

Трехкомпонентное лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: случай успешного применения у пациента с IV стадией заболевания

С. В. Медведев¹, А. В. Хачатурян², Д. С. Романов^{3,4,5}, В. В. Прокопьева⁶

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва

⁴ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Лечение рака мочевого пузыря является важным разделом современной онкологии, учитывая распространенность данного заболевания, а также склонность его к рецидивирующему течению. Для пациентов с диагнозом «мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря», радикальная цистэктомия которым не может быть предложена из-за анестезиологических рисков или отказавшихся от нее, трехмодальное лечение, включающее трансуретральную резекцию максимального объема и радикальный курс химиолучевой терапии, выглядит достойной альтернативой радикальному хирургическому вмешательству. Данная статья содержит обзор современной литературы, посвященной озвученному в ней вопросу, а также клинический пример эффективности лучевого лечения у пациента с исходно метастатической формой болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, трехмодальное лечение, лучевая терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Three-component treatment of muscle-invasive bladder cancer: Case of successful use in patient with stage IV of disease

S. V. Medvedev¹, A. V. Khachaturian², D. S. Romanov^{3,4,5}, V. V. Prokopyeva⁶

¹Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

³Centre for Innovative Medical Technologies Co., Moscow, Russia

⁴Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia

⁵Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

⁶Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Treatment of bladder cancer is a traditional problem of modern oncology, given the property of this disease to develop in patients of the older age group. For those patients who cannot be offered radical cystectomy because of the anesthetic risks or who refuse it, trimodality therapy, including transurethral resection of the maximum volume and a radical course of chemoradiation therapy, looks like a worthy alternative to radical surgery. This article contains a review of the recent publications on the issue voiced in it, as well as a clinical example of the effectiveness of radiotherapy in a patient with an initially metastatic bladder cancer.

KEY WORDS: muscle-invasive bladder cancer, trimodality therapy, external-beam radiotherapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was conducted without sponsorship.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) в Российской Федерации, по состоянию на 2019 год, занимает 13-е место по показателю заболеваемости [1], составляя 2,7% всех зарегистрированных случаев злокачественных новообразований. В 2019 году в России был зарегистрирован 16601 больной

РМП, а всего на учете состояло 117318 пациентов, из них 64126 – более 5 лет. За счет успехов в лечении этой болезни количество состоящих на учете больных неуклонно растет: так, в 2009 году этот показатель составлял 53,8 на 100 тысяч челове; в 2019 году – 79,9; доля же пациентов,

состоящих на учете 5 и более лет, также демонстрирует непрерывный рост и увеличилась с 47,6 до 54,7%. Раннее клиническое проявление – макрогематурия способствует выявлению локализованных форм заболевания; доля больных с IV стадией опухолевого процесса невелика относительно других онкологических заболеваний и мало изменилась за последние 10 лет, уменьшившись с 10,8 до 9,6%. Показатель летальности в 2019 году оказался также относительно невелик и составил 4,5%, что соответствует 16-му месту среди всех оцениваемых злокачественных опухолей.

Повышение заболеваемости РМП наблюдается в преклонном возрасте, что не исключает развитие данного заболевания у пациентов более молодых возрастных групп, чему примером служит нижеприведенный клинический случай. Также РМП диспропорционально чаще встречается у мужчин, нежели у женщин.

Материалы и методы

В случае выявления немышечно-инвазивного (категория T1) рака мочевого пузыря high grade стандартом лечения является выполнение трансуретральной резекции (ТУР) с последующей повторной (second look) ТУР, а затем проведение внутривезикулярной иммунотерапии вакциной БЦЖ с целью профилактики рецидива заболевания. При выявлении диссеминированного рака мочевого пузыря методом выбора является системное лечение – проведение иммунотерапии либо химиотерапии, а место локальных методов дискуссионно, и таковые (хирургические и лучевые) не являются стандартом лечения. При мышечно-инвазивном (категории T2–4) раке мочевого пузыря многолетним стандартом является выполнение радикальной цистэктомии. Выполнение такого хирургического вмешательства позволяет достичь хороших результатов, однако имеет и ограничения в применении, связанные с возрастом пациента, соматическим статусом, наличием сопутствующей патологии. Так, по данным исследования, проведенного с 2011 по 2017 год и включившего 107 пациентов, которым была выполнена цистэктомия, за период наблюдения, составивший 90 дней, было зафиксировано 55 (51,4%) осложнений. При оценке их тяжести, по классификации Clavien-Dindo, I–II степени были отмечены у 35 пациентов, III–IV – у 20 больных. Частота повторной госпитализации за указанный срок составила 14 (13,0%) случаев, общая 90-дневная летальность – 10 (9,3%) случаев [2]. По данным, представленным в 2011 году, частота ранних и поздних осложнений после цистэктомии составляла 28–42 и 11–68% соответственно; летальность – 0,0–3,9%; кровопотеря – 200–4200 мл (в среднем 750–1208 мл; в переливании крови во время или после операции нуждаются 21,4–82,4% пациентов). Необходимо отметить, что совершенствование аспектов выполнения радикальной цистэктомии ведет к увеличению ее безопасности (например, до 1990 года летальность при ее проведении достигала 15%). Отдельного внимания заслуживает и качество жизни пациентов после подобной операции, необходимость деривации мочи через стому или резервуар, сформированный из кишки,

а также снижение потенции у мужчин в ряде случаев служат причиной отказа пациентов от выполнения цистэктомии и выбора органосохранной методики лечения. Кроме того, даже в случае надлежащего выполнения радикальной цистэктомии у 4,8–33,0% впоследствии развиваются локальные и локорегионарные рецидивы, а у 20,8–32,6% – отдаленные метастазы [3].

В течение долгого времени несовершенство технологической дистанционной лучевой терапии вело к ее высокой токсичности, в том числе развитию тяжелых лучевых повреждений, требовало прерывания курса, что снижало его эффективность и справедливо вызывало скепсис при рассмотрении данной методики в качестве альтернативы хирургическому лечению. Однако возможности, предоставляемые современными линейными ускорителями электронов в отношении точности и конформности подведения дозы ионизирующего излучения, уменьшения лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани, в частности тонкий и толстый кишечник, постепенно меняют представления о роли этого метода лечения в терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В соответствии с современными клиническими рекомендациями лучевая терапия может применяться в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в ряде клинических ситуаций [4]:

- в качестве адъювантной терапии после цистэктомии при наличии таких факторов риска, как pT3–4, N1–3, R1–2 (категория 2b);
- в комбинации с химиотерапией после резекции мочевого пузыря в качестве альтернативы цистэктомии при стадиях II–IIIb и T4bN0–3M0 (категория 1), при стадиях IIIb–IVa возможно проведение химиолучевой терапии после достижения эффекта от индукционной химиотерапии;
- в комбинации с химиотерапией или без нее после ТУР для пациентов с противопоказаниями к выполнению цистэктомии;
- в комбинации с химиотерапией при развитии рецидивной опухоли после цистэктомии;
- в качестве персонализированного варианта лечения в сочетании с хирургическими и лекарственными методиками в ситуациях, не описываемых стандартами терапии данного заболевания (в том числе для пациентов с исходным наличием или развившимися в течение наблюдения отдаленными метастазами).

Несмотря на то что пациенты с большей распространенностью первичной опухоли (pT3–4) имеют большие риски развития локорегионарного рецидива (20–45%, в частности 40–45% в течение 5 лет у пациентов с pN+ и [или] R+) и худшие показатели общей выживаемости (5-летний показатель – 10–50%, в зависимости от факторов риска) после выполнения радикальной цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией и периоперационной химиотерапией [5–8], проведение адъювантной лучевой терапии является спорным вопросом, что продиктовано противоречивостью результатов исследований применения такого подхода [9–11].

В свою очередь, лучевая терапия, как основа альтернативной цистэктомии комплексной схемы лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, давно заняла свое место в арсенале онкологов.

Пациентам, которым не может быть предложено удаление мочевого пузыря в силу анестезиологических рисков, и тем, кто отказывается от хирургического вмешательства такого объема, должно быть предложено так называемое трехкомпонентное лечение, включающее выполнение на первом этапе трансуретральной резекции мочевого пузыря в максимально возможном объеме с последующим проведением лучевой терапии в радикальных дозах в комбинации с одновременной химиотерапией. В настоящее время выработаны критерии, согласно которым максимальный выигрыш при использовании органосохраняющего трехкомпонентного лечения получают пациенты с солитарными опухолями небольших размеров, без метастазов в регионарных лимфатических узлах, без обширного или мультифокального рака *in situ*, без ассоциированного с опухолью гидронефроза и без значимых нарушений функций мочевого пузыря перед началом лечения [12, 13].

Исследование С. Rödel *et al.* включило более 1000 пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Пациенты получали комплексное лечение в объеме ТУР с последующим выполнением химиолучевой терапии. Общая 5-летняя выживаемость составила 50–60%, у 75% пациентов получилось избежать выполнения радикальной цистэктомии [14].

В исследование F. S. Krause *et al.* были включены 362 пациента с диагнозом «рак мочевого пузыря» стадии T2–4. Показатели общей 5-, 10- и 15-летней выживаемости для пациентов со стадией T2–3 составили 45, 26 и 16% соответственно, для T4 – 15, 7 и 0% соответственно. Авторы отмечают, что значительное негативное влияние на показатели выживаемости оказывает не только распространенность опухолевого процесса, но и наличие лимфоваскулярной инвазии, метастатическое поражение лимфатических узлов, остаточная опухоль после выполнения ТУР, проведение лучевой терапии в монорежиме (средняя продолжительность жизни в группе пациентов, получивших ХЛТ – 70,0 месяца, в группе ЛТ – 28,5 месяца) [15].

Те же исследователи, сочетая радикальный курс химиолучевой и только лучевой терапии с локальной гипертермией, добились 96% полных эффектов у пациентов с раком мочевого пузыря T1–T2. За 3 года наблюдения безрецидивная выживаемость составила 85%, общая выживаемость – 80%, канцерспецифическая выживаемость – 88%, выживаемость без метастазирования – 89%; мочевой пузырь был сохранен у 96% больных. Удовлетворительная и хорошая функция мочевого пузыря наблюдалась у 80% больных [16].

Два выделяющихся фактора возможности сохранения мочевого пузыря у пациентов с мышечно-инвазивным раком – это полное удаление визуализируемой опухоли при трансуретральной резекции и отсутствие остаточной опухоли после химиолучевой терапии. Первое подчеркивается результатами ряда исследований [17–19].

Обсуждение

Значение полного клинического эффекта проведенного трехкомпонентного лечения невозможно недооценивать, так как с ним достоверно коррелируют показатели общей выживаемости пациентов, что также было продемонстрировано в исследованиях, выполненных в Российском онкологическом научном центре имени Н. Н. Блохина и Медицинском радиологическом научном центре имени А. Ф. Цыба.

По данным исследования С. И. Ткачева *et al.*, вышедшего в печать в 2010 году, общая 5-летняя выживаемость у пациентов с полной и частичной регрессией и стабилизацией опухолевого процесса после лучевой терапии составила 72, 18 и 14% соответственно. Само исследование представляет собой анализ результатов лечения 135 больных раком мочевого пузыря в стадии T2a–4aN0M0, которым было проведено органосохраняющее лечение. Полная регрессия опухоли, оцениваемая через 2 месяца после окончания облучения, наблюдалась у 76,3% пациентов основной группы (конформная лучевая терапия) и у 47,4% пациентов контрольной группы (конвенциональная лучевая терапия) ($p = 0,002$). Общая 5-летняя скорректированная выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря в основной группе была достоверно выше и составила 69,9%, а в контрольной – 44,3% ($p = 0,008$) [20].

В исследование А. М. Попова *et al.* было включено 69 больных раком мочевого пузыря в стадии T2a–4aN0M0 со средним возрастом больных 59 лет. Органосохраняющее лечение с использованием ТУР, двух курсов системной химиотерапии гемцитабином и цисплатином и сочетанной химиолучевой терапии позволило добиться 3-летней скорректированной выживаемости 83,3%. Комбинированное лечение, состоящее из трех циклов неoadъювантной химиотерапии (гемцитабин/цисплатин, доцетаксел/цисплатин) и сочетанного химиолучевого воздействия, позволяет достичь 3-летней скорректированной выживаемости 73,4%. Пациенты с частичной регрессией опухоли имели худший прогноз и выживаемость по сравнению с больными, у которых была отмечена полная регрессия в результате органосохраняющего лечения. Трехлетняя скорректированная выживаемость у больных с полной регрессией составила 100%, а у пациентов с частичной регрессией – 45%. Поздние осложнения II и III степени тяжести были отмечены не более чем в 3% случаев [21].

Исследование С. Ж. Саллум, выполненное в РОНЦ имени Н. Н. Блохина, сообщает, что ТУР мочевого пузыря с адъювантной химиолучевой терапией приводит к достоверному увеличению пятилетней специфической выживаемости у больных раком мочевого пузыря стадии T2N0M0 (96,3%) по сравнению с цистэктомией (58,4%) ($p < 0,05$) [22].

Что касается частоты развития осложнений при применении трехкомпонентного лечения, то метаанализ четырех актуальных посвященных ему исследований выявил довольно низкие показатели риска развития нежелательных событий. При медиане наблюдения 5,4 года

частота развития осложнений со стороны органов мочеполовой системы составила всего 5,7%, со стороны органов желудочно-кишечного тракта – 1,9%; ни один из случаев не был отнесен к IV степени тяжести, также не было зафиксировано ни одного случая наступления ассоциированного с лечением смертельного исхода [23].

Однако не все литературные данные поддерживают трехкомпонентное лечение в качестве альтернативы цистэктомии. В частности, в 2018 году увидело свет крупное ретроспективное исследование, включившее 3200 пациентов со средним возрастом 75,8 года – 2048 мужчин и 1152 женщины, посвященное сравнительной оценке не только онкологических результатов, но и стоимости проведения данных видов лечения [24]. В группы цистэктомии и органосохраняющего лечения, сформированные по принципу соответствия социально-демографических и клинических параметров, было включено по 687 пациентов. В разделе «Методы», описывающем в том числе процесс поиска пациентов в базах данных, указано, что «радиотерапия обычно проводилась в дозах от 60 до 66 Гр (39,6–50,4 Гр на мочевой пузырь и лимфатические узлы таза с последовательным «бустом» на опухоль) подведенными фракциями по 1,8–2,0 Гр раз в день». Гайдлайны рекомендуют использовать в составе трехкомпонентного лечения химиотерапевтические режимы с цисплатином или комбинацией фторурацила и митомицина. Авторы засчитывали все сеансы облучения в течение 90 (и на это стоит обратить внимание!) дней от дня начала лучевой терапии». Исследователи обнаружили, что применение трехкомпонентного лечения было ассоциировано с достижением достоверно худших показателей общей (ОР = 1,49; 95 % ДИ: 1,31–1,69) и болезнь-специфичной (ОР = 1,55; 95 % ДИ: 1,32–1,83) выживаемости, а также с большими затратами на лечение и реабилитацию пациентов через 90 и 180 дней после начала лечения.

Исходя из этого приоритет в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря должен отдаваться выполнению радикальной цистэктомии, а органосохраняющее лечение может быть предложено лишь тем пациентам, у которых есть однозначные и абсолютные противопоказания к выполнению радикальной операции. Однако в группе с использованием лучевой терапии обращают на себя внимание несколько допущений, которые были способны значимо повлиять на итоговые результаты лечения.

Во-первых, курс химиолучевой терапии при отсутствии перерывов должен быть завершен в течение 7 недель, а указанные авторами 90 дней – это более 12 недель, что может указывать на прерывание курса лечения, что могло негативно сказаться на эффективности лечения и, соответственно, на показателях выживаемости.

Во-вторых, лишь 51,4 % пациентов в исследуемой группе получили химиолучевую терапию с цисплатином или фторурацилом и митомицином, а применение именно этих схем лечения в сравнении с иными вело к достижению лучших показателей общей (ОР = 1,27 против 1,69) и болезнь-специфичной (ОР = 1,5 против 1,97) выживаемости. Таким образом, почти половина

пациентов в группе трехкомпонентного лечения получили не самые эффективные варианты химиолучевой терапии.

В-третьих, далеко не у всех пациентов – лишь у 326 – известно количество сеансов лучевой терапии. Медиана количества сеансов у таких больных составила 18 (межквартильный диапазон: 9–27), и именно такое и большее количество сеансов в сравнении с меньшим числом способствовало улучшению показателей общей (ОР = 1,23 против 1,39) и болезнь-специфичной (ОР = 1,37 против 1,48) выживаемости. Необходимо отметить тот факт, что при использовании разовой очаговой дозы 2,0 Гр оптимальным считается проведение лечения за 33 сеанса. Предполагая, что часть пациентов получили лечение в режиме гипофракционирования, стоит также иметь в виду возможность включения в анализ незавершенных, а также заведомо паллиативных курсов лучевой терапии.

Авторы указывают на последние две слабости исследования в дискуссии и сетуют на невозможность получения более подробной информации в анализируемых ими базах данных. Очевидно, что для корректного сравнения результатов цистэктомии и трехкомпонентного лечения необходимо проведение полноценных проспективных рандомизированных исследований с учетом множества социально-демографических, экономических и клинических факторов.

Однако успехи лучевой терапии не ограничиваются лечением больных II–III стадиями рака мочевого пузыря. Следующий клинический пример демонстрирует возможности современных подходов комплексного лечения у пациента крайне неблагоприятной прогностической группы.

Клинический пример

Пациент Т. Возраст на момент выявления заболевания – 51 год. Диагноз: первично-множественные синхронные злокачественные образования: рак предстательной железы, T2NxM0, II стадия; рак мочевого пузыря, метастатическое поражение лимфатических узлов подвздошных областей с обеих сторон, T3N1M0, IV стадия.

В конце 2010 года было отмечено повышение ПСА до 4,3 нг/мл. У пациента был диагностирован рак предстательной железы (аденокарцинома Gleason 3 + 3 = 6). С 17.02.12 с перерывами проводилась гормональная терапия различного объема; 02.06.14 была выполнена двухсторонняя орхэктомия. В течение последующего срока наблюдения показатель ПСА не поднимался выше 0,5 нг/мл.

В сентябре 2011 года произошел эпизод макрогематурии. По данным цистоскопии от 25.05.12, была выявлена опухоль мочевого пузыря.

Гистологическое исследование: уротелиальный рак high grade.

По данным УЗИ от 08.06.12 и МРТ от 14.06.12, определялись опухоль предстательной железы без распространения процесса за пределы капсулы и на семенные пузырьки и опухоль мочевого пузыря (толщиной до 2,0 см и протяженностью до 4,0–5,0 см), а также метастатическое



Рисунок 1. Объем облучения при паллиативном курсе дистанционной лучевой терапии мочевого пузыря и лимфатических узлов таза и забрюшинного пространства (2013 год).

поражение лимфатических узлов подвздошных областей с обеих сторон (до 2,0 см). Парааортальные лимфатические узлы не были увеличены; отмечалось расширение мочеточников до 0,9–1,1 см.

С 23.07.12 было проведено четыре курса химиотерапии гемцитабином (1000 мг/м^2) и цисплатином (70 мг/м^2) с положительной динамикой в отношении первичной опухоли и стабилизацией размеров подвздошных лимфатических узлов с обеих сторон, однако, по данным УЗИ от 15.11.12, парааортально слева на уровне L4 стали определяться два лимфатических узла до 2,0 см.

05.12.12 были выполнены лапаротомия, ревизия брюшной полости, биопсия забрюшинного лимфатического узла (гистологическое исследование: уротелиальный рак high grade). При интраоперационной ревизии был выявлен массивный конгломерат метастатически измененных забрюшинных лимфатических узлов до 9 см в диаметре, муфтообразно охватывающий аорту и нижнюю полую вену. Удаление данного конгломерата не представлялось возможным.

Ситуация больного была обсуждена на консилиуме. Учитывая распространенность опухолевого процесса и данные гистологического исследования, было рекомендовано проведение еще одного курса химиотерапии гемцитабином и цисплатином с последующим проведением курса химиолучевой терапии на область мочевого пузыря лимфатические узлы таза и забрюшинного пространства.

По 28.12.12 был проведен еще курс химиотерапии гемцитабином (1000 мг/м^2) и цисплатином (70 мг/м^2); с 14.01.13 по 12.02.13 был проведен паллиативный курс дистанционной лучевой терапии на мочевой пузырь, лимфатические узлы таза и забрюшинного пространства (рис. 1), РОД 2 Гр пять раз в неделю, СОД 44 Гр одновременно с еженедельными введениями цисплатина (40 мг/м^2 с одной паузой в 2 недели из-за тошноты и дискомфорта в области сердца). Был зафиксирован выраженный по-

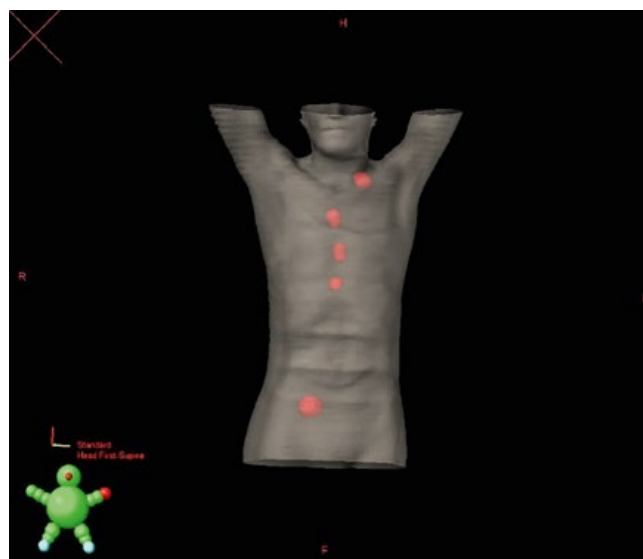


Рисунок 2. Объем облучения при курсе стереотаксической радиотерапии пяти отдельных пораженных лимфатических узлов (2013 год).

ложительный эффект в виде полной регрессии опухоли мочевого пузыря и метастазов в лимфатических узлах.

Спустя 5 месяцев после окончания лечения (в июле 2013 года) у пациента случилось прогрессирование заболевания, манифестировавшее отеком правой нижней конечности. По данным УЗИ от 30.08.13, в правой подвздошной области был выявлен лимфатический узел до 2,2 см.

По данным ПЭТ-КТ от 24.09.13, определялись метастатически пораженные лимфатические узлы: надключичный слева размером до 1,0 см ($\text{SUV}_{\text{max}} - 11$); параэзофагеальный на уровне Th5 до 1,0 см ($\text{SUV}_{\text{max}} - 8,7$); парааортальный на уровне Th8 до 1,0 см ($\text{SUV}_{\text{max}} - 6,4$); парааортальный на уровне Th11 до 1,0 см ($\text{SUV}_{\text{max}} - 9,6$); подвздошный справа до 2,6 см ($\text{SUV}_{\text{max}} - 8,2$).

Учитывая прогрессирование заболевания, было принято решение о проведении химиотерапии, однако, руководствуясь высокой эффективностью ранее проведенной лучевой терапии, было решено дополнить лекарственное лечение стереотаксической радиотерапией всех определяемых проявлений заболевания (рис. 2).

С 02.10.13 по 23.01.14 было проведено шесть курсов химиотерапии паклитакселом, на фоне чего с 14.10.13 по 29.10.13 был проведен курс стереотаксической радиотерапии на подвздошный лимфатический узел справа, парааортальный лимфатический узел на уровне Th8, параэзофагеальный лимфатический узел на уровне Th5, РОД 5 Гр пять раз в неделю, СОД 30 Гр, парааортальный лимфатический узел на уровне Th11, РОД 5 Гр пять раз в неделю, СОД 35 Гр, подключичный лимфатический узел слева, РОД 6 Гр пять раз в неделю, СОД 30 Гр.

В октябре 2015 года (спустя 21 месяц после окончания химиотерапии паклитакселом и 32 месяца после окончания курса дистанционной лучевой терапии на мочевой пузырь), по данным УЗИ, были выявлены увеличение размеров опухоли мочевого пузыря и дилатация чашечно-лоханочной системы левой почки до 2,0 см и левого мочеточника до 0,8 см.

По данным цистоскопии от 21.10.15, на левой боковой стенке мочевого пузыря определялась зона деформации до 4,0 см, на фоне которой не определялось устье левого мочеточника.

По данным ПЭТ-КТ от 29.10.15, в сравнении с данными ПЭТ-КТ от 24.09.13, определялись очаги патологического накопления РФП в: экзофитном мягкотканном образовании стенки мочевого пузыря размерами $3,7 \times 1,9 \times 1,8$ см ($SUV_{max} = 9,13$), распространяющимся на устье левого мочеточника и вызывающим его расширение; подвздошном лимфатическом узле кистозно-солидной структуры справа (уменьшился с 2,6 до 1,2 см, SUV_{max} уменьшился с 8,20 до 7,66). Ранее выявляемые патологические лимфатические узлы (парааортальные на уровне Th8 и Th11, параэзофагеальный на уровне Th5, надключичный) не определялись.

06.11.15 была выполнена ТУР мочевого пузыря (гистологическое исследование: мышечно-инвазивный уротелиальный рак high grade).

По данным УЗИ от 01.12.15, на левой боковой стенке определялось неравномерное утолщение до 0,8 см на протяжении 3,0 см.

Учитывая тот факт, что первичное лучевое лечение опухоли мочевого пузыря было выполнено с подведением нерадикальной дозы, было принято решение о проведении повторного курса химиолучевой терапии на мочевой пузырь, которое было реализовано с 30.11.15 по 23.12.15: РОД 2,3 Гр пять раз в неделю, СОД 41,4 Гр (44 иГр) с одновременным бустом на левую боковую стенку мочевого пузыря, РОД 0,3 Гр (2,6 Гр за фракцию), СОД 5,4 Гр (46,8 Гр за курс; 54 иГр) одновременно с еженедельными введениями цисплатина (40 мг/м^2) (рис. 3). Пациент тяжело перенес лечение, предъявляя жалобы на выраженные боли в мочеиспускательном канале с иррадиацией в половой член с некоторым увеличением интенсивности резей при мочеиспускании; мочеиспускание от двух до шести раз в час в течение суток. Данные жалобы значительно регрессировали через 2 месяца после окончания химиолучевой терапии, что пациент сообщил при контрольном визите в марте 2016 года (индекс Карновского – 80%).

08.06.16 по поводу рецидива опухоли в мочевом пузыре (R2) была проведена ТУР мочевого пузыря (гистологическое исследование: мышечно-инвазивный уротелиальный рак high grade).

19.06.17 проведена телефонная беседа с больным, запланировано контрольное обследование. К этому моменту пациент в течение года наблюдался по месту жительства, где была выполнена двухсторонняя нефростомия. Индекс Карновского на момент составлял 70%. В дальнейшем контакт с больным был утрачен.

Таким образом, больной раком мочевого пузыря IV стадии наблюдался в течение 69 месяцев от момента манифестации заболевания и в течение 59 месяцев – от начала специфического лечения.

Дискуссия

В действительности мы не считаем данный клинический пример однозначно успешным.



Рисунок 3. Объем облучения при повторном курсе дистанционной лучевой терапии мочевого пузыря (2015 год).

С одной стороны, применение у данного пациента дистанционной лучевой терапии на одном из этапов лечения однозначно благоприятно сказалось на продолжительности его жизни. В настоящее время для многих онкологических заболеваний на метастатической стадии в клиническую практику все больше входит подход проведения условно радикального локального лечения (хирургического, а чаще – лучевого) при возможности его выполнения в отношении всех проявлений болезни. Тем более когда в качестве отдаленных метастазов рассматриваются таковые в следующем за регионарным участком лимфооттока. Такие подходы (то есть облучение первого из формально нерегионарных лимфоколлекторов) стали стандартом при лечении опухолей женской репродуктивной системы (так называемая extended-field radiation therapy, т.е. широкопольная лучевая терапия, хотя в современности было бы уместнее называть лучевой терапией увеличенного объема), на пути к этому – рак предстательной железы [25].

Более того, в отношении данного клинического случая необходимо подчеркнуть ограниченность возможностей системной терапии, так как в те годы, что пациент получал противоопухолевое лечение, современные варианты иммунотерапии (ингибиторы PD 1/ PD-L1) еще не являлись стандартом лечения больных уротелиальным раком. Рассчитывать же на столь же долговременный результат применения одной лишь химиотерапии у пациента с уротелиальным раком high grade не представляется возможным. Таким образом, проведение формально не показанной, с учетом отсутствия симптомов, ассоциированных с распространенностью опухолевого процесса, лучевой терапии выглядит оправданным, а дальнейшее развитие событий лишь подтверждает данный тезис.

С другой стороны, проведенное лечение не было радикальным – СОД первого курса (44 Гр) была на уровне паллиативной или профилактической. Решение остановиться на такой было связано с большим объемом об-

лучения, необходимостью одновременного проведения химиотерапии и соответственно предполагаемой высокой токсичностью лечения. В действительности современные технические аспекты дистанционной лучевой терапии – лучевая терапия с модуляцией интенсивности, визуализация облучаемого объема на столе ускорителя электронов позволяют выполнять агрессивное лечение без тяжелых негативных последствий даже при экстраординарных объемах облучения. Проведение же лучевой терапии в нерадикальных дозах у данного пациента привело сначала к развитию рецидива в лимфатических узлах забрюшинного пространства и таза, а затем – в мочевом пузыре. Проведение повторного облучения мочевого пузыря хотя и дало временный противоопухолевый эффект, не излечило пациента от болезни и стало причиной развития значимых побочных эффектов.

Таким образом, в настоящее время данному пациенту при принятии решения об индивидуализации подхода к лечению его заболевания (то есть к проведению химиолучевой терапии вместо только системного противоопухолевого лечения) следовало бы назначить ПЭТ-КТ (для четкого разделения пораженных и непораженных лимфатических узлов) и провести курс дистанционной лучевой терапии на лимфатические узлы забрюшинного пространства и таза до СОД 44–50 иГр, пораженные лимфатические узлы, по данным ПЭТ-КТ, до СОД 60–66 иГр, мочевого пузыря – до 60 иГр и опухоль мочевого пузыря – до 66 иГр, при условии соблюдения толерантности здоровых органов вблизи зоны облучения, в первую очередь почек, спинного мозга, тонкой кишки.

Еще один момент, который хотелось бы отразить в разделе «Дискуссия» – это течение болезни после стереотаксической радиотерапии пяти метастазов в лимфатических узлах, включая регионарные, условно регионарные (забрюшинный) и однозначно отдаленные (подключичный и медиастинальные). Учитывая тот факт, что ПЭТ-КТ была впервые выполнена только в момент наличия данных метастазов, мы не можем однозначно сказать, были ли данные лимфатические узлы пораженными или не пораженными на момент начала лечения болезни. То есть на момент их выявления данные метастазы (речь о находящихся вне зоны облучения) могли быть как впервые возникшими, так и существовавшими и не обозначившими себя ранее, например на фоне эффективности индукционной химиотерапии.

Если считать, что данные метастазы были у пациента до начала лечения его болезни, то данный случай является иллюстрацией истинного олигометастатического процесса, радикальное лечение всех проявлений которого способно подарить пациенту длительную ремиссию и в перспективе излечить пациента с отдаленными метастазами [26, 27]. Если не считать неизлеченную радикально и рецидивирующую вследствие этого опухоль мочевого пузыря, то до момента утраты связи с пациентом не было никаких фактов, которые позволили бы заподозрить и тем более подтвердить возникновение

новых проявлений болезни. Это еще раз подчеркивает гипотезу о том, что ряд больных с рассматриваемой в качестве сугубо паллиативной онкологической ситуацией могут получить существенный выигрыш в продолжительности жизни, если применять к ним подходы к лечению, рекомендованные в клинических случаях, рассматриваемых современной онкологией в качестве потенциально излечимых. Другое дело, что критерии селекции таких пациентов не выработаны и все работы, посвященные этому вопросу, в частности олигометастатической болезни, заканчиваются словами о необходимости проведения исследований III фазы для поиска таковых.

Если же считать, что метастатическое поражение лимфатических узлов левой надключичной области и средостения было проявлением прогрессирования опухолевого процесса, то нельзя исключить в качестве уже указанного отсутствия признаков дальнейшего истинного прогрессирования опухолевого процесса (исключая рецидив первичной опухоли) абскопальный эффект, причем настоящий, произошедший без проведения иммунотерапии, что встречается в клинической практике крайне редко. На это предположение указывают как короткий промежуток времени до первого прогрессирования опухолевого процесса, формально установленного спустя 9 месяцев после окончания химиотерапии в составе первичного комплексного лечения пациента, и которое в виде метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов могло произойти еще на фоне проведения химиотерапии по схеме GemCis) в сочетании с периодом 3,5 года без признаков развития новых отдаленных метастазов по окончании химиотерапии в составе комплексного лечения по поводу олигометастатического процесса, так и предположительно высокая иммунозависимость уротелиального рака [28, 29].

Следует отметить, что течение болезни у данного пациента показало целесообразность тактики паллиативного лечения с включением лучевой терапии на первом этапе лечения и стереотаксической радиотерапии – на втором.

Заключение

Суммируя приведенные данные исследований, можно сделать вывод, что выбор тактики лечения пациентов с диагнозом «мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря» является обсуждаемым и должен в том числе основываться на пожеланиях самого больного и технической обеспеченности медицинского учреждения, в котором проводится его лечение.

Список литературы / References

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению в 2019 году. Москва, 2020. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Shachzadova A. O. The condition of cancer care to the population in 2019. Moscow, 2020. (In Russ.)
2. Котов С. В., Хачатрян А. Л., Гуспанов Р. И. и др. Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии. Онкоурология. 2018; 14 (4): 95–102. Kotov S. V., Khachatryan A. L., Guspanov R. I., et al. Evaluation of surgical complications incidence after radical cystectomy. Cancer Urology. 2018;14(4):95–102. (In Russ.)

3. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. Москва, АБВ-пресс, 2011. Matveev B.P. Clinical oncology. Moscow, ABV-press, 2011. (In Russ.)
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Version 2.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
5. Novotny V., Froehner M., May M., et al. Risk stratification for locoregional recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *World Journal of Urology*. 2015. Nov; 33 (11): 1753–61. PMID: 25663359. DOI: 10.1007/s00345-015-1502-y.
6. Ku J.H., Kim M., Jeong C.W., et al. Risk prediction models of locoregional failure after radical cystectomy for urothelial carcinoma: external validation in a cohort of Korean patients. *International Journal of Radiation oncology, biology, physics*. 2014. Aug 1; 89 (5): 1032–1037. PMID: 25035206. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.049.
7. Christodouleas J.P., Baumann B.C., He J., et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. *Cancer* 2014 Apr 15; 120 (8): 1272–80. PMID: 24390799. DOI: 10.1002/cncr.28544.
8. Sagros P., Baumann B.C., Eapen L., et al. Risk factors for locoregional recurrence after radical cystectomy of muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and frame-work for adjuvant radiotherapy. *Cancer Treatment Reviews*. 2018. Nov; 68: 88–97. P. 88–97. PMID: 30125800. PMCID: PMC7441580. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.07.011.
9. Zaghloul M.S., Awwad H.K., Akoush H.H., et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease-free survival through improving local control. *International Journal of Radiation oncology, biology, physics*. 1992. 23 (3): 511–7. PMID: 1612951. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90005-3.
10. Zaghloul M.S., Christodouleas J.P., Smith A., et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy. *JAMA Surgery*. 2018 Jan. 17; 153 (1): e174591. PMID: 29188298. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.4591.
11. Iwata T., Kimura S., Abufaraj M., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urologic Oncology*. 2019. Oct; 37 (10): 659–671. PMID: 31255542. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.05.021.
12. Shipley W.U., Kaufman D.S., Zehr E., et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology*. 2002. Jul; 60 (1): 62–7. PMID: 12100923. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01650-3.
13. Shipley W.U., Winter K.A., Kaufman D.S., et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy for patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *Journal of clinical oncology*. 1998. Nov; 16 (11): 3576–83. PMID: 9817278. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.11.3576.
14. Rödel C., Weiss C., Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 10; 24 (35): 5536–5544. PMID: 17158539. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.6729
15. 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 Mar; 31(3): 985–90. PMID: 21498726
16. Ott O.J., Rödel C., Weiss C., et al. Radiochemotherapy for bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Sep; 21(7): 557–65. PMID: 19564101. DOI: 10.1016/j.clon.2009.05.005.
17. Rödel C., Grabenbauer G.G., Kuhn R., et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *Journal of clinical oncology*. 2002. Jul 15; 20 (14): 3061–71. PMID: 12118019. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.027.
18. 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. *European Urology*. 2012. Apr; 61 (4): 705–11. PMID: 22101114. DOI: 10.1016/j.euro.2011.11.010.
19. Giacalone N.J., Shipley W.U., Clayman R.H., et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *European Urology*. 2017. Jun; 71 (6): 952–960. PMID: 28081860. DOI: 10.1016/j.euro.2016.12.020.
20. Ткачев С.И., Фигурин К.М., Медведев С.В., Матвеев В.Б. Эффективность конформной и конвенциональной лучевой терапии при органосохраняющем лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010. No. 6. С. 39–45. Tkachev S.I., Figurin K.M., Medvedev S.V., Matveev V.B. Efficiency of conformal and conventional radiation therapy in organ-preserving treatment of patients with invasive bladder cancer. *Medical radiology and radiation safety*. 2010. No. 6. P. 39–45. (In Russ.)
21. Попов А.М., Гришин Г.Н., Доничкина Е.А., Карякин О.Б. Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря. Доступно по: <http://oncologic.narod.ru/journals/oncuro/ol.html> Попов А.М., Grishin G.N., Donichkina E.A., Karjakin O.B. Organ-preserving treatment of invasive bladder cancer. Available at: <http://oncologic.narod.ru/journals/oncuro/ol.html> (In Russ.)
22. Саллум С.Ж. Органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря T2N0M0. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Москва; 2005. Sallum S.J. Organ-preserving treatment of bladder cancer T2N0M0. Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow; 2005. (In Russ.)
23. Efstathiou J.A., Bae K., Shipley W.U., et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03. 95-06. 97-06. 99-06. *Journal of clinical oncology*. 2009. Sep 1; 27 (25): 4055–61. PMID: 19636019. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5776.
24. Williams S.B., Shan Y., Jazsar U., et al. Comparing Survival Outcomes and Costs Associated with Radical Cystectomy and Trimodal Therapy for Older Adults with Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Surgery*. 2018. Oct 1; 153 (10): 881–889. PMID: 29955780. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.1680.
25. Бульчин П.В., Ткачев С.В., Назаренко А.В., Матвеев В.Б. Способ лучевой терапии больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии с наличием метастазов в регионарные и забрюшинные лимфатические узлы. Доступно по: <https://patent.ru/patent/RU2711620C1> Bulychkin P.V., Tkachev S.B., Nazarenko A.V., Matveev V.B. The method of radiation therapy for patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy with the presence of metastases in the regional and retroperitoneal lymphatic nodes. Available at: <https://patent.ru/patent/RU2711620C1>. (In Russ.)
26. Milano M.T., Biswas T., Simone C.B.2nd, Lo S.S. Oligometastases: history of a hypothesis. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(5): 5923–5930. PMID: 32279519. DOI: 10.21037/apm.2020.03.31.
27. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: A European society for radiotherapy and oncology and European organization for research and treatment of cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020. Jan; 21 (1): e18–e28. PMID: 31908301. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
28. Rompré-Brodeur A., Shinde-Jadhav S., Ayoub M., et al. PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibition with Radiation in Bladder Cancer: In Situ and Abscopal Effects. *Molecular cancer therapeutics*. 2020 Jan; 19 (1): 211–220. PMID: 31534011. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0986.
29. Wilkins A., Ost P., Sundahl N. Is There a Benefit of Combining Immunotherapy and Radiotherapy in Bladder Cancer? *Clinical Oncology*. 2021 Jun; 33 (6): 407–414. PMID: 33726945. DOI: 10.1016/j.clon.2021.02.014.

Статья поступила: 31.01.22
Получена после рецензирования: 04.02.22
Принята в печать: 07.02.22

Сведения об авторах

Романов Денис Сергеевич, к.м.н., зам. ген. директора по научной деятельности, врач-онколог³, зав. радиологическим отделением⁴, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии⁵. SPIN-код: 1662-8411. ORCID: 0000-0003-3942-4102

Медведев Сергей Васильевич, к.м.н., с.н.с. отделения нейрорадиологии отдела лучевой терапии¹. E-mail: oncologrsmu@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6057-1230

Хачатурян Александр Владимирович, к.м.н., н.с. хирургического отделения № 4 (онкоурологии)². E-mail: centrforward@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3774-2879

Прокопьева Виктория Викторовна, студентка VI курса лечебного факультета⁶. E-mail: vika.prokopyeva.98@bk.ru. ORCID: 0000-0002-2159-7104

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва

⁴ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Романов Денис Сергеевич. E-mail: romanovronc@gmail.com

About authors

Romanov Denis S., PhD Med, deputy CEO for scientific activity, oncologist³, head of Dept of Radiology⁴, assistant of Dept of Oncology and Radiation Therapy⁵. SPIN code: 1662-8411. ORCID: 0000-0003-3942-4102

Medvedev Sergey V., PhD Med, senior researcher at Dept of Neuroradiology, Department of Radiation Therapy¹. E-mail: oncologrsmu@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6057-1230

Khachatryan Alexander V., PhD Med, researcher at Surgical Dept No. 4 (Oncology)². E-mail: centrforward@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3774-2879

Prokopyeva Victoria V., 6th year student of Faculty of Medicine⁶. E-mail: vika.prokopyeva.98@bk.ru. ORCID: 0000-0002-2159-7104

¹Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

³Centre for Innovative Medical Technologies Co., Moscow, Russia

⁴Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia

⁵Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

⁶Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Romanov Denis S. E-mail: romanovronc@gmail.com

For citation: Medvedev S.V., Khachatryan A.V., Romanov D.S., Prokopyeva V.V. Three-component treatment of muscle-invasive bladder cancer: case of successful use in patient with stage IV of disease. *Medical Alphabet*. 2022; (5): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-46-53>