

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Ю.В. Гуменецкая, А.М. Попов, О.Б. Карякин, И.А. Гулидов

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск
249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, 4,
e-mail: GumenetskayYul@yandex.ru*

Представлены результаты химиолучевой терапии (ХЛТ) у 108 больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) с противопоказаниями к хирургическому лечению. Исследована эффективность и токсичность трёх вариантов ХЛТ: группа 1 (n=31): неoadъювантная полихимиотерапия (ПХТ): 2–3 цикла цисплатин-содержащей ПХТ с последующим непрерывным курсом дистанционной лучевой терапии (ДЛТ); группа 2 (n=35): одновременное химиолучевое лечение (цисплатин, внутривенно 70–100 мг/м²) в первую и последнюю недели непрерывного курса ДЛТ; группа 3 (n=42): последовательное применение неoadъювантной ПХТ (2–3 цикла) и одновременного химиолучевого лечения. Анализ отдалённых результатов свидетельствовал об улучшении выживаемости у больных 3-й группы: 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость составила 42,3 ± 8,8 % и 31,3 ± 9,4 % соответственно; по сравнению с группой 1: 28,6 ± 9,7 % и 28,6 ± 9,7 % и группой 2: 29,5 ± 8,5 % и 14,8 ± 7,4 % соответственно (p=0,093). Отмечено увеличение частоты возникновения лучевых реакций I–II степени тяжести (RTOG/EORTC) при одновременном проведении лучевой и химиотерапии: в 40,0 % и 40,5 % случаев соответственно в группах 2 и 3 против 25,9 % – в группе 1 (p<0,2). Поздние осложнения II степени тяжести в группах 2 и 3 наблюдали в 11,4 % и 11,9 % соответственно против 3,2 % – в группе 1; осложнения III степени тяжести наблюдали у больных 2-й и 3-й групп – в 5,7 % и 2,4 % соответственно. Результаты исследования свидетельствуют об улучшении результатов химиолучевого лечения с применением неoadъювантной и сопутствующей химиотерапии у больных мышечно-инвазивным РМП с противопоказаниями к хирургическому вмешательству, на фоне приемлемого уровня клинически значимых осложнений лечения.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, химиолучевая терапия.

RESULTS OF CHEMORADIOTHERAPY FOR MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Yu.V. Gumenetskaya, A.M. Popov, O.B. Karyakin, I.A. Gulidov

*Federal State Budget Institution «Medical Radiological Research Center» of the RF Health Ministry, Obninsk
4, Koroleva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: GumenetskayYul@yandex.ru*

This study presents the results of chemoradiotherapy (CRT) in 108 patients with muscle-invasive bladder cancer in whom surgery was contraindicated. The efficacies and toxicities of three variants of CRT were evaluated. Group 1 (neoadjuvant chemotherapy): 2–3 cycles of cisplatin-containing combination chemotherapy followed by a continuous course of external beam radiation therapy (EBRT). Group 2: concurrent CRT – cisplatin i.v., 70–100 mg/m² during the first and last weeks of continuous-course EBRT. Group 3: sequential neoadjuvant chemotherapy, 2–3 cycles and concurrent CRT. The comparative analysis of long-term outcomes following CRT indicated an improvement in survival rates in group 3 in which the 5- and 10-year cancer-specific survival rates were 42,3 ± 8,8 % and 31,3 ± 9,4 %, respectively, compared with 28,6 ± 9,7 % and 28,6 ± 9,7 % in group 1, and 29,5 ± 8,5 % and 14,8 ± 7,4 % in group 2, respectively (p=0,093). Acute toxicity (GU) Grade 1 or 2 arose more often from concurrent radiation and chemotherapy: in 40,0 % and 40,5 % of cases in groups 2 and 3, respectively, whereas in group 1 it occurred in 25,9 % of cases (p<0,2). Late radiation toxicity (GU) Grade 2 occurred more often in the concurrent CRT groups: 11,4 % and 11,9 % versus 3,2 % in the neoadjuvant chemotherapy group; Grade 3 was noted in 5,7 % and 2,4 % of patients in groups 2 and 3, respectively. The results indicated that chemoradiotherapy including neoadjuvant and concomitant chemotherapy improved the outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer in whom surgery was contraindicated. There was an acceptable rate of clinically significant complications.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, chemoradiotherapy.

Рак мочевого пузыря (РМП) – онкоурологическое заболевание, имеющее тенденцию к постоян-

ному росту. Распространённость РМП в России в 2002 г. составила – 40,6 на 100 000, в 2012 г. – 60,9

на 100 000 населения [3]. В связи с наблюдаемой тенденцией по заболеваемости РМП возрастает актуальность исследований, направленных на улучшение результатов лечения данной патологии. Стандартом радикального лечения мышечно-инвазивного РМП является цистэктомия [5, 12]. Однако в последние годы активно развивается направление органосохраняющего лечения РМП, предусматривающего выполнение трансуретральной резекции (ТУР) опухоли с последующей химиолучевой терапией. По литературным данным, соблюдение критериев отбора больных РМП для выполнения органосохраняющего лечения позволяет достичь результатов, сопоставимых с таковыми после радикальной цистэктомии [4, 5, 8–11, 14, 17].

Вместе с тем РМП – болезнь людей пожилого возраста, значительная часть которых имеет противопоказания к любому виду хирургического вмешательства из-за наличия сопутствующих соматических заболеваний, некоторые пациенты отказываются от операции. Определение тактики лечения таких больных РМП представляет сложную проблему, и одним из способов её решения может быть проведение химиолучевой терапии. Основанием для использования лекарственных противоопухолевых препаратов при химиолучевом лечении РМП является как возможность непосредственного воздействия на первичную опухоль, так и потенцирования эффекта лучевого лечения и, одновременно, профилактика развития регионарных и отдалённых метастазов. Применяются различные режимы полихимиотерапии (ПХТ) в комбинации с лучевой терапией мышечно-инвазивного РМП [1, 2, 6, 7, 12, 13, 15, 16]. Однако определение оптимальной последовательности сочетания химиотерапии (неoadьювантной, сопутствующей, адьювантной) и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) остаётся актуальным предметом исследований.

Целью исследования явилась оценка эффективности и токсичности нескольких вариантов химиолучевой терапии (ХЛТ) мышечно-инвазивного РМП у больных с противопоказаниями к хирургическому лечению.

Материал и методы

В период с 1989 по 2010 г. в ФГБУ МРНЦ Минздрава России химиолучевое лечение проведено 108 больным мышечно-инвазивным РМП. Мужчин было 98 (90,7 %), женщин – 10 (9,3 %).

Возраст больных варьировал от 27 до 82 лет (медиана – 60,5 лет). Во всех случаях получено морфологическое подтверждение диагноза: у 106 (98,1 %) пациентов выявлен переходноклеточный рак (G_1 – у 16 (14,8 %), G_2 – у 27 (25,0 %), G_{3-4} – у 40 (37,0 %), G_x – у 23 (21,3 %) больных), у 2 (1,9 %) пациентов – плоскоклеточный рак. Характеристики первичной опухоли у больных, включенных в исследование, соответствовали критериям T_2 – у 21 (19,4 %), T_3 – у 62 (57,4 %), T_4 – у 21 (19,4 %), T_x – у 4 (3,7 %) пациентов. Клинико-инструментальных данных о вовлечении регионарных лимфатических коллекторов и/или наличии отдаленных метастазов (N_0M_0) получено не было. У большинства (71/65,7 %) пациентов размеры опухоли до начала лечения превышали 5 см; мультифокальное поражение мочевого пузыря диагностировано у 24 (22,2 %); нарушение функции почек, обусловленное наличием опухоли мочевого пузыря, выявлено у 42 (38,9 %) пациентов. У значительного числа больных РМП наблюдали выраженную сопутствующую соматическую патологию, которая в большинстве случаев препятствовала выполнению радикального (или органосохраняющего) хирургического вмешательства, а часть больных отказались от операции.

Таким образом, в группу исследования вошли пациенты с мышечно-инвазивными формами РМП, большинство из которых имели неблагоприятные прогностические факторы в отношении течения основного заболевания, а также сопутствующую соматическую патологию, препятствующую проведению хирургического лечения.

В зависимости от последовательности применения лучевой и химиотерапии в объеме химиолучевого лечения РМП было сформировано три группы больных:

1-я группа (n=31); ПХТ+ДЛТ: неoadьювантная платиносодержащая ПХТ (2–3 цикла М-VAC, CMV, G/C, таксотер/цисплатин) с последующим непрерывным курсом ДЛТ;

2-я группа (n=35); ХЛТ: одновременное химиолучевое лечение – 2 цикла монохимиотерапии цисплатином в первую и последнюю недели непрерывного курса ДЛТ (цисплатин внутривенно однократно, в дозе 70–100 мг/м²);

3-я группа (n=42); ПХТ+ХЛТ: сочетание двух предыдущих методик – неoadьювантной ПХТ и одновременной химиолучевой терапии.

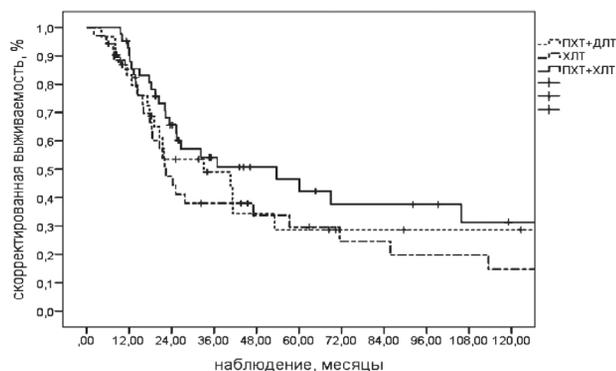


Рис. 1. Показатели скорректированной выживаемости больных РМП при использовании различных комбинаций химиолучевого лечения

Непрерывный курс ДЛТ проводили преимущественно тормозным излучением линейных ускорителей (Philips SL-20, SL-75; E=6–18 MV). В объём облучения включали мочевой пузырь и паравезикальную клетчатку. Применяли методики подвижного облучения (двух- и трёхсекторной ротации по 120° и 60° соответственно). Суммарная очаговая доза (СОД) при всех вариантах химиолучевого лечения составила 60–66 Гр.

Сравниваемые группы больных РМП были сопоставимы между собой по основным характеристикам (полу, возрасту, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, её размерам и характеру роста, а также состоянию функции почек до начала ДЛТ).

Результаты и обсуждение

Оценка результатов химиолучевого лечения больных РМП, проведённого в различных комбинациях, осуществлялась через 12 мес после его завершения (табл. 1). Показано, что применение химиотерапии в неoadъювантном и сопутствующем с ДЛТ режиме позволяло в большем числе случаев достичь полной регрессии опухоли мочевого пузыря. Так, в группе ПХТ + ХЛТ частота локального контроля составила 57,1 %, что было больше, чем в группе с одновременной ХЛТ, – 45,7 % и значимо чаще, чем в группе с неoadъювантной ПХТ, – 35,5 % ($p < 0,1$). Аналогичная тенденция отмечена и в отношении положительного объективного ответа (полные и частичные регрессии опухоли) – в 69,0, 62,8 и 48,4 % случаев соответственно ($p < 0,1$).

С целью оценки эффективности различных комбинаций химиолучевого лечения мышечно-

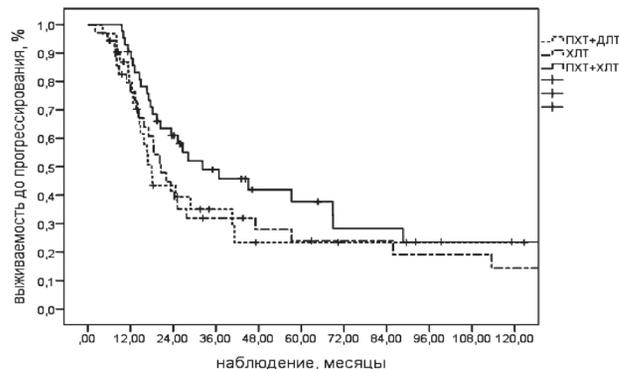


Рис. 2. Показатели выживаемости до прогрессирования у больных РМП при использовании различных комбинаций химиолучевого лечения

инвазивного РМП проведен сравнительный анализ отдалённых результатов (рис. 1). Более высокие показатели выживаемости были отмечены в группе больных, которым проводили неoadъювантную ПХТ с последующим одновременным химиолучевым лечением (ПХТ + ХЛТ). Так, 5- и 10-летняя актуарияльная скорректированная выживаемость в этой группе составила $42,3 \pm 8,8$ % и $31,3 \pm 9,4$ %, в группе неoadъювантной ПХТ и ДЛТ – $28,6 \pm 9,7$ % и $28,6 \pm 9,7$ %, в группе одновременной ХЛТ – $29,5 \pm 8,5$ % и $14,8 \pm 7,4$ % соответственно. Однако данные различия не имели статистической значимости, отмечено лишь наличие тенденции к улучшению скорректированной выживаемости у больных в группе ПХТ + ХЛТ в сравнении с группой ХЛТ ($p = 0,093$; $\chi^2 = 2,825$).

Несмотря на отсутствие значимых различий показателей выживаемости у больных в исследуемых группах, следует отметить, что так же, как и в отношении непосредственной эффективности, просматривается тенденция к улучшению результатов химиолучевого лечения в группе, сочетавшей неoadъювантную и сопутствующую химиотерапию. Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии химиотерапии на эффективность лечения больных мышечно-инвазивным РМП.

Выживаемость до прогрессирования у больных РМП после проведения химиолучевого лечения в различных комбинациях представлена на рис. 2. Наблюдается тенденция к улучшению 5-летней выживаемости до прогрессирования у больных в группе, где применяли неoadъювантную и сопутствующую химиотерапию (ПХТ + ХЛТ) –

Таблица 1

**Результаты лечения больных мышечно-инвазивным РМП (n=108)
через 12 мес после проведения химиолучевой терапии в различных комбинациях**

Критерий (ВОЗ)	Группа 1 ПХТ + ДЛТ	Группа 2 ХЛТ	Группа 3 ПХТ + ХЛТ
Полная регрессия	11 (35,5 %)	16 (45,7 %)	24 (57,1 %)
Частичная регрессия	4 (12,9 %)	6 (17,1 %)	5 (11,9 %)
Стабилизация	3 (9,7 %)	2 (5,7 %)	1 (2,4 %)
Прогрессирование	13 (41,9 %)	11 (31,4 %)	12 (28,6 %)

Таблица 2

**Частота развития и степень тяжести лучевых реакций и осложнений
при проведении химиолучевого лечения в различных комбинациях**

Лучевые реакции и осложнения		Группа 1 ПХТ + ДЛТ	Группа 2 ХЛТ	Группа 3 ПХТ + ХЛТ
Острый цистит	I ст.	6 (19,4 %)	9 (25,7 %)	11 (26,2 %)
	II ст.	2 (6,5 %)	5 (14,3 %)	6 (14,3 %)
Острый ректит I ст.		2 (6,5 %)	3 (8,6 %)	3 (7,1 %)
Перерывы в лечении		3 (9,7 %)	6 (17,1 %)	5 (11,9 %)
Поздний цистит	I ст.	6 (19,4 %)	6 (17,1 %)	10 (23,8 %)
	II ст.	1 (3,2 %)	4 (11,4 %)	5 (11,9 %)
	III ст.	-	2 (5,7 %)	1 (2,4 %)
Поздний ректит I ст.		1 (3,2 %)	1 (2,9 %)	1 (2,4 %)

37,7 ± 8,5 %, в то время как в группах ПХТ + ДЛТ и одновременной ХЛТ этот показатель равнялся 23,4 ± 9,1 % и 24,0 ± 7,9% соответственно (p<0,2).

При анализе частоты и степени тяжести лучевых реакций и осложнений применяли классификации, разработанные радиотерапевтической онкологической группой (RTOG) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC). Оказалось, что при одновременном проведении лучевой и химиотерапии чаще отмечали возникновение острых циститов I–II степени тяжести – в 40,0 % и 40,5 % случаев соответственно в группах 2 и 3 (табл. 2), в то время как в 1-й группе эти побочные явления наблюдались в 25,9 % случаев (p<0,2). Поздние лучевые циститы II степени тяжести также чаще были отмечены в группах, где проводилось одновременное химиолучевое лечение, – 11,4 % и 11,9 % против 3,2 % – в группе с неoadьювантной ПХТ. Поздние лучевые циститы III степени тяжести встречались лишь во 2-й и 3-й группе – в 5,7 % и 2,4 % случаев соответственно. Осложнений

IV степени не наблюдалось. Необходимо отметить, что все осложнения химиолучевого лечения корректировались назначением традиционной консервативной терапии.

Заключение. Таким образом, результаты, полученные в исследовании, свидетельствуют об улучшении результатов химиолучевого лечения с использованием неoadьювантной и сопутствующей химиотерапии у больных мышечно-инвазивным РМП с противопоказаниями к хирургическому вмешательству, на фоне приемлемого числа клинически значимых осложнений лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотина Л.В., Русаков И.Г. Неoadьювантная и адьювантная химиотерапия в комбинированном лечении инвазивного рака мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 47–51.
2. Винтизенко С.И., Слонимская Е.М., Усынин Е.А. и др. Неoadьювантная химиотерапия в органосохранном лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 2 (32). С. 21–24.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 232 с.
4. Карякин О.Б. Органосохранная тактика при инвазивном раке мочевого пузыря: «за» и «против» / Практическая онкоурология:

избранные лекции / Под ред. А.В. Воробьева, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2008. С. 177–182.

5. *Abazeed M.E., Efstathiou J.A., Heney N.M. et al.* Bladder preservation strategies for invasive bladder cancer / Comprehensive textbook of genitourinary oncology / Ed. P.T. Scardino, W.M. Linehan, M.J. Zelefsky, N.J. Vogelzang. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2011. P. 451–469.

6. *Balar A., Bajorin D.F., Milowsky M.I.* Management of invasive bladder cancer in patients who are not candidates for or decline cystectomy // *Ther. Adv. Urol.* 2011. Vol. 3 (3). P. 107–117.

7. *Caffo O., Fellin G., Graffer U. et al.* Gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer: Long-term cumulative results of 2 prospective single-institution studies // *Cancer.* 2011. Vol. 117 (6). P. 1190–1196.

8. *Caffo O., Veccia A., Fellin G. et al.* Trimodality treatment in the conservative management of infiltrating bladder cancer: a critical review of the literature // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. Vol. 86 (2). P. 176–190.

9. *Choudhury A., Cowan R.* Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer // *BJU International.* 2011. Vol. 108 (9). P. E313.

10. *Dall'Era M.A., Cheng L., Pan C.X.* Contemporary management of muscle-invasive bladder cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012. Vol. 12 (7). P. 941–950.

11. *Efstathiou J.A., Spiegel D.Y., Shipley W.U. et al.* Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61 (4). P. 705–711.

12. *Foster W., Lee B., Speight J.L.* Bladder cancer / Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. Second Edition / Ed. E.K. Hansen, M. Roach III. USA: Springer, 2010. P. 419–429.

13. *James N.D., Hussain S.A., Hall E., Tremlett J. et al.* Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366 (16). P. 1477–1488.

14. *Krause F.S., Walter B., Ott O.J. et al.* 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31 (3). P. 985–990.

15. *Lagrange J.L., Bascoul-Mollevi C., Geoffrois L. et al.* Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 79 (1). P. 172–178.

16. *Rene N.J., Cury F.B., Souhami L.* Conservative treatment of invasive bladder cancer // *Curr. Oncol.* 2009. Vol. 16 (4). P. 36–47.

17. *Zapatero A., Martin de V.C., Arellano R. et al.* Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer // *Urol. Oncol.* 2010. Vol. 28 (4). P. 368–374.

Поступила 27.08.13