Рання післяопераційна та відтермінована дистанційна променева терапія в органозберігаючому лікуванні хворих із низькодиференційованим раком сечового міхура

П. Г. Яковлев

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Early postoperative versus delayed radiotherapy in bladder sparing treatment of patients with high-grade urinary bladder cancer

P. G. Yakovlev

Clinical hospital "Feofaniya", Kyiv, Ukraine

Реферат

Мета. Визначити вплив на показники виживаності проведення дистанційної променевої терапії хворим із низькодиференційованим раком сечового міхура після органозберігаючих операцій у залежності від терміну застосування опромінення – в ранньому післяопераційному періоді чи відтерміновано.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 522 пацієнтів із діагнозом: низькодиференційований рак сечового міхура, з яких 101 (19,3%) пацієнт отримав лікування за радикальною програмою в обсязі органозберігаючої операції з післяопераційною променевою терапією. Усіх цих пацієнтів було розподілено на дві групи: 1-шу – 71 (70,3%) пацієнт, якому проведено ранню післяопераційну променеву терапію, і 2-гу – 30 (29,7%) пацієнтів, яким променеву терапію проведено відтерміновано. Для опромінення оперованого сечового міхура та регіонарних лімфатичних вузлів використовувався лінійний прискорювач «Oncor impression plus». Сумарна доза опромінення становила в середньому 62 Гр (60 – 64 Гр) із застосуванням разових щоденних фракцій 2 Гр. За допомогою статистичного методу Каплана–Мейера був проведений порівняльний аналіз показників виживаності хворих із низькодиференційованим раком сечового міхура, у яких променева терапія була елементом комбінованого органозберігаючого лікування, і хворих, у яких проведення променевої терапії було відтерміновано до виявлення прогресії хвороби.

Результати. Показники загальної виживаності хворих 1-ї і 2-ї груп були такими: для стадії II – 48,6 та 26,4 міс відповідно, для стадії III – 43,9 та 32,7 міс відповідно, для стадії IV – 25,4 та 46,9 міс відповідно. Загальна середня виживаність хворих 1-ї групи становила 43 міс, хворих 2-ї групи – 36 міс ($p=0,57$).

Висновки. Більшість хворих (70,3%) отримала ранню променеву терапію на оперований сечовий міхур. Показник виживаності хворих із низькодиференційованим раком, яким проведено відтерміновану променеву терапію після резекції сечового міхура, гірший (36 міс), ніж показник виживаності хворих після комбінованого лікування – резекції сечового міхура з ранньою ад'ювантною променевою терапією (43 міс), проте відмінність між цими показниками статистично незначуща ($p=0,57$).

Ключові слова: низькодиференційований рак сечового міхура; резекція сечового міхура; променева терапія; виживаність.

Abstract

Objective. To study the prevalence and effect on the survival of high grade bladder cancer (G3 UBC) patients of external beam radiotherapy delivered in early or delayed period after the bladder preserving surgery.

Materials and Methods. We retrospectively studied the medical records of 522 G3 UBC patients, out of whom 101 (19.3%) were treated radically with organ preserving surgery, followed by the radiotherapy. All patients were split in group of early (upto 3 months postoperatively) and delayed radiotherapy. The radiotherapy was performed on the Oncor Impression Plus linear accelerator with total radiation dose of 62 Gy and daily fraction of 2Gy. Kaplan–Meier survival curves were built to test the hypothesis of equality of survival of patients of both groups.

Results. The group of early radiotherapy accounted for 70.3% patients versus 29.7% in group of delayed radiotherapy. The survival in groups per Stages II, III and IV of G3 UBC was 48.6 vs. 26.4 months, 43.9 vs. 32.7 mo., 25.4 vs. 46.9 mo., respectively. The overall survival in both groups was 43 vs. 36 months ($p=0.57$).

Conclusion. Majority of G3 UBC patients (70.3%) were treated with early radiotherapy following bladder sparing surgery. Survival of patients with delayed radiotherapy is worse than of patients with early radiotherapy, 36 vs. 43 months ($p=0.57$).

Keywords: high-grade urinary bladder cancer, bladder sparing surgery, radiotherapy, survival.

Конвенційна дистанційна променева терапія (ДПТ) є важливим компонентом комплексного лікування раку сечового міхура (PCM). Променева терапія може бути елементом як радикального, так і паліативного лікування. Біологічний ефект дії іонізуючого опромінення в те-

рапевтичних цілях полягає в безпосередньому впливі на стабільність ДНК та репаративні процеси в ній, що порушує цілісність подвійної спіралі ДНК та запускає апоптоз, некроз, старіння клітин. Опромінення порушує нормальний перебіг мітозу, що змінює біологічні характеристики

ки пухлинних клітин, їх здатність до проліферації, диференціації та міграції [1, 2]. Під впливом опромінення змінюється фенотип ракових клітин, збільшується їх імуногенність, активуються цитотоксичні Т-лімфоцити, змінюється мікрооточення пухлини [3]. Опромінені клітини передають клітинні сигнали навколишнім неопроміненим пухлинним клітинам, і вони починають гинути [4]. З іншого боку, променева терапія має негативні властивості, а саме: активує сигнальні шляхи, що призводить до пригнічення імунної відповіді організму та сприяє росту пухлин. З огляду на це актуальними стають вимоги максимально точного підведення радіації до пухлинної тканини з мінімізацією ушкодження здорових тканин [5], а також раціонального визначення показань до проведення променевої терапії хворим після органозберігаючих операцій з приводу низькодиференційованого (G3) РСМ.

Мета дослідження: визначити вплив на показники виживаності проведення ДПТ хворим із G3 РСМ після органозберігаючих операцій у залежності від терміну проведення опромінення – в ранньому післяопераційному періоді чи відтерміновано.

Матеріали і методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 522 пацієнтів із діагнозом: G3 РСМ, яким у період із 1998 по 2016 р. була надана спеціалізована хірургічна допомога у відділенні урології та в подальшому у відділенні променевої терапії Київського міського клінічного онкологічного центру. Всі хворі мали повні дані лікувального анамнезу, були відомі показники виживаності. Для подальшого аналізу було відібрано історію хвороби 101 (19,3%)

пацієнта із G3 РСМ, якому лікування проводилось за радикальною програмою в обсязі органозберігаючої операції з післяопераційною променевою терапією. Усіх цих пацієнтів було розподілено на дві групи: 1-шу – 71 пацієнт, якому рання післяопераційна променева терапія була проведена в термін не пізніше ніж через 3 міс після радикального оперативного втручання, і 2-гу – 30 пацієнтів, яким променева терапія проводилася відтерміновано (пізніше ніж через 3 міс після первинної операції) у разі виявлення місцевої прогресії РСМ. Для опромінення оперованого сечового міхура та регіонарних лімфатичних вузлів використовувався лінійний прискорювач «Oncor impression plus». Сумарна доза опромінення становила в середньому 62 Гр (60 – 64 Гр) із застосуванням разових щоденних фракцій 2 Гр.

Для характеристики поширеності злоякісного процесу використовували TNM-класифікацію злоякісних пухлин 7-го видання (2010). Застосували методи описової статистики. За допомогою статистичного методу Каплана – Мейєра на базі програмного забезпечення MS XLSTAT був проведений порівняльний аналіз показників виживаності хворих із G3 РСМ, які отримали радіотерапевтичне лікування як елемент комбінованого органозберігаючого лікування, і хворих із G3 РСМ, яким проведення променевої терапії було відтерміновано до виявлення прогресії хвороби.

Гіпотезу про рівність показників виживаності хворих обох груп перевіряли за допомогою трьох статистичних критеріїв (логранговий, Вілкоксона, хі-квадрат) за рівня значущості 0,05. Відмінності між кривими виживаності вважали статистично значущими, якщо значення р було менше 0,05.

Результати

Як видно з даних *табл. 1*, серед хворих з агресивним низькодиференційованим РСМ, що були прооперовані в обсязі резекції сечового міхура, переважна більшість (70,3%) отримала ад'ювантну променеву терапію на сечовий міхур та лімфатичні вузли малого таза. У 29,7% хворих проведення променевої терапії було відтерміновано до виявлення прогресії РСМ. Враховуючи те що в кожній групі було лише по 2 пацієнти із стадією I, показники виживаності хворих із стадією I порівнювати неможливо.

Таблиця 1. Розподіл хворих за стадіями G3 РСМ та терміном проведення ДПТ на оперований сечовий міхур

Стадії G3 РСМ	Терміни проведення ДПТ		Разом
	рання	відтермінована	
I	2	2	4
II	29	16	45
III	30	5	35
IV	10	7	17
Усього ...	71	30	101

Таблиця 2. Терміни проведення ДПТ хворим із G3 РСМ після органозберігаючого лікування та показники виживаності, міс

Стадії G3 РСМ	Терміни проведення ДПТ					
	рання		відтермінована			
	показник виживаності після ДПТ		термін від операції до ДПТ		показник виживаності після ДПТ	
	середній	діапазон	середній	діапазон	середній	діапазон
I	44,6	0,7 – 88,6	76,9	45,2 – 108,5	5,3	1 – 9,5
II	48,6	2 – 226	14,6	3,2 – 62,5	11,8	0,8 – 43,3
III	43,9	1,2 – 138,1	24,7	5,1 – 80,7	8,0	4,7 – 14,8
IV	25,4	5,3 – 92,4	37,6	4,2 – 122,9	9,3	0,9 – 22,1
Загальна середня виживаність	43,2	0,7 – 226	25,8	3,2 – 122,9	10,1	0,8 – 43,3

Загальна середня виживаність хворих 2-ї групи становила 10,1 міс, а середній показник виживаності хворих із будь-якою стадією не перевищував одного року (табл. 2), що свідчить на користь проведення відтермінованої ДПТ лише з паліативною метою у більшості пацієнтів. Якщо ж зважити та те, що відтерміновану ДПТ проводили в середньому через більш як два роки, а саме через 25,8 міс, а у ряду хворих після первинної радикальної органозберігаючої операції до проведення ДПТ минало 5 – 10 років, ми отримуємо підтвердження корисності якісно виконаної і радикальної первинної операції та відтермінування опромінення, зокрема, в частині запобігання можливим токсичним ефектам самої ДПТ.

Після аналізу показників загальної середньої виживаності за стадіями виникає враження про переваги проведення ранньої післяопераційної ДПТ у хворих із стадіями II і III. Для хворих 2-ї групи середній показник виживаності отримуємо як суму середнього терміну від операції до ДПТ та середнього показника виживаності після ДПТ. Так, для хворих із стадією II 1-ї групи середній показник виживаності становив 48,6 міс, 2-ї групи – 26,4 міс, для хворих із стадією III – 43,9 та 32,7 міс відповідно. При стадії IV маємо протилежну ситуацію: середній показник виживаності хворих 2-ї групи становив 46,9 міс, а хворих 1-ї групи – 25,4 міс.

Для перевірки гіпотези про рівність показників виживаності хворих із G3 PCM 1-ї (рання післяопераційна ДПТ) і 2-ї груп (відтермінована ДПТ) ми провели аналіз за методом Каплана – Мейєра (див. рисунок).

Як видно з даних табл. 3, значення p обох статистичних тестів перевищують значення α . Це у свою чергу означає, що нульова гіпотеза про рівність показників виживаності пацієнтів обох груп не може бути відкинута. Таким чином, статистично значущої різниці між показниками виживаності хворих із G3 PCM, які отримали променеву терапію після органозберігаючого хірургічного лікування, та хворих, які отримали відтерміновану променеву терапію, не виявлено.

Обговорення

Променева терапія вважається важливим елементом і як у складі органозберігаючого тримодального лікування PCM (резекція, поліхіміотерапія, променева терапія на оперований сечовий міхур) [6 – 10], так і при виконанні радикальної цистектомії (РЦЕ) при місцево-поширених та регіонарно-метастатичних формах [11 – 14]. РЦЕ без

Криві виживаності хворих із G3 PCM, побудовані за методом Каплана – Мейєра.

,подальшої ад'ювантної хіміо- чи радіотерапії забезпечує задовільні результати онкологічної виживаності лише при стадії PCM не вище pT2a [15]. Звідси впливає розуміння того, що ад'ювантна терапія при стадії PCM вище pT2a або при нем'язово-інвазивному низькодиференційованому раку може бути необхідна у хворих, прооперованих як в обсязі РЦЕ, так і за органозберігаючою програмою. РЦЕ з тазовою лімфодисекцією забезпечує 5-річну виживаність 60% хворих із стадією раку не вище pT2, а при місцево-поширеному процесі (стадія pT3) цей показник знижується до 10 – 50% [16]. Періопераційна хіміотерапія у неoad'ювантному і ад'ювантному режимах не впливає на частоту локального рецидиву після хірургічного лікування PCM [17]. Тому променева терапія в ад'ювантному режимі постає як перспективний шлях до покращення як безрецидивної, так і загальної виживаності хворих із агресивним PCM [14, 17]. У багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях продемонстрована клінічна користь для виживаності хворих із м'язово-інвазивним PCM проведення ранньої післяопераційної променевої терапії на оперований сечовий міхур у рамках тримодального органозберігаючого лікування, а довготривалі показники виживаності при цьому порівнянні з показниками виживаності після РЦЕ з приводу подібних стадій PCM [18].

Питання відтермінування спеціального лікування раку (радіо- чи хіміотерапія, хірургічне втручання) на сьогодні розглядається лише в контексті загроз, пов'язаних із ризиком інфікування коронавірусною інфекцією [19, 20]. І якщо при малоагресивних формах раку безпечно відтермінувати початок лікування на півроку, то при агресивних формах уrogenітального раку, зокрема й G3 PCM, відтермінування лікування на кожні 4 тижні має наслідком погіршення показників виживаності на 5% [21]. У хворих, яким було проведено органозберігаюче лікування м'яз-

Таблиця 3. Розрахунок статистичних критеріїв для перевірки гіпотези про рівність показників виживаності хворих із G3 PCM після комбінованого лікування (резекція та променева терапія) та хворих, яким проведена відтермінована променева терапія

Статистичний критерій	χ^2	Рівень значущості	
		p	α
Логранговий	0,307689	0,579102	0,050
Вілкоксона	0,059792	0,806825	0,050

зово-інвазивного РСМ (стадії pT2–4), підтермінування проведення хіміотерапії чи променевого лікування після максимальної трансуретральної резекції сечового міхура більше ніж на 3 міс призводило до погіршення показників виживаності – 27 міс, тоді як у хворих, які отримували ранню післяопераційну хіміотерапію, променеве лікування після органозберігаючого хірургічного втручання, показник виживаності становив 29 міс, хоча відмінність між цими показниками не мала статистичної значущості ($p=0,94$) [19].

За результатами нашого дослідження відмінність у показниках виживаності хворих, які отримали ранню післяопераційну променеву терапію, і хворих, які отримали відтерміновану ДПТ, ще більше – 43 та 36 міс відповідно ($p=0,57$).

Висновки

Більшість хворих (70,3%) отримали ранню променеву терапію на оперований сечовий міхур. Показник виживаності хворих із низькодиференційованим раком, які отримали відтерміновану променеву терапію після резекції сечового міхура, гірший, ніж показник виживаності хворих після комбінованого лікування (резекція з ранньою ад'ювантною променевою терапією), а саме 36 та 43 міс відповідно, проте статистично значущої відмінності між цими показниками не досягнуто ($p=0,57$).

Підтвердження

Фінансування. Фінансування цієї роботи не передбачалося.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів щодо цієї роботи.

References

- Lewanski CR, Gullick WJ. Radiotherapy and cellular signalling. *Lancet Oncol.* 2001 Jun;2(6):366–70. doi: 10.1016/S1470-2045(00)00391-0. Erratum in: *Lancet Oncol* 2001 Jul;2(7):455. PMID: 11905753.
- Velic D, Couturier AM, Ferreira MT, Rodrigue A, Poirier GG, Fleury F, et al. DNA Damage Signalling and Repair Inhibitors: The Long-Sought-After Achilles' Heel of Cancer. *Biomolecules.* 2015 Nov 20;5(4):3204–59. doi: 10.3390/biom5043204. PMID: 26610585; PMCID: PMC4693276.
- Shao C, Folkard M, Michael BD, Prise KM. Targeted cytoplasmic irradiation induces bystander responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 14;101(37):13495–500. doi: 10.1073/pnas.0404930101. Epub 2004 Sep 2. PMID: 15345742; PMCID: PMC518785.
- Pilones KA, Vanpouille-Box C, Demaria S. Combination of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors. *Semin Radiat Oncol.* 2015 Jan;25(1):28–33. doi: 10.1016/j.semradonc.2014.07.004. PMID: 25481263.
- Wang JS, Wang HJ, Qian HL. Biological effects of radiation on cancer cells. *Mil Med Res.* 2018;5(1):20. doi: 10.1186/s40779-018-0167-4.
- Gild P, Nguyen DD, Fletcher SA, Cole AP, Lipsitz SR, Kibel AS, et al. Contemporary Survival Rates for Muscle-Invasive Bladder Cancer Treated With Definitive or Non-Definitive Therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Jun;17(3):e488–e493. doi: 10.1016/j.clgc.2019.01.009. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30837209.
- Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014 Jul;66(1):120–37. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.038. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24613684.
- Nagao K, Hara T, Nishijima J, Shimizu K, Fujii N, Kobayashi K, et al. The Efficacy of Trimodal Chemoradiotherapy with Cisplatin as a Bladder-Preserving Strategy for the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Urol Int.* 2017;99(4):446–452. doi: 10.1159/000477912. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28628910.
- Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, Bhindi B, Satkunasivam R, Athanasopoulos P, et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 10;35(20):2299–2305. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2327. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28410011.
- Russell CM, Lebastchi AH, Borza T, Spratt DE, Morgan TM. The Role of Transurethral Resection in Trimodal Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer.* 2016 Oct 27;2(4):381–394. doi: 10.3233/BLC-160076. PMID: 28035319; PMCID: PMC5181666.
- Bateni ZH, Pearce SM, Zainfeld D, Ballas L, Djaladat H, Schuckman AK, et al. National Practice Patterns and Overall Survival After Adjuvant Radiotherapy Following Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer in the USA, 2004–2013. *Eur Urol Oncol.* 2020 Jun;3(3):343–350. doi: 10.1016/j.euo.2018.11.010. Epub 2018 Dec 19. PMID: 31317867; PMCID: PMC7472657.
- Kaushik D, Wang H, Michalek J, Liss MA, Liu Q, Jha RP, et al. Chemoradiation Vs Radical Cystectomy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Propensity Score-weighted Comparative Analysis Using the National Cancer Database. *Urology.* 2019 Nov;133:164–174. doi: 10.1016/j.urology.2019.05.062. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31401220; PMCID: PMC6842694.
- Vashistha V, Wang H, Mazzone A, Liss MA, Svatek RS, Schleicher M, et al. Radical Cystectomy Compared to Combined Modality Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Apr 1;97(5):1002–1020. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.056. Epub 2016 Dec 13. PMID: 28332983.
- Pignot G, Sargos P. Place de la radiothérapie adjuvante après cystectomie pour les tumeurs de vessie infiltrant le muscle [Adjuvant radiotherapy after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer]. *Prog Urol.* 2020 Dec 23:S1166–7087(20)30741–7. French. doi: 10.1016/j.purol.2020.12.003. Epub ahead of print. PMID: 33358467.
- Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):1039–47. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.028. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22381169.
- Christodouleas JP, Baumann BC, He J, Hwang WT, Tucker KN, Bekelman JE, et al. Optimizing bladder cancer locoregional failure risk stratification after radical cystectomy using SWOG 8710. *Cancer.* 2014 Apr 15;120(8):1272–80. doi: 10.1002/cncr.28544. Epub 2014 Jan 3. Erratum in: *Cancer.* 2015 Jan 1;121(1):162. Herr, Harry [added]. PMID: 24390799.
- Sargos P, Baumann BC, Eapen LJ, Bahl A, Murthy V, Roubaud G, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological high-risk muscle invasive bladder cancer: time to reconsider? *Transl Androl Urol.* 2016 Oct;5(5):702–710. doi: 10.21037/tau.2016.08.18. PMID: 27785427; PMCID: PMC5071208.
- Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3801–9. doi: 10.1200/JCO.2014.57.5548. Epub 2014 Nov 3. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2015 Mar 1;33(7):814. PMID: 25366678; PMCID: PMC4239302.
- Fischer-Valuck BW, Michalski JM, Harton JG, Birtle A, Christodouleas JP, Efstathiou JA, et al. Management of Muscle-Invasive Bladder Cancer During a Pandemic: Impact of Treatment Delay on Survival.

- al Outcomes for Patients Treated With Definitive Concurrent Chemoradiotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2021 Feb;19(1):41–46.e1. doi: 10.1016/j.clgc.2020.06.005. Epub 2020 Jun 22. PMID: 33187904; PMCID: PMC7306737.
20. Wallis CJD, Novara G, Marandino L, Bex A, Kamat AM, Karnes RJ, et al. Risks from Deferring Treatment for Genitourinary Cancers: A Collaborative Review to Aid Triage and Management During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol*. 2020 Jul;78(1):29–42. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.063. Epub 2020 May 3. PMID: 32414626; PMCID: PMC7196384.
21. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Nov 4;371:m4087. doi: 10.1136/bmj.m4087. PMID: 33148535; PMCID: PMC7610021.