

## Rola teleradioterapii w inwazyjnym raku pęcherza moczowego

Jadwiga Nowak-Sadzikowska, Jerzy Jakubowicz

Radykalna cystektomia jest leczeniem z wyboru u chorych na inwazyjnego, naciekającego mięśniówkę właściwą raka pęcherza moczowego. Obok chirurgii teleradioterapia stanowi podstawową metodę radykalnego leczenia chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego. Skojarzone leczenie zachowawcze: TURB, radioterapia i chemioterapia, pozwala na uzyskanie 5-letnich przeżyć całkowitych, wahających się od 50% do 63%, przy zachowaniu u około trzech czwartych chorych prawidłowo funkcjonującego pęcherza. Wyniki radykalnego zachowawczego leczenia miejscowego: TURB z następową samodzielną teleradioterapią są niezadowolające, a 5-letnie przeżycia całkowite wynoszą od 20% do 40%. Prowadzone są liczne badania kliniczne mające na celu poprawę skuteczności napromieniania chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego poprzez: podwyższenie całkowitej dawki, modyfikowanie obszaru napromienianego, stosowanie niekonwencjonalnych metod frakcjonacji, stosowanie hipertermii, podawanie środków radioczułych. Samodzielną teleradioterapię jako leczenie radykalne inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest obecnie zalecana jedynie w przypadku chorych niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego lub niewyrażających zgody na operację, równocześnie niekwalifikujących się do leczenia systemowego. Biorąc pod uwagę fakt, że rak pęcherza moczowego jest nowotworem pacjentów w starszym wieku, jak również ciągle starzenie się naszej populacji, samodzielną radioterapię może stanowić jedyną formę leczenia stwarzającą szansę na wyleczenie z inwazyjnego, naciekającego raka pęcherza moczowego w stosunkowo licznej grupie chorych. Rola uzupełniającej radioterapii w stosunku do radykalnej i częściowej cystektomii wymaga oceny w wielośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych.

### Role of external radiation therapy in invasive bladder cancer

Radical cystectomy is the treatment of choice for patients with muscle-invasive bladder cancer. Radiotherapy, as well as surgery are essential methods of treatment of invasive bladder cancer. Combined modality bladder-sparing treatment can achieve 5-year overall survival rates of 50–63%, and with some 75% of surviving patients maintaining their bladder. For local treatment alone, radiation therapy following TURB, has resulted in 5-year survival rates of 20–40%. Many studies have been performed to improve the results of radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer by escalation of total dose, adoption of altered fractionation, modification of treatment volume, application of hyperthermia or using radiosensitizers. Radical radiotherapy following TURB should be used only in patients who are not surgical candidates or who have refused surgery and are not suitable for chemotherapy. Since bladder cancer is a disease of an elderly and aging population, definitive radiotherapy can be only one possibility for radical treatment for relatively large number of patients with muscle-invasive bladder cancer. Preoperative or postoperative radiotherapy following radical or partial cystectomy need further evaluation in multicenter randomized controlled trials.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64, 2: 169–174

**Słowa kluczowe:** rak pęcherza moczowego, teleradioterapia, leczenie oszczędzające

**Key words:** bladder cancer, external beam radiotherapy, conservative therapy

## Wstęp

Rak pęcherza moczowego jest jednym z najczęstszych nowotworów układu moczowego. W województwie małopolskim zachorowania na raka pęcherza moczowego w 2006 r. stanowiły wśród mężczyzn 7% ogółu wszystkich zachorowań na nowotwory, zaś u kobiet — 1,6% [1].

Obok chirurgii teleradioterapia stanowi podstawową metodę radykalnego leczenia chorych na inwazyjnego, naciekającego mięśniówkę właściwą raka pęcherza moczowego; jest ona również stosowana jako leczenie uzupełniające (neoadiuwantowe lub adiuwantowe) radykalnej lub częściowej cystektomii.

## Radykalne leczenie zachowawcze inwazyjnego, naciekającego mięśniówkę właściwą raka pęcherza moczowego

Radykalne leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru u chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego. Jednakże nie przeprowadzono żadnego prospektywnego randomizowanego badania klinicznego porównującego skuteczność chirurgii i teleradioterapii. Prospektywne randomizowane wieloośrodkowe badanie brytyjskie, rozpoczęte w 2007 roku, porównujące radykalną cystektomię z napromienianiem, a więc leczeniem oszczędzającym narząd u chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego, zostało przerwane ze względu na bardzo ograniczoną rekrutację: 45 chorych w okresie 30 miesięcy [2].

W leczeniu zachowawczym chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego stosujemy różne metody: elektresekcję przezcewkową guza pęcherza (TURB), radioterapię i chemioterapię. Liczne prace opisujące skojarzone leczenie wielodyscyplinarne, wykorzystujące wszystkie wymienione sposoby postępowania, przedstawiają wyniki porównywalne z radykalną cystektomią [3–9]. Skojarzone leczenie zachowawcze: TURB, radioterapia i chemioterapia, pozwala na uzyskanie 5-letnich przeżyć całkowitych, wahających się od 50% do 63%, przy zachowaniu u około trzech czwartych chorych prawidłowo funkcjonującego pęcherza. Ratująca cystektomia jest wykonywana w przypadku braku uzyskania całkowitej remisji lub nawrotu po leczeniu zachowawczym. Wyniki leczenia miejscowego: TURB i radioterapii, są gorsze w porównaniu ze skojarzonym leczeniem: TURB, radioterapia i chemioterapia. W związku z tym radykalne leczenie miejscowe stosowane jest tylko u chorych zdyskwalifikowanych z chemioterapii, jednakże uwzględniając fakt występowania raka pęcherza moczowego w grupie osób w starszym wieku, ze współistniejącymi poważnymi schorzeniami, odsetek pacjentów kwalifikujących się do TURB i samodzielnej teleradioterapii jest znaczny.

## Radykalne zachowawcze leczenie miejscowe

Leczenie to polega na maksymalnie radykalnej resekcji guza pęcherza na drodze TURB z następową radioterapią.

Stopień radykalności zabiegu TURB, który jest ściśle skorelowany ze stopniem zaawansowania T oraz sposobem wzrostu guza, jest jednym z istotniejszych czynników prognostycznych radykalnego leczenia zachowawczego.

Zastosowanie TURB z następową samodzielną teleradioterapią pozwala na uzyskanie u chorych na inwazyjnego, naciekającego mięśniówkę raka pęcherza moczowego 5-letnich przeżyć całkowitych, wynoszących od 20% do 40% i przeżyć specyficznych, wahających się od 31% do 56,8% [10–16].

W retrospektywnych badaniach brytyjskich porównujących radykalną cystektomię z radykalną teleradioterapią u chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego wykazano brak znamienych różnic w 5-letnich przeżyciach całkowitych, specyficznych i wolnych od nawrotu mimo znamienne starszego wieku chorych napromienianych (średnia wieku 75,3 vs 68,2) [14–15]. Kotwal i wsp., oceniając grupę 169 chorych leczonych w latach 1996–2000, przedstawili 5-letnie przeżycia całkowite, w grupie napromienianej i operowanej, wynoszące odpowiednio 34,6% i 41,3% ( $p = 0,392$ ) [14]. Porównując chorych leczonych w latach 1996–2000 i 2002–2006, zauważono wzrost średniej wieku chorych napromienianych, przy niezmiennym się wieku chorych operowanych (75,3 lat vs 78,4 lat w grupie napromienianej i 68,2 lat vs 67,9 lat w grupie operowanej). Aktualnie porównanie wyników leczenia TURB i samodzielnej teleradioterapii z samodzielnym radykalnym leczeniem operacyjnym jest niemożliwe ze względu na szerokie wskazania do zastosowania neoadiuwantowego lub adiuwantowego leczenia chemioterapią w skojarzeniu z operacją.

Wyniki leczenia TURB i samodzielnej teleradioterapii są niezadawalające. Prowadzone są liczne badania kliniczne mające na celu poprawę skuteczności napromieniania chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego poprzez: podwyższenie całkowitej dawki, stosowanie niekonwencjonalnych metod frakcjonacji, kojarzenie tele- i brachyterapii, stosowanie hipertermii, podawanie środków radiouczulających [17–27].

Obszar napromieniany w leczeniu raka pęcherza moczowego nie jest jednoznacznie ustalony, najczęściej obejmowany jest pęcherz moczowy wraz z naciekiem z marginesem ok. 2–3 cm. Wartość napromienienia regionalnych węzłów chłonnych, ocenionych jako N0, dawką 40–45 Gy konwencjonalnie frakcjonowaną, jest kontrowersyjna [12, 28–30]. Nie przeprowadzono żadnego prospektywnego randomizowanego badania porównującego napromienianie pęcherza moczowego wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi z napromienianiem samego pęcherza moczowego. Publikowane wyniki retrospektywnych analiz oceniających wartość napromieniania węzłów chłonnych w obszarze miednicy w samodzielnej radykalnej radioterapii raka pęcherza moczowego są sprzeczne [28–30].

Jedynie prospektywne badanie kliniczne porównujące napromienianie pęcherza moczowego wraz z regionalnymi

węzłami chłonnymi z napromienianiem samego pęcherza przeprowadzono w grupie 230 chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego (T2–T4, N0) leczonych w sposób skojarzony: radioterapia z równoczesną chemioterapią cisplatyną [31]. W obu ramionach badania (radioterapia samego pęcherza moczowego vs pęcherza moczowego i regionalnych węzłów chłonnych) obserwowano porównywalne 5-letnie przeżycia: z zachowanym pęcherzem 57,1% vs 58,9%;  $p = 0,8$ , bezobjawowe 46,9% vs 47,1%;  $p = 0,5$  i całkowite 51% vs 52,9%;  $p = 0,8$ . Przy ograniczonym obszarze napromieniania zauważono znamienne mniejszą toksyczność wczesną leczenia; ogólnie powikłania G3–G4 wynosiły odpowiednio 17,6% i 13,3%; ( $p = 0,05$ ), powikłania ze strony przewodu pokarmowego, biegunka G3–G4 — 3,9% i 2%; ( $p = 0,05$ ).

W prospektywnym randomizowanym badaniu porównującym samodzielnie radioterapię z radiochemioterapią (obszar napromieniany obejmował tylko pęcherz moczowy) rzadko obserwowano izolowany rozsiew do regionalnych węzłów chłonnych, wynoszący odpowiednio 6,7% i 4,9% [5].

Ograniczenie obszaru napromienianego do pęcherza moczowego wraz z guzem, przy braku rozsiewu do regionalnych węzłów chłonnych, wydaje się być skutecznym postępowaniem, pozwalającym zmniejszyć toksyczność leczenia przy niskim ryzyku izolowanego rozsiewu do regionalnych węzłów chłonnych.

Głównym organem ograniczającym eskalację dawki promieniowania jest sam pęcherz moczowy, dalsze zmniejszanie terenu napromienianego wysoką dawką do guza pęcherza z marginesem jest przedmiotem badań klinicznych. Wznowa miejscowa obserwowana jest w 75–95% w obszarze wyjściowego guza, stąd hipoteza, że podwyższanie dawki na guz z marginesem może poprawiać kontrolę miejscową bez zwiększania toksyczności leczenia i w końcowym efekcie przełożyć się na dłuższe przeżycie całkowite.

Przy ograniczeniu dawki całkowitej podawanej na cały pęcherz +/- regionalne węzły chłonne i podwyższenie dawki na obszar guza pęcherza z marginesem obserwowano porównywalne wyniki leczenia przy niższej toksyczności późnej [19, 20, 32–34].

W retrospektywnej analizie obejmującej 229 chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego napromienianych jednoetapowo na pęcherz moczowy z 2 cm marginesem w porównaniu z napromienianymi w dwóch etapach: I etap — guz pęcherza z 2 cm marginesem, II etap — cały pęcherz z 2 cm marginesem, wykazano znamienne mniejszą toksyczność późną przy ograniczonym terenie napromienianym, z porównywalną kontrolą miejscową i przeżyciami całkowitymi; redukcja całkowitych powikłań późnych G3–G4 wynosiła 19% ( $p = 0,02$ ) [33].

Wstępne wyniki prospektywnego randomizowanego badania porównującego napromienianie dawką całkowitą pęcherza moczowego wraz z naciekiem, z marginesem

1,5 cm (108 chorych), z napromienianiem pęcherza moczowego wraz z guzem, z marginesem 1,5 cm dawką stanowiącą 80% dawki całkowitej, z następowym podwyższeniem dawki na obszar ograniczony do guza pęcherza z 1,5 cm marginesem (111 chorych), nie wykazały różnic w 2-letnich przeżyciach lokoregionalnych i całkowitych [34]. Toksyczność wczesna i późna, oceniana po roku, była porównywalna w obu ramionach, zaobserwowano znamienne mniejszą pojemność pęcherza moczowego u chorych napromienianych dawką całkowitą na cały pęcherz moczowy.

Dalsze ograniczanie terenu napromienianego w radykalnym leczeniu inwazyjnego raka pęcherza moczowego do samego guza z marginesem jest możliwe jedynie przy rozpoznaniu jednoogniskowego nacieku i braku współistnienia rozpoznania *ca in situ* oraz możliwości uzyskania dokładnej powtarzalności obszaru napromienianego poprzez zakładanie znaczników w rzucie guza i/lub stosowanie systemów weryfikacji radioterapii z użyciem obrazowania KV lub CT w trakcie codziennego napromieniania.

W prospektywnym randomizowanym badaniu ograniczenie pola napromienianego do samego guza pęcherza z marginesem (57,5 Gy w 20 frakcjach lub 55 Gy w 16 frakcjach) w porównaniu z całym pęcherzem (52,5 Gy w 20 frakcjach) umożliwiło zwiększenie dawki przy zachowanej kontroli miejscowej i akceptowalnej toksyczności, bez wpływu na przeżycia całkowite [35]. Jednakże należy zauważyć, że w grupie napromienianej jedynie na obszar guza z marginesem obserwowano nawrót nowotworu w pęcherzu, poza terenem napromienianym, u 6 spośród z 89 (7%) chorych.

Ocena lokalizacji i rozległości nacieku nowotworowego przed radioterapią opiera się na opisie badania cystoskopowego w skojarzeniu z wynikami histopatologicznymi wycinków oraz badaniach obrazowych. Ograniczanie obszaru napromienianego wysoką dawką do guza z marginesem wiąże się z dużym ryzykiem błędu lokalizacji i oceny rozległości nacieku nowotworowego. W retrospektywnej analizie porównującej umiejscowienie i rozległość guza, ocenione przedoperacyjnie i w materiale pooperacyjnym, wykazano niezgodności w 96% (213/222). W 58% stwierdzono obecność nacieku inwazyjnego raka pęcherza moczowego w przynajmniej jednej lokalizacji w pęcherzu, nierozpoznanego w badaniach przedoperacyjnych [36]. W 12% wykazano nacieki raka inwazyjnego w zupełnie innej lokalizacji, nieprzylegającej do obszaru opisanego w cystoskopii. Ryzyko niedoszacowania rozpoznania inwazyjnego raka pęcherza moczowego w diagnostyce przedoperacyjnej było znamienne wyższe przy jednoogniskowym nacieku w porównaniu ze zmianami wieloogniskowymi ( $p = 0,01$ ) [37].

Uwzględniając ryzyko błędu lokalizacyjnego guza oraz ryzyko błędu związanego z powtarzalnością obszaru napromienianego w trakcie radioterapii, przy nieznamiennej różnicy w toksyczności leczenia wynikającej z ograniczania z terenu napromienianego, radioterapia całego pęcherza

moczowego wraz z naciekami z marginesem, z ewentualnym podwyższeniem dawki na guz, pozostaje standardem postępowania.

W retrospektywnych badaniach oceniających dawkę całkowitą wykazano zależność dawka — efekt [12, 13, 22, 24, 26, 27]. Przy zastosowaniu dawki poniżej 60 Gy obserwowano gorsze wyniki leczenia. Badanie Pollacka i wsp. sugeruje większą skuteczność napromieniania chorych na raka pęcherza moczowego T2 i T3 dawką całkowitą  $\geq 70$  Gy ( $p = 0,07$ ) [33]. W metaanalizie oceniającej 15 badań wykorzystujących w radykalnym leczeniu raka pęcherza moczowego różne schematy frakcji i dawki całkowite (w pięciu badaniach skojarzenie tele- i brachyterapii) wykazano zależność pomiędzy dawką całkowitą a kontrolą miejscową, wzrost dawki całkowitej o 10 Gy poprawiał wyleczalność miejscową o czynnik 1,44–1,47 (95% CI, 1,23–1,70) [24]. Zalecana dawka całkowita konwencjonalnie frakcjonowana waha się od 60 do 66 Gy.

Stosowane obecnie nowoczesne techniki napromieniania: konformalna radioterapia (CTR), radioterapia z wykorzystaniem intensywnej modulacji dawki (IMRT), radioterapia adaptacyjna, zakładanie znaczników do pęcherza w rzucie guza, ograniczanie obszaru napromieniania poprzez stosowanie systemów weryfikacji leczenia umożliwiają dalszą eskalację dawki przy zachowaniu akceptowalnej toksyczności leczenia.

Główną przyczyną niepowodzenia konwencjonalnej radioterapii w leczeniu inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest niewyleczenie miejscowe lub wznowa u 40–60% chorych, obserwowana w okresie od roku do 2 lat, co wskazuje na szybką proliferację komórek klonogennych [10–12].

Podjęmowane są różne próby przełamania tego niekorzystnego efektu poprzez skrócenie całkowitego czasu leczenia, przy zastosowaniu niekonwencjonalnej frakcji dawki promieniowania. Jednakże rola całkowitego czasu leczenia w leczeniu raka pęcherza moczowego stanowi ciągle nierozwiązany problem [22–26]. Niektórzy autorzy sugerują niekorzystny wpływ wydłużonego czasu leczenia, inni uważają, że wpływ całkowitego czasu leczenia na jego wynik jest ograniczony, lub nawet nie obserwują znamienych statystycznie zależności.

W Wielkiej Brytanii szeroko rozpowszechnione jest zastosowanie w radykalnym leczeniu inwazyjnego raka pęcherza moczowego hipofrakcji; dawka całkowita wynosi 52,5–57,5 Gy w 20 frakcjach, z dawką frakcyjną wahającą się od 2,6–2,9 Gy [5, 34, 35, 37]. Dawka 55 Gy w 20 frakcjach jest równoważna biologicznie dawce 64 Gy w 32 frakcjach. Toksyczność, zarówno wczesna, jak i późna ww. schematów hipofrakcji jest porównywalna z konwencjonalną frakcją radioterapii.

Zastosowanie przyspieszonej frakcji techniką *concomitant boost* w leczeniu inwazyjnego raka pęcherza moczowego pozwala na uzyskanie 3-letnich przeżyć lo-

koregionalnych i całkowitych wynoszących odpowiednio 56–64% i 36–46% [19, 20, 32]. Obserwowana toksyczność wczesna i późna jest akceptowalna.

Jednakże w prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym Horwich i wsp. nie wykazali poprawy wyników w grupie chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego T2 i T3 leczonych napromienianiem przyspieszoną frakcją (60,8 Gy w 32 frakcjach dwa razy dziennie) w porównaniu z klasyczną frakcją (64 Gy w 32 frakcjach) [25]. Obserwowano większą toksyczność wczesną ze strony jelit w ramieniu z niekonwencjonalną frakcją, powikłania G2–G3 w skali RTOG wynosiły odpowiednio 44% vs 26%,  $p = 0,001$ . Toksyczność wczesna i późna ze strony pęcherza moczowego w obu ramionach była porównywalna.

Podjęmowane są również próby stosowania w leczeniu inwazyjnego raka pęcherza moczowego hiperfrakcji polegającej na podawaniu większej ilości niższych dawek frakcyjnych, w całkowitym czasie leczenia zbliżonym do konwencjonalnej frakcji, co skutkuje wzrostem dawki całkowitej, bez ryzyka wzrostu powikłań późnych. W metaanalizie oceniającej prospektywne randomizowane badania porównujące klasyczne frakcjonowanie z hiperfrakcjonowaniem w radioterapii raka pęcherza moczowego wykazano znamienne poprawę kontroli miejscowej i przeżycia całkowitego na korzyść hiperfrakcjonowania [38].

Zastosowanie niekonwencjonalnej frakcji, w formie hypofrakcji czy przyspieszonej frakcji *concomitant boost*, zwłaszcza przy uwzględnieniu grupy chorych leczonych samodzielną radioterapią — starszych, w gorszym stanie ogólnym, z poważnymi schorzeniami współistniejącymi, stanowi korzystną opcję leczenia, pozwalającą podać wyższą dawkę w skróconym całkowitym czasie terapii, przy toksyczności porównywalnej z klasyczną frakcją.

Podjęmowane są próby zwiększenia skuteczności radioterapii poprzez skojarzenie jej z hipertermią. Van der Zee i wsp. w prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym wykazali, że głęboka miejscowa hipertermia wraz z radioterapią znamienne zwiększają odsetek całkowitych remisji (73% vs 51%  $p = 0,01$ ) w porównaniu z samodzielną radioterapią u chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego T2–T4 [39].

Ocena roli hipertermii i jej skuteczność w zachowawczym leczeniu raka pęcherza moczowego wymaga dalszych badań.

Niedotlenowanie komórek nowotworowych jest uznawanym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w leczeniu napromienianiem. Odsetek komórek hipoksycznych w urotelialnym raku pęcherza oceniany jest na poziomie ok. 10%. W celu przełamania niekorzystnego efektu hipoksji podejmowane są badania kojarzące radioterapię z karbogenem (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>) i nikotynamidem [17, 40].

W grupie 133 chorych na raka pęcherza moczowego T1 G3, T2–T4a, N0, M0 skojarzenie radioterapii z karbo-

nem i nikotynamidem znamienne poprawiło przeżycia całkowite, redukując ryzyko zgonu o 14% ( $p = 0,04$ ). Nie obserwowano różnic toksyczności późnej ze strony układu moczowego i pokarmowego w obu grupach [17].

Zastosowanie przyspieszonej frakcji łącznie z karbogenem i nikotynamidem (ARCON — *accelerated radiotherapy combined with carbogen and nicotinamide*) ma na celu przełamanie repopulacji komórek klonogennych guza i hipoksji. Doświadczenia z podawaniem karbogenu i nikotynamidu z hypofrakcjonowaną radioterapią (55 Gy w 20 frakcjach) pozwoliły na uzyskanie 5- i 10-letniego przeżycia całkowitego wynoszącego odpowiednio 35% i 27% oraz 5- i 10-letniego przeżycia specyficznego, wynoszącego 55% i 47% [40]. Toksyczność wczesna i późna ARCON i radioterapii konwencjonalnie frakcjonowanej w skojarzeniu z karbonem i nikotynamidem były porównywalne.

Ocena wpływu modyfikacji niedotlenienia komórek raka urotelialnego na wyniki leczenia wymaga dalszych badań klinicznych.

### **Neoadiuwantowe leczenie napromienianiem**

Prowadzone od lat 60. badania nad zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii nie pozwoliły jednoznacznie wykazać jej istotnego wpływu na wyniki leczenia [41, 42]. Jedynie w podgrupie z zaawansowaniem T3b, po napromienianiu przed radykalną cystektomią dawką całkowitą ok. 50 Gy, klasycznie frakcjonowaną, obserwowano istotną poprawę kontroli miejscowej, bez znamiennego wpływu na przeżycia całkowite i przeżycia bez przerzutów odległych [41].

Ostatecznie metaanaliza pięciu randomizowanych badań klinicznych potwierdziła brak znamienych statystycznie różnic w przeżyciach przy stosowaniu przedoperacyjnej radioterapii z następową cystektomią w porównaniu z samodzielną cystektomią [43].

W badaniu oceniającym 25 chorych na raka pęcherza moczowego T1–T3, po zabiegu TURB, podawano napromienianie 25 Gy w 5 frakcjach, z następową częściową cystektomią i ze śródoperacyjnym podaniem dopęcherzowo thiotepy przed usunięciem guza oraz z pooperacyjnym leczeniem dopęcherzowym BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*). Przy zastosowanym schemacie leczenia uzyskano 5-letnie przeżycia całkowite, specyficzne i wolne od nawrotu, wynoszące odpowiednio 70%, 84%, 64% [44].

Przedoperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia przed zabiegiem radykalnej lub częściowej cystektomii pozostaje postępowaniem niestandardowym, a leczenie tego typu powinno być prowadzone wyłącznie w ramach badań klinicznych.

### **Adiuwantowe leczenie napromienianiem**

Doniesienia dotyczące uzupełniającej radioterapii po radykalnej cystektomii są rzadkie i ocena ich skuteczności

i toksyczności wymaga dalszych prospektywnych badań klinicznych. Koncepcja stosowania uzupełniającego leczenia napromienianiem wiąże się z wysokim ryzykiem niepowodzenia lokoregionalnego po samodzielnym radykalnym leczeniu chirurgicznym lub skojarzonym z chemioterapią, sięgającym przy rozpoznaniu  $\geq pT3$  do 23–42% [45, 46].

W randomizowanym badaniu klinicznym zastosowanie pooperacyjnej radioterapii (3 frakcje dziennie po 1,25 Gy każda, podawane co 3 godziny, dawka całkowita 37,5 Gy w całkowitym czasie leczenia 12 dni; lub 50 Gy w 25 frakcjach, konwencjonalnie frakcjonowane) w porównaniu z samodzielną cystektomią u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego znamienne poprawiło zarówno kontrolę miejscową, jak i przeżycia bezobjawowe [47]. W ocenianej grupie 20% stanowili chorzy z rozpoznaniem raka urotelialnego (pozostali chorzy — raka płaskonabłonkowego i raka gruczołowego), jednakże poprawę wyników obserwowano niezależnie od utkania histologicznego.

W retrospektywnej ocenie Cozzariniego i wsp. u chorych na urotelialnego raka pęcherza moczowego, T2–T4a, uzyskano zbliżone wyniki [48].

Stosowanie uzupełniającej radioterapii po cystektomii wiąże się z dużym ryzykiem powikłań, głównie ze strony przewodu pokarmowego, sięgającym od 12% do 40% [47–48]. Rozwój technik radioterapii i możliwość większego oszczędzenia tkanek zdrowych powinien przełożyć się na zmniejszenie toksyczności uzupełniającego leczenia.

Uzupełniające leczenie napromienianiem po radykalnej cystektomii może być rozważane w przypadku  $\geq pT3$ , dodatniego marginesu, pN+, G3; zalecana dawka całkowita waha się od 40 do 50 Gy, konwencjonalnie frakcjonowana.

Wskazania do uzupełniającej radioterapii lub chemioradioterapii w oparciu o cisplatynę po zabiegu częściowej cystektomii są identyczne ze wskazaniami jak po radykalnej cystektomii.

Ocena roli uzupełniającej radioterapii po zabiegach radykalnej lub częściowej cystektomii wymaga również wielośrodkowych prospektywnych badań klinicznych.

### **Podsumowanie**

Samodzielna teleradioterapia jako leczenie radykalne chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest obecnie zalecana jedynie w przypadku chorych niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego lub niewyrażających zgody na operację, równocześnie niekwalifikujących się do leczenia systemowego. Biorąc pod uwagę fakt, że rak pęcherza moczowego jest nowotworem pacjentów w starszym wieku, jak również ciągłe starzenie się naszej populacji, samodzielna radioterapia może stanowić jedyną formę leczenia stwarzającą szansę na wyleczenie z inwazyjnego naciekającego raka pęcherza moczowego w stosunkowo licznej grupie chorych.



Rola uzupełniającej radioterapii w stosunku do radykalnej i częściowej cystektomii wymaga oceny w wielośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych.

**Konflikt interesu:** nie zgłoszono

**Dr n. med. Jadwiga Nowak-Sadzikowska**

Klinika Onkologii Oddział Nowotworów Jamy Brzuszej  
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie  
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków  
e-mail: z5sadzik@cyfronet.krakow.pl

Otrzymano: 8 lipca 2013 r.

Przyjęto do druku: 7 października 2013 r.

### Piśmiennictwo

- Rachtan J, Sokolowski A, Geleta M i wsp. Nowotwory złośliwe w województwie małopolskim w 2006 roku. Kraków: Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie; 2008: 31–35.
- Huddart RA, Hall EE, Lewis R o wsp. Life and death of SPARE (Selective Bladder Preservation Against Radical Excision): reflections on why the spare trial closed. *BJU Int* 2010; 106: 753–755.
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R i wsp. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061–3071.
- Perdona S, Autorino R, Damiano R i wsp. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2008; 112: 75–83.
- James ND, Hussain SA, Hall E i wsp. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1477–1488.
- Weiss C, Engehausen DG, Krause FS i wsp. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1072–1080.
- George L, Bladou F, Bardou VJ i wsp. Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. *Urology* 2004; 64: 488–493.
- Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU i wsp. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012; 61: 705–711.
- Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU i wsp. Phase RTOG I-II study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009; 73: 833–837.
- Mameghan H, Fisher R, Mameghan J i wsp. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 247–254.
- Jahnsen S, Pedersen J, Westman G i wsp. Bladder carcinoma — a 20-year review of radical irradiation therapy. *Radiother Oncol* 1991; 22: 111–117.
- Senegeløv L, von der Maase H. Radiotherapy in bladder cancer. *Radiother Oncol* 1999; 52: 1–4.
- Skolyszewski J, Reinnfuss M, Weiss M. Radical external beam radiotherapy of urinary bladder carcinoma. *Acta Oncol* 1994; 33: 561–565.
- Kotwal S, Choudhury A, Johnston C i wsp. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom Specialist Treatment Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 456–463.
- Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R i wsp. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *European Urology* 2003; 43: 246–257.
- Langsenlehner T, Döller C, Quehenberger F i wsp. Treatment results of radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Oncol* 2010; 186: 203–209.
- Hoskin P, Rojas A, Bentzen SM. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder cancer carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4912–4918.
- Moonen L, van der Voet H, Horenblas S i wsp. A feasibility study of accelerated fractionation in radiotherapy of carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 537–542.
- Pos FJ, van Tienhoven G, Hulshof MC. Concomitant boost radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2003; 68: 75–80.
- Yavuz AA, Yavuz MN, Ozgur GK i wsp. Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 734–745.
- van der Steen-Banasik EM, Visser AG, Reinders JG i wsp. Saving bladders with brachytherapy: implantation technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 622–629.
- Moonen L, vd Voet H, de Nijs R i wsp. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 525–530.
- De Neve W, Lybeert MLM, Goor C i wsp. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995; 36: 183–188.
- Pos FJ, Hart G, Schneider C i wsp. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1168–1173.
- Horwich A, Dearnaley D, Huddart R i wsp. A randomized trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75: 34–43.
- Majewski W, Maciejewski B, Majewski S i wsp. Clinical radiobiology of stage T2–T3 bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 60–70.
- Pollack A, Zagars GK, Swanson DA. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam: Prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 267–277.
- Tait DM, Nauhuh AE, Rigby i wsp. Conformal radiotherapy of the pelvis: assessment of acute toxicity. *Radiother Oncol* 1993; 29: 117–126.
- Fish JC, Davidson Fayos JV. Carcinoma of the urinary bladder. Influence of dose and volume irradiated on survival. *Radiology* 1976; 118: 179–182.
- Davidson SE, Symonds RP, Snee MP i wsp. Assessment of factors influencing the outcome of radiotherapy for bladder cancer. *Br J Urol* 1990; 66: 288–293.
- Tunio MA, Hashmi A, Qayyum A i wsp. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e457–462.
- Piet AH, Hulshof MC, Pieters BR i wsp. Clinical results of a concomitant boost radiotherapy technique for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Oncol* 2008; 184: 313–318.
- Mangar SA, Foo K, Norman A i wsp. Evaluating the effect of reducing the high-dose volume on the toxicity of radiotherapy in the treatment of bladder cancer. *Clin Oncol* 2006; 18: 466–473.
- Huddart RA, James D, Adab F i wsp. BC2001: A multicenter phase III randomized trial of standard versus reduced volume radiotherapy for muscle invasive bladder cancer (ISCRN:68324339). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15 s (suppl; abstr. 5022).
- Covan RA, McBain CA, Ryder WD i wsp. Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 197–207.
- Goldsmith B, Tucker K, Conway RG i wsp. Discordance between preoperative and postoperative bladder cancer location: implications for partial-bladder radiation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013; 85: 707–713.
- Muren LP, Redpath AT, McLaren DB. Treatment margins and treatment fractionation in conformal radiotherapy of muscle-invasive urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71: 65–71.
- Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 259–267.
- van der Zee J, Gonzalez D, van Rhooen GC i wsp. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomized, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355: 1119–1125.
- Hoskin P, Rojas A, Saunders M. Accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide (ARCON) in the treatment of advanced bladder cancer: mature results of a phase II nonrandomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1425–1431.
- Cole CJ, Pollack A, Zagars GK i wsp. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 331–340.
- Bloom HJG, Hendry WF, Wallace DM i wsp. Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br J Urol* 1982; 54: 136–151.
- Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998; 18: 1931–1934.
- Smaldone MC, Jacobs BL, Smaldone AM i wsp. Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma. *Urology* 2008; 72: 613–616.
- Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB i wsp. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2781–2789.
- Bauman BC, Guzzo TJ, He J i wsp. A novel risk stratification to predict local-regional failures in urothelial carcinoma of the bladder after radical cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 81–88.
- Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH i wsp. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 511–517.
- Cozzarini C, Pellegrini D, Fallini M i wsp. 144 Reappraisal of the role of adjuvant radiotherapy in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (Suppl): 221–222.