ соматический статус большинства больных оценивали как тяжелый, поэтому обязательными условиями осуществления курса ЛТ в запланированном объеме были постоянная коррекция сопутствующих заболеваний, а также продолжение консервативных мероприятий, направленных на остановку кровотечения из опухоли мочевого пузыря.

У 3 (9,7 %) больных 3-й группы через 3–4 нед перерыва курс ДЛТ вследствие удовлетворительной переносимости лечения, полного купирования местных симптомов заболевания, улучшения общего самочувствия и соматического статуса был продолжен до радикальной дозы (СОД 64 — 66 Гр). Кроме того, в результате выраженной регрессии опухоли через 6–12 мес после завершения паллиативной ДЛТ у 2 больных 1-й группы, 2 пациентов 2-й группы и у 3 больных 3-й группы стало возможным выполнение трансуретральной резекции остаточной опухоли мочевого пузыря. Одному пациенту (40 лет) 3-й группы через 3 мес после паллиативной ДЛТ и полного купирования гематурии, нормализации показателей крови и выраженной регрессии опухоли выполнено оперативное вмешательство в объеме радикальной цистэктомии с тазовой лимфаденэктомией.

### Результаты и обсуждение

Нами проведен сравнительный анализ непосредственных, ближайших и отдаленных результатов пал-

лиативного лечения 90 больных РМП. Наиболее клинически значимым симптомом у большинства (74,4 %) больных являлась макрогематурия, которую не удавалось купировать консервативными мероприятиями до начала ДЛТ.

Анализ непосредственных результатов применения паллиативной ДЛТ по различным методикам у больных РМП показал, что в группе больных, которым применяли традиционное фракционирование дозы, купирование гематурии наблюдали у 17 (63,0 %), уменьшение — у 10 (37,0 %) пациентов. У 3 из 6 больных с выраженным болевым синдромом отмечено его уменьшение в процессе проведения ЛТ. Во 2-й группе больных купирование гематурии диагностировано у 10 (62,5 %) больных, уменьшение — у 6 (37,5 %) пациентов. Уменьшение болевого синдрома отмечено у 2 больных, а у 1 пациента наблюдали усиление боли в области мочевого пузыря в процессе лечения. В 3-й группе полное исчезновение признаков макрогематурии диагностировано у 22 (91,7 %) больных, у 2 (8,3 %) пациентов достигнуто значительное ее уменьшение по окончании курса ДЛТ. Уменьшение болевого синдрома отмечено у всех 3 больных 3-й группы, предъявляющих жалобы на его наличие до начала ЛТ. Таким образом, при использовании методики УДФД отмечен лучший терапевтический эффект в процессе проведения паллиативной ДЛТ (купирование гематурии, болевого синдрома) по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ).

На протяжении первого года динамическое наблюдение за больными проводили 1 раз в каждые 3 мес после завершения ЛТ. Частота и степень регрессии опухоли у пациентов через 3, 6 и 12 мес после окончания лечения показаны в табл. 2.

Представленные данные демонстрируют влияние режимов фракционирования на эффективность ЛТ в отношении первичной опухоли. Наибольшие различия наблюдали между группами традиционного и ускоренного динамического фракционирования дозы. Так, через 6 мес после окончания ДЛТ в 3-й группе констатировали большее количество случаев частичных регрессий опухоли: у 13 (41,9 %) больных против 8 (21,6 %) в 1-й группе ( $p < 0,1$ ). В группе с традиционным фракционированием через 6 мес после ДЛТ отмечено большее число случаев прогрессирования заболевания: у 23 (62,2 %) больных против 8 (25,8 %) пациентов в группе УДФД ( $p < 0,01$ ). Данная тенденция сохранялась и через 12 мес: частичную регрессию опухоли в 1-й группе наблюдали у 5 (13,5 %), в то время как в 3-й группе — у 11 (35,5 %) больных ( $p < 0,05$ ). Прогрессирование заболевания наблюдали у 28 (75,7 %) пациентов в 1-й группе и у 13 (41,9 %) в 3-й группе ( $p < 0,01$ ).

Средняя продолжительность жизни всех исследуемых больных за 10-летний период наблюдения составила  $24,3 \pm 3,3$  мес, при этом в 1-й группе —

**Таблица 2.** Динамика регрессии опухоли у больных РМП после ДЛТ в зависимости от режима фракционирования

Динамика регрессии опухоли	1-я группа, РОД 2 Гр, СОД 40–44 Гр (n = 37)		2-я группа, РОД 3 Гр, СОД 30 Гр (n = 22)		3-я группа Методика УДФД, СОД 30 Гр (n = 31)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Через 3 мес</b>						
Стабилизация	18	48,6	11	50,0	18	58,0
Частичная регрессия	7	18,9	4	18,2	6	19,4
Полная регрессия	–	–	–	–	–	–
Прогрессирование	12	32,4	7	31,8	7	22,6
<b>Через 6 мес</b>						
Стабилизация	5	13,5	5	22,7	8	25,8
Частичная регрессия	8	21,6	7	31,8	13	41,9
Полная регрессия	1	2,7	–	–	2	6,5
Прогрессирование	23	62,2	10	45,5	8	25,8
<b>Через 12 мес</b>						
Стабилизация	3	8,1	3	13,6	3	9,7
Частичная регрессия	5	13,5	5	22,7	11	35,5
Полная регрессия	1	2,7	2	9,1	4	12,9
Прогрессирование	28	75,7	12	54,5	13	41,9

**Таблица 3.** Лучевые реакции и осложнения у больных РМП при проведении паллиативной ДЛТ в разных режимах фракционирования

Лучевые реакции и осложнения		1-я группа, РОД 2 Гр, СОД 40–44 Гр		2-я группа, РОД 3 Гр, СОД 30 Гр		3-я группа, Методика УДФД, СОД 30 Гр	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Острый цистит	I–II степень	14	37,8	9	40,9	6	19,4
	III–IV степень	2*	5,4	3**	13,6	–	–
Поздний цистит	I–II степень	7	18,9	4	18,2	3	9,7
	III–IV степень	–	–	–	–	–	–
Острый ректит	I–II степень	3	8,1	3	13,6	2	6,5
	III–IV степень	–	–	–	–	–	–
Поздний ректит	I–II степень	1	2,7	–	–	–	–
	III–IV степень	–	–	–	–	–	–

\*У 2 (5,4%) больных 1-й группы из-за развития острых лучевых реакций потребовалось наложение эпицистостомы.

\*\*У 3 (13,6%) больных 2-й группы из-за развития острых лучевых реакций потребовалось наложение эпицистостомы.

21,8 ± 4,7 мес, во 2-й — 27,0 ± 7,8 мес, а в 3-й группе пациентов — 32,6 ± 9,8 мес. Полученные результаты свидетельствуют о наличии тенденции к увеличению продолжительности жизни при проведении паллиативного курса ДЛТ в режиме УДФД.

Сравнительные данные о частоте возникновения и степени тяжести лучевых реакций и осложнений при проведении паллиативной ДЛТ в различных режимах фракционирования дозы представлены в табл. 3.

Как следует из приведенных данных, у больных 1-й и 2-й групп проведение ЛТ с паллиативной целью сопровождалось развитием лучевых реакций III–IV степени (RTOG/EORTC) со стороны мочевого пузыря: у 5,4 и 13,6% соответственно. В то же время в 3-й группе острых лучевых реакций III–IV степени диагностировано не было. Кроме того, во 2-й группе отмечено большее число острых лучевых ректитов по сравнению с 1-й и 3-й группами: 3 (13,6%), 3 (8,1%) и 2 (6,5%) пациента соответственно. Вместе с тем данные факты не сопровождалась увеличением числа поздних осложнений ЛТ. При проведении паллиативного курса ДЛТ в режиме УДФД наблюдалось меньшее количество как ранних, так и поздних осложнений ЛТ по сравнению с другими режимами фракционирования.

### Заключение

До настоящего времени не определен стандартный подход к лечению больных РМП, которым не показано радикальное лечение в силу значительной распространенности заболевания и/или выраженности его местных симптомов на фоне низкого соматического статуса. ЛТ играет важную роль в оказании паллиативной помощи таким пациентам. Анализ литературы и собственных данных позволяют сделать вывод о высокой эффективности курсов нетрадиционного и особенно ускоренного динамического фракционирования дозы. Разработанная методика характеризуется высокой клинической эффективностью, значимо (по сравнению с традиционным лечением) сокращает время лечения, удовлетворительно переносится больными, и ее применение не сопровождается развитием поздних осложнений ЛТ. При удовлетворительном состоянии пациента и хорошей переносимости лечения, непосредственной эффективности (купирование местных симптомов заболевания в процессе ДЛТ) возможно продолжение паллиативного курса до доз, соответствующих радикальному. Таким образом, применение методики УДФД открывает реальную перспективу улучшения результатов лечения и качества жизни у тяжелого контингента больных РМП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Holmang S., Borghede G. Early complications and survival following short-term palliative radiotherapy in invasive bladder carcinoma. *J Urol* 1996;155(1):100–2.
3. McLaren D.B., Morrey D., Mason M.D. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother Oncol* 1997;43(2):171–4.
4. Salminen E.L. Inconventional fractionation for palliative radio-therapy of urinary bladder cancer. A retrospective review of 94 patients. *Acta Oncol* 1992; 31:449–54.
5. 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;67(1):74–8.
6. Jose C.C., Price A., Norman A. et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11(5): 330–3.
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; 47:379–88.