

Рекомендации по проведению тримодальной терапии рака мочевого пузыря (Невский консенсус 2021)

Р.В. Новиков^{1,2}, С.Н. Новиков¹, А.И. Новиков^{3,4}, С.Б. Петров^{1,5,6}, С.А. Проценко¹, В.В. Протошак⁷, С.В. Попов^{7,8}, М.И. Школьник⁹, Е.С. Шпиленя⁴, А.В. Куренков⁴, В.П. Сокурено⁹, Р.В. Орлова^{2,10}, А.К. Носов¹, В.Д. Король⁶, Д.Х. Латипова¹, Ю.В. Михеева⁸, С.В. Канаев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁶ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2;

⁷ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

⁸СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

⁹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

¹⁰СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56

Контакты: Роман Владимирович Новиков novikov-spb@mail.ru

Цель работы – уточнение и дополнение клинических рекомендаций по органосохраняющему лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Стандартный протокол радикального консервативного лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря включает трансуретральную резекцию мочевого пузыря, дистанционную лучевую терапию с одновременной химиотерапией (радиосенсибилизацию) и называется тримодальной терапией. Широкое внедрение тримодальной терапии в отечественную практику ограничено отсутствием четких критериев для каждого из этапов. Участие в протоколе хирургов, радиационных онкологов и химиотерапевтов, с одной стороны, обеспечивает необходимый мультидисциплинарный характер лечения онкологического больного, с другой – затрудняет реализацию всего алгоритма.

Для осуществления поставленной задачи отделениями радиотерапии (модераторы проекта) и онкоурологии, а также отделением химиотерапии и инновационных технологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова под эгидой Петербургского онкологического научного общества сформирована группа экспертов, включающая радиационных онкологов, онкоурологов и химиотерапевтов федеральных и городских онкологических (образовательных) учреждений (г. Санкт-Петербург), имеющих опыт лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Разработка рекомендаций велась с учетом имеющихся рекомендаций ведущих профессиональных радиотерапевтических и онкологических (урологических) ассоциаций, опубликованных статей и собственного опыта.

Ключевые слова: рекомендации, рак мочевого пузыря, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, тримодальная терапия, органосохраняющее лечение, трансуретральная резекция, лучевая терапия, химиотерапия

Для цитирования: Новиков Р.В., Новиков С.Н., Новиков А.И. и др. Рекомендации по проведению тримодальной терапии рака мочевого пузыря (Невский консенсус 2021). Онкоурология 2022;18(2):142–63. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-142-163

Guideline on trimodal therapy of bladder cancer (Nevskiy consensus 2021)

R.V. Novikov^{1,2}, S.N. Novikov¹, A.I. Novikov^{3,4}, S.B. Petrov^{1,5,6}, S.A. Protsenko¹, V.V. Protoshchak⁷, S.V. Popov^{7,8}, M.I. Shkolnik⁹, E.S. Shpilenny⁴, A.V. Kurenkov⁴, V.P. Sokurenko⁹, R.V. Orlova^{2,10}, A.K. Nosov¹, V.D. Korol⁶, D.Kh. Latipova¹, Yu.V. Mikheeva⁸, S.V. Kanaev¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁵I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁶A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry; 4/2 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁷S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁸St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁹A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹⁰City Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia

Contacts: Roman Vladimirovich Novikov novikov-spb@mail.ru

The aim of this work was to clarify and extend the existing clinical guidelines on organ-sparing treatment of muscle-invasive bladder cancer.

The standard protocol of radical conservative treatment for muscle-invasive bladder cancer includes transurethral resection of the bladder, external beam radiotherapy with simultaneous chemotherapy (radiosensitization), which is usually referred to as trimodal therapy. The implementation of trimodal therapy into routine practice in Russia is limited due to the lack of distinct criteria for each of the stages. The involvement of surgeons, radiation oncologists, and chemotherapists, on the one hand, provides the required multidisciplinary approach to cancer treatment; on the other hand, it might impede the entire algorithm.

To address this problem, specialists from the Department of Radiology (project moderators), Department of Cancer Urology, and Department of Chemotherapy of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology under the auspices of Saint Petersburg Oncological Research Society formed a group of experts, including radiation oncologists, urologists, and chemotherapists from federal and local cancer (educational) institutions of Saint Petersburg who had an experience of treating muscle-invasive bladder cancer. The guideline was developed with the consideration of available guidelines published by leading professional associations of radiotherapy and oncology (urological), research articles, and own experience.

Keywords: guidelines, bladder cancer, muscle-invasive bladder cancer, trimodal therapy, organ-sparing treatment, transurethral resection, radiotherapy, chemotherapy

For citation: Novikov R.V., Novikov S.N., Novikov A.I. et al. Guideline on trimodal therapy of bladder cancer (Nevskiy consensus 2021). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(2):142–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-142-163

Введение

По данным за 2019 г., в России в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин рак мочевого пузыря (РМП) занимал 10-е место (4,6 %) [1]. В 2020 г. в США злокачественные образования этой локализации составляли 7 % (4-е место), являясь причиной смерти каждого 8-го онкологического больного мужского пола [2]. Как в России, так и в развитых странах Запада заболеваемость РМП и смертность от него среди женского населения не входят в первую десятку.

Среди всех впервые выявленных случаев РМП мышечно-инвазивные формы составляют около 25 % [3]. В процессе лечения 25–30 % случаев немышечно-

инвазивного РМП (НМИРМП) прогрессируют до мышечной инвазии. Таким образом, около половины всех больных РМП могут рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов для тримодальной терапии (ТМТ). С учетом того что радикальная цистэктомия (РЦЭ) показана при прогностически неблагоприятных формах НМИРМП, в последние годы изучается возможность проведения ТМТ и у больных этой категории [4].

До настоящего времени РЦЭ является «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного РМП (МИРМП) [5–8]. Эффективность этого вмешательства зависит от степени распространенности процесса: 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет

от 34 % (pT4 и pN+) до 74 % (pT1 и pN-), а 5-летняя общая (ОВ) и канцерспецифическая (КСВ) выживаемость – в среднем 65 и 68 % соответственно независимо от стадии заболевания [5].

Объем хирургического вмешательства включает удаление мочевого пузыря, регионарных лимфатических узлов (РЛУ), ряда внутрибрюшных органов в зависимости от пола пациента и деривацию мочи посредством пластики резервуаров из различных сегментов кишечной трубки. Столь объемное вмешательство существенно снижает качество жизни пациентов и приводит к инвалидизации большинства больных [9]. Несмотря на успехи хирургической техники РЦЭ (лапароскопия, робот-ассистированная хирургия, fast track) и внедрение в практику новых подходов к послеоперационному ведению больных (концепции ускоренного восстановления (ERAS)), периоперационная смертность и частота осложнений остаются достаточно высокими: число умерших в первый месяц после операции составляет в среднем 2,5 %, через 3 мес – 5 %, суммарная частота клинически значимых осложнений в течение первых 3 мес достигает 60 % [10, 11].

На выбор радикального лечения МИРМП существенное влияние оказывают эпидемиологические показатели. В целом ряде исследований продемонстрирована значимая отрицательная связь показателей выживаемости после РЦЭ с возрастом (более 70 лет) и выраженностью сопутствующей патологии (индекс коморбидности Чарлсона >3) [12, 13]. В период 1975–2014 г. медиана возраста первичной диагностики РМП в ряде стран Европы составляла 73 года [14]. Таким образом, уже на этапе первичной верификации процесса у большого числа пациентов целесообразность проведения радикального хирургического лечения вызывает сомнение.

Разумной альтернативой РЦЭ выступает ТМТ. Первые попытки апробации различных методов органосохраняющего лечения МИРМП начались в 80-х годах прошлого столетия. Исследователями изучалась возможность парциальной или трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУРМП), лучевого лечения и/или химиотерапии [15]. Однако полученные результаты показали, что все эти подходы существенно уступают РЦЭ по основным онкологическим показателям. Таким образом, возникло представление о необходимости одновременного использования всех 3 модальностей, направленного на повышение эффективности противоопухолевой терапии.

Удельный вес ТМТ в структуре радикальных методов лечения МИРМП неуклонно растет. Анализ работы онкологической службы Великобритании, проведенный в 2016 г., продемонстрировал, что около 50 % впервые выявленных случаев МИРМП в этой стране подвергается первичному лечению посредством ТМТ [16]. Один из основных показателей эффективности

ТМТ – процент выполнения спасительной РЦЭ (СРЦЭ). По данным группы исследователей из Массачусетской больницы общего профиля (Massachusetts General Hospital, MGH) США, имеющих наибольший по длительности и числу наблюдений мировой опыт ТМТ, частота СРЦЭ снизилась с 38,9 % (в 1986–1995 гг.) до 14,7 % (в 2005–2013 гг.), т.е. более чем в 2,5 раза [17]. Специалистами Итальянской ассоциации радиотерапии и онкологии (AIRO) в 2021 г. разработаны рекомендации по проведению ТМТ у пациентов с МИРМП, подходящих по соматическому статусу для РЦЭ, на основании результатов 10 исследований (2002–2018 гг.) [18]. Уровень СРЦЭ и полного патоморфологического ответа (контрольная ТУРМП) после ТМТ составил 12 и 72–77,5 %, частота значимых и выраженных осложнений G₃/G₄ после ТМТ и РЦЭ – 18/3 и 45/29 % соответственно.

В настоящее время не опубликованы результаты длительных рандомизированных исследований сравнения РЦЭ и ТМТ. Имеющиеся данные указывают на отсутствие существенных различий в основных онкологических показателях, особенно в случае реализации протоколов ТМТ в условиях специализированных учреждений [18–21].

При оценке роли ТМТ важно понимать перспективные возможности в случае возникновения рецидива. В исследовании А. Pieretti и соавт. проанализированы результаты РЦЭ у 265 больных РМП (сT1–T4) с медианой наблюдения 65,5 мес. Пациенты были разделены на 3 группы: СРЦЭ после ТМТ, первичной РЦЭ и РЦЭ после предшествующей дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область таза или брюшную полость по поводу неоплазий других локализаций. Существенных различий в частоте интра- и периоперационных осложнений в сравниваемых группах не получено. Уровень поздних осложнений у пациентов после СРЦЭ был значимо выше по сравнению с таковым в других группах ($p = 0,03$), показатели ОВ ($p = 0,9$) и КСВ ($p = 0,8$) не различались [22].

Таким образом, современные протоколы ТМТ демонстрируют схожую с РЦЭ эффективность при существенно более низкой частоте осложнений. У определенной категории больных МИРМП ТМТ фактически может рассматриваться в качестве лечения 1-й линии и дает пациенту шанс сохранить качество жизни на приемлемом уровне без значимого компромисса с точки зрения радикальности лечения.

Критерии отбора для тримодальной терапии

В соответствии с положениями актуальных рекомендаций по лечению РМП, утвержденными Минздравом России (далее – РМЗ) в 2020 г., показания к выбору органосохраняющего комплексного лечения устанавливаются только в специализированном онкологическом стационаре, имеющем возможности длительного и тщательного наблюдения за пациентом [23].

В РМЗ (2020) определены следующие состояния, подходящие для комплексного органосохраняющего лечения МИРМП:

- единичная опухоль мочевого пузыря, вне его шейки;
- уровень инвазии опухоли pT2a–b;
- степень дифференцировки G_{1-2} ;
- молодой возраст (трудоспособный пациент);
- нормальный показатель простатического специфического антигена (исследование общей и свободной фракции крови);
- отрицательный результат мультифокальной биопсии предстательной железы (опционально);
- отсутствие в анамнезе указаний на резекцию мочевого пузыря, или чреспузырную аденомэктомию, или чреспузырное удаление конкрементов мочевого пузыря;
- отсутствие в анамнезе указаний на лучевую терапию на область малого таза;
- отсутствие протяженных стриктур мочеиспускательного канала.

Ряд из этих положений кажутся спорными с точки зрения их соответствия международным рекомендациям (Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), Европейской ассоциации урологов (EAU) и др.). Локализация опухоли в области шейки вряд ли может рассматриваться в качестве противопоказания к ТМТ, так как планирование ДЛТ подразумевает включение всего пузыря в клинический объем облучения (clinical target volume, CTV), к которому подводится терапевтическая доза, равная 60–66 Гр. Подобная локализация представляет трудности при проведении брахитерапии РМП: имплантация катетеров-интродьюсеров в глубоко расположенные в тазу структуры за счет чрезмерного сгибания может приводить к невозможности движения по их просвету радиоактивного источника [24]. Однако в России, как и в большинстве западных стран, брахитерапия в монорежиме или в сочетании с ДЛТ редко используется при органосохраняющем лечении РМП. Наибольший мировой опыт клинического применения внутритканевой лучевой терапии различными источниками мощности при уротелиальной карциноме имеют несколько радиотерапевтических центров в Нидерландах [25]. Вызывает вопросы также ограничение выбора органосохраняющего лечения дифференцировкой опухоли G_{1-2} (Всемирная организация здравоохранения (WHO), 1973), так как все формы МИРМП, независимо от гистологического типа, определяются как процесс высокой степени злокачественности – G_3 (WHO 1973) или high grade (HG) (WHO 2004/2016) [5].

Первично-множественный процесс, представленный МИРМП и раком предстательной железы, гистологически определяется более чем в половине случаев РЦЭ [26]. Очевидно, что сочетание МИРМП и рака предстательной железы является фактором, существенно

повышающим роль радикального хирургического лечения, в ходе которого удаляются оба пораженных органа. Вместе с тем при наличии противопоказаний к РЦЭ комбинированный подход (химиотерапия и гормональная терапия + сочетание современных технологий лучевой лечения (модулированная по интенсивности и объему ДЛТ (IMRT (intensity-modulated radiation therapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy)) + стереотаксическая лучевая терапия или брахитерапия)) может рассматриваться в качестве альтернативного варианта терапии.

Возраст имеет большое значение при выборе метода радикального лечения МИРМП. На первый взгляд, более молодые и трудоспособные пациенты в большей степени выиграют от органосохраняющего лечения. Однако результаты проведенных исследований говорят об обратном. Метаанализ, включивший результаты лечения 5721 пациента с помощью ТМТ и 48262 пациентов с применением РЦЭ, демонстрирует отсутствие значимой разницы в показателях ОВ на протяжении первых 10 лет наблюдения (отношение рисков (ОР) 1,26; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,92–1,73; $p = 0,14$). При более длительном наблюдении (>10 лет) ОВ была значимо выше в группе РЦЭ (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,18–1,54; $p < 0,0001$). Преимущество РЦЭ подтверждает и анализ КСВ (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,18–1,54; $p < 0,0001$). Авторы сделали вывод о том, что предполагаемая продолжительность жизни <10 лет является дополнительным фактором в пользу выбора ТМТ [20]. Схожие результаты получены в исследовании А. Кутаг и соавт.: РЦЭ с неoadьювантной химиотерапией (НХТ) и ТМТ характеризовались одинаковыми показателями ОВ (ОР 1,14; 95 % ДИ 0,87–1,50; $p = 0,35$) и КСВ (ОР 1,11; 95 % ДИ 0,76–1,62; $p = 0,60$) в группах пациентов старше 65 лет, в то время как у более молодых больных (менее 65 лет) РЦЭ оказалась более эффективной (ОР 1,82; 95 % ДИ 1,14–2,91; $p = 0,01$ и ОР 2,51; 95 % ДИ 1,52–4,13; $p < 0,01$ соответственно). При этом частота СРЦЭ после ТМТ составила всего 3,6 % [27].

Пациенты с гидронефрозом представляют сложность для любых вариантов лечения РМП. Влияние одно- или двустороннего гидронефроза наиболее полно изучено у больных после РЦЭ. Данные литературы указывают на существенное снижение показателей как ОВ, так и КСВ у прооперированных больных, имеющих гидронефротическую трансформацию почек [28]. Схожие результаты выявлены и в группах больных после ТМТ, когда нарушение нормального пассажа мочи по верхним мочевыводящим путям также выступало в качестве независимого фактора неблагоприятного прогноза [17]. Существуют 3 основные причины, объясняющие отрицательное влияние гидронефроза на прогноз у больных РМП:

- высокий риск конкомитантных уротелиальных образований в просвете верхних мочевыводящих путей;

- большая степень местной распространенности процесса (категория T);
- снижение суммарной выделительной функции почек, заставляющее редуцировать дозы радиосенсибилизирующей химиотерапии или переходить на менее эффективные схемы (цисплатин/карбоплатин).

В последнее время большое внимание уделяется изучению взаимосвязи различных вариантов гистологии МИРМП и результатов лечения. Специалистами Европейской ассоциации урологов и Европейского общества медицинской онкологии (EAU-ESMO) в 2019 г. достигнут консенсус о выполнении немедленной РЦЭ у пациентов с редкими формами РМП, что обусловлено их более агрессивным течением по сравнению с «чистой» уротелиальной карциномой [8]. Информации относительно роли ТМТ в лечении этой категории больных немного. Наиболее обширный материал представлен в работе R. E. Krasnow и соавт. Среди 303 пациентов, получивших лечение в виде ТМТ, 66 (22 %) имели вариантную гистологию. Полный ответ после индукционного курса ТМТ составил 83 % в группе уротелиального рака и 82 % при редких формах МИРМП ($p = 0,9$). Показатели 5- и 10-летней КСВ составили 75 и 67 % против 64 и 64 %, ОВ – 61 и 42 % против 52 и 42 % соответственно. Многофакторный анализ не выявил значимого влияния варианта гистологии РМП на прогноз с точки зрения как КСВ (ОР 1,3; 95 % ДИ 0,8–2,2; $p = 0,3$), так и ОВ (ОР 1,2; 95 % ДИ 0,8–1,7; $p = 0,4$). Частота выполнения СЦРЭ у больных с разными гистологическими типами опухоли мочевого пузыря существенно не различалась (\log -rank $p = 0,3$) [29]. Результаты менее масштабных исследований демонстрируют противоречивые данные [30, 31].

Цель ТМТ – сохранение адекватной функции мочевого пузыря. На фоне лучевого воздействия у многих пациентов наблюдаются ранние и поздние осложнения, характеризующиеся широким клиническим спектром. В их основе лежит радиационно-индуцированное повреждение мышечного и слизистого слоев стенки

мочевого пузыря, что в конечном итоге ведет к возникновению постлучевого фиброза, крайней степенью выраженности которого является формирование микроцистиса. Поэтому перед планированием ТМТ очень важно тщательно оценить исходный функциональный статус мочевого пузыря, который может быть снижен у пациентов, имеющих в анамнезе многочисленные ТУРМП и курсы терапии бациллоу Кальмета–Герена (БЦЖ). J. Kalifa и соавт. впервые сформулировали критерии, описывающие удовлетворительную функцию мочевого пузыря при планировании ТМТ [32]:

- объем мочевого пузыря >200 мл;
- отсутствие выраженной инконтиненции (≤ 1 прокладка в сутки);
- отсутствие выраженной дизурии (Международный индекс симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) <8);
- отсутствие выраженных иритативных нарушений: urgency, ночной поллакиурии (≤ 2 эпизодов за ночь).

На наш взгляд, эти показатели достаточно полно оценивают как резервуарную, так и эвакуаторную функции мочевого пузыря, что дает право использовать их на практике при отборе кандидатов для органосохраняющего лечения МИРМП.

Возможность реализации химиолучевой терапии (ХЛТ) имеется у большинства больных МИРМП. Место и роль ТМТ в зависимости от различных клинических ситуаций наиболее полно представлены в актуальных сводных рекомендациях NCCN (2021) (табл. 1) [7].

В основе формулирования показаний к ТМТ лежит разделение больных МИРМП на 2 группы: подходящие по соматическому статусу для РЦЭ и имеющие противопоказания к ней. Большинство исследователей определяют во многом схожие критерии «идеального» кандидата для ТМТ, т.е. пациента, у которого органосохраняющее лечение дает максимальный функциональный выигрыш без ущерба в показателях выживаемости (табл. 2) [8, 33–35].

Таблица 1. Роль тримодальной терапии (химиолучевого лечения) при раке мочевого пузыря

Table 1. Role of trimodal therapy (chemoradiotherapy) in patients with bladder cancer

Стадия рака мочевого пузыря Stage of bladder cancer	Лечение Treatment
II (cT2N0) Кандидаты для РЦЭ Eligible for RCE	<ul style="list-style-type: none"> • Неoadъювантная химиотерапия (препараты цисплатина) + РЦЭ • Неoadъювантная химиотерапия (препараты цисплатина) + резекция мочевого пузыря (отдельные пациенты с одиночным резектабельным образованием и отсутствием T_{ix}) • РЦЭ (при невозможности проведения неoadъювантной химиотерапии) <ul style="list-style-type: none"> • Тримодальная терапия (химиолучевое лечение) <ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvant chemotherapy (cisplatin) + RCE • Neoadjuvant chemotherapy (cisplatin) + bladder resection (patients with single resectable tumors and no T_{ix}) <ul style="list-style-type: none"> • RCE (if neoadjuvant chemotherapy is impossible) <ul style="list-style-type: none"> • Trimodal therapy (chemoradiotherapy)

Окончание табл. 1
 End of table 1

Стадия рака мочевого пузыря Stage of bladder cancer	Лечение Treatment
II (cT2N0) Не кандидаты для РЦЭ Non-eligible for RCE	<ul style="list-style-type: none"> • Тримодальная терапия (химиолучевое лечение) <ul style="list-style-type: none"> • Трансуретральная резекция • Лучевая терапия • Trimodal therapy (chemoradiotherapy) <ul style="list-style-type: none"> • Transurethral resection • Radiotherapy
IIIa (cT3N0; cT4aN0; cT1–4aN1) Кандидаты для РЦЭ Eligible for RCE	<ul style="list-style-type: none"> • Неоадьювантная химиотерапия (препараты цисплатина) + РЦЭ • РЦЭ (при невозможности проведения неоадьювантной химиотерапии) • Тримодальная терапия (химиолучевое лечение) <ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvant chemotherapy (cisplatin) + RCE • RCE (if neoadjuvant chemotherapy is impossible) • Trimodal therapy (chemoradiotherapy)
IIIa (cT3N0; cT4aN0; cT1–4aN1) Не кандидаты для РЦЭ Non-eligible for RCE	<ul style="list-style-type: none"> • Тримодальная терапия (химиолучевое лечение) <ul style="list-style-type: none"> • Лучевая терапия • Trimodal therapy (chemoradiotherapy) <ul style="list-style-type: none"> • Radiotherapy
IIIb (cT1–4aN2–3) Не кандидаты для РЦЭ Non-eligible for RCE	<ul style="list-style-type: none"> • Системная терапия (попытка уменьшения стадии заболевания) • Тримодальная терапия (химиолучевое лечение) <ul style="list-style-type: none"> • Systemic therapy (attempt to downstage cancer) • Trimodal therapy (chemoradiotherapy)
IVA (cT4b, любая N, M0; любая T, любая N, M1a) IVA (cT4b, any N, M0; any T, any N, M1a)	<ul style="list-style-type: none"> • Тримодальная терапия (химиолучевое лечение) (M0) <ul style="list-style-type: none"> • Системная терапия (M0–1a) • Trimodal therapy (chemoradiotherapy) (M0) <ul style="list-style-type: none"> • Systemic therapy (M0–1a)
IVb (любая T, любая N, M1b) IVb (any T, any N, M1b)	<ul style="list-style-type: none"> • Системная терапия и/или • Паллиативная лучевая терапия <ul style="list-style-type: none"> • Systemic therapy and/or • Palliative radiotherapy

Примечание. РЦЭ – радикальная цистэктомия.
 Note. RCE – radical cystectomy.

Таблица 2. Показания и противопоказания к тримодальной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [33]

Table 2. Indications and contraindications for trimodal therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer [33]

Оптимальные показания («идеальный» пациент) Optimal indications ("ideal" patient)	Неоптимальные показания Suboptimal indications	Относительные противопоказания Relative contraindications	Абсолютные противопоказания Absolute contraindications
<ul style="list-style-type: none"> • T2 • Отсутствие гидронефроза • Отсутствие T_{is} • Максимальная ТУРМП • Единичное образование • Хорошая функция мочевого пузыря • T2 • No hydronephrosis • No T_{is} • Maximum TURBT • Single tumor • Good bladder function 	<ul style="list-style-type: none"> • T3a • Неполная ТУРМП • Мультифокальный процесс • Фокальный T_{is} • Плохая функция мочевого пузыря • T3a • Incomplete TURBT • Multifocal cancer • Focal T_{is} • Bad bladder function 	<ul style="list-style-type: none"> • T3b–T4a • Диффузный T_{is} • Поражение регионарных лимфатических узлов • T3b–T4a • Diffuse T_{is} • Regional lymph nodes affected 	<ul style="list-style-type: none"> • T4b • Гидронефроз • Предшествующая дистанционная лучевая терапия на область таза • Противопоказания для химиотерапии • Стромальная инвазия предстательной железы • T4b • Hydronephrosis • History of external beam radiotherapy in the pelvic area • Contraindications for chemotherapy • Prostatic stromal invasion

Примечание. ТУРМП – трансуретральная резекция мочевого пузыря.
 Note. TURBT – transurethral resection of a bladder tumor.

Характеристики «идеального» кандидата для ТМТ практически полностью совпадают с показаниями к брахитерапии РМП [24]. В дополнение к вышеперечисленным положениям проведение внутритканевой лучевой терапии предъявляет ограничения к диаметру образования, которое не должно превышать 5 см и быть локализовано в шейке мочевого пузыря. Это обусловлено особенностями техники имплантации брахитерапевтических интрастатов, а также выполняемой некоторыми специалистами наряду с облучением парциальной резекции стенки мочевого пузыря.

Соответствие опухолевого процесса «идеальным» условиям для ТМТ делает этот вариант лечения истинно органосохраняющим, так как у пациента имеется альтернатива выполнения РЦЭ. Невозможность осуществления РЦЭ или категорический отказ от нее определяет фактически безальтернативный характер ХЛТ с возможным снижением отдаленных онкологических результатов. Важная роль в отборе пациентов для ТМТ принадлежит желанию пациентов попытаться сохранить мочевой пузырь и их мотивированности к длительному контакту в рамках последующего наблюдения. Этот аспект хорошо продемонстрирован в единственном на данный момент исследовании III фазы SPARE по прямому сравнению РЦЭ и ТМТ. Реализовать задуманный дизайн в полной мере исследователям не удалось, так как многие пациенты, изначально рандомизированные в группу РЦЭ, отказывались от предложенной операции в пользу органосохраняющего лечения [36].

Анализ литературы, положения действующих рекомендаций, а также собственный опыт дают основание сформулировать показания (табл. 3) и противопоказания к ТМТ.

Противопоказания к ТМТ:

- *отягощенный общесоматический статус (статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≥ 3);*
- *распространение процесса на стенки таза и брюшной полости (T4b);*
- *наличие отдаленных метастазов (M1);*
- *конкуреннтное поражение верхних мочевыводящих путей;*
- *двусторонний гидронефроз (гидронефроз единственной почки);*
- *выраженное нарушение выделительной функции почек, препятствующее проведению радиосенсибилизирующей химиотерапии;*
- *лучевая терапия области таза в анамнезе в дозах и объемах, не гарантирующих безопасность повторного облучения;*
- *выраженное нарушение накопительной и эвакуаторной функций мочевого пузыря (ургентность II–III степеней [37] и/или формирование микроцистиса);*
- *нарушение функции нижних мочевыводящих путей, обусловленное стриктурой уретры (шейки мочевого пузыря);*
- *общие противопоказания к лучевому лечению (свищи, воспалительные заболевания органов малого таза и др.).*

Таблица 3. Показания к тримодальной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря
 Table 3. Indications for trimodal therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer

Критерий Criteria	Подходящие для РЦЭ пациенты Patients eligible for RCE	Не подходящие для РЦЭ пациенты Patients non-eligible for RCE
	Органосохраняющее радикальное лечение Organ-sparing radical treatment	Безальтернативное органосохраняющее радикальное лечение Non-alternative organ-sparing radical treatment
Общесоматический статус (по шкале ECOG) ECOG performance status	0–1	0–2
Возраст (предполагаемая продолжительность жизни), лет Age (life expectancy), years	<65 (>10)	>65 (<10)
Степень местной распространенности процесса (T) Local tumor spread (T)	T2	T2–T4a
Статус регионарных лимфатических узлов Status of regional lymph nodes	N0	N0–3
Наличие отдаленных метастазов Presence of distant metastases	M0	M0
Вариантная уротелиальная гистология Variant urothelial histology	Нет No	Да/нет Yes/no

Критерий Criteria	Подходящие для РЦЭ пациенты Patients eligible for RCE	Не подходящие для РЦЭ пациенты Patients non-eligible for RCE
	Органосохраняющее радикальное лечение Organ-sparing radical treatment	Безальтернативное органосохраняющее радикальное лечение Non-alternative organ-sparing radical treatment
Характер поражения очагов Type of lesions	Фокальный Focal	Фокальный/мультифокальный Focal/Multifocal
Гидронефроз Hydronephrosis	Нет No	Да/нет Yes/no
T _{is}	Нет No	Да/нет Yes/no
Максимальная ТУРМП Maximum TURBT	Да Yes	Да/нет Yes/no
Исходная удовлетворительная функция мочевого пузыря Satisfactory bladder function at baseline	Да Yes	Да/нет Yes/no

Примечание. РЦЭ – радикальная цистэктомия; ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; ТУРМП – трансуретральная резекция мочевого пузыря.

Note. RCE – radical cystectomy; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; TURBT – transurethral resection of a bladder tumor.

Трансуретральная резекция мочевого пузыря

Первый этап ТМТ – ТУРМП, основной характеристикой которой является полнота удаления новообразования, обеспечивающая критически важную для органосохраняющего лечения циторедукцию опухолевого объема. В связи с этим существует понятие «максимальная ТУРМП», имеющее четкие критерии [38]:

- отсутствие видимой (макроскопической) резидуальной опухоли;
- присутствие в удаленном материале подлежащего мышечного слоя;
- отрицательный хирургический край;
- выполнение ТУРМП вплоть до паравезикального жира (контролируемая перфорация).

ТУРМП должна соответствовать всем этим критериям. В случае отсутствия технической возможности полного удаления следует осуществлять максимальную резекцию макроскопической части образования.

Роль объема ТУРМП при ТМТ доказана в исследовании, выполненном в МГН. Пациенты с визуальным максимальным удалением опухоли имели полный патоморфологический ответ после консолидирующей ХЛТ в 84 % случаев против 58 % при неполной ТУРМП ($p < 0,001$) [17]. Эта пропорция сохранялась в показателях ОБ ($p = 0,0003$) и КСВ ($p = 0,002$). В работе E.K. Nguyen и соавт., описывающей канадский опыт органосохраняющего лечения МИРМП, из 115 пациентов на момент начала ХЛТ или ДЛТ ТУРМП в макси-

мальном и неполном объеме выполнена в 73 и 27 % случаев соответственно. Наблюдение в течение 5 последующих лет выявило более высокие показатели ОБ ($p = 0,013$) и КСВ ($p = 0,002$) при максимальной опухолевой циторедукции [39]. Анализ исходов различных групп пациентов, в том числе из ряда рандомизированных исследований, убедительно доказывает важность максимального удаления опухоли при ТМТ МИРМП [40].

На практике мы часто встречаемся с ситуацией, когда при больших образованиях или отчетливых диагностических данных, указывающих на мышечную или экстравезикальную инвазию, хирург ограничивается выполнением трансуретральной (ТУР) биопсии стенки мочевого пузыря. Если вместо радикального хирургического лечения планируется ТМТ и имеется техническая возможность максимальной или субмаксимальной ТУРМП, очевидно, что такое вмешательство должно быть осуществлено в виде повторной резекции. A.S. Feldman и соавт. дополнительно рекомендуют проводить цистоскопию и повторную ТУРМП в случаях, когда первичная операция выполнялась вне стен учреждения, в котором планируется ТМТ, так как это дает возможность убедиться в полноте предстоящего вмешательства [38].

ТУРМП может быть осуществлена посредством всех доступных в клинике технологий: монополярная, биполярная, лазерная ТУРМП, плазмокинетическая вапоризация [41]. Применение фотодинамической

(PDD) и узкоспектральной (NBI) визуализации хорошо зарекомендовало себя в рамках лечения НМИРМП [42]. Работ, описывающих опыт использования этих методик при резекции инвазивных форм РМП, на данный момент не опубликовано. Однако их добавление к стандартной ТУРМП в «белом свете» может быть полезно, в частности, для диагностики и удаления сопутствующей карциномы *in situ*.

Методика резецирования образования также не имеет существенного значения. В зависимости от объема и локализации опухоли она может быть удалена en-bloc (при максимальном диаметре до 7,5 см) или частями начиная с экзофитного отдела и заканчивая основанием и прилежащими участками стенки мочевого пузыря [41].

Планирование ТМТ может меняться в зависимости от результатов ТУРМП. Включение в объем облучения простатической уретры показано при поражении последней. Поэтому в ходе ТУРМП целесообразно осуществлять забор биоптатов из простатического отдела мочеиспускательного канала с учетом факторов риска, описанных для НМИРМП [43]:

- локализации опухоли в области шейки мочевого пузыря;
- наличия множественных опухолей;
- наличия или подозрения на наличие T_{is} ;
- наличия подозрительных участков в простатическом отделе уретры.

Вовлечение стенки мочевого пузыря в непосредственной близости от устья мочеточника или распространение на него представляет определенные сложности как для техники ТУРМП, так и при формулировании показаний к ТМТ. A.S. Feldman и соавт. считают оправданным проведение органосохраняющего лечения у больных с резектабельными образованиями этой зоны (рис. 1, а–в), а распространение процесса на юкставезикальный отдел мочеточника, недоступный для адекватной резекции, — противопоказанием к ТМТ (рис. 1, г) [38].

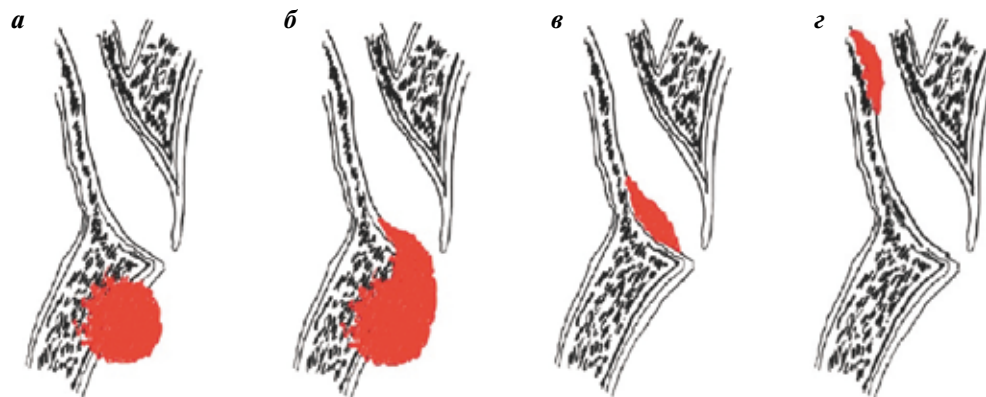


Рис. 1. Варианты взаимоотношений опухолевого процесса, устья и отделов мочеточника: а – в непосредственной близости от устья; б – с распространением на устье; в – изолированное поражение интрамурального отдела; г – поражение юкставезикального отдела
Fig. 1. Variants of relative positions of the tumor, urethral orifice, and other portions of the ureter: а – near the urethral orifice; б – invades the urethral orifice; в – isolated lesion of the intramural portion; г – juxtavesical ureter affected

В опубликованном обзоре А.И. Новикова и соавт. показано, что частота поражения области устьев мочеточника варьирует в достаточно широком диапазоне — 5–49 %. Авторы приводят данные ряда исследований, указывающие на техническую выполнимость и хорошие функциональные результаты эндоскопического иссечения новообразований этой зоны, включая интрамуральный отдел [44].

Большое значение имеет документация исходной локализации и границ резецированной опухоли в послеоперационном протоколе. Если при лечении НМИРМП это обусловлено необходимостью осуществления последующего цистоскопического контроля [7], то при органосохраняющем лечении МИРМП такая информация может играть дополнительную роль в вопросах оптимизации последующего подведения лучевой нагрузки. Стратегии облучения мочевого пузыря весьма разнообразны (рис. 2). Локальная эскалация дозы, или boost, — одна из возможных опций, роль которой при ТМТ окончательно не установлена [8, 45]. Однако при развитии выраженных острых лучевых реакций в ходе подведения стандартной дозы 60–66 Гр, обусловленных индивидуальной радиочувствительностью, может возникнуть необходимость редукации объемов облучения с подведением оставшейся дозы на зону ложа опухоли (см. рис. 2, з). В мировой практике широко применяются различные способы идентификации границ ложа первичной опухоли различными рентгеноконтрастными маркерами [46]. Накопленный опыт привел к разработке и регистрации в США первого официального «жидкого» маркера для облучения мочевого пузыря на основе длительно сохраняющего свою стабильную форму биополимера BioXmark [47]. Из-за отсутствия подобных препаратов в России единственной возможностью определения границ ложа образования является тщательная фиксация топографии образований на общепринятых схемах.

Один из часто задаваемых вопросов — оптимальное время начала ХЛТ после ТУРМП. В случае РЦЭ

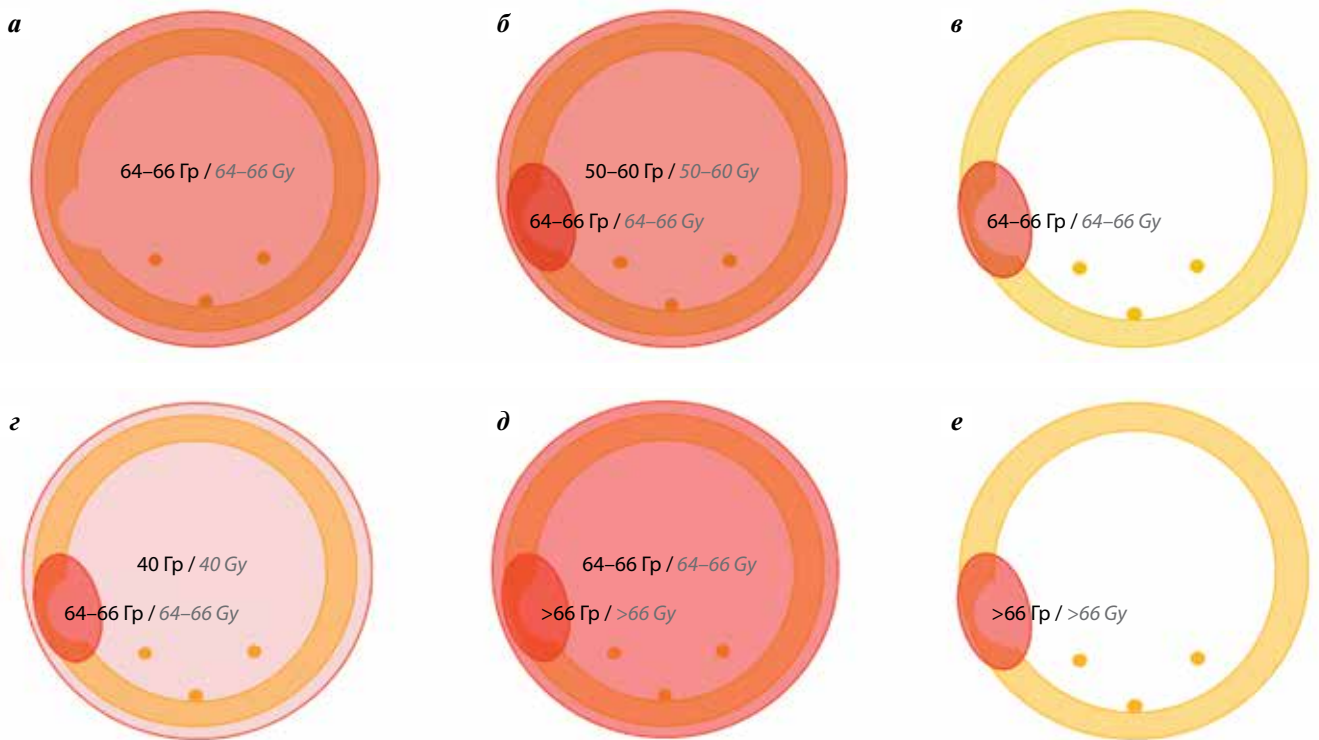


Рис. 2. Стратегии облучения мочевого пузыря: а – облучение всего объема мочевого пузыря до стандартной суммарной очаговой дозы (СОД) 64–66 Гр; б – облучение всего объема мочевого пузыря в профилактической дозе (СОД 50–60 Гр) с boost на область ложа опухоли до стандартной СОД 64–66 Гр; в – частичное облучение до стандартной СОД 64–66 Гр; г – деэскалационное облучение всего объема мочевого пузыря (СОД 40 Гр) с boost на область ложа опухоли до стандартной СОД 64–66 Гр; д – эскалационное облучение с boost на область ложа опухоли (СОД >66 Гр); е – эскалационное частичное облучение на область ложа опухоли (СОД >66 Гр)

Fig. 2. Strategies of radiotherapy for bladder cancer: а – irradiation of the entire bladder with a standard total dose (TD) of 64–66 Gy; б – irradiation of the entire bladder with a preventive dose (TD 50–60 Gy) and a boost dose to the tumor bed (TD 64–66 Gy); в – partial irradiation up to a standard TD of 64–66 Gy; г – de-escalating irradiation of the entire bladder (TD 40 Gy) and a boost dose to the tumor bed (TD 64–66 Gy); д – escalating irradiation and a boost dose to the tumor bed (TD >66 Gy); е – escalating partial irradiation of the tumor bed (TD >66 Gy)

имеются четкие указания на необходимость проведения хирургического лечения не позднее чем через 3 мес после первичной верификации диагноза, за исключением случаев НХТ [5]. Обоснованность этого норматива определена результатами целого ряда исследований, в том числе метаанализа [48]. Подобная доказательная база относительно ТМТ отсутствует.

В опубликованном в 2019 г. отчете о лучевом лечении МИРМП в Великобритании приводятся следующие данные о сроках начала облучения после ТУРМП: без НХТ – 82 (62–105) дня, с НХТ – 155 (129–184) дней [16]. Логично, что при органосохраняющем лечении эти сроки должны сокращаться.

В рекомендациях 2021 г. по планированию радикальной лучевой терапии РМП интервал от 4 до 8 нед для начала ХЛТ рассматривается как оптимальный [32]. Этот выбор носит эмпирический характер и основывается на протоколах ТМТ, используемых в наиболее известных и цитируемых исследованиях. Авторы дополнительно рекомендуют выполнение контрольной цистоскопии перед началом лучевого лечения, если

с момента ТУРМП прошло более 6 нед. Проведение лучевой терапии в ранние сроки (менее 4 нед) может сопровождаться повышенным риском формирования свищей, соответствующих зоне резекции.

Рекомендации относительно техники ТУРМП при ТМТ:

- максимальная ТУРМП;
- при нерезектабельной опухоли (опухолях) необходимо обеспечивать максимальную циторедукцию (субмаксимальная ТУРМП);
- при ТУР-биопсии и возможности циторедукции необходимо осуществлять повторную ТУРМП по принципам максимальной резекции;
- при выполнении ТУРМП необходимо обязательное документирование локализации опухоли;
- срок начала ХЛТ после ТУРМП от 4 до 8 нед;
- при сроке более 6 нед после ТУРМП перед началом ХЛТ целесообразно выполнять контрольную цистоскопию (опционально).

Неoadъювантная химиотерапия при тримодальной терапии

Неoadъювантная химиотерапия перед РЦЭ дает 5–8 % увеличение показателей ОВ [49]. В актуальных рекомендациях по лечению МИРМП платиносодержащая НХТ у подходящей для этого категории пациентов (критерии Гальского) является стандартом [5, 7].

Однако следует отметить, что роль НХТ при органосохраняющем лечении МИРМП не очевидна. Целесообразность химиотерапии перед ТМТ обосновывается результатами метаанализа 11 рандомизированных исследований, свидетельствующими о 5 % выигрыше в показателях ОВ при использовании НХТ перед радикальным хирургическим лечением или лучевой терапией [50]. Однако данные, на основании которых был выполнен этот метаанализ 2005 г., получены в ходе наблюдения за пациентами, получавшими ДЛТ без радиосенсибилизирующей химиотерапии, которая тогда не рассматривалась в качестве стандарта. Схожий дизайн использован в международном исследовании III фазы VA0630894, в котором также изучалась целесообразность НХТ (цисплатин, метотрексат и винбластин (CMV)) перед РЦЭ ($n = 428$) или ДЛТ ($n = 403$). Все пациенты были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе проводилась НХТ с последующей РЦЭ или ДЛТ, во 2-й группе РЦЭ или ДЛТ выполнялась без НХТ. В 1-й группе продемонстрировано существенное (26 %) снижение риска возникновения локорегионарных рецидивов после РЦЭ (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,58–0,95; $p = 0,019$), но указанные различия носили недостоверный характер у пациентов, получавших ДЛТ (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,73–1,14; $p = 0,417$) [51].

Несколько ретроспективных и проспективных исследований были посвящены оценке возможности проведения НХТ перед ХЛТ МИРМП. Первое большое рандомизированное исследование (RTOG 89–03) было посвящено сравнительному анализу эффективности ТМТ, которой предшествовала НХТ (CMV). Из-за неприемлемо высокой токсичности набор пациентов был закончен досрочно, и только 64 % больных смогли пройти все запланированные этапы лечения. При анализе накопленного материала больных не было продемонстрировано значимых различий в частоте полного ответа, ОВ и безметастатической выживаемости [52]. Высокая частота (68–93 %) гематологической токсичности, ассоциированной с платиносодержащей НХТ, была зафиксирована у больных, получавших ТМТ в комбинации с НХТ [53–55].

Анализ длительных результатов ТМТ в MGH в различные сроки наблюдения выявил отсутствие положительного влияния НХТ на эффективность лечения [17, 56]. Ретроспективный анализ исходов органосохраняющего лечения МИРМП у 124 пациентов (сT2–T4), пролеченных в период с 2003 по 2017 г., был посвящен в том числе изучению роли НХТ [57]. В группе

пациентов, получавших сочетание НХТ с ТМТ, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 46 %, при использовании только ТМТ – 50 % ($p = 0,70$); выживаемость без локального прогрессирования в области мочевого пузыря – 55 и 69 % ($p = 0,27$) соответственно. Многофакторный анализ показал, что наиболее значимым предиктором локального рецидива было наличие сопутствующей T_{is} (ОР 2,13; 95 % ДИ 1,06–4,27; $p = 0,0036$).

В 2021 г. опубликованы результаты популяционного исследования, включившего данные из Национального ракового регистра США о 2566 пациентах с уротелиальной карциномой (сT2–4N0M0), получивших радикальную ХЛТ с 2004 по 2015 г. [58]. Перед ТМТ 462 больным проводилась НХТ. При медиане наблюдения 6,2 года не получено значимых различий в показателях выживаемости: 5-летняя ОВ у больных, получавших и не получавших НХТ, составила 30,6 % (95 % ДИ 28,4–32,9 %) и 31,8 % (95 % ДИ 27,0–36,8 %), 10-летняя ОВ – 13,3 % (95 % ДИ 11,2–15,5 %) и 13,0 % (95 % ДИ 8,4–18,7 %) соответственно (\log -rank $p = 0,19$). Таким образом, было показано отсутствие влияния НХТ на эффективность ТМТ (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,88–1,15; $p = 0,92$).

Вместе с тем в реальной клинической практике НХТ по-прежнему достаточно часто используется при органосохраняющем лечении у больных МИРМП. Так, британский опыт радикального лучевого лечения МИРМП свидетельствует о частом назначении НХТ [16]. Опрос специалистов из 41 радиотерапевтического центра Великобритании показал, что НХТ изначально планировалась у 66 %, а была реализована у 43 % пациентов. Необходимо отметить, что у существенной части этих больных НХТ фактически заменяла радиосенсибилизирующий компонент лечебного протокола, так как последующая одновременная химиотерапия была запланирована только у 53 % и проведена у 40 % больных. Опрос относительно различных аспектов органосохраняющего лечения МИРМП в России был осуществлен в рамках ежегодного конгресса Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в 2018 г. [59]. Он показал, что 78,3 % респондентов считают оправданным назначение НХТ перед ТМТ у пациентов с местно-распространенными формами РМП (T3N0M0 и более).

Рекомендации по проведению НХТ при ТМТ:

- выполнение НХТ перед ТМТ не является общепринятым стандартом лечения;
- платиносодержащая НХТ перед ТМТ может проводиться у определенной категории больных группы высокого риска (T3 и более, N1–3) в рамках исследований или индивидуальных протоколов лечебных учреждений (опционально).

Дистанционная лучевая терапия при тримодальной терапии

Дистанционная лучевая терапия – базовый этап органосохраняющего лечения МИРМП. Планирование лучевой терапии начинается с топометрической компьютерной томографии, необходимой для оконтуривания «мишени» и окружающих нормальных тканей, а также для расчета лечебного плана на основе плотностных характеристик. Очень важен объем наполненности мочевого пузыря. Он может колебаться от полностью пустого или частично заполненного (50–80 мл) до комфортно наполненного (250–350 мл) и зависит от предполагаемого варианта облучения: равномерное облучение всего объема мочевого пузыря или проведение лучевой терапии с использованием дополнительного облучения (интегрированный или последовательный boost) на область ложа удаленной опухоли (см. рис. 2, а, б). Парциальное облучение мочевого пузыря (ПОМП) в области ложа опухоли (см. рис. 2, в) также требует комфортного заполнения мочевого пузыря.

Облучение пустого мочевого пузыря позволяет значительно снизить лучевую нагрузку на нормальные ткани и обеспечивает воспроизводимость весьма подвижных контуров пузыря в течение всего курса лечения.

Парциальное облучение мочевого пузыря представляется привлекательным подходом, направленным на повышение безопасности лечения (см. рис. 2, в, е). Однако мультифокальный характер уротелиального рака ставит под сомнение его эффективность. В 2004 г. опубликованы результаты проспективного сравнения ПОМП и облучения всего объема мочевого пузыря: 149 больных МИРМП (T2–3N0) были рандомизированы в группы облучения всего объема мочевого пузыря (52,5 Гр за 20 фракций) и ПОМП с эскалацией дозы (57,5 Гр за 20 фракций или 55 Гр за 16 фракций) без радиосенсибилизирующей химиотерапии. ПОМП позволяло эскалировать дозу на область ложа опухоли без пропорционального увеличения лучевой токсичности. Показатели локального контроля и 5-летней ОВ в сравниваемых группах не различались [60]. В другом широко известном исследовании BC2001 была изучена возможность деэскалационной ДЛТ (см. рис. 2, з), идеологически схожей с ПОМП. В исследуемой группе планирование ДЛТ осуществлено со снижением максимальной дозы (D_{\max}) на весь объем мочевого пузыря до 80 %. Область ложа опухоли облучалась с помощью boost до стандартной суммарной очаговой дозы (СОД) 64–66 Гр. Частота выраженных ранних и поздних осложнений (G_3/G_4) у пациентов групп стандартного облучения всего объема мочевого пузыря и деэскалирующей ДЛТ, как и показатели локального контроля, достоверно не различались [61].

Широкое распространение ПОМП или деэскалирующего облучения всего объема мочевого пузыря

с boost ограничивается необходимостью обязательной маркировки границ ложа опухоли, осуществляемой либо как заключительный этап ТУРМП, либо перед началом планирования лучевой терапии в ходе цистоскопии [46]. Кроме этого, проведение таких сложных и трудоемких вариантов ДЛТ невозможно без ежедневного контроля укладки с использованием компьютерной томографии в конусном пучке (СВСТ), что технически осуществимо не во всех центрах. В настоящее время мы не можем рекомендовать ПОМП в качестве стандартного подхода. Частичное облучение возможно в высокоспециализированных лечебных учреждениях с учетом индивидуальных показаний: анамнеза (предшествующего лучевого воздействия на органы таза), значительно нарушенной функции мочевого пузыря и др.

Возможность вовлечения в процесс уретры требует учета этого факта при планировании ДЛТ. Частота поражения уротелиальной карциномой предстательной железы по данным материала радикальной цистпростатэктомии варьирует в интервале 20–43 %. Такое поражение имеет различный характер: от продолженного (изолированного) роста в эпителии простатического отдела уретры *in situ*, включая эпителий, выстилающий протоки желез, тансмуральной инвазии и до стромальной инвазии предстательной железы (T4a) [34]. У пациентов с вовлечением в опухолевый процесс предстательной железы наиболее неблагоприятным вариантом является стромальная инвазия, которая встречается в 37–75 % случаев. Среди значимых факторов риска распространения процесса на уретру были определены следующие: локализация опухоли в области шейки мочевого пузыря, мультифокальный характер роста и наличие T_{is} [62, 63]. При наличии указанных неблагоприятных факторов рекомендуется включение предстательной железы в клинический объем облучения [32]. Подтвержденное результатами биопсии или клиническими данными поражение простатического отдела уретры рассматривается в качестве абсолютного показания к включению предстательной железы в объем облучения.

Частота распространения опухоли на проксимальную уретру (выше мочевого пузыря) у женщин составляет в среднем 12 %. В качестве основных факторов риска, которые рассматриваются как относительные показания к включению уретры в объем облучения, определены шеечная локализация опухоли и поражение передней стенки влагалища [34, 64].

Дистанционное облучение может быть реализовано посредством 2 схем подведения дозы: расщепленный (split) и непрерывный курсы. Split-курс предложен специалистами Американской онкологической группы по радиационной терапии (RTOG) и подразумевает подведение радикальной СОД 60–66 Гр за 2 приблизительно равных этапа с оценкой степени первичного

ответа на индукционную ХЛТ и возможностью промежуточной ТУРМП [17]. Такой подход позволяет оценить чувствительность опухолевого процесса после завершения 1-го этапа ХЛТ и подразумевает выполнение консолидирующей ХЛТ (2-й этап) только у пациентов с выраженным или полным ответом на 1-й этап лечения. Идея split-курса заключается в попытке избежать токсичности ХЛТ в случае ее низкой эффективности и перейти к РЦЭ как можно раньше. Очевидно, что пациентам, не подходящим по своему общесоматическому статусу для РЦЭ, проведение split-курсов бессмысленно.

Концепция непрерывного курса при ТМТ МИРМП впервые апробирована в университетской клинике Эрлангена (Германия) и заключается в непрерывном подведении всей СОД и оценке эффективности ХЛТ приблизительно через 6 нед после ее окончания [65]. В метаанализе G. Arcangeli и соавт. показано, что непрерывный курс ДЛТ имеет преимущества в достижении полного ответа (ОР 0,513; 95 % ДИ 0,43–0,61) [66]. В частности, при проведении split-курса частота СРЦЭ была ощутимо выше (25 % против 19 %; $p < 0,05$). Значимых различий в показателях 5-летней ОВ и выживаемости без местного прогрессирования в сравниваемых группах ХЛТ не выявлено. Детальный анализ данных различных категорий больных ($>T2$) продемонстрировал увеличение 5-летней ОВ при использовании непрерывного курса ХЛТ (ОР 0,641; 95 % ДИ 0,424–0,969). Ранняя предварительная оценка результатов ХЛТ при split-курсах может сопровождаться недооценкой эффективности лечения и завышенными показаниями к СРЦЭ. Снижение популярности split-курсов, которое мы наблюдаем в последние несколько лет, объясняется, с одной стороны, большой продолжительностью лечения и усложнением лечебного алгоритма, с другой — широким внедрением в клиническую практику относительно коротких (около 20 фракций) гиподифракционных режимов облучения [32].

На протяжении последних десятилетий в клинической радиобиологии накоплен значительный опыт, позволяющий оценить возможности использования различных режимов фракционирования дозы при лечении злокачественных новообразований основных локализаций. С учетом высокого пролиферативного потенциала уротелиальной карциномы и быстрого времени удвоения опухоли ($\alpha/\beta = 10\text{--}15$ Гр) на протяжении долгого времени режим обычного фракционирования дозы (30–33 фракции по 2 Гр, 5 раз в неделю) рассматривался в качестве основного варианта лучевой терапии [32, 67]. Вместе с тем сложности выполнения продолжительного курса облучения (до 9–9,5 нед при использовании split-курса ДЛТ) послужили основанием для проведения сравнительного анализа эффективности стандартных и гиподифракционных режимов облучения [68, 69], который показал сопо-

ставимость онкологических результатов обеих лечебных программ.

Предполагается, что сокращение общего времени облучения при применении гиподифракционных режимов подведения дозы снижает роль репопуляции клоногенных опухолевых клеток, лежащей в основе формирования радиорезистентности. У большинства злокачественных новообразований феномен репопуляции начинает развиваться после 5-й недели от начала облучения. По-видимому, завершение облучения до начала репопуляции оказывает большее влияние на эффективность лучевой терапии РМП, чем величина разовой очаговой дозы (РОД), что и определяет как минимум равную со стандартными эффективность гиподифракционных режимов терапии МИРМП.

В настоящее время в клинической практике апробированы следующие варианты фракционирования при лучевом лечении РМП [32]:

- стандартное фракционирование (РОД 1,8–2 Гр 1 раз в день, общее время облучения 6,5–9,5 нед);
- гиперфракционирование с сохранением общего времени облучения (РОД $<1,8$ Гр 1 раз в день, общее время облучения не менее 6 нед);
- ускоренное гиперфракционирование (РОД $<1,8$ Гр 2 раза в день, общее время облучения более 5 нед);
- умеренное гиподифракционирование с сохранением общего времени облучения (РОД >2 Гр не каждый день, общее время облучения 11,5 нед);
- умеренное ускоренное гиподифракционирование (РОД >2 Гр каждый день, общее время облучения 4 нед).

В РМЗ (2020), к сожалению, представлен только стандартный режим фракционирования дозы (РОД 2 Гр, СОД 64 Гр, 32 фракции). Вместе с тем ежедневное гиподифракционное облучение (РОД 2,75 Гр, СОД 55 Гр, 20 фракций) в течение 4 нед представляется очень привлекательной альтернативой стандартной ДЛТ, так как позволяет более чем на 30 % сократить сроки лечения. Умеренное гиподифракционирование (СОД 52,5–55 Гр) было изучено в 5 исследованиях [68–73]. Прямое сравнение стандартного и гиподифракционного режимов облучения отсутствует, однако метаанализ, включивший данные пациентов из 2 рандомизированных исследований III фазы [68, 69], демонстрирует схожие показатели токсичности, ОВ и преимущества короткого курса ДЛТ в частоте инвазивного локорегионарного рецидива (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,96) [73]. По состоянию на конец 2016 г. в онкологических центрах Великобритании наиболее популярным является режим умеренного гиподифракционирования (55 Гр за 20 фракций), использовавшийся практически у половины (49 %) всех пролеченных больных [16].

При радикальной ХЛТ не рекомендуется подводить СОД менее 60 Гр в связи с ее малой эффективностью [23]. Расчетное значение эквивалентной дозы (EQD_2), подводимой при гиподифракционном облучении (55 Гр

за 20 фракций), составляет приблизительно 64 Гр. Под эскалацией дозы при лучевом лечении РМП понимают превышение СОД более 66 Гр. В связи с резким возрастанием токсичности доза более 66 Гр подводится не на весь объем мочевого пузыря, а на область ложа опухоли в виде последовательного или интегрированного boost (см. рис. 2, д). Облучение с эскалацией дозы также возможно в рамках ПОМП (см. рис. 2, е). В основе этого подхода лежит представление о высокой частоте локальных рецидивов, соответствующих первичной локализации процесса [74]. F.J. Pos и соавт. показали, что повышение СОД на 10 Гр приводит к 1,44-кратному увеличению показателей 3-летнего локального контроля [75]. Следует отметить, что внедрение в клиническую практику современных технологий, в первую очередь модулированной по интенсивности и объему ДЛТ (IMRT, VMAT), позволяет успешно реализовывать стратегию эскалации дозы на область ложа удаленной опухоли без существенного увеличения радиационной нагрузки на окружающие нормальные ткани [76–78]. Важно понимать, что подобно ПОМП эскалационные режимы облучения мочевого пузыря требуют обязательной маркировки ложа опухоли, использования визуального контроля (IGRT (image guided radiotherapy)) и/или различных вариантов адаптивной ДЛТ, т. е. практически сложных и трудоемких методик [79]. В связи с этим специалистами EAU-ESMO (2019) была анонсирована нецелесообразность локальной эскалации дозы в рамках ХЛТ МИРМП посредством как брахитерапии, так и ДЛТ (IMRT) [8]. В радиотерапевтических рекомендациях (2021) локальная эскалация дозы рассматривается в качестве возможной опции при солитарном образовании, отсутствии T_{is} вне зоны планируемого повышения дозы и соотношении клинических объемов облучения $STV_{boost}/STV_{bladder}$ менее 25 % [32]. Проводится рандомизированное исследование II фазы RAIDER по сравнению адаптивной IGRT в стандартной дозе и с эскалацией дозы (NCT02447549), которое должно определить роль этого подхода к лечению МИРМП [45].

Одними из наиболее сложных и дискуссионных вопросов ДЛТ МИРМП являются показания к облучению РЛУ. Клинические и инструментальные данные, указывающие на поражение РЛУ (сN1–3), определяют безальтернативный характер регионарного облучения. Помимо общепринятой дозы 44–50 Гр на весь объем тазовых лимфатических узлов такой клинический сценарий подразумевает подведение дополнительной дозы (boost) на область всех увеличенных и/или накапливающих туморотропный радиофармацевтический препарат узлов в максимальной дозе, определяемой толерантностью окружающих нормальных тканей (обычно около 60–66 Гр).

Целесообразность облучения тазовых лимфатических узлов при отсутствии инструментальных данных

поражения (сN0) вызывает сомнение, так как увеличение объема облучения неизбежно ведет к повышению лучевой токсичности. С другой стороны, МИРМП является агрессивным заболеванием, при котором по данным операционного материала средняя частота метастатического поражения РЛУ достигает 25 % [80]. Исторически большинство первых протоколов ТМТ включали облучение РЛУ в объемах «малого» (верхняя граница на уровне S_1/S_2 или S_2/S_3) или «стандартного» (верхняя граница на уровне L_5/S_1) таза [32]. При этом использовались стандартные и гиперфракционные режимы подведения дозы в СОД 36–55 и 44,8–45,5 Гр соответственно. Опыт гипофракционного облучения зон РЛУ на данный момент не опубликован.

Роль облучения тазовых лимфатических узлов у больных МИРМП изучалась в единственном контролируемом исследовании III фазы, в котором 230 пациентов (T2–4N0) были рандомизированы в группы ДЛТ всего объема мочевого пузыря или ДЛТ всего объема мочевого пузыря + РЛУ [81]. В обеих группах СОД на область пузыря составила 45 Гр, boost на область ложа опухоли – 65 Гр и зоны РЛУ – 45 Гр. При медиане наблюдения 5 лет достоверных различий в частоте и степени выраженности лучевой токсичности, а также в частоте локорегионарных рецидивов (41 % против 43 %), КСВ (47 % против 47 %) и ОВ (53 % против 51 %) не получено. Однако в обеих группах подведение дополнительной дозы на область ложа опухоли осуществлялось при наполненном мочевом пузыре и с большими отступами (2 см) при формировании планируемого объема облучения. Это привело к существенному лучевому воздействию на некоторые группы РЛУ (пресакральные, паравезикальные, внутренние подвздошные и obturatorные) даже в группе изолированного облучения мочевого пузыря. При этом схожие результаты продемонстрированы в исследовании BC2001, в котором также выявлен низкий уровень рецидивов в области РЛУ (6 %) в группе пациентов, получавших ДЛТ исключительно на область мочевого пузыря [69].

Частота обнаружения лимфоваскулярной инвазии в образцах резецированной при ТУРМП ткани, по данным крупных многоцентровых исследований, составляет в среднем 30 % [82, 83]. Исследование В. Goldsmith и соавт. посвящено изучению влияния лимфоваскулярной инвазии в оптимизации ДЛТ МИРМП. Среди 315 пациентов с РМП (сT1–4N0) после РЦЭ occultные метастазы в РЛУ выявлены у 26 % больных: в паравезикальных – у 3 %, в obturatorных – у 17 %, во внутренних или наружных подвздошных – у 15 %, в пресакральных – у 3 % и в общих подвздошных – у 1 %. Многофакторный анализ дал парадоксальные результаты, указывающие на отсутствие зависимости частоты поражения тазовых лимфатических узлов от степени распространенности первичной опухоли (T). Единственным фактором, ассоциированным с увели-

ченным риском обнаружения регионарных метастазов, оказалось наличие лимфоваскулярной инвазии в образцах предоперационной биопсии (ОР 3,74; $p < 0,001$). Интересные данные были получены авторами при сопоставлении топографии метастатических узлов с границами радиационных полей для облучения мочевого пузыря, «малого» и «стандартного» тазов (включая общие подвздошные узлы): соответствие полей и локализации пораженных лимфатических узлов установлено в 45, 71 и 95 % случаев соответственно [84].

В настоящее время элективное облучение зон регионарного лимфооттока у больных МИРМП не является стандартной процедурой [32]. Требуется проведение дополнительных исследований по изучению его роли в повышении эффективности лечебного протокола в целом, а также возможностей гипофракционного облучения РЛУ в рамках укороченных курсов ХЛТ.

Рекомендации по проведению лучевого компонента ТМТ:

- планирование и реализацию ДЛТ необходимо осуществлять при максимальном опорожнении мочевого пузыря, за исключением этапа дополнительного облучения области ложа опухоли (boost) или ПОМП;
- ПОМП не должно рассматриваться в качестве стандартного;
- ПОМП возможно у отдельной категории больных в рамках исследовательских протоколов;
- целесообразно включение предстательной железы у мужчин (проксимальной уретры у женщин) в объем облучения при наличии факторов риска;
- непрерывные курсы ДЛТ являются предпочтительным вариантом облучения;
- стандартный режим фракционирования (СОД 64–66 Гр за 32–33 фракции) и умеренное гипофракционирование (СОД 55 Гр за 20 фракций) имеют одинаковую эффективность и безопасность;
- эскалация дозы (boost) на область ложа опухоли не является стандартным подходом;
- эскалация дозы (boost) на область ложа опухоли может осуществляться у определенной категории больных при наличии технической возможности;
- облучение зон РЛУ у больных без инструментальных признаков их поражения (сНО) не является стандартом, но может рассматриваться как допустимая опция при повышенном риске (лимфоваскулярной инвазии).

Радиосенсибилизация при тримодальной терапии

Важная роль химиотерапии при органосохраняющем лечении МИРМП не вызывает сомнений. В целом ряде рандомизированных исследований II–III фаз доказано превосходство ХЛТ над ДЛТ в монорежиме

[68, 69, 71, 85]. Лучевая терапия без радиосенсибилизации обеспечивает 5-летнюю выживаемость больных на неприемлемо низком (35–46 %) уровне и допустима только в исключительных случаях. Невысокая эффективность лучевой терапии как самостоятельного метода лечения определяет, по сути, ее паллиативный характер.

Конкурирующая химиотерапия преследует 2 цели: повышение локорегионарного контроля за счет усиления противоопухолевого эффекта ионизирующего излучения и системное цитостатическое действие на микрометастазы, расположенные за пределами полей облучения. В основе радиосенсибилизирующего действия химиотерапии лежат различные клеточные и молекулярные механизмы: нарушение репарации ДНК, ингибирование клеточной пролиферации, синхронизация клеточного цикла и усиление апоптоза [86].

В современных рекомендациях NCCN приводятся следующие варианты радиосенсибилизирующей химиотерапии: предпочтительные – цисплатин и 5-фторурацил, цисплатин и паклитаксел, 5-фторурацил и митомицин С, цисплатин; рекомендованные – гемцитабин (низкие дозы) [7]. Есть указание на приоритетность двухкомпонентных режимов, имеющих более высокую эффективность за счет сочетания различных механизмов действия отдельных агентов. Однако это положение носит эмпирический характер и не подтверждается данными проспективных исследований.

Базовым препаратом системной химиотерапии у больных с метастазами РМП, а также НХТ перед РЦЭ является цисплатин [5, 7]. При невозможности назначения цисплатина радиосенсибилизация должна проводиться с использованием препаратов, не содержащих платину, так как эффективность карбоплатина в качестве радиосенсибилизатора у больных РМП оказалась невысокой [65].

В ряде стран Европы большую популярность получил режим модификации гипоксии, апробированный в исследовании BECON [68]. В качестве модифицирующего агента использовалось сочетание карбогена (2 % CO_2 и 98 % O_2) и никотинамида. Повышение парциального давления кислорода приводило к реоксигенации тканей и уменьшению объема радиорезистентной гипоксической фракции опухоли. Эффективность такого подхода продемонстрирована как при стандартном, так и при гипофракционном облучении [73].

Данных сравнения различных режимов химиотерапии немного. В рандомизированном исследовании II фазы (RTOG 0712) J.J. Coen и соавт. оценили 2 варианта радиосенсибилизации: гиперфракционное облучение (2 фракции в день) на фоне приема цисплатина и 5-фторурацила и стандартное фракционирование дозы на фоне приема гемцитабина [87]. В группах цисплатин + 5-фторурацил и гемцитабин 3-летняя безметастатическая выживаемость составила 78 и 84 % соответственно. Токсичность в группе гемцитабина была ниже.

В табл. 4 приведены рекомендации RUSSCO (2021), включающие варианты химиотерапии при различных режимах фракционирования дозы [88].

В США и странах Европы наиболее часто используются 3 варианта химиотерапии, сопровождающей лучевое лечение:

- еженедельное введение цисплатина (40 мг/м² внутривенно);
- гемцитабин в 1-й и 4-й дни каждой недели (27 мг/м² внутривенно);
- 5-фторурацил в 1–5-й и 16–20-й дни (500 мг/м²/сут внутривенно) + митомицин С в 1-й день (12 мг/м² внутривенно).

Согласно проведенному в 2018 г. опросу в России реже используется двухкомпонентная схема (5-фторурацил/митомин С), а цисплатин часто применяется в дозе 100 мг/м² с введением 1 раз в 3 нед [59].

Следует отметить, что использование гипофракционированных режимов облучения требует изменения сопутствующей радиосенсибилизирующей химиотерапии, что связано с сокращением продолжительности лечения и невозможностью проведения «длинных» схем. R. Portner и соавт. в обзоре литературы, посвященном практическим аспектам реализации укороченных курсов ТМТ, приводят различные возможные варианты радиосенсибилизирующей химиотерапии [89]:

- гемцитабин 27 мг/м² в 1-й и 4-й дни каждой недели;
- гемцитабин 100 мг/м² 1 раз в неделю;
- 5-фторурацил 500 мг/м²/сут в 1–5-й и 16–20-й дни + митомицин С 12 мг/м² в 1-й день;
- цисплатин 40 мг/м² внутривенно еженедельно;
- режим BECON (карбоген + никотинамид).

В качестве радиосенсибилизатора авторы отдают предпочтение гемцитабину, основывая свой выбор на результатах целого ряда рандомизированных исследований, показавших высокую эффективность и более низкую по сравнению с цисплатином токсичность [70, 87, 89, 90].

Рекомендации по использованию радиосенсибилизирующей химиотерапии при ТМТ:

- проведение лучевой терапии при органосохраняющем лечении МИРМП должно сопровождаться назначением радиосенсибилизирующей химиотерапии.

Оценка эффективности и диспансерное наблюдение после тримодальной терапии

Рецидив РМП после ТМТ наблюдается у 26–43 % пациентов [91]. Большинство этих случаев приходится на первые 2 года, однако риски прогрессирования заболевания сохраняются на протяжении 10 лет и более.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы одновременной химиолучевой терапии рака мочевого пузыря

Table 4. Recommended regimens of chemoradiotherapy for patients with bladder cancer

Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	Режим лучевой терапии Radiotherapy regimen
5-фторурацил 500 мг/м ² /сут внутривенно в 1–5-й и 16–20-й дни + митомицин С 12 мг/м ² внутривенно в 1-й день Intravenous 5-fluorouracil 500 mg/m ² /day on days 1–5 and 16–20 + intravenous mitomycin C 12 mg/m ² on day 1	СОД 55 Гр (20 фракций) или 64 Гр (32 фракции) TD 55 Gy (20 fractions) or 64 Gy (32 fractions)
Цисплатин 100 мг/м ² внутривенно в 1, 15 и 29-й дни Intravenous cisplatin 100 mg/m ² on days 1, 15, and 29	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед TD 60–66 Gy (30–33 fractions), 6 weeks
Цисплатин 40 мг/м ² внутривенно еженедельно, 6 введений Intravenous cisplatin 40 mg/m ² weekly; 6 injections	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), 6 нед TD 60–66 Gy (30–33 fractions), 6 weeks
Гемцитабин 27 мг/м ² внутривенно в 1-й и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 ч) Intravenous gemcitabine 27 mg/m ² on days 1 and 4 of every week (separated by at least 72 hours)	СОД 60–66 Гр (30–33 фракции), более 4 нед TD 60–66 Gy (30–33 fractions), >4 weeks
Паклитаксел 50 мг/м ² внутривенно в 1, 8 и 15-й дни + цисплатин 15 мг/м ² внутривенно в 1–3, 8–10 и 15–17-й дни Intravenous paclitaxel 50 mg/m ² on days 1, 8, and 15 + intravenous cisplatin 15 mg/m ² on days 1–3, 8–10, and 15–17	Лучевая терапия 2 раза в день, СОД 64,3 Гр (ежедневно, 12 фракций по 1,6 Гр) Radiotherapy twice a day; 64.3 Gy (daily, 12 fractions 1.6 Gy each)
Цисплатин 15 мг/м ² внутривенно в 1–3, 8–10 и 15–17-й дни + 5-фторурацил 400 мг/м ² внутривенно в 1–3, 8–10 и 15–17-й дни Intravenous cisplatin 15 mg/m ² on days 1–3, 8–10, and 15–17 + intravenous 5-fluorouracil 400 mg/m ² on days 1–3, 8–10, and 15–17	Лучевая терапия 2 раза в день, СОД 64,3 Гр (ежедневно, 12 фракций по 1,6 Гр) Radiotherapy twice a day; 64.3 Gy (daily, 12 fractions 1.6 Gy each)

Примечание. СОД – суммарная очаговая доза.
 Note. TD – total dose.

Органосохраняющий характер лечения подразумевает не только возможность регионарного и отдаленного метастазирования, но и местный рецидив в виде НМИРМП или МИРМП, что имеет принципиально важное значение для выбора метода спасительного лечения.

С учетом многообразия возможных исходов, а также важности своевременной диагностики рецидива были разработаны различные схемы наблюдения за пациентами после ТМТ МИРМП [5–8]. Центральная роль в этих протоколах отведена цистоскопии и цитологическому анализу мочи, позволяющим заподозрить локальную прогрессию в мочевом пузыре или в верхних мочевыводящих путях. На наш взгляд, объемы и сроки проведения исследований в рамках диспансерного наблюдения за пациентами после ТМТ наиболее детально представлены в действующих рекомендациях NCCN (табл. 5).

До сих пор не ясна роль ТУРМП в оценке степени местного ответа после ТМТ. Дизайн всех исследований, проводимых под эгидой RTOG, подразумевал обязательную ТУР-биопсию зоны первичной локализации опухоли [92]. В одних рекомендациях прописана необходимость выполнения ТУРМП как обязательного этапа наблюдения за пациентами после окончания ХЛТ, в других – только в случае обнаружения подозрительных изменений или положительного результата цитологии мочи [5–7, 93]. Специалисты, рекомендуя рутинную ТУРМП из зоны ложа первичной опухоли и систематическую биопсию у всех пациентов после ТМТ, указывают на сложности цистоскопической визуализации и интерпретации цитологического анализа на фоне лучевого цистита [94].

В ретроспективном исследовании R. Koo и соавт. оценили результаты ТУРМП, выполняемой в среднем через 2,5 мес после окончания ТМТ. Среди 169 больных 152 (90 %) исходно имели клинически локализованный МИРМП (сT2N0M0). Данные цистоскопии и цитологии были определены как нормальные у 140 (83 %) пациентов, из них при контрольной ТУР-биопсии резидуальный МИРМП выявлен у 5 %, НМИРМП – у 11 % пациентов. В группе больных, у которых имелись положительные данные цитологии или подозрительные цистоскопические участки, опухолевый процесс верифицирован в 55 % случаев. Многофакторный анализ показал, что возраст (ОР 1,04; $p < 0,001$), лимфоваскулярная инвазия (ОР 1,68; $p = 0,03$) и подозрительные изменения при цистоскопии после ХЛТ (ОР 3,21; $p < 0,001$) отрицательно влияли на ОВ [95].

Результаты рандомизированных исследований, позволяющие дать окончательный ответ о целесообразности обязательной ТУРМП после ТМТ, на данный момент отсутствуют.

Рекомендации по наблюдению за пациентами после ТМТ:

- наиболее оптимальным вариантом наблюдения за пациентами после ТМТ является алгоритм, предложенный специалистами NCCN;
- выполнение рутинной ТУРМП для оценки местного ответа на ТМТ в настоящее время не является стандартом.

Таблица 5. Алгоритм наблюдения за пациентами после тримодальной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Table 5. Follow-up algorithm for patients with muscle-invasive bladder cancer after trimodal therapy

Тест Test	1-й год Year 1	2-й год Year 2	3-й год Year 3	4-й год Year 4	5-й год Year 5	5–10-й годы Years 5–10	Более 10 лет >10 years
Цистоскопия Cystoscopy	Каждые 3 мес Every 3 months		Каждые 6 мес Every 6 months		Ежегодно Every year		По необходимости When necessary
Лучевая диагностика Radiation diagnostics	<ul style="list-style-type: none"> • КТ или МРТ в режиме урографии (верхние мочевыводящие пути (живот + таз)) каждые 3–6 мес • КТ грудной клетки или рентгенография каждые 3–6 мес • ПЭТ/КТ с ФДГ при подозрении на метастатический процесс • CT or MRI urography (upper urinary tract (abdomen + pelvis)) every 3–6 months • Chest CT or X-ray every 3–6 months • FDG-PET/CT if metastasis is suspected 		<ul style="list-style-type: none"> • КТ или МРТ (живот + таз) 1 раз в год • КТ грудной клетки 1 раз в год или • ПЭТ/КТ с ФДГ при подозрении на метастатический процесс • CT or MRI (abdomen + pelvis) once a year • Chest CT once a year or • FDG-PET/CT if metastasis is suspected 		По необходимости When necessary		
Цитология мочи Urine cytology	Каждые 6–12 мес Every 6–12 months		По необходимости When necessary				

Окончание табл. 5
 End of table 5

Тест Test	1-й год Year 1	2-й год Year 2	3-й год Year 3	4-й год Year 4	5-й год Year 5	5–10-й годы Years 5–10	Более 10 лет >10 years
Анализы крови Blood tests	<ul style="list-style-type: none"> • Общий анализ крови каждые 3–6 мес • Оценка функции почек (уровни электролитов, креатинина) каждые 3–6 мес • Оценка функции печени каждые 3–6 мес • Complete blood count every 3–6 months • Assessment of kidney function (levels of electrolytes, creatinine) every 3–6 months • Assessment of liver function every 3–6 months 	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка функции почек (уровни электролитов, креатинина) 1 раз в год • Оценка функции печени 1 раз в год • Assessment of kidney function (levels of electrolytes, creatinine) once a year • Assessment of liver function once a year 					

Примечание. КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ФДГ – фтордезоксиглюкоза.

Note. CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; PET/CT – positron emission tomography/computed tomography; FDG – fluoro-deoxyglucose.

Заключение

За последние 40 лет ТМТ прошла большой путь от концепции до стандартного протокола, эффективность которого доказана в целом ряде рандомизированных исследований. Анализ архивов опубликованных рекомендаций (NCCN, EAU, Американской урологической ассоциации (AUA), Американского общества радиологической онкологии (ASTRO), Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO)) по лечению МИРМП указывает на неуклонно возрастающую роль ТМТ среди других методов радикального лечения этого грозного заболевания. Значительные изменения в системах здравоохранения, обусловленные пандемией COVID-19, привели к ощущаемому росту числа больных, получающих ТМТ в качестве радикального лечения по поводу МИРМП [96].

Первый этап органосохраняющего лечения – ТУРМП – имеет очень важное значение. Однако, как и в случае практически с любым другим хирургическим вмешательством, улучшение ее техники вряд ли окажет существенное влияние на эффективность ТМТ в будущем. В этом смысле роль лучевого этапа лечебного протокола кажется более перспективной, так как новые знания из области радиобиологии опухолевого процесса могут внести значительную лепту в улучшение результатов лечения.

Достижения генетики и молекулярной биологии уже в обозримом будущем значительно повысят возможности органосохраняющего лечения МИРМП. Представления о молекулярных маркерах и подтипах уротелиального рака позволят выбирать оптимальные схемы радиосенсибилизирующей химиотерапии и прогнозировать результаты лечения, исключая пациентов с заведомо низкой эффективностью ХЛТ [97]. Не менее перспективна роль комплексного воздействия на опухоль физических и иммунологических агентов, объединенных под общим названием «тримодальная терапия» [98].

Достижения генетики и молекулярной биологии уже в обозримом будущем значительно повысят возможности органосохраняющего лечения МИРМП. Представления о молекулярных маркерах и подтипах уротелиального рака позволят выбирать оптимальные схемы радиосенсибилизирующей химиотерапии и прогнозировать результаты лечения, исключая пациентов с заведомо низкой эффективностью ХЛТ [97]. Не менее перспективна роль комплексного воздействия на опухоль физических и иммунологических агентов, объединенных под общим названием «тримодальная терапия» [98].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI

im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.).

2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin

- 2020;70(1):7–30.
DOI: 10.3322/caac.21590
- Cumberbatch M.G.K., Jubber I., Black P.C. et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol* 2018;74(6):784–95.
DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.001
 - Rodrigues Pessoa R., Mueller A.C., Boxley P. et al. Systematic review and meta-analysis of radiation therapy for high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2021;39(11):786.e1–8.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.03.009
 - Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R. et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol* 2021;79(1):82–104.
DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055
 - Chang S.S., Bochner B.H., Chou R. et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;198(3):552–9.
DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.086
 - Flaig T.W., Spiess P.E., Agarwal N. et al. Bladder cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(3):329–54.
DOI: 10.6004/jnccn.2020.0011
 - Witjes J.A., Babjuk M., Bellmunt J. et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer – an international collaborative multistakeholder effort: under the auspices of the EAU-ESMO guidelines committees. *Eur Urol* 2020;77(2):223–50.
DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.035
 - Choi H., Park J.Y., Bae J.H., Tae B.S. Health-related quality of life after radical cystectomy. *Transl Androl Urol* 2020;9(6):2997–3006.
DOI: 10.21037/tau.2020.02.01
 - Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Volkmer B.G. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184(3):990–4.
DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.037
 - Nielsen M.E., Mallin K., Weaver M.A. et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014;114(1):46–55.
DOI: 10.1111/bju.12566
 - Maffezzini M., Fontana V., Pacchetti A. et al. Age above 70 years and Charlson Comorbidity Index higher than 3 are associated with reduced survival probabilities after radical cystectomy for bladder cancer. Data from a contemporary series of 334 consecutive patients. *Arch Ital Urol Androl* 2021;93(1):15–20.
DOI: 10.4081/aiua.2021.1.15
 - Novotny V., Froehner M., Koch R. et al. Age, American Society of Anesthesiologists physical status classification and Charlson score are independent predictors of 90-day mortality after radical cystectomy. *World J Urol* 2016;34(8):1123–9.
DOI: 10.1007/s00345-015-1744-8
 - Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. (2017) SEER cancer statistics review, 1975–2014. National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014.
 - Kimura T., Ishikawa H., Kojima T. et al. Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50(10):1097–107.
DOI: 10.1093/jjco/hyaa155
 - Varughese M., Treece S., Drinkwater K.J. Radiotherapy management of muscle invasive bladder cancer: evaluation of a national cohort. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019;31(9):637–45.
DOI: 10.1016/j.clon.2019.04.009
 - 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. *Eur Urol* 2017;71(6):952–60.
DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.020
 - Francolini G., Borghesi S., Fersino S. et al. Treatment of muscle-invasive bladder cancer in patients without comorbidities and fit for surgery: trimodality therapy vs radical cystectomy. Development of GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;159:103235.
DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103235
 - Kulkarni G.S., Hermanns T., Wei Y. 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;35(20):2299–305.
DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2327
 - Ding H., Fan N., Ning Z., Ma D. Trimodal therapy vs. radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:564779.
DOI: 10.3389/fonc.2020.564779
 - Deuker M., Krimphove M.J., Stolzenbach L.F. et al. Radical cystectomy vs. multimodality treatment in T2N0M0 bladder cancer: a population-based, age-matched analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2021;19(4):e264–71.
DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.010
 - Pieretti A., Krasnow R., Drumm M. et al. Complications and outcomes of salvage cystectomy after trimodality therapy. *J Urol* 2021;206(1):29–36.
DOI: 10.1097/JU.0000000000001696
 - Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. [Clinical Guidelines. bladder cancer. Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. (In Russ.)].
 - Pieters B.R., van der Steen-Banasik E., Smits G.A. et al. GEC-ESTRO/ACROP recommendations for performing bladder-sparing treatment with brachytherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;122(3):340–6.
DOI: 10.1016/j.radonc.2016.12.022
 - Der Steen-Banasik E.V., Oosterveld B., Smits G. et al. Perpetual role of brachytherapy in organ-sparing treatment for bladder cancer: a historical review. *J Contemp Brachytherapy* 2020;12(6):618–28. DOI: 10.5114/jcb.2020.101697
 - Heidegger I., Oberaigner W., Horninger W., Pichler R. High incidence of clinically significant concomitant prostate cancer in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a 10-year single-center experience. *Urol Oncol* 2017;35(4):152.e1–5.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.11.004
 - Kumar A., Cherry D.R., Courtney P.T. et al. Outcomes for muscle-invasive bladder cancer with radical cystectomy or trimodal therapy in US veterans. *Eur Urol Open Sci* 2021;30:1–10.
DOI: 10.1016/j.euro.2021.05.009
 - Zhu Z., Zhao J., Li Y. et al. Prognostic value of preoperative hydronephrosis in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: a meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(9):e0222223.
DOI: 10.1371/journal.pone.0222223
 - Krasnow R.E., Drumm M., Roberts H.J. et al. Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *Eur Urol* 2017;72(1):54–60.
DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.002
 - Bertz S., Wach S., Taubert H. et al. Micropapillary morphology is an indicator of poor prognosis in patients with urothelial carcinoma treated with transurethral resection and radiochemotherapy. *Virchows Arch* 2016;469(3):339–44.
DOI: 10.1007/s00428-016-1986-x
 - Nagumo Y., Kojima T., Shiga M. et al. A single-institute experience of trimodal bladder-preserving therapy for histologic variants of urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2020;25(2):354–61.
DOI: 10.1007/s10147-019-01553-4
 - Khalifa J., Supiot S., Pignot G. et al. Recommendations for planning and delivery of radical radiotherapy for localized urothelial carcinoma of the bladder. *Radiother Oncol* 2021;161:95–114.
DOI: 10.1016/j.radonc.2021.06.011
 - Premo C., Apolo A.B., Agarwal P.K., Citrin D.E. Trimodality therapy in bladder cancer: who, what, and when? *Urol Clin North Am* 2015;42(2):169–80.
DOI: 10.1016/j.ucl.2015.02.002
 - Hindson B.R., Turner S.L., Millar J.L. et al. RANZCR Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group (FROGG). Australian & New Zealand Faculty of Radia-

- tion Oncology Genito-Urinary Group: 2011 consensus guidelines for curative radiotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012;56(1):18–30.
 DOI: 10.1111/j.1754-9485.2011.02336.x
35. Gofrit O.N., Meirovitz A., Frank S. et al. Trimodal therapy in T2–4aN0M0 bladder cancer – how to select the best candidate? *Cancer Med* 2020;9(22):8491–7.
 DOI: 10.1002/cam4.3478
 36. Huddart R.A., Birtle A., Maynard L. et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation *versus* radical cystectomy. *BJU Int* 2017; 120(5): 639–50.
 DOI: 10.1111/bju.13900
 37. Freeman R.M. How urgent is urgency? A review of current methods of assessment. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16(2):93–5.
 DOI: 10.1007/s00192-004-1253-6
 38. Feldman A.S., Kulkarni G.S., Bivalacqua T.J. et al. Surgical challenges and considerations in tri-modal therapy for muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2021:S1078–1439(21)00012–0.
 DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.01.013
 39. Nguyen E.K., Yu H., Pond G. et al. Outcomes of trimodality bladder-sparing therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2020;14(4):122–9.
 DOI: 10.5489/cuaj.5945
 40. Russell C.M., Lebastchi A.H., Borza T. et al. The Role of transurethral resection in trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2016;2(4):381–94.
 DOI: 10.3233/BLC-160076
 41. Ouzaid I., Panthier F., Hermieu J.F., Xylinas E. Contemporary surgical and technical aspects of transurethral resection of bladder tumor. *Transl Androl Urol* 2019;8(1):21–4.
 DOI: 10.21037/tau.2019.01.04
 42. Russo G.L., Sholkappner T.N., Cocci A. et al. Performance of narrow band imaging (NBI) and photodynamic diagnosis (PDD) fluorescence imaging compared to white light cystoscopy (WLC) in detecting non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and lesion-level diagnostic meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13(17):4378.
 DOI: 10.3390/cancers13174378
 43. Babjuk M., Burger M., Capoun O. et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma *in situ*). *Eur Urol* 2021;81(1):75–94.
 DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.010
 44. Новиков А.И., Леоненков Р.В., Темкин Д.Б. и др. Трансуретральная резекция карциномы мочевого пузыря, распространяющейся на устье мочеточника. *Онкоурология* 2021;17(2):104–11. [Novikov A.I., Leonenkov R.V., Temkin D.B. et al. Transurethral resection of bladder cancer involving the orifice of the ureter. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):104–11. (In Russ.)].
 DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-104-111
 45. Hafeez S., Lewis R., Hall E., Huddart R. RAIDER trial management group. Advancing radiotherapy for bladder cancer: randomised phase II trial of adaptive image-guided standard or dose-escalated tumour boost radiotherapy (RAIDER). *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2021;33(6):e251–6.
 DOI: 10.1016/j.clon.2021.02.012
 46. Nolan C.P., Forde E.J. A review of the use of fiducial markers for image-guided bladder radiotherapy. *Acta Oncol* 2016;55(5):533–8.
 DOI: 10.3109/0284186X.2015.1110250
 47. De Ridder M., Gerbrandy L.C., de Reijke T.M. et al. BioXmark® liquid fiducial markers for image-guided radiotherapy in muscle invasive bladder cancer: a safety and performance trial. *Br J Radiol* 2020;93(1111):20200241.
 DOI: 10.1259/bjr.20200241
 48. Russell B., Liedberg F., Khan M.S. et al. Systematic review and meta-analysis of delay in radical cystectomy and the effect on survival in bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol* 2020;3(2):239–49.
 DOI: 10.1016/j.euo.2019.09.008
 49. Yin M., Joshi M., Meijer R.P. et al. Chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. *Oncologist* 2016;21(6):708–15.
 DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0440
 50. Vale C.L. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202–6; discussion 205–6.
 DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.006
 51. Griffiths G., Hall R., Sylvester R. et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2171–7.
 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.3139
 52. Kragelj B., Zaletel-Kragelj L., Sedmak B. et al. Phase II study of radiochemotherapy with vinblastine in invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005;75(1):44–7.
 DOI: 10.1016/j.radonc.2005.01.007
 53. Tester W., Caplan R., Heaney J. et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14(1):119–26.
 DOI: 10.1200/JCO.1996.14.1.119
 54. Lin C.C., Hsu C.H., Cheng J.C. et al. Induction cisplatin and fluorouracil-based chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(2):442–8.
 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.030
 55. Smith Z.L., Christodouleas J.P., Keefe S.M. et al. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU Int* 2013;112(1):13–25.
 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11762.x
 56. Efstathiou J.A., Spiegel D.Y., Shipley W.U. et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61(4):705–11.
 DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.010
 57. Ajib K., Tjong M.C., Tan G.H. et al. Canadian experience of neoadjuvant chemotherapy on bladder recurrences in patients managed with trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2020;14(12):404–10.
 DOI: 10.5489/cuaj.6459
 58. Royce T.J., Liu Y., Milowsky M.I. et al. Trimodality therapy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2021;19(4):362–8.
 DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.007
 59. Mitin T., Dengina N., Chernykh M. et al. Management of muscle invasive bladder cancer with bladder preservation in Russia: a survey-based analysis of current practice and the impact of an educational workshop on clinical expertise. *J Cancer Educ* 2021;36(5):1005–13.
 DOI: 10.1007/s13187-020-01728-y
 60. Cowan R.A., McBain C.A., Ryder W.D. et al. 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(1):197–207.
 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.018
 61. Huddart R.A., Hall E., Hussain S.A. et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume *versus* standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(2):261–9.
 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2044
 62. Nixon R.G., Chang S.S., Lafleur B.J. et al. Carcinoma *in situ* and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):502–5.
 DOI: 10.1097/00005392-200202000-00012
 63. Kefer J.C., Voelzke B.B., Flanigan R.C. et al. Risk assessment for occult malignancy in the prostate before radical cystectomy. *Urology* 2005;66(6):1251–5.
 DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.006
 64. Stein J.P., Penson D.F., Wu S.D., Skinner D.G. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the litera-

- ture. *J Urol* 2007;178(3 Pt 1):756–60.
DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.013
65. Rödel C., Grabenbauer G.G., Kühn R. et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061–71.
DOI: 10.1200/JCO.2002.11.027
66. Arcangeli G., Arcangeli S., Strigari L. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(1):105–15.
DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.11.007
67. Van Leeuwen C.M., Oei A.L., Crezee J. et al. The alpha and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol* 2018;13(1):96.
DOI: 10.1186/s13014-018-1040-z
68. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bentzen S.M., Saunders M.I. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4912–8.
DOI: 10.1200/JCO.2010.28.4950
69. James N.D., Hussain S.A., Hall E. et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366(16):1477–88.
DOI: 10.1056/NEJMoa1106106
70. Choudhury A., Swindell R., Logue J.P. et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(6):733–8.
DOI: 10.1200/JCO.2010.31.5721
71. Thompson C., Joseph N., Sanderson B. et al. Tolerability of concurrent chemoradiation therapy with gemcitabine (GemX), with and without prior neoadjuvant chemotherapy, in muscle invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(4):732–9.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.040
72. Hussain S.A., Stocken D.D., Peake D.R. et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2004;90(11):2106–11.
DOI: 10.1038/sj.bjc.6601852
73. Choudhury A., Porta N., Hall E. et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 2021;22(2):246–55.
DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30607-0
74. Zietman A.L., Grocela J., Zehr E. et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of T_a, T₁, and T_{is} recurrence within the retained bladder. *Urology* 2001;58(3):380–5.
DOI: 10.1016/S0090-4295(01)01219-5
75. Pos F.J., Hart G., Schneider C., Sminia P. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: what dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1168–73.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.09.023
76. Whalley D., Caine H., McCloud P. et al. Promising results with image guided intensity modulated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol* 2015;10:205.
DOI: 10.1186/s13014-015-0499-0
77. Murthy V., Gupta P., Baruah K. et al. Adaptive radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder: long-term outcomes with dose escalation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019;31(9):646–52.
DOI: 10.1016/j.clon.2019.06.005
78. Hafeez S., Warren-Oseni K., McNair H.A. et al. Prospective study delivering simultaneous integrated high-dose tumor boost (≤ 70 Gy) with image guided adaptive radiation therapy for radical treatment of localized muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(5):1022–30.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.379
79. Kibrom A.Z., Knight K.A. Adaptive radiation therapy for bladder cancer: a review of adaptive techniques used in clinical practice. *J Med Radiat Sci* 2015;62(4):277–85.
DOI: 10.1002/jmrs.129
80. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75.
DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666
81. Tunio M.A., Hashmi A., Qayyum A. et al. Whole-pelvis or bladder-only chemoradiation for lymph node-negative invasive bladder cancer: single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):e457–62.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.051
82. Mari A., Kimura S., Foerster B. et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int* 2019;123(1):11–21.
DOI: 10.1111/bju.14417
83. Wérentz R.P., Smith Z.L., Packiam V.T. et al. The impact of lymphovascular invasion on risk of upstaging and lymph node metastasis at the time of radical cystectomy. *Eur Urol Focus* 2020;6(2):292–7.
DOI: 10.1016/j.euf.2018.09.019
84. Goldsmith B., Baumann B.C., He J. et al. Occult pelvic lymph node involvement in bladder cancer: implications for definitive radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):603–10.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.211
85. Hall E., Hussain S.A., Porta N. et al. BC2001 long-term outcomes: a phase III randomized trial of chemoradiotherapy versus radiotherapy (RT) alone and standard RT versus reduced high-dose volume RT in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:280.
DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.280
86. Джойнер М.С., ван дер Когель О.Д. Основы клинической радиобиологии. Гл. 18. Совместное применение лучевой и химиотерапии. Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 600 с. [Joiner M.S., van der Kogel A.J. Basic clinical radiobiology. Chapter 18. Combined radiotherapy and chemotherapy. Transl. from Eng. Moscow: BINOM. Laboratory of Knowledge, 2013. 600 p. (In Russ.)].
87. Coen J.J., Zhang P., Saylor P.J. et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712 – a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37(1):44–51.
DOI: 10.1200/JCO.18.00537
88. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(32). [Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of bladder cancer. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2021;11(32). (In Russ.)].
DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32
89. Portner R., Bajaj A., Elumalai T. et al. A practical approach to bladder preservation with hypofractionated radiotherapy for localised muscle-invasive bladder cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2021;31:1–7.
DOI: 10.1016/j.ctro.2021.08.003
90. Caffo O., Thompson C., De Santis M. et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a pooled individual data analysis of eight phase I–II trials. *Radiat Oncol* 2016;12(2):193–8.
DOI: 10.1016/j.radonc.2016.09.006
91. Wettstein M.S., Rooprai J.K., Pazhepurackel C. et al. Systematic review and meta-analysis on trimodal therapy versus radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: does the current quality of evidence justify definitive conclusions? *PLoS One* 2019;14(4):e0216255.
DOI: 10.1371/journal.pone.0216255
92. Mak R.H., Hunt D., Shipley W.U. 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;32(34):3801–9.
DOI: 10.1200/JCO.2014.57.5548
93. Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer: ©NICE (2015) Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer. *BJU Int* 2017;120(6):755–65.
DOI: 10.1111/bju.14045

94. Payne H., Adamson A., Bahl A. et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. *BJU Int* 2013;112(7):885–97. DOI: 10.1111/bju.12291
95. Kool R., Marcq G., El-Achkar A. et al. Refining assessment of response to radiation-based therapy for muscle-invasive bladder cancer: is post-treatment tumor bed biopsy always necessary? *Urol Oncol* 2021;39(5):299.e7–14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.10.001
96. Spencer K., Jones C.M., Girdler R. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on radiotherapy services in England UK: a population-based study. *Lancet Oncol* 2021;22(3):309–20. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30743-9
97. Mitin T., Choudhury A. The role of biomarkers in bladder preservation management of muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol* 2019;37(9):1767–72. DOI: 10.1007/s00345-018-2480-7
98. Wu C.T., Chen W.C., Chang Y.H. et al. The role of PD-L1 in the radiation response and clinical outcome for bladder cancer. *Sci Rep* 2016;6:19740. DOI: 10.1038/srep19740

Вклад авторов

Р.В. Новиков: автор идеи, сбор данных литературы, написание текста статьи;

С.Н. Новиков: автор идеи, написание текста статьи, рецензирование текста статьи;

А.И. Новиков: автор идеи, рецензирование текста статьи;

С.Б. Петров, С.А. Проценко, В.В. Протошак, С.В. Попов, М.И. Школьник, Е.С. Шпилеия, А.В. Куренков, В.П. Сокурено, Р.В. Орлова,

А.К. Носов, В.Д. Король, Д.Х. Латипова, Ю.В. Михеева, С.В. Канаев: сбор данных литературы, рецензирование текста статьи.

Authors' contributions

R.V. Novikov: research concept, literature review, article writing;

S.N. Novikov: research concept, article writing, article editing;

A.I. Novikov: research concept, article editing;

S.B. Petrov, S.A. Protsenko, V.V. Protoshchak, S.V. Popov, M.I. Shkolnik, E.S. Shpilenyia, A.V. Kurenkov, V.P. Sokurenko, R.V. Orlova, A.K. Nosov,

V.D. Korol, D.Kh. Latipova, Yu.V. Mikheeva, S.V. Kanaev: literature review, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>

С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

А.И. Новиков / A.I. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-4359-979X>

С.Б. Петров / S.B. Petrov: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>

С.А. Проценко / S.A. Protsenko: <https://orcid.org/0000-0001-8704-7669>

В.В. Протошак / V.V. Protoshchak: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

М.И. Школьник / M.I. Shkolnik: <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>

Е.С. Шпилеия / E.S. Shpilenyia: <https://orcid.org/0000-0003-0479-6555>

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

Д.Х. Латипова / D.Kh. Latipova: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>

Ю.В. Михеева / Yu.V. Mikheeva: <https://orcid.org/0000-0003-3224-2306>

С.В. Канаев / S.V. Kanaev: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.01.2022. Принята к публикации: 19.07.2022.

Article submitted: 10.01.2022. Accepted for publication: 19.07.2022.