

Паллиативная лучевая терапия рака мочевого пузыря

Ю.В. Гуменецкая, Ю.С. Мардынский, О.Б. Карякин

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Юлия Васильевна Гуменецкая GumenetskayaYul@yandex.ru

Введение. Одной из проблем онкоурологии является поздняя обращаемость больных раком мочевого пузыря (РМП), что ведет к увеличению числа пациентов с распространенными стадиями заболевания, сопровождающимися симптомами, значительно снижающими качество жизни. В большинстве подобных случаев возможным методом паллиативного лечения может быть дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), целью которой является уменьшение или купирование местных симптомов заболевания, а также максимально возможное в таких случаях терапевтическое воздействие на опухоль мочевого пузыря.

Цель работы — анализ эффективности и токсичности паллиативной ДЛТ у больных РМП.

Материалы и методы. Проанализированы результаты паллиативной ДЛТ у 103 больных РМП, которым выполнение лечения в радикальном объеме было невозможным из-за низкого соматического статуса, обусловленного развитием основного заболевания или наличием сопутствующей патологии.

Результаты. В процессе ДЛТ купирование гематурии наблюдали у 56 (72,7 %) и ее уменьшение — у 21 (27,3 %) пациента. Уменьшение болевого синдрома в области мочевого пузыря отмечено у 13 (76,5 %) из 17 больных, усиление боли — у 1 пациента, а у 3 (17,6 %) больных не наблюдали динамики со стороны данного симптома по окончании ДЛТ. Острые реакции со стороны мочевого пузыря выявлены в 37 (35,9 %) случаях, при этом I–II степеней (RTOG) — у 32 (31,1 %), III–IV степеней — у 5 (4,8 %) пациентов. Острые ректиты I–II степеней тяжести были отмечены у 10 (9,7 %) больных. Поздние осложнения со стороны мочевого пузыря I–II степеней (RTOG/EORTC) наблюдали у 16 (15,5 %) пациентов, прямой кишки — у 2 (1,9 %) больных. В 16 (15,5 %) случаях вследствие купирования местных симптомов заболевания и улучшения соматического статуса удалось продолжить лечение РМП до радикального объема. Через 12 мес объективный ответ опухоли на лечение наблюдали у 34 (33,0 %) больных РМП, стабилизацию заболевания — у 14 (13,6 %).

Заключение. Лучевая терапия является эффективным методом паллиативной помощи больным распространенными формами РМП и с выраженными местными симптомами заболевания. Проведение ДЛТ в большинстве случаев позволяет достичь купирования или уменьшения гематурии и болевого синдрома, улучшить качество жизни больных, что обуславливает востребованность развития методов эффективной паллиативной помощи больным с распространенными и осложненными формами РМП. Персонализированный подход в целях оптимизации программ паллиативного лечения РМП представляется перспективным направлением для дальнейших исследований.

Ключевые слова: лучевая терапия, паллиативное лечение, рак мочевого пузыря

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-103-109

Palliative radiation therapy of bladder cancer

Yu. V. Gumenetskaya, Yu. S. Mardynskiy, O. B. Karyakin

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Korolyova St., Obninsk 249031, Russia

Introduction. One of the problems of urologic oncology is that patients with bladder cancer (BC) show up late for appointments, which leads to increased numbers of patients with advanced cancer stages accompanied by symptoms considerably reducing their quality of life. In most similar cases, external beam radiation therapy (EBRT) may be given with palliative intent to lessen or relieve the local symptoms of disease and to deliver the highest possible dose of radiation to bladder tumor.

Objective: to assess the efficacy and toxicity of palliative EBRT in patients with BC.

Materials and methods. Outcomes of palliative EBRT that had been given to 103 patients with BC were analyzed. Poor somatic health status of these patients caused by underlying disease or accompanying pathology made radical treatment impossible.

Results. During EBRT treatment, hematuria was stopped in 56 (72.7 %) and reduced in 21 (27.3 %) patients. After completing EBRT, bladder pain syndrome was relieved in 13 (76.5 %) of 17 patients, but in 1 patient the pain got worse, and in 3 (17.6 %) patients no changes in this symptom occurred. Acute bladder reactions were observed in 37 (35.9 %) patients: grade I–II (RTOG) in 32 (31.1 %) patients and grade III–IV in 5 (4.8 %) patients. Acute grade I–II rectitis was noted in 10 (9.7 %) patients. Late grade I–II bladder complications (RTOG/EORTC) occurred in 16 (15.5 %) patients, and late rectal complications in 2 (1.9 %) patients. Due to relief of local symptoms and improvement of somatic health status in 16 (15.5 %) patients, it was possible to perform radical treatment for BC. At 12 months after treatment, objective tumor response was achieved in 34 (33.0 %) and stable disease in 14 (13.6 %) BC patients.

Conclusion. Radiation therapy is an effective method of palliative care of patients with advanced BC and marked local symptoms. In most cases, EBRT can help stop or reduce hematuria and pain as well as improve quality of patient life. Therefore, it is necessary to develop meth-

ods of effective palliative care for patients with complicated advanced BC. A personalized approach to optimize programs palliative treatment of BC is a promising direction for further research.

Key words: radiation therapy, palliative treatment, bladder cancer

Введение

Одной из проблем онкоурологии остается поздняя обращаемость больных раком мочевого пузыря (РМП), что ведет к увеличению числа пациентов с местно-распространенными и распространенными стадиями заболевания, нередко с выраженными местными симптомами, значительно снижающими качество (боль, дизурия) или угрожающих жизни больного (гематурия). Кроме того, РМП чаще встречается у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующую соматическую патологию, ограничивающую применение не только хирургического лечения, но и противоопухолевой лекарственной терапии. Вышеуказанные причины ведут к появлению группы пациентов, которым проведение лечения в радикальном объеме невозможно или нецелесообразно. Нередко в подобных случаях единственным возможным методом паллиативного лечения может быть дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), целью которой является уменьшение или купирование местных симптомов заболевания, а также максимально возможное в таких случаях терапевтическое воздействие на опухоль мочевого пузыря. При успешной реализации подобного лечения можно ожидать не только улучшение качества, но и увеличение продолжительности жизни больных РМП [1–4]. Паллиативное лечение проводится больным, которые не только имеют противопоказания к радикальному лечению и неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости, но и испытывающим физические и эмоциональные страдания, нередко нуждающимся в оказании экстренной помощи. Поэтому значительный интерес в развитии паллиативного лечения РМП представляют методики лучевой терапии, при которых поставленные терапевтические задачи могут быть достигнуты в сжатые сроки [5–7]. Вместе с тем, сокращение курса лечения не должно сопровождаться увеличением числа осложнений, которые могут усугубить и без того ослабленное соматическое состояние больных РМП.

К настоящему времени проведен ряд исследований, в которых была изучена эффективность и токсичность некоторых режимов гипофракционирования (ГФ), подразумевающих увеличение разовых очаговых доз (РОД) при уменьшении количества фракций, суммарной очаговой дозы (СОД) и общего времени лечения. Представлены результаты применения различных режимов ГФ: РОД 8,5–7,0 Гр, 2–3 фракции до СОД 17–21 Гр [8–11]; РОД 5–6 Гр, 1 или 2 фракции в неделю до СОД 30–36 Гр [12–16]; а также РОД 3,0–3,5 Гр,

10 фракций до СОД 30–35 Гр [9, 17, 18]. Как следует из опубликованных данных, применение подобных схем ДЛТ у больных РМП позволяет достичь паллиативного эффекта в 40–70 % случаев. В то же время в большинстве проведенных ретроспективных исследований отмечена высокая токсичность некоторых вариантов крупнофракционной ДЛТ [12–16], в связи с чем у ряда авторов возникают сомнения в целесообразности применения подобного лечения у больных РМП из-за высокого риска развития тяжелых осложнений [10].

До настоящего времени проведено только 1 многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, результаты которого были представлены в 2000 г. [9]. В него были включены 500 больных РМП в целях проведения сравнительного анализа эффективности и токсичности 2 режимов ГФ при реализации паллиативной ДЛТ:

- РОД 3,5 Гр, ежедневно, 5 дней в неделю, 10 фракций до СОД 35 Гр; $n = 248$;
- РОД 7,0 Гр, через день, 3 фракции до СОД 21 Гр; $n = 252$.

Непосредственная эффективность ДЛТ, заключающаяся в купировании местных симптомов заболевания, была одинаковой в обеих группах: 53 и 50 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Через 3 мес после ДЛТ результаты лечения удалось оценить у 272 больных, среди которых паллиативный эффект ДЛТ наблюдали в среднем 68 % случаев (в 1-й группе – в 71 %, во 2-й – в 64 %). Существенных различий в эффективности применения 2 режимов фракционирования не выявлено. В целом дизурия уменьшилась в 72 % случаев, частота мочеиспускания – в 82 %, частота ночного мочеиспускания – в 64 % случаев. Наибольший эффект отмечен со стороны гематурии – улучшение наблюдали у 88 % пациентов, оставшихся под наблюдением. Авторы отметили удовлетворительную переносимость больными паллиативного лечения, острые лучевые реакции со стороны мочевого пузыря и кишечника наблюдали приблизительно в 30 % случаев. Поздние осложнения со стороны кишечника II степени выявлены лишь у 16 (5,9 %), III степени – у 2 (0,7 %) из 272 пациентов. В целом в общей группе больных РМП 1-летняя и 2-летняя выживаемость после проведения ДЛТ составила 35 и 19 % соответственно (медиана выживаемости 7,5 мес). Существенных различий по выживаемости между 2 группами не зарегистрировано. Причиной летальных исходов в 87 % случаев явилось основное заболевание (РМП).

Данное исследование продемонстрировало возможность применения нетрадиционного фракционирования дозы при паллиативной ДЛТ у больных РМП, сокращающего длительность лечения без увеличения частоты его осложнений.

Однако до настоящего времени отсутствуют стандартные подходы к решению проблемы паллиативного лечения у больных РМП, а выбор наиболее эффективного режима фракционирования остается предметом изучения и дискуссий. Это обстоятельство определяет необходимость продолжения исследований в направлении разработки и оптимизации методик паллиативного облучения, проведения сравнительного анализа их эффективности, воспроизводимости и токсичности.

Цель работы — анализ эффективности и токсичности паллиативной лучевой терапии у больных РМП.

Материалы и методы

В период с 1990 по 2016 г. в клинике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба ДЛТ в паллиативных целях была выполнена 103 больным РМП (87 (84,5 %) мужчинам, 16 (15,5 %) женщинам), которым проведение лечения в радикальном объеме было невозможным из-за распространенности заболевания и/или низкого соматического статуса, обусловленного развитием РМП или сопутствующей соматической патологией. Возраст больных составил 40–87 лет, в среднем — 67,3 года (медиана возраста 66 лет).

Распределение больных по степени первичного распространения опухоли было следующим: T1 — у 8 (7,8 %), T2 — у 12 (11,6 %), T3 — у 49 (47,6 %); T4 — у 21 (20,4 %), Tx — у 13 (12,6 %) пациентов. Таким образом, почти в 70 % случаев до начала лечения были диагностированы стадии РМП T3–4. У 75 (72,8 %) пациентов размеры новообразования мочевого пузыря превышали 5 см; мультицентричный рост опухоли наблюдали у 20 (19,4 %) больных.

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было выявлено у 22 (21,4 %) пациентов, при этом N1 — у 10 (9,7 %), N2 — у 9 (8,7 %), N3 — у 3 (2,9 %) больных. К моменту установления диагноза РМП отдаленные метастазы имели 20 (19,4 %) пациентов исследуемой группы.

Диагноз был верифицирован во всех случаях: у 102 (99,0 %) больных — переходноклеточный рак, у 1 (1,0 %) — плоскоклеточный рак.

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы имели 68 (66,0 %), органов желудочно-кишечного тракта — 30 (29,1 %), легочной системы — 27 (26,2 %), эндокринной системы — 9 (8,7 %) пациентов; наличие 2-й злокачественной опухоли в процессе обследования выявлено у 15 (14,6 %) больных РМП.

Нарушение функции почек различной степени выраженности, обусловленное наличием РМП, до начала проведения ДЛТ было выявлено у 54 (52,4 %)

пациентов. Перед началом ДЛТ макрогематурию, которую не удавалось купировать консервативно, наблюдали у 77 (74,8 %) больных РМП. При этом в 24 (23,3 %) случаях следствием данного состояния была анемия II–III степеней тяжести. Кроме этого, 17 (16,5 %) больных до начала лечения предъявляли жалобы на выраженные боли в области мочевого пузыря, требующие постоянного приема ненаркотических или наркотических анальгетиков.

У абсолютного большинства ($n = 82$ (79,6 %)) больных исследуемой группы общее состояние оценивалось по шкале Карновского не более 50 %, а в соответствии с классификацией ECOG–ВОЗ (Eastern Cooperative Oncology Group; Всемирная организация здравоохранения) — не выше 3 баллов.

Таким образом, в исследуемой группе были пациенты преимущественно пожилого возраста, с тяжелым общим состоянием, наличием выраженных местных симптомов заболевания и ассоциированных с ними осложнений, резистентных к традиционному консервативному лечению. Больные имели распространенные формы РМП и/или выраженную сопутствующую патологию. Указанные причины препятствовали проведению радикального лечения и ограничивали возможности применения хирургического вмешательства в любом объеме, а также противоопухолевой лекарственной терапии. Единственным возможным вариантом помощи больным было выполнение паллиативной ДЛТ.

Паллиативная лучевая терапия была реализована в 3 режимах фракционирования:

- 1-я группа ($n = 42$) — традиционное фракционирование (ТФ): в РОД 2 Гр, ежедневно, 5 дней в неделю до СОД 40–50 Гр;
- 2-я группа ($n = 26$) — ГФ: в РОД 3 Гр, ежедневно, 10 фракций, 5 дней в неделю до СОД 30 Гр;
- 3-я группа ($n = 35$) — ускоренное динамическое фракционирование дозы (УДФД). Этот режим был разработан на основе данных, полученных в результате математического моделирования кинетики опухолевого роста [19], РОД и СОД рассчитаны с учетом модели «время—доза—фракционирование» (ВДФ). Режим УДФД включал использование дробления дневной дозы на 2 равномерные или неравномерные по величине фракции от 1 до 4 Гр с интервалом между сеансами облучения 4–5 ч и варьированием величины общей дневной дозы в процессе курса ДЛТ. В течение 8 лечебных дней при данном способе фракционирования к опухоли подводилась СОД 30 Гр. Схема УДФД представлена на рисунке.

С учетом того, что соматический статус большинства больных РМП оценивали как тяжелый, параллельно лучевой терапии проводили лечение сопутствующих соматических заболеваний и осложнений основной

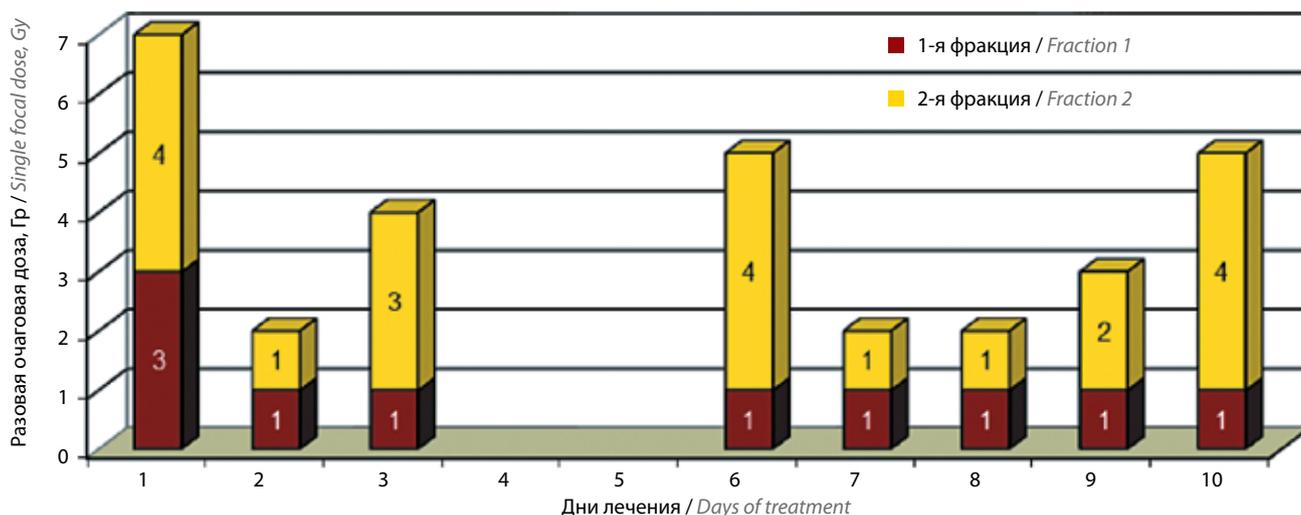


Схема паллиативного курса лучевой терапии по методике ускоренного динамического фракционирования дозы. Интервал между фракциями – 4–5 ч; 4-й и 5-й дни лечения – выходные дни (суббота, воскресенье)
 Scheme of palliative radiotherapy cycle by the accelerated dynamic dose-fractionation technique. 4–5 hours interfraction interval, treatment on 4 and 5 days; no treatment on the weekend (Saturday and Sunday).

болезни. Кроме того, 6 пациентам с метастазами в кости и выраженным болевым синдромом дополнительно была выполнена симптоматическая ДЛТ на метастатические очаги, что позволило купировать болевой синдром и увеличить эффективность проводимого паллиативного лечения РМП.

Результаты

Непосредственную эффективность лечения оценивали, прежде всего, по купированию и уменьшению клинически значимых симптомов заболевания. В процессе проведения ДЛТ купирование гематурии мы наблюдали у 56 (72,7 %), ее уменьшение – у 21 (27,3 %) пациента. Таким образом, общий терапевтический эффект паллиативного лечения в отношении гематурии был отмечен во всех случаях. При этом в группе больных, которым применяли ТФ, купирование гематурии наблюдали у 20 (64,5 %) из 31 пациента с наличием данного симптома до начала ДЛТ, уменьшение – у 11 (35,5 %). В группе ГФ купирование гематурии отмечено у 13 (65,0 %) из 20 больных, уменьшение – у 7 (35,0 %). В то же время в группе УДФД полное исчезновение признаков макрогематурии в процессе лечения наблюдали у 23 (88,5 %) из 26 больных ($p < 0,05$ по отношению к группе ТФ), а у 3 (11,5 %) пациентов выявлено значительное ее уменьшение по окончании курса ДЛТ.

Уменьшение болевого синдрома в области мочевого пузыря в процессе проведения ДЛТ наблюдали в 13 (76,5 %) из 17 случаев, усиление боли – в 1 (5,9 %), а 3 (17,6 %) пациентов не отметили динамики со стороны данного симптома непосредственно по окончании лучевого лечения. В группе ТФ уменьшение боли в области мочевого пузыря в процессе проведения

лучевого лечения выявлено у 5 (62,5 %) из 8 больных, а 3 (37,5 %) пациентов не наблюдали какой-либо динамики со стороны данного симптома. В группе ГФ уменьшение болевого синдрома отмечено в 4 (80,0 %) из 5 случаев, у 1 (20,0 %) больного – усиление боли в области мочевого пузыря в процессе ДЛТ. В группе УДФД уменьшение болевого синдрома наблюдали у всех 4 пациентов, предъявляющих жалобы на его наличие до начала ДЛТ.

Таким образом, в процессе проведения паллиативной ДЛТ в режимах нетрадиционного фракционирования дозы мы наблюдали лучший терапевтический эффект в отношении купирования местных симптомов заболевания по сравнению с режимом ТФ.

На протяжении 1-го года после завершения паллиативной ДЛТ динамическое наблюдение за больными проводили каждые 3 мес. Результаты представлены в таблице.

Через 12 мес после проведения ДЛТ более чем у половины больных ($n = 55$ (53,4 %)) было отмечено прогрессирование заболевания, что вполне объяснимо с учетом распространенности РМП на момент установления диагноза у большинства пациентов и величины СОД, подводимой к опухоли мочевого пузыря в паллиативных целях. Тем не менее объективный ответ опухоли на проведенное лечение наблюдали у 34 (33,0 %) пациентов, при этом у 7 (6,8 %) больных была диагностирована полная регрессия опухоли. Вследствие выраженной (более 50 %) регрессии образования через 6–8 мес после завершения паллиативной ДЛТ у 12 больных стало возможным выполнение трансуретральной резекции остаточной опухоли мочевого пузыря. Через 3 мес после окончания паллиативной ДЛТ, полного купирования гематурии и нормализации

Результаты паллиативной дистанционной лучевой терапии через 3, 6 и 12 мес после лечения, n (%)

Results of palliative teleradiotherapy at 3, 6, and 12 months after treatment, n (%)

Критерий Criterion	Через 3 мес At 3 months	Через 6 мес At 6 months	Через 12 мес At 12 months
Стабилизация Stabilization	54 (52,4)	23 (22,3)	14 (13,6)
Частичная регрессия Partial regression	22 (21,4)	34 (33,1)	27 (26,2)
Полная регрессия Complete regression	—	3 (2,9)	7 (6,8)
Прогрессирование Progression	27 (26,2)	43 (41,7)	55 (53,4)

показателей крови 1 пациенту выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме цистэктомии.

Анализ динамики регрессии первичной опухоли мочевого пузыря через 12 мес после окончания ДЛТ в зависимости от примененного режима фракционирования свидетельствовал об увеличении частоты достижения объективного ответа опухоли при использовании нетрадиционных режимов. Так, объективный ответ опухоли на лечение в группах ГФ и УДФД наблюдали чаще — в 9 (34,6 %) и 16 (45,7 %) случаях соответственно, чем в группе ТФ — у 9 (21,4 %) пациентов ($p < 0,05$ по отношению к группе УДФД). Прогрессирование заболевания отмечено в группах ГФ и УДФД — у 12 (46,2 %) и 15 (42,9 %) больных соответственно, в то время как в группе ТФ — у 28 (66,7 %) пациентов ($p < 0,05$ по отношению к группе УДФД).

Важно отметить, что у 3 больных в группе УДФД через 2–3 нед перерыва курс ДЛТ был продолжен до радикальной дозы в режиме нетрадиционного фракционирования до СОД 54–56 Гр (105–110 ед. ВДФ). Это стало возможным в результате достижения выраженного клинического эффекта, сопровождавшегося полным купированием гематурии и болевого синдрома на фоне удовлетворительной переносимости лучевого лечения, улучшением общего самочувствия и соматического статуса пациентов.

Таким образом, результаты исследования показали, что применение режимов ГФ и УДФД при паллиативной ДЛТ у больных РМП способствует повышению непосредственной эффективности и улучшает качество жизни на фоне более чем двукратного сокращения времени лечения. В ряде случаев вследствие купирования местных симптомов заболевания, регрессии опухоли, улучшения соматического статуса больных создаются условия для перевода ранее запланированной паллиативной ДЛТ в терапию в радикальных целях, тем самым предоставляя пациентам шанс на достижение длительной ремиссии заболевания.

Анализ частоты развития и степени тяжести лучевых реакций и осложнений, возникавших в процессе и после проведения паллиативной ДЛТ, свидетельст-

вовал о вполне удовлетворительной переносимости лечения. Острые реакции со стороны мочевого пузыря наблюдали всего у 37 (35,9 %) из 103 пациентов, при этом I–II степеней тяжести (RTOG) — у 32 (31,1 %), III–IV степеней — у 5 (4,8 %) больных. Острые ректиты I–II степеней тяжести были отмечены в 10 (9,7 %) случаях. Поздние осложнения со стороны мочевого пузыря I–II степеней (RTOG/EORTC) зарегистрированы у 16 (15,5 %), прямой кишки — у 2 (1,9 %) больных в общей группе паллиативной лучевой терапии.

При изучении токсичности лечения при разных режимах фракционирования отмечено, что острые реакции со стороны мочевого пузыря I–II степеней тяжести (RTOG) в группах ТФ, ГФ и УДФД наблюдали у 15 (35,7 %), 10 (38,5 %) и 7 (20,0 %) больных соответственно. Реакции III–IV степеней тяжести отмечены в группах ТФ и ГФ: в 2 (4,8 %) и 3 (11,5 %) случаях соответственно. Острые ректиты I–II степеней в группе ТФ выявлены у 3 (7,1 %) больных, ГФ — у 4 (15,4 %) и УДФД — у 3 (8,6 %). Поздние циститы I–II степеней тяжести в группе ТФ наблюдали у 7 (16,7 %) больных, ГФ — у 5 (19,2 %) и УДФД — у 4 (11,4 %). Поздние ректиты зарегистрированы у 1 (2,4 %) пациента группы ТФ и 1 (3,8 %) больного группы ГФ.

В целом следует отметить удовлетворительную переносимость больными паллиативного курса ДЛТ. Увеличения токсичности лечения при применении нетрадиционных режимов фракционирования дозы в исследовании не наблюдали.

Обсуждение

Определение стратегии паллиативного лечения у больных РМП всегда представляет сложную проблему, обусловленную распространенностью опухоли, пожилым возрастом, сопутствующими соматическими болезнями, социальными проблемами, часто плохим прогнозом выживаемости. Проведение лучевой терапии в режимах ГФ представляется вполне оправданным как с социальной, так и с экономической точек зрения у этой сложной категории больных РМП. Вместе с тем, вполне обоснованы опасения

при использовании крупнофракционного облучения, связанные с возможным повышением токсичности лечения, которая может усугубить и без того ослабленное соматическое состояние пациентов. В современной литературе крайне мало исследований, посвященных проблеме паллиативной лучевой терапии РМП, хотя эти работы представляют особый интерес, так как в них представлены результаты проведения паллиативного лечения с применением современных технологий ДЛТ, способствующих существенно уменьшению риска развития осложнений. Так, в 2013 г. были опубликованы результаты исследования, в котором оценены эффективность и токсичность паллиативной ДЛТ в режиме ГФ в РОД 6 Гр (1 раз в неделю) до СОД 36 Гр у 58 больных РМП. Авторы отмечают высокую эффективность лечения, прежде всего, за счет уменьшения гематурии (в 94,8 % случаев) и в меньшей степени (67,3 %) – по отношению к дизурическим явлениям. Острая токсичность I и II степеней тяжести (RTOG/EORTC) со стороны мочевыводящих путей отмечена у 19 (32,7 %) и 10 (17,2 %) пациентов соответственно; острая токсичность со стороны кишечника I степени тяжести – у 13 (22,4 %) больных, II степени – у 5 (8,6 %) [15].

Е. Ласаггиге и соавт. провели сравнительную оценку эффективности 2 режимов фракционирования: РОД 3 Гр, 10 фракций до СОД 30 Гр у 13 больных РМП и РОД 4 Гр, 5 фракций до СОД 20 Гр в течение недели у 19 пациентов [18]. Через 2 нед после начала ДЛТ купирование гематурии отмечено в 69 % случаев, при этом в 1-й группе – в 54 %, а во 2-й группе – в 79 % случаев. Через 6 мес после завершения ДЛТ положительный эффект лечения сохранялся в 1-й и 2-й группах в 37 и 23 % случаев соответственно.

В 2016 г. Р. Dirix и соавт. представили результаты паллиативной ДЛТ 44 больных РМП РОД 5,75 Гр (1 раз в неделю), 6 фракций до СОД 34,5 Гр. Купирование гематурии наблюдали в 91 % случаев, положительный терапевтический эффект сохранялся на протяжении 13 мес [16].

Данные литературы вполне согласуются с результатами нашего собственного исследования, которое продемонстрировало не только возможность, но и целесообразность применения нетрадиционных режимов облучения в паллиативном лечении РМП. При этом вопрос об «оптимальном» и/или «универсальном» режиме фракционирования при паллиативном лечении РМП остается открытым, так как при выборе режима фракционирования необходимо обеспечить приемлемый баланс между эффективностью и токсичностью лечения, его воспроизводимостью, доступно-

стью и комфортом для больного, что влияет, в конечном итоге, на результаты терапии и качество жизни пациентов [7, 20]. Более того, необходимо оценивать прогноз заболевания у каждого больного и ожидаемую продолжительность жизни, которые могут определять индивидуальную программу лечения. Следовательно, данные литературы и собственный опыт должны стать отправной точкой для исследований по оптимизации программ паллиативного лечения у больных РМП. Этот постулат подтверждают результаты исследования D. Rades и соавт., опубликованные в 2017 г., основанные на изучении и анализе прогностических факторов, оказавших влияние на выживаемость 46 больных метастатическим РМП. Авторами была создана шкала для оценки прогноза по выживаемости пациентов после паллиативного лечения. Результаты исследования свидетельствовали о том, что при неблагоприятном прогнозе (6–8 баллов) выживаемость (6 мес) больных составила всего 9 %, в то время как при благоприятном прогнозе (10–12 баллов) – 46 % ($p = 0,002$). Авторы предлагают у пациентов с неблагоприятным прогнозом по выживаемости применять короткие режимы ДЛТ, а с благоприятным прогнозом – интенсивные программы лечения, которые могут способствовать улучшению локального контроля и выживаемости [21]. Представляются перспективными проведение исследований в данном направлении [22], разработка прогностических моделей для возможности реализации персонализированного подхода к паллиативному лечению заболевания в каждом конкретном клиническом случае и оптимизация режимов фракционирования дозы облучения.

Заключение

Таким образом, лучевая терапия является эффективным методом паллиативной помощи больным распространенными формами РМП, с выраженными симптомами заболевания, существенно ухудшающими качество жизни. Проведение лучевой терапии в большинстве случаев позволяет купировать эти симптомы и, следовательно, улучшать качество жизни больных. В отдельных случаях в результате достижения положительного клинического эффекта лечения, на фоне улучшения самочувствия и соматического состояния больных создаются условия для перевода запланированного паллиативного лечения в терапию в радикальном объеме. Тем самым становится возможным предоставить пациентам шанс на достижение длительной ремиссии заболевания. Персонализированный подход в целях оптимизации программ паллиативного лечения РМП представляется перспективным направлением для дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Efsthathiou J.A., Zietman A.L., Coen J.J., Shipley W.U. Bladder cancer. In book: Clinical radiation oncology. 3rd edn. Eds. L. L. Gunderson, J.E. Tepper. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. Pp. 1099–1123.
2. Griffiths T.R. Current perspectives in bladder cancer management. *Int J Clin Pract* 2013;67(5):435–48. DOI: 10.1111/ijcp.12075. PMID: 23137019.
3. Lutz S.T., Chow E.L., Hartsell W.F., Konski A.A. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007;109(8):1462–70. DOI: 10.1002/cncr.22555. PMID: 17330854.
4. Petrovich Z., Stein J.P., Jozsef G., Formenti S.C. Bladder. In book: Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th edn. Eds.: C. A. Perez, L.W. Brady, E.D. Halperin. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp. 1412–1438.
5. Abt D., Bywater M., Engeler D.S., Schmid H.P. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. *Int J Urol* 2013;20(7):651–60. DOI: 10.1111/iju.12113. PMID: 23387805.
6. Caravatta L., Padula G.D., Macchia G. et al. Short-course accelerated radiotherapy in palliative treatment of advanced pelvis malignancies: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):627–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.081. PMID: 22580117.
7. Donato V., Valeriani M., Zurlo A. Short course radiation therapy for elderly cancer patients. Evidences from the literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45(3):305–11. DOI: 10.1016/S1040–8428(02)00082–3. PMID: 12633841.
8. Srinivasan V., Brown C.H., Turner A.G. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 1994;6(1):11–3. PMID: 7513538.
9. 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. DOI: 10.1016/S0360–3016(00)00430–2. PMID: 10802363.
10. Holmang S., Borghede G. Early complications and survival following short-term palliative radiotherapy in invasive bladder carcinoma. *J Urol* 1996;155(1):100–2. DOI: 10.1016/S0022–5347(01)665571. PMID: 7490801.
11. 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. PMID: 1704277.
12. Salminen E. Inconventional fractionation for palliative radiotherapy of urinary bladder cancer. A retrospective review of 94 patients. *Acta Oncol* 1992;31(4):449–54. PMID: 1378746.
13. 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. PMID: 9192963.
14. Jose C.C., Price A., Norman A. et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 1999;11(5):330–3. PMID: 10591821.
15. Kouloulas V., Tolia M., Kolliarakis N. et al. Evaluation of acute toxicity and symptoms palliation in a hypofractionated weekly schedule of external radiotherapy for elderly patients with muscular invasive bladder cancer. *Int Braz J Urol* 2013;39(1):77–82. DOI: 10.1590/S1677–5538. PMID: 23489500.
16. Dirix P., Vingerhoedt S., Joniau S. et al. Hypofractionated palliative radiotherapy for bladder cancer. *Support Care Cancer* 2016;24(1):181–6. DOI: 10.1007/s00520-015-2765-y. PMID: 25975677.
17. Fossa S.D., Hosbach G. Short-term moderate-dose pelvis radiotherapy of advanced bladder carcinoma. A questionnaire-based evaluation of its symptomatic effect. *Acta Oncol* 1991;30(6):735–8. PMID: 1958395.
18. Lacarriere E., Smaali C., Benyoucef A. et al. The efficacy of hemostatic radiotherapy for bladder cancer-related hematuria in patients unfit for surgery. *Int Braz J Urol* 2013;39(6):808–16. DOI: 10.1590/S1677–5538. PMID: 24456773.
19. Иванов В.К. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии опухолей. М.: Энергоатомиздат, 1986. 145 с. [Ivanov V.K. Mathematical modeling and optimization of radiation therapy of tumors. Moscow: Energoatomizdat, 1986. 145 p. (In Russ.)].
20. Jones J.A., Lutz S.T., Chow E., Johnstone P.A. Palliative radiotherapy at the end of life: a critical review. *CA Cancer J Clin* 2014;64(5):295–310. DOI: 10.3322/caac.21242. PMID: 25043971.
21. Rades D., Manig L., Janssen S. et al. A survival score for patients assigned to palliative radiotherapy for metastatic bladder cancer. *Anticancer research* 2017;37(3):1481–4. DOI: 10.21873/anticancer.11473. PMID: 28314321.
22. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра) 2017;26(2):26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiatsiya i risk (Byulleten' Natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra) = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry)* 2017;26(2):26–40. (In Russ.)]. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40.

Статья поступила: 21.07.2017. Принята в печать: 25.08.2017.
 Article received: 21.07.2017. Accepted for publication: 25.08.2017.