

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)
Кафедра онкологии

**Новиков Р. В., Новиков С. Н.,
Протощак В. В., Рогачев М. В.**

Тримодальная терапия рака мочевого пузыря

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2022

УДК:616.62-006-089(07)

ББК:56.9я7

Новиков Р. В., Новиков С. Н., Протощак В. В., Рогачев М. В. Тримодальная терапия рака мочевого пузыря: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022. – 108 с.

ISBN 978-5-6046979-1-7

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор Петров Сергей Борисович, заслуженный врач Российской Федерации, руководитель НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

В пособии представлены данные по органосохраняющему лечению мышечно-инвазивных форм рака мочевого пузыря. В нем освещены основные принципы практической реализации протокола тримодальной терапии, а также наблюдения за пациентами после проведенного лечения.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, врачей-радиотерапевтов, врачей-урологов, врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Утверждено

в качестве учебного пособия

Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

протокол № 3 от 15 февраля 2022 г.

ISBN 978-5-6046979-1-7

© Новиков Р. В. Коллектив авторов, 2022

Содержание

Список сокращений	5
Введение	8
Глава 1. Актуальность проблемы и определение тримодальной терапии рака мочевого пузыря	9
1.1. Актуальность проблемы	9
1.2. Определение тримодальной терапии рака мочевого пузыря	12
Глава 2. Диагностика и стадирование рака мочевого пузыря	12
Глава 3. Показания и противопоказания к тримодальной терапии рака мочевого пузыря	16
3.1. Показания к тримодальной терапии рака мочевого пузыря	16
3.2. Противопоказания к тримодальной терапии рака мочевого пузыря	21
Глава 4. Трансуретральная резекция	23
Глава 5. Неоадьювантная химиотерапия	28
Глава 6. Дистанционная лучевая терапия при ТМТ	31
Глава 7. Технические аспекты дистанционной лучевой терапии	40
7.1. Топометрия	40
7.2. Планирование лучевой терапии	41
7.3. Методика проведения конформной дистанционной лучевой терапии	46
Глава 8. Радиосенсибилизация при ТМТ	47
Глава 9. Оценка эффективности ТМТ и диспансерное наблюдение	50
Заключение	52
Приложение 1. Классификация РМП TNM (8-е издание)	53
Приложение 2. Роль ТМТ (химиолучевого лечения) при РМП (NCCN 2021)	54
Приложение 3. Методика подготовки желудочно-кишечного тракта перед КТ-топометрией и конформной дистанционной лучевой терапией	55
Приложение 4. Оконтуривание CTV при облучении путей тазового регионарного лимфооттока (RTOG)	57
Приложение 5. Пример оконтуривания регионарных лимфатических узлов (RTOG)	58
Приложение 6. Common Terminology Criteria for Adverse	61

Events (СТСАЕ) Version 5.0 (общие терминологические критерии осложнений) пятая версия

Контрольные вопросы

66

Тестовые задания

71

Список литературы

97

Список сокращений

БМВ	– безметастатическая выживаемость
БЦЖ	– BCG – Bacillus Calmette-Guérin (бацилла
Кальметта-Герена)	
ВМП	– верхние мочевыводящие пути
ВОМП	– весь объем мочевого пузыря
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
Гр	– грей (грэй) (русское обозначение, междуна-
родное – Gy) – единица поглощённой дозы ионизирующего излучения	
в Международной системе единиц (СИ)	
ДИ	– доверительный интервал
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
кВ	– киловольт
КТ	– компьютерная томография
КСВ	– канцерспецифическая выживаемость
ЛВИ	– лимфоваскулярная инвазия
ЛУЭ	– линейный ускоритель электронов
мВ	– мегавольт
МИРМП	– мышечноинвазивный рак мочевого пузыря
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НГН	– нижняя граница нормы
НМИРМП	– немышечноинвазивный рак мочевого пузыря
НХТ	– неoadъювантная химиотерапия
ОВ	– общая выживаемость
ОВО	– общее время облучения
ОР	– отношение рисков
ПОМП	– парциальное облучение мочевого пузыря
ПСА	– простатоспецифический антиген
ПЭТ/КТ	– позитронно-эмиссионная компьютерная то-
мография	
РЛУ	– регионарные лимфатические узлы
РМП	– рак мочевого пузыря
РМЗ	– рекомендации Минздрава
РОД	– разовая очаговая доза
РЦЭ	– радикальная цистэктомия
СОД	– суммарная очаговая доза
СРЦЭ	– спасительная радикальная цистэктомия
ТМТ	– тримодальная терапия

ТУР	– трансуретральная резекция
ТУРМП	– трансуретральная резекция мочевого пузыря
УГФ	– умеренное гипофракционирование
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХЛТ	– химиолучевая терапия
AIRO	– Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia Clinica (Итальянская ассоциация радиотерапии и онкологии)
ASTRO	– American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Американское общество терапевтической радиологии и онкологии)
AUA	– American Urological Association (Американская ассоциация урологов)
СВСТ	– Cone Beam Computed Tomography (компьютерная томография в конусном пучке)
CCI	– Charlson Comorbidity Index (индекс коморбидности Чарльсона)
CMV	– Cisplatin, Methotrexate, Vinblastine (режим химиотерапии с применением цисплатина, метотрексата и винбластина)
CTV	– Clinical Target Volume (клинический объем мишени – опухоли)
EAU	– European Association of Urology (Европейская ассоциация урологов)
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа)
ECOG шкала	– шкала ECOG (ECOG performance score) – пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного
ESMO	– European Society for Medical Oncology (Европейское общество медицинских онкологов)
ESTRO	– European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Европейское общество терапевтической радиологии и онкологии)
EQD2	– EQui-effective Dose to 2 Gy (эффективная биологическая эквивалентная доза относительно стандартных 2 Гр за фракцию)
GTV	– Gross Tumor Volume (макроскопический объем опухоли)
HG	– High grade (высокая степень злокачественности)

IGRT – Image Guided Radiation Therapy (лучевая терапия под визуальным контролем)

IEF-5 – International Index of Erectile Function 5 (международный индекс эректильной функции)

IMRT – Intensity-Modulated Radiation Therapy (моделированная по интенсивности лучевая терапия)

IPSS – International Prostatic Symptom Score (международная система оценки симптомов болезней предстательной железы)

QoL – Quality of Life (качество жизни)

MGH – Massachusetts General Hospital (Массачусетская больница общего профиля)

NBI – Narrow Beam Imaging (узкоспектральная визуализация)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (национальная всесторонняя раковая сеть)

PDD – Photodynamic Diagnostics (фотодинамическая диагностика)

PTV – Planning Treatment Volume (планируемый объем облучения)

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group (радиотерапевтическая онкологическая группа)

RUSSCO – Russian Society of Clinical Oncology (Российское общество клинической онкологии)

VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy (модулированная по объему лучевая терапия)

WHO – World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)

Введение

На протяжении многих лет основным методом радикального лечения больных мышечноинвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) является хирургическое лечение, заключающееся в выполнении сложного и высокотравматичного вмешательства – радикальной цистэктомии (РЦЭ). Эта операция часто приводит к серьезным осложнениям, существенно снижающим качество жизни пациентов. Кроме того, РЦЭ характеризуется наиболее высоким уровнем ранней и поздней послеоперационной летальности в онкоурологии.

В настоящее время в качестве разумной альтернативы РЦЭ у определенной категории больных рассматривается так называемая тримодальная терапия (ТМТ).

Использование всех основных видов лечебного воздействия (операции, лучевой терапии и химиотерапии) в рамках лечения одного пациента позволяет обеспечить необходимый уровень онкологического контроля над грозным заболеванием, которым является рак мочевого пузыря (РМП). Одновременно решается проблема сохранения приемлемого качества жизни у подавляющего числа пациентов за счет органосохраняющего характера ТМТ.

За последние 40 лет ТМТ прошла большой путь от концепции до стандартного протокола, чья эффективность доказана целым рядом рандомизированных исследований. Анализ архивов опубликованных рекомендаций 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 ошутимому росту числа больных, получающих в качестве радикального лечения по поводу МИРМП тримодальную терапию.

В Российской Федерации органосохраняющее лечение МИРМП представлено в основном субоптимальной для этих больных трансуретральной резекцией стенки мочевого пузыря. Широкое внедрение классической ТМТ 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.

Глава 1.

Актуальность проблемы и определение тримодальной терапии рака мочевого пузыря

Рассмотрим актуальность проблемы тримодальной терапии рака мочевого пузыря и её определение.

1.1. Актуальность проблемы

По итогам 2019 года в структуре мужской онкологической заболеваемости в Российской Федерации РМП занял 10 место (4,6%) [3]. В 2020 году в США злокачественные образования этой локализации составили 7% (4-е место), являясь причиной смерти каждого восьмого онкологического больного мужского пола [80]. Как в России, так и в развитых странах Запада заболеваемость и смертность от РМП среди женского населения не входит в первую десятку по обоим показателям. Среди всех вновь выявленных случаев РМП мышечноинвазивные формы занимают около 25% [18]. В процессе лечения 25-30% немышечноинвазивного РМП (НМИРМП) прогрессируют до мышечной инвазии. Таким образом, около половины всех больных РМП могут рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов для ТМТ. С учетом того, что РЦЭ показана при прогностически неблагоприятных формах НМИРМП, в последние годы изучается возможность проведения ТМТ и у этих больных [75]. До настоящего времени РЦЭ является «золотым» стандартом лечения МИРМП [12, 25, 94, 95]. Эффективность этого вмешательства зависит от степени распространенности процесса: пятилетняя безрецидивная выживаемость лежит в интервале от 34-35% (pT4 и pN+) до 74% (pT1 и pN-), а общая (ОВ) и канцерспецифическая (КСВ) пятилетняя выживаемость, независимо от стадии заболевания, в среднем составляет 65% и 68% соответственно [95]. Объем хирургического вмешательства включает в себя: 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 и приводит к инвалидизации большинство пациентов [13]. Несмотря на успехи в вопросах хирургической техники РЦЭ и внедрение в практику новых подходов послеоперационного ведения больных периоперационная смертность и частота осложнений остаются достаточно высокими: число умерших в первый месяц после операции составляет в среднем 2,5%, через три месяца – 5%, а суммарной

уровень клинически значимых осложнений в течение первых 90 суток достигает 60% [35, 63]. В целом ряде исследований продемонстрирована значимая негативная взаимосвязь показателей выживаемости после РЦЭ с возрастом (более 70 лет) и выраженностью сопутствующей патологии (индекс коморбидности Charlson (CCI) >3) [55, 66]. За период 1975-2014 гг. медиана возраста первичной диагностики РМП в ряде европейских стран составила 73 года [39]. Таким образом, уже на этапе первичной верификации процесса у большого числа пациентов целесообразность проведения радикального хирургического лечения вызывает сомнения.

Разумной альтернативой РЦЭ выступает ТМТ. Первые попытки апробации различных методик органосохраняющего лечения МИРМП начались в 80-х годах прошлого столетия. Исследователями изучалась возможность парциальной резекции или трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУРМП), лучевого лечения и (или) химиотерапии [46]. Однако полученные результаты показали, что все эти подходы существенно уступают РЦЭ по всем основным онкологическим показателям. Таким образом, возникло представление о необходимости одновременного использования всех трех модальностей, направленное на повышение эффективности противоопухолевой терапии. Удельный вес ТМТ в структуре радикальных методов лечения МИРМП неуклонно растет. Анализ работы онкологической службы Великобритании, проведенный в 2016 году, показал, что около 50% вновь выявленных случаев МИРМП в этой стране подвергается первичному лечению посредством ТМТ [90]. Один из основных показателей эффективности ТМТ – процент выполнения спасительной радикальной цистэктомии (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% (1986-1995 гг.) до 14,7% (2005-2013 гг.), то есть более чем в два с половиной раза [28]. Специалистами итальянской ассоциации радиотерапии и онкологии (AIRO) в 2021 году разработаны рекомендации по проведению ТМТ у пациентов МИРМП, подходящих по соматическому статусу для РЦЭ, на основании результатов 10 исследований (2002-2018 гг.) [26]. Уровень СРЦЭ и полного патоморфологического ответа после ТМТ составил 12 % и 72-77,5%, а 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 по основным онкологическим показателям, особенно в случае реализации протоколов ТМТ в условиях специализированных учреждений [21,22, 26, 51]. Оценивая роль ТМТ, важно понимать перспективные возможности в случае возникновения рецидива. В исследовании A. Pieretti et al. проанализированы результаты РЦЭ у 265 больных (сT1-T4) с медианой наблюдения – 65,5 месяцев [69]. Пациенты были разделены на три группы: СРЦЭ после ТМТ, первичной РЦЭ и РЦЭ после предшествующей ДЛТ на область таза или брюшную полость по поводу неоплазий других локализаций. Существенных различий по частоте интра- и периоперационных осложнений в сравниваемых группах получено не было. Уровень поздних осложнений был значимо выше у пациентов после СРЦЭ относительно обеих других групп ($p=0,03$), а показатели ОВ ($p=0,9$) и КСВ ($p=0,8$) не различались. Определенным негативным моментом, характеризующим СРЦЭ, является то, что методом выбора деривации мочи после предшествующего химиолучевого лечения является операция Bricker с формированием илеокондуита.

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 терапии первой линии, давая пациенту шанс сохранить качество жизни на приемлемом уровне без значимого компромисса с точки зрения радикальности лечения.

1.2. Определение тримодальной терапии рака мочевого пузыря

Стандартный протокол радикального «консервативного» лечения МИРМП включает в себя:

- ТУРМП;
- дистанционную лучевую терапию (ДЛТ);
- одновременную (конкурентную) химиотерапию, которая играет радиосенсибилизирующую роль.

Число используемых лечебных модальностей и определило название метода – ТМТ.

В ряде онкологических центров Японии ТМТ дополняется выполнением парциальной резекции части стенки мочевого пузыря, соответствующей первичной локализации опухоли. Такой подход получил название тетрамодалной терапии.

Глава 2. Диагностика и стадирование рака мочевого пузыря

Основанием к постановке диагноза МИРМП и формулированию показаний к ТМТ являются анализ следующих данных:

- жалобы (макрогематурия, позволяющая заподозрить новообразование мочевого пузыря, учащенное и болезненное мочеиспускание с наличием императивных позывов, тазовая боль);

- анамнез [включая определение исходного общесоматического статуса пациента по шкале ECOG (статус по шкале Карновского) и сведений о выраженности сопутствующей терапии по шкале CCI (прогнозируемая 10-летняя выживаемость)];

- заполнение общепринятых опросников: IPSS, QoL, PEF-5, дневника мочеиспускания (позволяют оценить исходный функциональный статус нижних мочевыводящих путей и эректильной функции);

- физикальный осмотр (включает в себя бимануальную ректальную и вагинальную пальпацию. Пальпируемая опухолевая масса может быть выявлена у пациентов местнораспространенными опухолями. Во время наркоза, до и после проведения ТУРМП также целесообразно бимануальное исследование, чтобы оценить, имеется ли пальпируемая масса и фиксирована ли опухоль к стенке таза);

- лабораторные исследования (наличие эритроцитов в моче). Важную роль в диагностике и стадировании РМП играет цитологическое исследование мочи (исследование мочи для выявления клеток опухоли) или промывных вод из полости мочевого пузыря перед выполнением ТУРМП. Чувствительность метода при Tc1s составляет 28-100%. Данную методику необходимо использовать в качестве дополнения к цистоскопии. Положительная цитология может указывать на наличие опухоли в любом месте мочевыводящих путей. В свою очередь, негативная цитология не исключает наличия опухоли. Важным является опыт цитолога, благодаря чему специфичность может достигать 80%;

- цистоскопия играет центральную роль в диагностическом комплексе у больных с подозрением на РМП, так как позволяет наиболее полно оценить статус полости мочевого пузыря. При цистоскопии рекомендовано описать все макроскопические характеристики опухоли: локализация; размер; количество; внешний вид; характер роста (экзофитный, эндофитный, смешанный); патологические участки

слизистой оболочки; слизистая оболочка мочеиспускательного канала.

Диагностика папиллярных форм РМП напрямую зависит от цистоскопического исследования и гистологического заключения на основании холодовой, щипковой биопсии или ТУР-биопсии. В случае подозрения на Tcis обязательным является также выполнение множественной рандомной биопсии стенок мочевого пузыря. Если опухоль мочевого пузыря обнаружена при ранее выполненных визуальных методах исследования, диагностическую цистоскопию можно не выполнять, так как этим пациентам будет проведена ТУРМП. В случае МИРМП выполнение ТУРМП преследует две цели: во-первых, гистологическая верификация диагноза при его отсутствии, во-вторых – максимальная циторедукция опухолевого объема. Технические особенности и требования к ТУРМП как этапу ТМТ МИРМП более подробно описаны в соответствующей главе пособия;

– заключение морфологического исследования опухолевого материала (биопсия новообразований). Патоморфологическое исследование образца является важным в диагностике лечения РМП. Требуется тесное сотрудничество между врачами-хирургами и врачами-патологоанатомами. Высокое качество предоставленной ткани и клиническая информация необходимы для правильной диагностической оценки. Наличие достаточного количества мышечной ткани в материале необходимо для правильного установления категории T.

В гистологическом заключении следует указывать [25]:

- локализацию образца (информация, полученная от хирурга при заполнении заявки);
- наличие РМП;
- дифференцировку опухоли (для НМИРМП);
- глубину опухолевой инвазии (стадия);
- наличие части детрузора в образце;
- характер хирургического края;
- наличие лимфоваскулярной инвазии.

Для патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала НМИРМП необходимо применять классификации ВОЗ 1973 и 2004/2016 гг. Обе классификации следует использовать до тех пор, пока прогностическая роль классификации ВОЗ 2004/2016 г. не будет подтверждена большинством проспективных исследований. Все случаи МИРМП изначально рассматриваются как высокой степени злокачественности (G3 или HG). Поэтому при наличии

мышечной инвазии такой подход не имеет практического значения. Важную роль при формулировании показаний к тому или иному методу лечения МИРМП может играть разделение на морфологические подтипы [94]:

- «чистая» уротелиальная карцинома (более чем 90% всех случаев);
- уротелиальная карцинома с частичной сквамозной и/или glandулярной или трофобластической дифференцировкой;
- микропапиллярная уротелиальная карцинома;
- гнездный вариант (включая крупноклеточный гнездный вариант) карциномы;
- плазмоцитойдная, гигантоклеточная, перстневидноклеточная, диффузная, недифференцированная карцинома;
- лимфомоподобная карцинома;
- мелкоклеточная карцинома;
- саркоматоидная уротелиальная карцинома;
- нейроэндокринный вариант уротелиальной карциномы;
- уротелиальные карциномы с другими редкими вариантами дифференцировки.

Данные лучевых методов диагностики позволяют корректно стадировать заболевание (приложение 1):

– ультразвуковая диагностика рекомендуется пациентам с гематурией в качестве первичной диагностики. Ультразвуковое исследование (УЗИ) дает возможность оценить расположение, размеры, структуру, характер роста, распространенность опухоли, измерить емкость мочевого пузыря, оценить деформацию стенок. Во время проведения исследования также возможно визуализировать зоны регионарного метастазирования, верхние мочевыводящие пути (ВМП), наличие или отсутствие гидронефроза. УЗИ проводят трансабдоминально, трансректально (у женщин – трансвагинально) при наполненном мочевом пузыре. Необходимо выполнять УЗИ печени при распространенном процессе. Информативность метода резко снижается при опухолях размером менее 5 мм. По информативности метод уступает компьютерной томографии контрастным усилением. В рамках ТМТ назначается эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка (прогнозирование возможной кардиотоксичности на фоне конкурентной химиотерапии);

– компьютерная томография (КТ). Целесообразно проведение КТ с контрастным усилением (КТ-урография), особенно в тех случаях,

когда опухоль локализуется в области треугольника Льео, имеются множественные очаги или при опухолях с высоким риском вовлечения в процесс ВМП. Метод неэффективен при оценке степени местной распространенности процесса (категории Та-Т3а);

– магнитно-резонансная томография (МРТ). Рекомендуется в качестве первичной диагностики всем пациентам с подозрением на РМП. МРТ позволяет получить более контрастное изображение органов малого таза по сравнению с КТ и обладает высокой чувствительностью и специфичностью (около 90%). При четком соблюдении всех правил выполнения МРТ возможна достаточно точная оценка глубины инвазии. Наиболее значимые результаты отмечены при сопоставлении стадий T1 и T2. Оба метода (КТ и МРТ) могут быть использованы при оценке лимфатических узлов, висцеральных и костных очагов. Проведение МРТ головного мозга целесообразно только при наличии неврологической симптоматики;

– позитронно-эмиссионная томография. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) на основе радиофармпрепарата, где в качестве лиганда используется глюкоза (^{18}F ДГ), все чаще применяется в клинической практике, но ее роль в диагностике РМП продолжает оцениваться;

– скintiграфия с остеотропными радиофармпрепаратами (например, технеций $^{99\text{m}}\text{Tc}$) позволяет выполнять скintiграфию костей всего тела после установления диагноза при подозрении на метастатическое поражение костей скелета вне зависимости от клинической стадии. Однако, данные МРТ в ряде случаев демонстрируют большую диагностическую ценность.

Глава 3.

Показания и противопоказания к тримодальной терапии рака мочевого пузыря

Рассмотрим показания и противопоказания к тримодальной терапии рака мочевого пузыря

3.1. Показания к тримодальной терапии рака мочевого пузыря

В соответствии с положениями актуальных рекомендаций по лечению РМП, утвержденными Минздравом Российской Федерации (далее РМЗ) в 2020 году, показания к выбору органосохраняющего комплексного лечения устанавливаются только в специализированном онкологическом стационаре, имеющем возможности длительного и тщательного наблюдения за пациентом [4]. 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 G1-2;
- молодой и работоспособный возраст;
- нормальный показатель ПСА (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.

Локализация опухоли в области шейки вряд ли может рассматриваться в качестве противопоказания к ТМТ, так как планирование ДЛТ подразумевает включение всего объема пузыря в клинический объем облучения (СТV), 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 [70]. Однако, в России, равно как и в большинстве западных стран, брахитерапия в режиме монотерапии 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 [20]. Вызывает вопросы также ограничение выбора органосохраняющего лечения дифференцировкой опухоли – G₁₋₂ (WHO 1973), так как все формы МИРМП, независимо от гистологического типа, определяются как процесс высокой степени злокачественности – G₃ (WHO 1973) или high grade (HG) (WHO 2004/2016) [95].

Первично множественный процесс, представленный МИРМП и раком предстательной железы (РПЖ), гистологически определяется более чем в половине случаев РЦЭ [36]. Очевидно, что сочетание МИРМП и РПЖ 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 [химио- и гормональная терапия + сочетание современных технологий лучевого лечения (модулированная по интенсивности и объему ДЛТ (IMRT, VMAT) + 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 проведенные исследования говорят об обратном. Метаанализ, включающий результаты лечения 5721 пациента с помощью ТМТ и 48262 – РЦЭ, демонстрирует отсутствие значимой разницы в ОВ на протяжении первых 10 лет наблюдения [отношение рисков (OR)=1,26 (ДИ 95%: 0,92-1,73); p=0,14] [22]. При более длительном наблюдении (более 10 лет) ОВ была значимо выше в группе РЦЭ [OR=1,34 (ДИ 95%: 1,18-1,54); p<0,0001]. Преимущества РЦЭ подтверждает и анализ КСВ [OR=1,34 (ДИ 95%: 1,18-1,54); p<0,0001].

Авторы делают вывод о том, что предполагаемая продолжительность жизни менее 10 лет является дополнительным фактором в пользу выбора ТМТ. Схожие результаты получены в исследовании А.

Kumar et al.: РЦЭ с неoadъювантной химиотерапией (НХТ) и ТМТ характеризовались одинаковыми показателями ОВ [ОР=1,14 (ДИ 95%: 0,87-1,50); $p=0,35$] и КСВ [ОР=1,11 (ДИ 95%: 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 (ДИ 95%: 1,14-2,91); $p=0,01$] и [ОР=2,51 (ДИ 95%: 1,52-4,13); $p<0,01$], соответственно [52]. При этом частота СРЦЭ после ТМТ составил всего 3,6%.

Пациенты с гидронефрозом представляют сложности для любых вариантов лечения РМП. Влияние одно- или двустороннего гидронефроза наиболее полно изучено у больных после РЦЭ. Литературные данные указывают на существенное снижение показателей как ОВ, так и КСВ у прооперированных больных, имеющих гидронефротическую трансформацию почек [98]. Схожие результаты выявлены и в группах больных после ТМТ, где нарушение нормального пассажа мочи по верхним мочевыводящим путям также выступало в качестве независимого фактора неблагоприятного прогноза [28].

Существуют три основные причины, объясняющие негативное влияние гидронефроза на прогноз у больных РМП:

- 1) высокий риск конкомитантных уротелиальных образований в просвете верхних мочевыводящих путей;
- 2) большая степень местной распространённости процесса (категория T);
- 3) 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 связи различных вариантов гистологии МИРМП и результатов лечения. Специалистами EAU-ESMO в 2019 году достигнут консенсус о выполнении немедленной РЦЭ у пациентов с редкими формами РМП, что обусловлено их более агрессивным течением по сравнению с «чистой» уротелиальной карциномой [94]. Информации относительно роли ТМТ в лечении этой категории больных немного. Наиболее обширный материал представлен в работе R. E. Krasnow et al. [50]. Из 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 равнялись 75% и 67%, 64% и 64%, ОВ – 61% и 42% против 52% и 42% соответственно. Многофакторный анализ не выявил значимого влияния варианта гистологии РМП на прогноз как с точки зрения КСВ [ОР=1,3 (ДИ 95%: 0,8-2,2); $p=0,3$], так и ОВ [ОР=1,2 (ДИ 95%: 0,8-1,7); $p=0,4$]. Частота выполнения СЦРЭ у больных с разными гистологическими типами опухоли мочевого пузыря существенно не отличалась (log-rank test $p=0,3$). Менее масштабные исследования демонстрируют противоречивые результаты [9, 61].

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 БЦЖ-терапии.

J. Kalifa et al. впервые сформулировали критерии, описывающие удовлетворительную функцию мочевого пузыря при планировании ТМТ [47]:

- объем мочевого пузыря > 200 мл;
- отсутствие выраженной инконтиненции (\leq одна прокладка/сут);
- отсутствие выраженной дизурии (IPSS < 8);
- отсутствие выраженных иритативных нарушений: ургентности, ночной поллакиурии (\leq два эпизода/ночь).

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 химиолучевого лечения имеется у большинства больных МИРМП. Место и роль ТМТ в зависимости от различных клинических ситуаций наиболее полно представлены в актуальных сводных рекомендациях NCCN (2021) (приложение 2) [25].

В основе формулирования показаний к ТМТ лежит разделение больных МИРМП на две группы: подходящие по соматическому

статусу для РЦЭ и имеющие противопоказания к ней. Большинство исследователей определяют во многом схожие критерии «идеального» кандидата для ТМТ, то есть пациента, у которого органосохраняющее лечение дает максимальный функциональный выигрыш без ущерба в показателях выживаемости [29, 37, 73, 94] (табл. 1).

Таблица 1

Показания к ТМТ МИРМП
(оригинальная таблица)

Критерий	Подходящие для РЦЭ Органосохраняющее радикальное лечение	Не подходящие для РЦЭ Безальтернативное Органосохраняющее радикальное лечение
Соматический статус (ECOG)	0-1	0-2
Возраст (предполагаемая продолжительность жизни)	более 65 (менее 10) лет	менее 65 (более 10) лет
Степень местной распространенности процесса (T)	T ₂	T ₂ -T _{4a}
Статус регионарных лимфатических узлов	N ₀	N ₀₋₃
Наличие отдаленных метастазов	M ₀	M ₀
Вариантная уротелиальная гистология	нет	да/нет
Число очагов поражения	фокальный	фокальный/ мультифокальный
Гидронефроз	нет	да/нет
T _{cis}	нет	да/нет
максимальный ТУРМП	да	да/нет
Исходная удовлетворительная функция мочевого пузыря	да	да/нет

Характеристики «идеального пациента» для ТМТ практически полностью совпадают с показаниями для брахитерапии РМП: T₂,

отсутствие гидронефроза, отсутствие T_{cis}, максимальный ТУРМП, единичное образование, хорошая функция мочевого пузыря [70].

В дополнение к вышеперечисленным положениям проведение внутритканевой лучевой терапии предъявляет ограничения к диаметру образования, которое не должно превышать 5 см и не должно 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 химиолучевого лечения с возможным снижением отдаленных онкологических результатов. Важная роль в отборе пациентов для ТМТ принадлежит желанию пациентов попытаться сохранить мочевой пузырь и их мотивированность 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 [41]. 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.

3.2. Противопоказания к тримодальной терапии рака мочевого пузыря

Сформулированные выше положения, характеризующие показания к ТМТ, дают основание определить в качестве противопоказаний к ней следующие состояния:

- отягощенный общесоматический статус (ECOG \geq 3);
- распространение процесса на стенки таза и брюшной полости (T4в);
- наличие отдаленных метастазов (M1);
- конкурентное 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 функции мочевого пузыря [ургентность 2-3 степени [27] и/или формирование микроцистиса (объем пузыря менее 100 мл)];
- нарушение функции нижних мочевыводящих путей, обусловленное стриктурой уретры (шейки мочевого пузыря);
- общие противопоказания к лучевому лечению (свищи, воспалительные заболевания органов малого таза и др.).

Согласно рекомендациям NCCN (2021) у пациентов с IVA стадией заболевания (сT4b, любая N, M0, любая T, любая N, M1a) в определенных клинических ситуациях допускается проведение ТМТ (приложение 2).

Глава 4. Трансуретральная резекция

Первый этап ТМТ – ТУРМП, основной характеристикой которой является полнота удаления новообразования, обеспечивающая критически важную для органосохраняющего лечения циторедукцию опухолевого объема. В этой связи существует понятие «максимальная ТУРМП», имеющее четкие критерии [24]:

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

ТУРМП должна соответствовать всем этим критериям. В том случае, когда отсутствует техническая возможность полного удаления, следует осуществлять максимальную резекцию макроскопической части образования.

Роль объема ТУРМП при ТМТ доказана в исследовании из МГН: пациенты с визуальным максимальным удалением опухоли имели полный патоморфологический ответ после консолидирующей химиолучевой терапии (ХЛТ) в 84% против 58% в случае неполной ТУРМП ($p < 0,001$) [28]. Эта пропорция сохранялась, как в показателях ОБ ($p = 0,0003$), так и КСВ ($p = 0,002$). В работе E. K. Nguyen et al., описывающей канадский опыт лечения МИРМП, из 115 пациентов на момент начала ХЛТ или ДЛТ трансуретральная резекция в максимальном и неполном объеме выполнена у 73% и 27% пациентов соответственно [62]. Наблюдение в течение пяти последующих лет выявило более высокие показатели ОБ ($p = 0,013$) и КСВ ($p = 0,002$) при максимальной опухолевой циторедукции. Анализ исходов различных групп пациентов, в том числе из ряда рандомизированных исследований, убедительно доказывает важность максимального удаления опухоли при ТМТ МИРМП [78].

На практике мы часто встречаемся с ситуацией, когда при больших образованиях или отчётливых диагностических данных, указывающих на мышечную или экстравезикальную инвазию, хирург ограничивается выполнением 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. А. S. Feldman et al. дополнительно рекомендуют производить цистоскопию и повторную ТУРМП в случаях, когда первичная операция производилась вне стен учреждения, в котором планируется ТМТ, так как это дает возможность убедиться в полноте предшествующего вмешательства [24].

ТУРМП может быть осуществлена посредством всех доступных в клинике технологий: монополярная, биполярная, лазерная ТУРМП, плазмокинетическая вапоризация [67]. Применение фотодинамической (PDD) и узкоспектральной (NBI) визуализации хорошо зарекомендовало себя в рамках лечения НМИРМП [79]. 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 [67].

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 [8]:

- локализация опухоли в области шейки мочевого пузыря;
- множественные опухоли;
- наличие или подозрение на наличие T_{cis} ;
- подозрительные участки в простатическом отделе уретры.

Вовлечение стенки мочевого пузыря в непосредственной близости от устья мочеточника или распространение опухоли на него представляет определенные сложности, как для техники ТУРМП, так и при формулировании показаний к ТМТ. А. S. Feldman et al. считают оправданным проведение органосохраняющего лечения у больных с ректальными образованиями этой зоны (рис. 1а-в), а распространение процесса на юкставезикальный отдел мочеточника, недоступный

для адекватной резекции – противопоказанием к ТМТ [24] (рис. 1г).

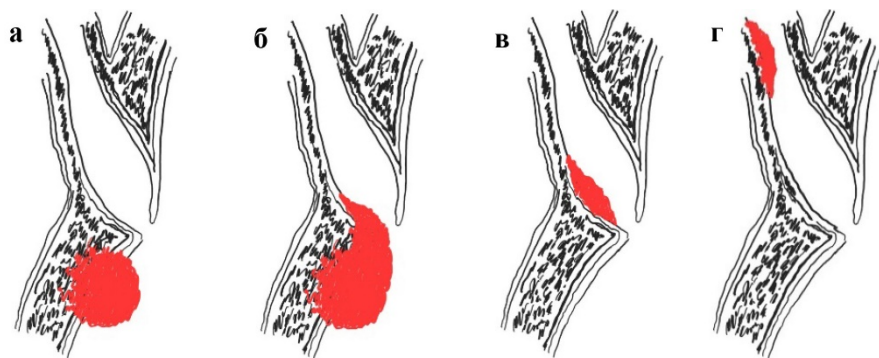


Рис. 1. Варианты взаимоотношений опухолевого процесса, устья и отделов мочеточника: а) в непосредственной близости от устья; б) с распространением на устье; в) изолированное поражение интрамурального отдела; г) поражение юкставезикального отдела (оригинальный рисунок).

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

Большое значение имеет документация исходной локализации и границ резецированной опухоли в послеоперационном протоколе. Если при лечении НМИРМП это обусловлено необходимостью осуществления последующего цистоскопического контроля [25], то при органосохраняющем лечении МИРМП такая информация может играть дополнительную роль в вопросах оптимизации последующего подведения лучевой нагрузки. Стратегии облучения мочевого пузыря весьма разнообразны. Локальная эскалация дозы или boost – одна из возможных опций, чья роль при ТМТ окончательно не установлена [33, 94]. Однако, при развитии выраженных острых лучевых реакций в ходе подведения стандартных 60-66 Гр, обусловленных индивидуальной радиочувствительностью, может возникнуть необходимость редукции объемов облучения с подведением оставшейся дозы на зону ложа опухоли. В мировой практике широко применяются различные

способы идентификации границ ложа первичной опухоли различными рентгеноконтрастными маркерами [65]. 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 [19]. Из-за отсутствия подобных препаратов в России единственной возможностью определения границ ложа образования является тщательная фиксация топографии образований на общепринятых схемах (рис. 2).

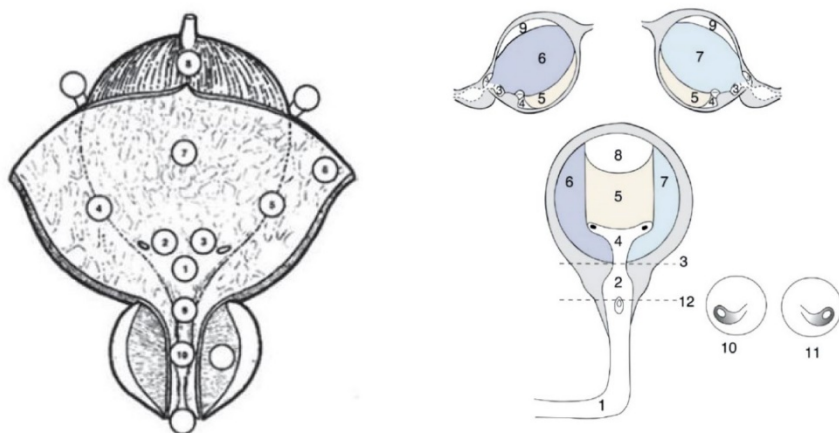


Рис. 2. Варианты общепринятых схем для фиксации исходной локализации опухолевого поражения мочевого пузыря [95].

Один из важных моментов практической реализации протоколов ТМТ – оптимальное время начала ХЛТ после ТУРМП. В случае РЦЭ имеются четкие указания на необходимость проведения хирургического лечения не позднее чем через три месяца после первичной верификации диагноза, за исключением случаев НХТ [95]. Обоснованность этого норматива определена целым рядом исследований, в том числе метаанализом [77]. Подобная доказательная база относительно ТМТ отсутствует. В опубликованном в 2019 году отчете по лучевому лечению МИРМП в Великобритании приводятся следующие данные по срокам начала облучения после ТУРМП: без НХТ – 82 (62-105) дня, с НХТ – 155 (129-184) дней [90]. Логично, что при органосохраняющем лечении эти сроки должны сокращаться.

В рекомендациях 2021 года по планированию радикальной лучевой терапии РМП интервал от 4 до 8 недель для старта химиолучевого лечения рассматривается как оптимальный [47]. 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 недель. Проведение лучевой терапии в ранние сроки (менее 4 недель) может сопровождаться повышенным риском формирования свищей, соответствующих зоне резекции.

Глава 5. Неoadьювантная химиотерапия

НХТ перед РЦЭ дает 5-8% увеличение показателей ОВ [97]. В актуальных рекомендациях по лечению МИРМП платиносодержащая НХТ у подходящей для этого категории пациентов (критерии Гальского) является стандартом [25, 95]. Следует отметить, что роль НХТ при органосохраняющем лечении МИРМП не очевидна. Целесообразность химиотерапии перед ТМТ обосновывается результатами исследования первого уровня, свидетельствующими о 5% выигрыше в показателях ОВ не только в группе радикального хирургического лечения, но и у больных, получающих последующую лучевую терапию [88]. Однако данные, на основании которых был выполнен этот метаанализ 2005 года, получены в ходе наблюдения за пациентами после ДЛТ в режиме монотерапии, так как в этот период радиосенсибилизирующая химиотерапия не рассматривалась в качестве стандарта. Схожий дизайн использован в международном исследовании III фазы ВА 0630894, где пациенты групп РЦЭ (n=428) и ДЛТ (n=403) были рандомизированы по факту проведения НХТ [цисплатин, метотрексат и винбластин (CMV)] [31]. В группе больных, получавших НХТ, продемонстрирована существенная (26%) редукция риска возникновения локорегионарных рецидивов после РЦЭ [ОР=0,74 (ДИ 95%: 0,58-0,95); p=0,019], но указанные различия носили недостоверный характер у пациентов, получавших ДЛТ [ОР=0,91 (ДИ 95%: 0,73-1,14); p=0,417].

Несколько ретроспективных и проспективных исследований были посвящены оценке возможности проведения НХТ перед химиолучевым лечением МИРМП. Первое большое рандомизированное исследование (RTOG 89-03) было посвящено сравнительному анализу эффективности ТМТ, которой предшествовала НХТ (CMV) [49]. 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 по частоте полного ответа, ОВ и безметастатической выживаемости (БМВ). Высокая частота (68-93%) гематологической токсичности, ассоциированной с платиносодержащей НХТ, была зафиксирована у больных, получавших ТМТ в комбинации с НХТ [54, 81, 85].

Анализ длительных результатов ТМТ в MGH в различные сроки

наблюдения выявил отсутствие положительного влияния НХТ на эффективность лечения [23, 28]. Ретроспективная оценка исходов органосохраняющего лечения МИРМП у 124 пациентов (сT2-T4), пролеченных в период с 2003 по 2017 гг., была посвящена, в том числе, изучению роли НХТ [6]. В группе, получавшей сочетание НХТ с ТМТ, трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 46%, а при использовании только ТМТ – 50% ($p=0,70$), выживаемость без локального прогрессирования в области мочевого пузыря составила 55% и 69% ($p=0,27$) соответственно. Многофакторный анализ показал, что наиболее значимым предиктором локального рецидива было наличие сопутствующей Tcis [OR=2,13 (ДИ 95%: 1,06-4,27); $p=0,0036$].

В 2021 г. опубликованы результаты популяционного исследования, включающего данные о 2566 пациентах из национального ракового регистра США, страдавших уротелиальной карциномой (сT2-4N0M0) и получавших радикальное химиолучевое лечение с 2004 по 2015 гг. [76]. 462 больным перед ТМТ проводилась НХТ. При медиане наблюдения 6,2 года исследователи не получили значимых различий в показателях выживаемости: 5-летняя ОВ у больных, получавших и не получавших НХТ, составила 30,6% (ДИ 95%: 28,4-32,9%) и 31,8% (ДИ 95%: 27,0-36,8%), а 10-летняя ОВ – 13,3% (ДИ 95%: 11,2-15,5%) и 13,0% (ДИ 95%: 8,4-18,7%) соответственно (\log -rank $p=0,19$). Таким образом, было показано отсутствие влияния дополнительных курсов химиотерапии на эффективность лечения [OR=1,01 (ДИ 95%: 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. К примеру, британский опыт радикального лучевого лечения МИРМП свидетельствует о частом назначении НХТ [90]. 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 системный компонент лечебного протокола, так как радиосенсибилизирующая химиотерапия была запланирована только у 53% и была проведена у 40% больных. Опрос относительно различных аспектов органосохраняющего лечения МИРМП в России был осуществлен в рамках ежегодного конгресса RUSSCO в 2018 году [59]. Он показал, что 78,3% респондентов считают оправданным назначение НХТ перед ТМТ у пациентов с местнораспространенными формами РМП

(T3N0M0 и более).

Таким образом, анализ опубликованной литературы позволяет сделать следующие выводы относительно роли НХТ при ТМТ РМП:

- проведение НХТ перед ТМТ не является общепринятым стандартом лечения;
- проведение платиносодержащей НХТ перед ТМТ может проводиться у определенной категории больных высокого риска (Т3 и более, N1-3) в рамках исследований или индивидуальных протоколов лечебных учреждений.

Глава 6. Дистанционная лучевая терапия при ТМТ

ДЛТ – базовый этап органосохраняющего лечения МИРМП. Планирование лучевой терапии начинается с топометрической КТ, необходимой для оконтуривания «мишени» и окружающих нормальных тканей, а также расчёта лечебного плана на основе плотностных характеристик.

Очень важна степень 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 ложе удаленной опухоли (рис. 3а, б).

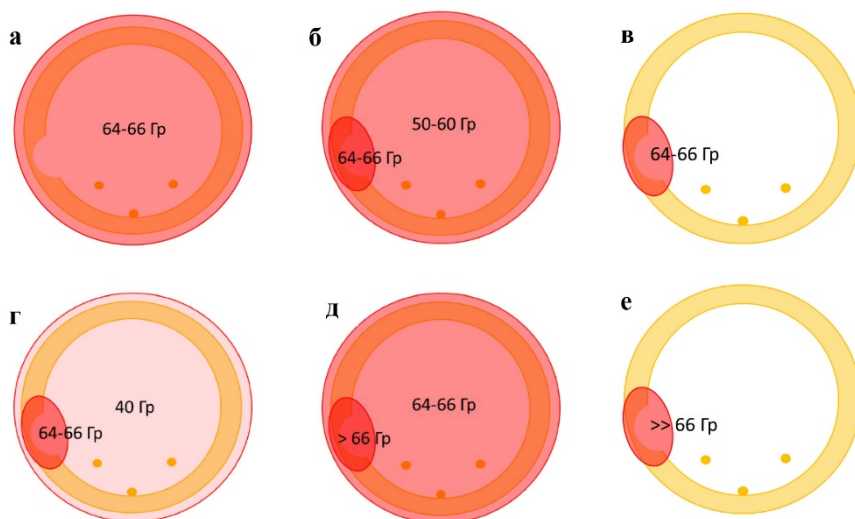


Рис. 3. Стратегии облучения мочевого пузыря:

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 ложе опухоли до стандартных 64-66 Гр;

в) парциальное облучение до стандартной СОД 64-66 Гр;

- г) деэскалационное облучение всего объема мочевого пузыря (СОД 40 Гр) с «boost» на ложе опухоли до стандартной СОД 64-66 Гр;
- д) эскалационное облучение с «boost» на область ложа (СОД более 66 Гр);
- е) эскалационное парциальное облучение на область ложа опухоли (СОД более 66 Гр) (оригинальный рисунок).

Парциальное облучение мочевого пузыря (ПОМП) в области ложа опухоли (рис. 3в) также требует максимального (500-600 мл) 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. Такой вариант наиболее подходит при однократных режимах облучения.

ПОМП представляется привлекательным подходом, направленным на повышение безопасности лечения (рис. 3в, е). Однако мультифокальный характер уротелиального рака ставит под сомнение его эффективность.

В 2004 году опубликованы результаты проспективного сравнения ПОМП и облучения всего объема мочевого пузыря (ВОМП): 149 больных МИРМП (T2-3N0) были рандомизированы в группы ВОМП (52,5 Гр/20 фракций) и ПОМП с эскалацией дозы (57,5 Гр/20 или 55 Гр/16 фракций) без радиосенсибилизирующей химиотерапии [17].

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.

В другом широко известном исследовании ВС 2001 была изучена возможность деэскалационной ДЛТ (рис. 3г), идеологически схожей с ПОМП [40]. В исследуемой группе планирование ДЛТ осуществлено со снижением D_{max} (максимальная доза) на весь объем мочевого пузыря до 80%. Ложе опухоли облучалось при помощи «boost» до стандартных СОД (64-66 Гр).

Частота выраженных ранних и поздних осложнений (G3/4) у пациентов групп стандартного облучения ВОМП и деэскалирующей ДЛТ, равно как и показатели локального контроля, достоверно не различались.

Широкое распространение ПОМП или деэскалирующего

облучения ВОМП с «boost» ограничивается необходимостью обязательной маркировки границ ложа опухоли, осуществляемой либо как заключительный этап ТУРМП, либо перед началом планирования ЛТ в ходе цистоскопии [65].

Кроме того, проведение таких сложных и трудоемких вариантов ДЛТ невозможно без ежедневного контроля укладки с использованием КТ 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: анамнез (предшествующие лучевое воздействие на органы таза), значительно нарушенная функция 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 радикальных цистпростатэктомий лежит в интервале 20-43% и 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 простаты (Т4а) [37].

У пациентов с вовлечением в опухолевый процесс предстательной железы наиболее неблагоприятным вариантом является стромальная инвазия, которая встречается в 37-75% случаев. Среди наиболее значимых факторов риска распространения процесса на уретру были определены следующие: локализация опухоли в области шейки мочевого пузыря, мультифокальный характер роста и наличие Tcis [44, 64].

При наличии указанных неблагоприятных факторов рекомендуется включение простаты в клинический объем облучения [47].

Подтвержденное биопсией или клиническими данными поражение простатического отдела уретры рассматривается в качестве абсолютного показания для включения предстательной железы в объем облучения (рис 4).

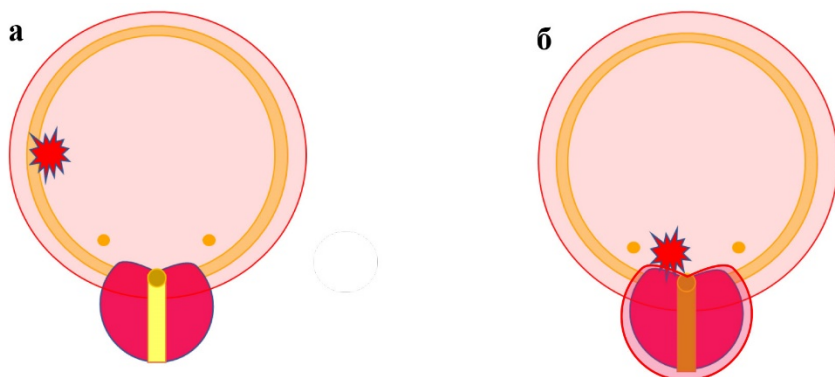


Рис. 4. Рекомендованные объемы облучения при МИРМП:
 а) стандартный объем;
 б) при риске вовлечения простатического отдела уретры (оригинальный рисунок).

Частота распространения опухоли на проксимальную уретру (выше мочеполовой диафрагмы) у женщин в среднем составляет 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 [37, 84].

Дистанционное облучение может быть реализовано посредством двух схем подведения дозы: расщепленный (split) и непрерывный курсы. Split-курс предложен специалистами Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и подразумевает подведение радикальной СОД в 64-66 Гр за два приблизительно равных этапа с оценкой степени первичного ответа на индукционную ХЛТ и возможностью промежуточной ТУРМП [28]. Такой подход позволяет оценить чувствительность опухолевого процесса после завершения I этапа химиолучевого лечения и подразумевает выполнение консолидирующей химиолучевой терапии (II этап) только у пациентов с выраженным или полным ответом на I 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 недель после ее окончания [74]. В метаанализе G. Arcangeli et al. было показано, что непрерывный курс ДЛТ имеет преимущества в достижении полного ответа [ОР=0,513 (ДИ 95%: 0,43-0,61)] [7]. В частности, при проведении split-курса частота СРЦЭ была ощутимо выше (25% против 19%, $p < 0,05$). Значимых различий по показателям 5-летней ОВ и выживаемости без местного прогрессирования в сравниваемых группах ХЛТ не выявлено. Детальный анализ различных категорий больных ($>T2$) продемонстрировал улучшение уровня 5-летней ОВ при использовании непрерывного курса ХЛТ [ОР=0,641 (ДИ 95%: 0,424-0,969)]. Ранняя предварительная оценка результатов химиолучевого лечения 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 стороны, она связана с широким внедрением в клиническую практику относительно коротких (около 20 фракций) гиподифракционных режимов облучения [47].

На протяжении последних десятилетий в клинической радиобиологии накоплен значительный опыт, позволяющий оценить возможности использования различных режимов фракционирования дозы при лечении злокачественных новообразований основных локализаций. Принимая во внимание высокий пролиферативный потенциал уротелиальной карциномы и быстрое время удвоения опухоли ($\alpha/\beta=10-15$ Гр) на протяжении долгого времени режим обычного фракционирования дозы (30-33 фракции по 2 Гр, пять раз в неделю) рассматривался в качестве основного варианта лучевой терапии [47, 89]. Вместе с тем сложности выполнения продолжительного курса облучения (до 9-9,5 недель при использовании split-курса ДЛТ) послужили основанием для проведения сравнительного анализа эффективности «стандартных» и гиподифракционных режимов облучения [38, 43], который показал сопоставимость онкологических результатов обеих лечебных программ.

Предполагается, что сокращение общего времени облучения (ОВО) 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 пятой недели от начала облучения. По всей видимости, завершение облучения до начала репопуляции оказывает большее влияние на эффективность лучевой терапии РМП, чем величина РОД, что и определяет, как минимум равную со стандартными эффективностью гипофракционных режимов облучения МИРМП.

В настоящее время в клинической практике апробированы следующие варианты фракционирования при лучевом лечении РМП [47]:

- стандартное фракционирование (РОД 1,8-2 Гр один раз в день, ОВО – 6,5-9,5 недель);
- гиперфракционирование с сохранением ОВО (РОД <1,8 Гр один раз в день, ОВО не менее 6 недель);
- ускоренное гиперфракционирование (РОД <1,8 Гр два раза в день, ОВО более 5 недель);
- умеренное гипофракционирование с сохранением ОВО (РОД >2 Гр не каждый день, ОВО – 11,5 недель);
- умеренное ускоренное гипофракционирование (РОД >2 Гр каждый день, ОВО – 4 недели).

В РМЗ (2020), к сожалению, представлен только стандартный режим фракционирования дозы (РОД – 2 Гр, СОД – 64 Гр, 32 фракции) [4]. Вместе с тем, ежедневное гипофракционное облучение (РОД – 2,75 Гр, СОД – 55 Гр, 20 фракций) в течение 4 недель представляется очень привлекательной альтернативной стандартной ДЛТ, так как позволяет более чем на 30% сократить сроки лечения. Умеренное гипофракционирование (СОД 52,5-55 Гр) было изучено в пяти исследованиях [14, 15, 38, 42, 43, 86].

Прямое сравнение стандартного и гипофракционного режимов облучения отсутствует, однако метаанализ, включающий данные пациентов из двух рандомизированных исследований III фазы [38, 43], демонстрирует схожие показатели токсичности, ОВ и преимущества короткого курса ДЛТ в частоте инвазивного локорегионарного рецидива (ОР=0,71; ДИ 95%: 0,52-0,96) [15]. По состоянию на конец 2016 г. наиболее популярным режимом фракционирования в онкологических центрах Великобритании является режим умеренного гипофракционирования (55 Гр/20 фракций), использовавшийся практически у половины (49%) всех пролеченных больных [90].

При радикальной ХЛТ не рекомендуется подводить СОД менее 60 Гр в связи с ее малой эффективностью [4]. Расчетное значение эквивалентной дозы (EQD2), подводимой при гипофракционном

облучении (55 Гр/20 фракций), составляет, приблизительно, 64 Гр. Под эскалацией дозы при лучевом лечении РМП понимают превышение СОД до объема более 66 Гр. В связи с резким возрастанием токсичности доза свыше 66 Гр подводится не на весь объем мочевого пузыря, а на область ложа опухоли в виде последовательного или интегрированного boost (рис. 3д). Облучение с эскалацией дозы также возможно в рамках ПОМП (рис. 3е). В основе этого подхода лежит представление о высокой частоте локальных рецидивов, соответствующих первичной локализации процесса [99]. F. J. Pos et al. показали, что повышение СОД на 10 Гр приводит к 1,44-кратному увеличению показателей 3-летнего локального контроля [72]. 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 ложе удаленной опухоли без существенного увеличения радиационной нагрузки на окружающие нормальные ткани [32, 60, 93].

Важно понимать, что подобно ПОМП, эскалационные режимы облучения мочевого пузыря требуют обязательной маркировки ложа опухоли, использования визуального контроля (IGRT) и(или) различных вариантов адаптивной ДЛТ, то есть практически сложных и трудоемких методик [45]. В связи с этим специалистами EAU-ESMO (2019) была анонсирована нецелесообразность локальной эскалации дозы в рамках ХЛТ МИРМП, как посредством брахитерапии, так и ДЛТ (IMRT) [94]. В радиотерапевтических рекомендациях (2021) локальная эскалация дозы рассматривается в качестве возможной опции при солитарном образовании, отсутствии Tc1s вне зоны планируемого повышения дозы и соотношении клинических объемов облучения STVboost/STVbladder менее 25% [47].

Проводится рандомизированное исследование II фазы (RAIDER) по сравнению с адаптивной IGRT в стандартной дозе и с эскалацией дозы (NCT02447549), которое должно определить роль этого подхода в лечении МИРМП [33].

Одним из наиболее сложных и дискуссионных вопросов ДЛТ МИРМП является вопрос о показаниях облучения РЛУ. Клинические и инструментальные данные, указывающие на поражение РЛУ (cN1-3) определяют безальтернативный характер регионарного облучения. Помимо общепринятых 44-50 Гр на весь объем тазовых лимфоузлов такой клинический сценарий подразумевает подведение

дополнительной дозы (boost) на область всех увеличенных и/или накапливающих туморотропный радиофармпрепарат узлов в максимальных дозах, определяемых толерантностью окружающих нормальных тканей (обычно около 60-66 Гр).

Целесообразность облучения тазовых лимфоузлов при отсутствии инструментальных данных поражения (сN0) вызывает сомнение, так как увеличение объемов 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% [83].

Исторически большинство первых протоколов ТМТ включали в себя облучение РЛУ в объемах «малого» (верхняя граница на уровне S1/S2 или S2/S3) или «стандартного» (верхняя граница на уровне L5/S1) таза [47]. При этом использовались стандартные и гиперфракционные режимы подведения дозы в СОД 36-55 Гр и 44,8-45,5 Гр соответственно. Опыт гипофракционного облучения зон РЛУ на данный момент не опубликован.

Роль облучения тазовых лимфоузлов у больных МИРМП изучалась в единственном контролируемом исследовании III фазы, в котором 230 пациентов (T2-4N0) были рандомизированы в группы ДЛТ ВОМП или ДЛТ ВОМП+РЛУ [87]. 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 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. Вместе с тем, схожие результаты продемонстрированы в исследовании BC2001, где также выявлен низкий уровень рецидивов в области РЛУ (6%) в группе пациентов, получавших ДЛТ исключительно на область мочевого пузыря [43].

Частота обнаружения лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) в образцах резецированной при ТУРМП ткани по данным крупных

многоцентровых исследований составляет, в среднем, 30% [56, 91]. Исследование В. Goldsmith et al. посвящено изучению влияния ЛВИ в оптимизации ДЛТ МИРМП [30]. Среди 315 пациентов РМП (сT1-4N0) после РЦЭ оккультные метастазы в РЛУ выявлены у 26% больных: паравезикальные – у 3%, обтураторные – у 17%, внутренние или наружные подвздошные – у 15%, пресакральные – у 3% и общие подвздошные – у 1%.

Многофакторный анализ дал парадоксальные результаты, указывающие на отсутствие зависимости между частотой поражения тазовых лимфатических узлов и степенью распространенности первичной опухоли (Т). В качестве единственного фактора, ассоциированного с увеличенным риском обнаружения регионарных метастазов, оказалось наличие ЛВИ 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 лимфоузлов установлено в 45%, 71% и 95% соответственно.

В настоящее время элективное облучение зон регионарного лимфооттока у больных МИРМП не является стандартной процедурой [47].

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.

Глава 7. Технические аспекты дистанционной лучевой терапии

Рассмотрим технические аспекты дистанционной лучевой терапии

7.1. Топометрия

Осуществляется в положении лечебной укладки с иммобилизацией пациента на лечебном столе по стандартной для дистанционной лучевой терапии методике (рис. 5).

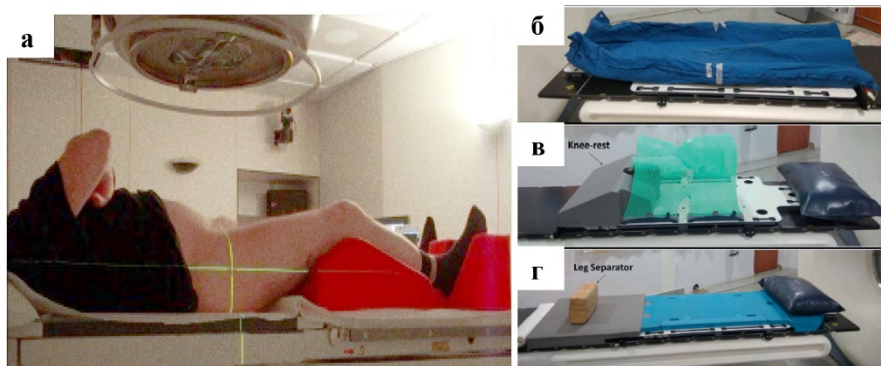


Рис. 5. Стандартное размещение пациента на деке ЛУЭ (топометрического КТ) при планировании и облучении мочевого пузыря:

- а) в положении на спине с подколенниками и фиксатором стоп;
- б) с использованием вакуумного матраса;
- в) с использованием фиксирующей термопластической маски;
- г) без дополнительных фиксирующих устройств (оригинальный рисунок).

При однодозном режиме облучения КТ-топометрия выполняется при полностью пустом мочевом пузыре. При двухдозных режимах облучения [подведение дополнительной дозой нагрузки (boost) на область ложа опухоли] КТ-топометрия выполняется при максимально наполненном мочевом пузыре. Положение на столе – на спине. Подготовка к топометрическому исследованию и последующему лечению в соответствии с рекомендациями, указанными в приложении 3.

7.2. Планирование лучевой терапии

Планирование конформной дистанционной лучевой терапии осуществляется на планирующей системе Calipso (Varian). Методика облучения – IMRT (RapidArc).

Целевые объемы облучения

GTVtumor bladder: зона ТУРМП, видимая резидуальная часть опухоли мочевого пузыря;

CTVwhole bladder: должен включать мочевой пузырь, очерченный от основания до свода;

CTVtumor bladder: объем всей опухоли (GTV), который включает исходную опухоль мочевого пузыря, определенную с помощью процедуры ТУРМП, КТ или другого метода визуализации (например, МРТ, ПЭТ/КТ), бимануального исследования, интраоперационных данных и цистоскопии (хирургической карты мочевого пузыря) + отступ во всех направлениях от 0,6-1,0 см. Могут применяться маркёры, размещенные с помощью цистоскопии;

CTVprostate: предстательная железа и предстательная часть уретры (у мужчин). Включается в объем облучения при подтвержденном биопсией или клиническими данными поражении простатического отдела уретры [от продолженного (изолированного) роста в эпителии простатического отдела уретры *in situ*, включая эпителий, выстилающий протоки желез и тансмуральной инвазии, до стромальной инвазии простаты (T4a)]. Возможно включение в объем облучения при следующих состояниях:

- локализация опухоли в области шейки мочевого пузыря,
- мультифокальный характер,
- Tcis;

CTVurethra: это проксимальная уретра (выше мочеполовой диафрагмы) у женщин. Возможно включение в объем облучения при шеечной локализации опухоли и поражении передней стенки влагалища;

CTVpelvic nodes: регионарные тазовые лимфатические узлы. Оконтуривание осуществляется в соответствии со стандартными границами по RTOG для рака предстательной железы (2009) (приложение 4) [53]. Приемлемы три варианта определения верхней границы оконтуривания регионарных лимфатических узлов (рис. 6.);

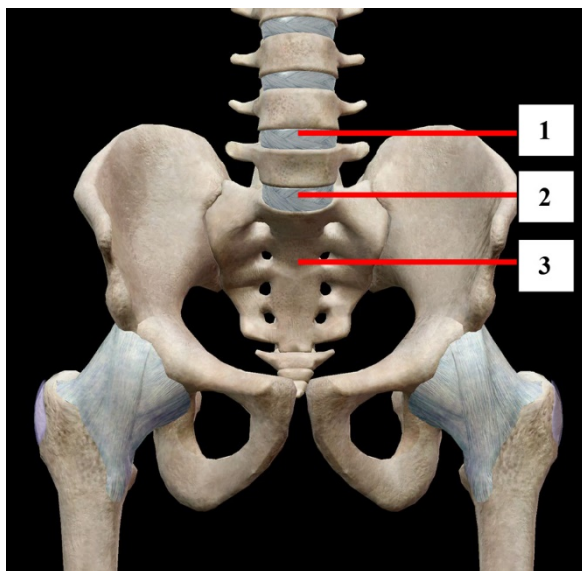


Рис. 6. Верхняя граница при оконтуривании путей регионарного лимфооттока при РМП:

- 1) расширенный таз – уровень бифуркации аорты;
- 2) стандартный таз – уровень промонториума (L5/S1);
- 3) малый таз – уровень S1/S2 (оригинальный рисунок).

PTVtumor bladder: CTVtumor bladder + 1,0-(1,5)-2,0 см во всех направлениях;

PTVwhole bladder: CTVwhole bladder + 1,5-2 см (2-2,5 см вперед и вверх) – контроль укладки кВ или мВ-изображения или CTVwhole bladder+1-1,5 см (1,5-2 см вперед и вверх) – контроль укладки СВСТ;

PTVpelvic nodes: CTVpelvic nodes + 0,5 (СВСТ)-1,0 см (кВ или мВ-изображения);

PTVprostate: равен CTVprostate;

PTVurethra: равен CTVurethra.

Границы PTV можно уменьшить относительно тех, которые упомянуты выше, где PTV упирается в тонкую кишку, чтобы достигнуть ограничений для тонкой кишки.

В таблице 2 указаны требования к покрытию мишени облучения.

Показатели, характеризующие
качество покрытия мишени
(оригинальная таблица)

Наименование структуры	Дозиметрический параметр	Оптимальное значение	Допустимое отклонение
PTV _{tumor bladder}	V ₁₀₀ [%]	≥95	≥90*
	D _{0,03cc} [%]	≤110	≤115
PTV _{whole bladder}	V ₁₀₀ [%]	≥95	≥90*
	D _{0,03cc} [%]	≤110	≤115
PTV _{pelvic nodes}	V ₁₀₀ [%]	≥95	≥90*
	D _{0,03cc} [%]	≤110	≤115

Примечания:

V₁₀₀ – объем, получающий 100% предписанной дозы (% , см³)

D_{0,03cc} – доза, подводимая к 0,03 см³ облучаемого объема (% , Гр)

* Границы PTV можно уменьшить относительно тех, которые упомянуты выше, где PTV упирается в тонкую кишку, чтобы достигнуть точного охвата PTV и удовлетворить ограничения для тонкой кишки. В ситуациях, когда трудно соблюсти ограничения для тонкой кишки, можно рассмотреть возможность уменьшения границ PTV (как выше), уменьшив охват PTV до ≥90 % (допустимое отклонение) и, возможно, использовав наклонный метод с границей живота (если таковая есть), чтобы свести к минимуму тонкую кишку в поле.

К нормальным критическим структурам, которые должны быть определены в ходе компьютерной томографии с целью составления плана лечения, будут относиться следующие: прямая кишка (от ее начала в ректально-сигмовидном изгибе выше или ниже крестцово-подвздошных суставов, независимо от того, какой из них расположен ниже, до наиболее низкого предела седалищного бугра), билатеральные бедренные кости (до уровня седалищного бугра), тонкая кишка и кожа.

Необходимо очертить все петли/сегменты тонкой кишки ближе к ректально-сигмовидному соединению и в пределах 2 см от PTV. Значения констрейтов (лимитов) на нормальные органы в зависимости от режима фракционирования представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Ограничения на нормальные органы
при стандартном фракционировании (РОД 1,8-2 Гр)
(оригинальная таблица)

Наименование структуры	Дозиметрический параметр	Оптимальное значение	Допустимое отклонение
Прямая кишка	$V_{30 \text{ Гр}} [\%]$	$\leq 50 \%$	$\leq 55 \%$
	$V_{55 \text{ Гр}} [\%]$	$\leq 10 \%$	$\leq 15 \%$
Головка бедра	$D_{0,03\text{cc}} [\text{Гр}]$	$\leq 50 \text{ Гр}$	$\leq 55 \text{ Гр}$
	$V_{45 \text{ Гр}} [\%]$	$\leq 50 \%$	$\leq 55 \%$
Тонкая кишка	$D_{0,03\text{cc}} [\text{Гр}]$	$\leq 55 \text{ Гр}$	$\leq 57,5 \text{ Гр}$
	$V_{50 \text{ Гр}} [\text{см}^3]$	$\leq 15 \text{ см}^3$	$\leq 20 \text{ см}^3$
	$V_{45 \text{ Гр}} [\text{см}^3]$	$\leq 100 \text{ см}^3$	$\leq 120 \text{ см}^3$
	$V_{40 \text{ Гр}} [\text{см}^3]$	$\leq 130 \text{ см}^3$	$\leq 150 \text{ см}^3$
	$V_{40 \text{ Гр}} [\%]$	$\leq 30 \%$	$\leq 35 \%$
	$V_{30 \text{ Гр}} [\text{см}^3]$	$\leq 150 \text{ см}^3$	$\leq 170 \text{ см}^3$

$V_{30-55 \text{ Гр}}$ – объем, получающий 30-55 Гр (% , см^3)

Таблица 4

Ограничения на нормальные органы
при гипофракционировании (РОД 2,75 Гр)
(оригинальная таблица)

Наименование структуры	Дозиметрический параметр	Оптимальное значение	Допустимое отклонение
Прямая кишка	$V_{26 \text{ Гр}} [\%]$	$\leq 50 \%$	$\leq 55 \%$
	$V_{47 \text{ Гр}} [\%]$	$\leq 10 \%$	$\leq 15 \%$
Головка бедра	$D_{0,03\text{cc}} [\text{Гр}]$	$\leq 43 \text{ Гр}$	$\leq 47 \text{ Гр}$
	$V_{39 \text{ Гр}} [\%]$	$\leq 50 \%$	$\leq 55 \%$
Тонкая кишка	$D_{0,03\text{cc}} [\text{Гр}]$	$\leq 47 \text{ Гр}$	$\leq 49,5 \text{ Гр}$
	$V_{43 \text{ Гр}} [\text{см}^3]$	$\leq 15 \text{ см}^3$	$\leq 20 \text{ см}^3$
	$V_{39 \text{ Гр}} [\text{см}^3]$	$\leq 100 \text{ см}^3$	$\leq 120 \text{ см}^3$
	$V_{35 \text{ Гр}} [\text{см}^3]$	$\leq 130 \text{ см}^3$	$\leq 150 \text{ см}^3$
	$V_{35 \text{ Гр}} [\%]$	$\leq 30 \%$	$\leq 35 \%$
	$V_{26 \text{ Гр}} [\text{см}^3]$	$\leq 150 \text{ см}^3$	$\leq 170 \text{ см}^3$

Режимы фракционирования

Приемлемы следующие варианты фракционирования и подведения дозы:

А. Однодозовый режим с подведением предписанной дозы на весь объем мочевого пузыря (PTVwhole bladder):

РОД – 1,8-2,0 Гр, пять раз в неделю до СОД 64-66 Гр (32-33 фракции);

РОД – 2,75 Гр, пять раз в неделю до СОД 55 Гр (20 фракций).

Б. Парциальное облучение мочевого пузыря (деэскалационное облучение всего объема мочевого пузыря) (рис. 7):

РОД – 1,8-2,0 Гр, пять раз в неделю до СОД 40-50,4 Гр на весь объем мочевого пузыря (PTVwhole bladder), далее последовательное облучение на область опухоли (ложе опухоли) (PTVtumor bladder) с РОД 1,8-2 Гр до СОД 64-66 Гр;

РОД 2,75 Гр до СОД 33-44 Гр (12-16 фракций) на весь объем мочевого пузыря (PTVwhole bladder), далее последовательное облучение на область опухоли (ложе опухоли) (PTVtumor bladder) оставшиеся фракции до СОД 55 Гр (рис. 7).

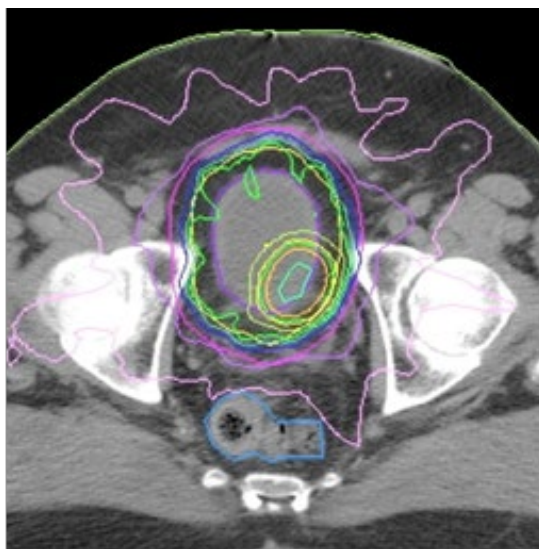


Рис. 7. Пример дозиметрического плана с возможностью парциального облучения (boost) на область ложа опухоли (оригинальный рисунок).

В. Облучение путей регионарного лимфооттока:

РОД – 1,8-2,0 Гр, пять раз в неделю до СОД 40-50,4 Гр на весь объем таза: мочевого пузыря (PTVwhole bladder) + пути регионарного лимфооттока (PTVpelvic nodes), далее последовательное облучение на область мочевого пузыря (PTVwhole bladder) с РОД 1,8-2 Гр до СОД 64-66 Гр;

РОД – 1,8-2,0 Гр, пять раз в неделю до СОД 40-50,4 Гр на весь объем таза: мочевого пузыря (PTVwhole bladder) + пути регионарного лимфооттока (PTVpelvic nodes), далее последовательное облучение на область опухоли (ложе опухоли) (PTV tumor bladder) с РОД 1,8-2 Гр до СОД 64-66 Гр;

РОД – 2,75 Гр до СОД 38,5-44 Гр (14-16 фракций) на весь объем таза: мочевого пузыря (PTVwhole bladder) + пути регионарного лимфооттока (PTVpelvic nodes), далее последовательное облучение на область мочевого пузыря (PTVwhole bladder) с РОД 2,75 Гр до СОД 55 Гр;

РОД – 2,75 Гр до СОД 38,5-44 Гр (14-16 фракций) на весь объем таза: мочевого пузыря (PTVwhole bladder) + пути регионарного лимфооттока (PTVpelvic nodes), далее последовательное облучение на область опухоли (ложе опухоли) (PTV tumor bladder) с РОД 2,75 Гр до СОД 55 Гр.

7.3. Методика проведения конформной дистанционной лучевой терапии

Для лечения используются линейные ускорители электронов (ЛУЭ) «Novalis Tx» «Clinac» или «Truebeam» (Varian) с энергией тормозного фотонного облучения 6 МэВ, позволяющие подводить поглощенную дозу посредством IMRT, VMAT (RapidArc). Облучение осуществляется в режиме: один раз в день, пять фракций в неделю. Для воспроизводимости укладки пациента возможно использовать иммобилизирующие устройства (вакуумный матрас, подколенник, фиксатор стоп или термопластическая маска). Контроль укладки на деке ЛУЭ с помощью систем OBI (кВ-изображения), портальной визуализации (мВ-изображения) или конусно-лучевой компьютерной томографии (СВСТ).

Глава 8. Радиосенсибилизация при ТМТ

Важная роль химиотерапии при органосохраняющем лечении МИРМП не вызывает сомнений. Целым рядом рандомизированных исследований II-III фазы доказано превосходство ХЛТ над ДЛТ в монорежиме [34, 38, 43, 86]. 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 две 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 [2].

В современных рекомендациях NCCN приводятся следующие варианты радиосенсибилизирующей химиотерапии: предпочтительные – цисплатин и 5-фторурацил (5-ФУ); цисплатин и паклитаксел; 5-ФУ и митомицин С; цисплатин; рекомендованные – гемцитабин (низкие дозы) [25]. 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 метастатических больных РМП, а также НХТ перед РЦЭ является цисплатин [25, 95]. 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 [74].

В ряде европейских стран большую популярность получил режим модификации гипоксии, апробированный в исследовании BECON [38]. В качестве модифицирующего агента использовалось сочетание карбогена (2% CO₂ и 98% O₂) 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 гипофракционном облучении [15].

Данных сравнения различных режимов химиотерапии немного. В рандомизированном исследовании II фазы (RTOG 0712) J. J. Coen et al. оценили два варианта радиосенсибилизации: гиперфракционное облучение (две фракции в день) на фоне приема цисплатины и 5-ФУ и стандартное фракционирование дозы на фоне приема гемцитабина [16]. 3-х летняя безметастатическая выживаемость в группах цисплатина + 5-ФУ и гемцитабин составила 78% и 84% соответственно. Токсичность во второй группе была ниже.

В таблице 5 приведены рекомендации RUSSCO (2021), включающие в себя варианты химиотерапии при различных режимах подведения дозы [1].

Таблица 5

Рекомендуемые режимы
одновременной химиолучевой терапии
рака мочевого пузыря (RUSSCO, 2021)

Режим химиотерапии	Режим лучевой терапии
5-фторурацил 500 мг/м ² /сут. в/в в 1-5-й и 16-20-й дни + митомицин С 12 мг/м ² в/в в 1-й день	СОД 55 Гр (20 фракций) или 64 Гр (32 фракции)
Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й, 15-й, 29-й дни	СОД 60-66 Гр (30-33 фракции), 6 нед.
Цисплатин 40 мг/м ² в/в еженедельно, 6 введений	СОД 60-66 Гр (30-33 фракции), 6 нед.
Гемцитабин 27 мг/м ² в/в 1-й и 4-й дни каждой недели (интервал не менее 72 часов)	СОД 60-66 Гр (30-33 фракции), более 4 нед.
Паклитаксел 50 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + цисплатин 15 мг/м ² в/в в 1-3-й, 8-10-й и 15-17-й дни	ЛТ два раза в день, СОД 64,3 Гр (ежедневно 12 фракций по 1,6 Гр)
Цисплатин 15 мг/м ² в/в в 1-3-й, 8-10-й и 15-17-й дни + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-3-й, 8-10-й и 15-17-й дни	ЛТ два раза в день, СОД 64,3 Гр (ежедневно 12 фракций по 1,6 Гр)

В США и странах Европы наиболее часто используются три варианта химиотерапии, сопровождающей лучевое лечение: еженедельное введение цисплатины ($40 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в}$); гемцитабин в 1-й и 4-й дни каждой недели ($27 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в}$); 5-фторурацил (5-ФУ) в/в в 1-5-й ($500 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$) и 16-20-й дни + митомицин С в 1-й день ($12 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в}$). Согласно проведенному в 2018 году опросу в России реже используется двухкомпонентная схема (5-ФУ/митомин С), а цисплатина часто применяется в режиме 100 мг/м^2 с введением один раз в три недели [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 et al. в обзоре литературы, посвященном практическим аспектам реализации укороченных курсов ТМТ, приводят различные возможные варианты радиосенсибилизирующей химиотерапии [71]:

- гемцитабин (27 мг/м^2 в 1-й и 4-й дни каждой недели);
- гемцитабин (100 мг/м^2 один раз в неделю);
- 5-фторурацил ($500 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в 1-5-й и 16-20-й дни + митомицин С 12 мг/м^2 1-й день);
- цисплатин ($40 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в}$ 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 [11, 14, 16, 71].

Глава 9.

Оценка эффективности ТМТ и диспансерное наблюдение

Рецидив РМП после ТМТ наблюдается у 26-43% пациентов [92]. Большинство этих случаев приходится на первые два года, однако риски прогрессии заболевания сохраняются на протяжении 10 и даже более лет. Органосохраняющий характер лечения подразумевает не только возможность регионарного и отдаленного метастазирования, но и местный рецидив в виде МНИРМП или МИРМП, что имеет принципиально важное значение для выбора метода «спасительного» лечения.

Учитывая многообразие возможных исходов, а также важность своевременной диагностики рецидива, были разработаны различные схемы наблюдения за пациентами после ТМТ МИРМП [25, 94, 95]. Центральная роль в этих протоколах отведена цистоскопии и цитологическому анализу мочи, позволяющим заподозрить локальную прогрессию в мочевом пузыре или 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. 6).

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 [57]. 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 положительной цитологии мочи [10, 25, 94, 95]. Специалисты, рекомендующие 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 [68].

В ретроспективном исследовании R. Koal et al. оценили результаты ТУРМП, выполняемой в среднем через 2,5 месяца после окончания ТМТ [48]. Из 169 больных 152 (90%) исходно имели клинически локализованный МИРМП ($cT_2N_0M_0$). Цистоскопия и цитология были определены как нормальные у 140 (83%) человек, из которых на контрольной ТУР-биопсии резидуальный МИРМП выявлен у 5%, а МНИРМП у 11% пациентов.

Таблица 6

Алгоритм наблюдения за пациентами после ТМТ МИРМП
(NCCN, 2020)

Тест	Год						
	1	2	3	4	5	5-10	более 10
Цистоскопия	каждые 3 месяца		каждые 6 месяцев		ежегодно	по необходимости	
Лучевая диагностика	КТ или МРТ в режиме урографии (верхние мочевыводящие пути (живот + таз) каждые 3-6 месяцев. КТ грудной клетки или рентгенография каждые 3-6 месяцев. ПЭТ/КТ с ФДГ при подозрении на метастатический процесс.		КТ или МРТ (живот + таз) 1 раз в год. КТ грудной клетки или 1 раз в год ПЭТ/КТ с ФДГ при подозрении на метастатический процесс.		по необходимости		
Цитология мочи	каждые 6-12 месяцев		по необходимости				
Анализ крови	Общий анализ крови каждые 3-6 месяцев. Оценка функции почек (электролиты, креатинин) каждые 3-6 месяцев. Оценка функции печени каждые 3-6 месяцев.		Оценка функции почек (электролиты, креатинин) 1 раз в год. Оценка функции печени 1 раз в год.				

В группе больных, у которых имелась положительная цитология или подозрительные цистоскопические участки, опухолевый процесс верифицирован в 55% случаев. Многофакторный анализ показал, что возраст (OR=1,04; $p<0,001$), ЛВИ (OR=1,68; $p=0,03$) и подозрительные изменения на цистоскопии поле ХЛТ (OR=3,21; $p<0,001$) негативно влияли на ОВ. Результаты рандомизированных исследований, позволяющие дать окончательный ответ о целесообразности обязательной ТУРМП после ТМТ, на данный момент отсутствуют.

Заключение

За последние 40 лет ТМТ прошла большой путь, от концепции до стандартного протокола. Ее эффективность доказана целым рядом рандомизированных исследований.

Анализ архивов опубликованных рекомендаций (NCCN, EAU, AUA, ASTRO, 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 осязаемому росту числа больных, получающих в качестве радикального лечения по поводу МИРМП ТМТ [82].

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 [58].

Не менее перспективна роль комплексного воздействия на опухоль физических и иммунологических агентов, объединенных под общим названием ТМТ [96].

Классификация РМП TNM (8-е издание)

T – первичная опухоль

T_x – первичная опухоль не может быть оценена

T₀ – нет данных о первичной опухоли

T_a – неинвазивная папиллярная карцинома

T_{is} – карцинома in situ

T₁ – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань

T₂ – опухолевая инвазия мышечного слоя

T_{2a} – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя

T_{2b} – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя

T₃ – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку

T_{3a} – микроскопически

T_{3b} – макроскопически

T₄ – опухоль распространяется на любой из этих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку

T_{4a} – опухолевая инвазия предстательной железы, или матки, или влагалища

T_{4b} – опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки

N – регионарные лимфатические узлы (РЛУ)

N_x – регионарные ЛУ не могут быть оценены

N₀ – нет метастазов в регионарных ЛУ

N₁ – метастаз в одном регионарном ЛУ малого таза (подчревный, obturatorный, наружный подвздошный или пресакральный)

N₂ – метастазы в нескольких ЛУ малого таза (подчревный, obturatorный, наружный подвздошный или пресакральный)

N₃ – метастазы в общих подвздошных ЛУ (одном или более)

M – отдаленные метастазы

M₀ – нет отдаленных метастазов

M₁ – отдаленные метастазы

M_{1a} – нерезионарные метастазы

M_{1b} – другие отдаленные метастазы

Роль химиолучевого лечения (ГМТ) при РМП (NCCN, 2021)

Стадия РМП	Варианты лечения РМП
II стадия (сT ₂ N ₀) кандидаты для РЦЭ	<ul style="list-style-type: none"> – неоадьювантная химиотерапия (препараты цисплатина) + РЦЭ – неоадьювантная химиотерапия (препараты цисплатина) + резекция мочевого пузыря (отдельные пациенты с одиночным резектабельным образованием и отсутствием Tis) – РЦЭ (при невозможности проведения неоадьювантной химиотерапии) – тримодальная терапия (химиолучевое лечение)
II стадия (сT ₂ N ₀) не кандидаты для РЦЭ	<ul style="list-style-type: none"> – тримодальная терапия (химиолучевое лечение) – трансуретральная резекция – лучевая терапия
IIIА стадия (сT ₃ N ₀ ; сT _{4а} N ₀ ; сT _{1-4а} N ₁) кандидаты для РЦЭ	<ul style="list-style-type: none"> – неоадьювантная химиотерапия (препараты цисплатина) + РЦЭ – РЦЭ (при невозможности проведения неоадьювантной химиотерапии) – тримодальная терапия (химиолучевое лечение)
IIIА стадия (сT ₃ N ₀ ; сT _{4а} N ₀ ; сT _{1-4а} N ₁) не кандидаты для РЦЭ	<ul style="list-style-type: none"> – тримодальная терапия (химиолучевое лечение) – лучевая терапия
IIIВ стадия (сT _{1-4а} N ₂₋₃) не кандидаты для РЦЭ	<ul style="list-style-type: none"> – системная терапия (попытка уменьшения стадии заболевания) – тримодальная терапия (химиолучевое лечение)
IVА стадия (сT _{4б} , любая N, M ₀ любая T, любая N, M _{1а})	<ul style="list-style-type: none"> – тримодальная терапия (химиолучевое лечение) (M0) – системная терапия (M0-1a)
IVВ стадия (любая T, любая N, M _{1в})	<ul style="list-style-type: none"> – системная терапия и/или – паллиативная лучевая терапия

**Методика подготовки желудочно-кишечного тракта
перед КТ-топометрией и конформной
дистанционной лучевой терапией (оригинальная таблица)**

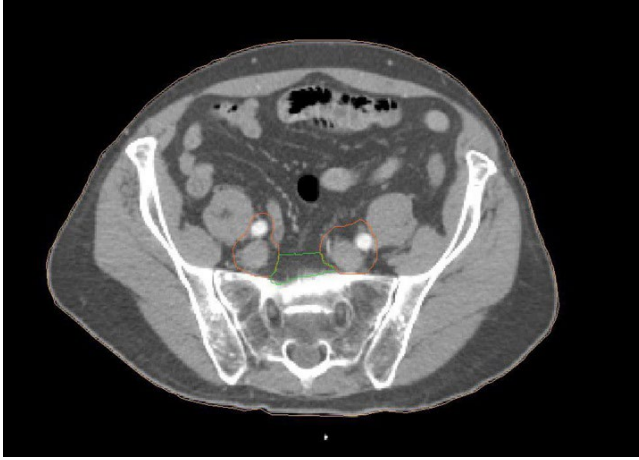
РАЗРЕШЕНО	ЗАПРЕЩЕНО
<p>Вся белковая пища:</p> <ul style="list-style-type: none"> – белый очищенный рис; небольшое количество белого хлеба; вермишель, лапша; – отварное мясо и птица (кроме колбасных изделий, сосисок, копченостей); – нежирные кисломолочные продукты (творог, йогурты, нежирная сметана); – яйца, печень; – морепродукты, нежирные сорта рыбы (треска, судак, окунь, щука); – овощные отвары. 	<p>Все продукты, содержащие:</p> <ul style="list-style-type: none"> – цельное зерно, орехи, мак, кокосовую стружку; – черный хлеб, крупы (кроме рисовой и овсяной); – свежие и сушёные овощи, фрукты, изюм, ягоды, зелень; – орехи; – капуста в любом виде; – щи, борщи из капусты, окрошка, квас, жирные сорта мяса, утка, гусь; консервы, жирные сорта рыбы, грибы, специи.
Желе, сахар, мед, гранаты, бананы	
<p>Жидкости:</p> <ul style="list-style-type: none"> – кисели; – прозрачные бульоны; – чай без молока; – кофе без молока; – компоты без ягод; – сок без мякоти, ягод и сухофруктов; – безалкогольные неокрашенные напитки; – вода; – отвары уроантисептических трав (ромашка, лист брусники, почечные сборы); – морсы (клюква, брусника). 	<p>Жидкости:</p> <ul style="list-style-type: none"> – молоко, кефир, простокваша; – окрашенные соки; – алкоголь; – газированные напитки.
	Отказ от жирной, копченой, жареной, острой пищи, специй. Все продукты, не входящие в список разрешенных.

Подготовка начинается за семь дней до КТ-топометрии и начала дистанционного этапа лечения. Отменить препараты, содержащие железо, активированный уголь. Тщательное соблюдение диеты без шлаков в подготовительный период и все время проведения дистанционного этапа лечения. За три дня до госпитализации (КТ-топометрии) начать принимать эспумизан: по 2 капсулы 3 раза в день. Далее в течение всего курса дистанционного лечения – по 1-2 капсулы 3 раза в день.

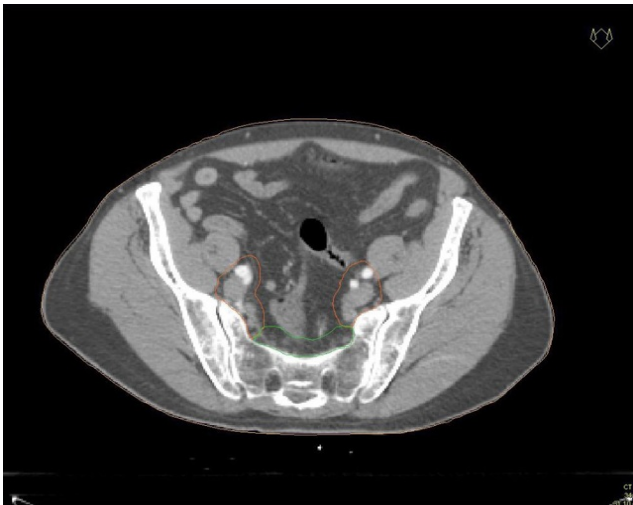
**Оконтуривание СТВ при облучении
путей тазового регионарного лимфооттока (RTOG)
(Lawton C. A. et al., 2009)**

Граница СТВ	Анатомические ориентиры и оптимальные размеры
Верхняя граница	Межпозвонковое пространство L_v/S_1 (нижняя граница тела позвонка L_v)
Нижняя граница	Срез на 1 см выше лобкового симфиза
Отступ вокруг сосудов	7 мм в переднезаднем (латеральном) направлении
Пресакральные лимфоузлы	От S_1 до S_{III} , полоска шириной 12 мм кпереди от крестца
Окончание оконтуривания наружных ЛУ	Самый верхний срез, на котором видны головки бедренных костей
Структуры, которые исключены из СТВ	Кишечник (+ 3 мм отступ), мочевого пузыря, прямая кишка, кости, мышцы
Соединение контуров внутренних и наружных подвздошных ЛУ	Между наружными и внутренними подвздошными ЛУ полоской шириной 18 мм (от медиальной поверхности костей таза)

**Пример оконтуривания регионарных лимфатических узлов
(Lawton C. A. et al., 2009)**



Общие подвздошные и пресакральные лимфатические узлы



Наружные подвздошные, внутренние подвздошные и пресакральные лимфатические узлы



Наружные подвздошные, внутренние подвздошные лимфатические узлы



Верхняя граница наружных подвздошные лимфатических узлов



Запирательные лимфатические узлы

**Common Terminology Criteria for Adverse Events
(CTCAE) Version 5.0 (общие терминологические критерии осложнений) пятая версия**

Степень (grade) 1	Степень (grade) 2	Степень (grade) 3	Степень (grade) 4	Степень (grade) 5
Легкие нарушения, характеризующиеся асимптомностью или незначительными жалобами, не требующими лечения	Умеренные нарушения, требующие минимального, локального неинвазивного (медикаментозного) лечения	Выраженные нарушения, требующие инвазивного лечения в плановом режиме	Жизнеугрожающие состояния, требующие неотложной помощи	Смерть

Мочеполовая лучевая токсичность				
Неинфекционный (лучевой) цистит				
1	2	3	4	5
Микроскопическая гематурия, минимальные повышение частоты, urgency, дизурии или инконтиненции. Показана установка уретрального катетера или ирригация мочевого пузыря.	Умеренная гематурия, умеренное повышение частоты, urgency, дизурии или инконтиненции. Показана установка уретрального катетера или ирригация мочевого пузыря.	Макрогематурия. Необходимость переливания крови, показана госпитализация в стационар и выполнение некоторых инвазивных корригирующих вмешательств.	Жизнеугрожающие состояния. Показаны неотложные инвазивные корригирующие вмешательства.	Смерть
Гематурия				
Асимптоматическая Не требует какого-либо лечения	Симптоматическая. Показана установка уретрального катетера или ирригация мочевого пузыря.	Макрогематурия. Необходимость переливания крови, показана госпитализация в стационар и выполнение некоторых инвазивных корригирующих вмешательств.	Жизнеугрожающие состояния. Показаны неотложные инвазивные корригирующие вмешательства.	Смерть

		вмешательств.		
Мочевой свидц				
-	Симптоматический. Инвазивные вмешательства не требуются.	Показаны инвазивные корригирующие вмешательства.	Жизнеугрожающие состояния. Показаны неотложные инвазивные корригирующие вмешательства.	Смерть
Учащение мочеиспускания				
Не требует медикаментозной коррекции	Требуется медикаментозная коррекция	-	-	-
Недержание мочи				
Случайные редкие эпизоды (кашель, чихание). Использование прокладок не показано.	Присутствует регулярно. Требуется использование прокладок.	Показана инвазивная коррекция	-	-
Задержка мочеиспускания (невозможность мочеиспускания при отсутствии обструкции)				
Установка уретрального, надлобкового катетера или интермиттирующая катеризация мочевого пузыря не показана. Пациент способен самостоятельно мочиться с некоторым объемом остаточной мочи	Показана установка уретрального, надлобкового катетера или интермиттирующая катеризация мочевого пузыря. Показано назначение сопутствующей медикаментозной терапии.	Показаны выборочные инвазивные вмешательства. Признаки значимой почечной недостаточности.	Жизнеугрожающие состояния. Показаны неотложные инвазивные корригирующие вмешательства. Выраженная почечная недостаточность.	Смерть
Обструкция мочевыводящих путей				
Асимптоматическая Не требует какого-либо лечения	Симптоматическая без гидронефроза, почечной недостаточности или сепсиса. Показана дилатация уретры	Признаки почечной недостаточности, гидронефроз. Показаны инвазивные корригирующие вмешательства	Жизнеугрожающие состояния. Показаны неотложные инвазивные корригирующие вмешательства.	Смерть

	или установка надлобкового катетера.	вмешательства.	
Ургентность			
Присутствует. Не требуется медикаментозная коррекция.	Требуется медикаментозная коррекция.	-	-
Болезненные мочеиспускания			
Слабая боль. Не требуется медикаментозная коррекция.	Умеренная боль. Требуется назначение ненаркотических анальгетиков.	Сильная боль. Требуется назначение наркотических анальгетиков.	-
Эректильная дисфункция			
Снижение эректильной функции (частоты половых актов и ригидности полового члена), не требующее медикаментозной коррекции	Снижение эректильной функции (частоты половых актов и ригидности полового члена), требующее медикаментозной коррекции или применения аппаратов для вакуумной терапии	Снижение эректильной функции (частоты половых актов и ригидности полового члена), не поддающееся медикаментозной коррекции или применению аппаратов для вакуумной терапии. Необходимость протезирования полового члена	-
Прямкишечная лучевая токсичность			
1	2	3	4
Проктит			
Дискомфорт в области прямой кишки. Лечение не показано.	Симптоматический. (кровь и слизь в кале при дефекации). Требуется медикаментозная коррекция.	Выраженные нарушения (недержание кала, императивные позывы к дефекации).	Жизнеугрожающие состояния. Показаны неотложные инвазивные корригирующие вмешательства.
Прямкишечный свищ			
			Смерть

Асимптоматический Не требует какого-либо лечения	Симптоматический. Не тре- буется инвазивная коррек- ция.	Требуется инвазивная коррекция.	Жизнеугрожающие состо- яния. Показаны неотлож- ные инвазивные корриги- рующие вмешательства.	Смерть
Прямокишечное кровотечение				
Незначительные симп- томы. Лечение не требу- ется.	Умеренные симптомы. Тре- буется лечение.	Показано переливание крови, госпитализация и проведение инвазивных корригирующих проце- дур.	Жизнеугрожающие состо- яния. Показаны неотлож- ные инвазивные корриги- рующие вмешательства.	Смерть
Прямокишечный мукозит				
Асимптоматический или незначительные симп- томы. Лечение не требу- ется.	Умеренные симптомы. Тре- буется лечение.	Выраженные симптомы ограничивающие привыч- ной образ жизни.	Жизнеугрожающие состо- яния. Показаны неотлож- ные инвазивные корриги- рующие вмешательства.	Смерть
Некроз прямой кишки				
-	-	Показана госпитализация и проведение инвазивных корригирующих проце- дур.	Жизнеугрожающие состо- яния. Показаны неотлож- ные инвазивные корриги- рующие вмешательства.	Смерть
Обструкция прямой кишки				
Асимптоматический Не требует какого-либо лечения	Умеренные симптомы. Тре- буется лечение.	Показано переливание крови, госпитализация и проведение инвазивных корригирующих проце- дур.	Жизнеугрожающие состо- яния. Показаны неотлож- ные инвазивные корриги- рующие вмешательства.	Смерть
Боль в прямой кишке				
Слабая боль. Не требуется медикаментозная коррек- ция.	Умеренная боль. Требуется назначение ненаркотиче- ских анальгетиков.	Сильная боль. Требуется назначение наркотиче- ских анальгетиков.	-	-

Перфорация прямой кишки			
	Не требуется инвазивная коррекция.	Требуется инвазивная коррекция.	Жизнеугрожающие состояния. Показаны неотложные инвазивные корригирующие вмешательства.
	Смерть		
Стеноз прямой кишки			
Асимптоматический. Не требует какого-либо лечения. Только наблюдение	Симптоматический. Оказывает воздействие на функцию ЖКТ (необходимость диеты, рвота, диарея)	Показана госпитализация и проведение инвазивных корригирующих процедур в плановом порядке.	Жизнеугрожающие состояния. Показаны неотложные инвазивные корригирующие вмешательства.
	Смерть		
Язва стенки прямой кишки			
Асимптоматический. Не требует какого-либо лечения. Только наблюдение	Симптоматический. Оказывает воздействие на функцию ЖКТ (необходимость диеты, рвота, диарея)	Выраженное нарушение функции ЖКТ. Требуется проведение инвазивных корригирующих процедур.	Жизнеугрожающие состояния. Показаны неотложные инвазивные корригирующие вмешательства.
	Смерть		
Гематологическая лучевая токсичность			
1	2	3	4
			5
Анемия			
<НГН-100 г/л	<100-80 г/л	<80 г/л	Жизнеугрожающие состояния; требуется неотложное вмешательство
		Показано переливание крови	Смерть
Лейкопения			
<НГН-1,5×10 ⁹ /л	<1,5-1×10 ⁹ /л	<1-0,5×10 ⁹ /л	<0,5×10 ⁹ /л
			Смерть
Тромбоцитопения			
<НГН-75×10 ⁹ /л	<75-50×10 ⁹ /л	<50-25×10 ⁹ /л	<25×10 ⁹ /л
			Смерть

Контрольные вопросы

1. Какое место занимает РМП в структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации.
2. Как часто выявляются первичные мышечно-инвазивные формы РМП.
3. Как часто, несмотря на лечение НМИРМП, наблюдается прогрессирование до мышечной инвазии.
4. Какой метод лечения рассматривается в качестве «золотого» стандарта лечения больных МИРМП.
5. В каких случаях показана РЦЭ у больных НМИРМП.
6. Какой объем вмешательства подразумевает выполнение РЦЭ.
7. Каковы современные показатели онкологической эффективности и безопасности РЦЭ у больных МИРМП.
8. Возможно ли применение ТМТ у пациентов с НМИРМП.
9. Определение понятия тримодальная терапия рака МИРМП.
10. Какова основная цель ТМТ МИРМП.
11. Что такое тетрамодалная терапия МИРМП.
12. Последовательность этапов в рамках тримодальной (тетрамодалной) терапии МИРМП.
13. Наибольший по продолжительности и числу наблюдений мировой опыт клинического применения ТМТ МИРМП.
14. Какая информация должна быть обязательно отражена в протоколе цистоскопического исследования.
15. Роль цитологического исследования мочи при диагностике РМП и планировании лечения.
16. Что должно быть отражено в заключении гистологического материала после ТУРМП.
17. Частота обнаружения лимфоваскулярной инвазии в образцах ткани, резецированной при ТУРМП.
18. Частота поражения уротелиальной карциномой предстательной железы.
19. Частота выявления стромальной инвазии предстательной железы при РМП.
20. Как часто диагностируется распространение опухоли на проксимальную уретру (выше мочеполовой диафрагмы) у женщин при РМП.
21. Вариантная гистология МИРМП.

22. Основной метод определения степени местной распространенности процесса (категории T) при РМП?
23. При каких условиях показана тщательная оценка вероятного вовлечения в процесс ВМП.
24. Определите наиболее оптимальный метод диагностики вовлечения в процесс ВМП.
25. Какой радиофармацевтический препарат используется при ПЭТ/КТ по поводу МИРМП и какова роль этого метода в первичном стадировании процесса.
26. Перечислите основные показания к проведению ТМТ МИРМП согласно рекомендациям Минздрава 2020 г.
27. Какую роль играет локализация опухоли в мочевом пузыре при планировании ТМТ МИРМП.
28. Какую роль играет локализация опухоли в мочевом пузыре при планировании брахитерапии МИРМП.
29. Актуальная роль брахитерапии при лечении МИРМП в Российской Федерации, и кто в мире имеет наибольший опыт ее выполнения.
30. Как часто у больных РМП выявляется сопутствующий РПЖ.
31. Является ли сопутствующий РПЖ противопоказанием к проведению ТМТ МИРМП.
32. Охарактеризуйте влияние возраста пациента на выбор радикального метода лечения МИРМП.
33. Механизмы негативного влияния гидронефроза на исход у пациентов, получающих радикальное лечение в виде ТМТ?
34. Проведение ТМТ у пациентов с вариантной гистологией МИРМП.
35. Перечислите критерии, описывающие удовлетворительную функцию мочевого пузыря при планировании ТМТ.
36. Дайте определение «идеального» пациента для ТМТ МИРМП.
37. Какие состояния подходят под определение безальтернативных показаний к ТМТ МИРМП.
38. Основные противопоказания к проведению ТМТ МИРМП.
39. Является ли поражение РЛУ противопоказанием к проведению ТМТ.
40. Общие противопоказания к лучевому лечению в рамках ТМТ МИРМП.
41. Критерии «максимальной» ТУРМП.

42. Какое значение имеет степень первичной опухолевой циторедукции при ТУРМП.
43. Оптимальная методика резекции новообразования стенки мочевого пузыря.
44. Какие технологии могут использоваться в ходе ТУРМП.
45. Влияние поражения простатического отдела уретры на объемы облучения при ТМТ МИРМП.
46. Перечислите показания для получения биопсийных образцов из простатического отдела уретры при ТУРМП.
47. Каким образом влияет вовлечение в опухолевый процесс устья мочеточника на возможность проведения ТМТ.
48. Зачем необходима маркировка ложа опухоли.
49. Какие существуют варианты маркировки ложа опухоли.
50. Какие оптимальные сроки с момента выполнения ТУРМП до начала ХЛТ.
51. Какие мероприятия необходимо провести в случае превышения допустимых сроков с момента ТУРМП.
52. Роль НХТ у больных МИРМП при планировании РЦЭ
53. Какие режимы НХТ в настоящее время показаны перед РЦЭ.
54. Является ли проведение НХТ перед ТМТ МИРМП стандартным подходом.
55. Какая основная причина против проведения НХТ перед ТМТ МИРМП.
56. Какой категории больных МИРМП возможно проведение НХТ перед ТМТ.
57. Какой из этапов ТМТ считается базовым.
58. Что такое топометрическое исследование при планировании лучевого лечения.
59. Какая степень наполнения мочевого пузыря считается оптимальной при планировании и проведении ДЛТ МИРМП.
60. Какой вариант облучения мочевого пузыря требует топометрической разметки при опорожненном и наполненном мочевом пузыре.
61. Что такое радиотерапевтический boost.
62. Парциальное облучение мочевого пузыря и каковы его преимущества.
63. Какие преимущества дает облучение полностью опорожненного мочевого пузыря.
64. Какая стандартная доза применяется при ТМТ МИРМП.

65. Дайте определение дезэскалирующей ДЛТ МИРМП.
66. Дайте определение эскалации дозы при ДЛТ МИРМП.
67. Перечислите наиболее значимые факторы риска распространения процесса на уретру у мужчин, определяющие необходимость включения предстательной железы в объем облучения.
68. Перечислите наиболее значимые факторы риска распространения процесса на мочеиспускательный канал у женщин, определяющие необходимость включения проксимальной уретры в объем облучения.
69. Какие схемы подведения дозы применяются в настоящее время при ТМТ МИРМП.
70. Что такое split-курс.
71. Что такое продолженный курс.
72. Преимущества и недостатки split-курса.
73. Перечислите основные радиобиологические особенности РМП.
74. Какие варианты фракционирования при лучевом лечении РМП апробированы в клинической практике.
75. Что такое гипофракционное облучение при МИРМП.
76. Перечислите наиболее распространенные режимы фракционирования при лучевом лечении МИРМП в рамках ТМТ.
77. Показания для включения в объемы облучения зон регионарного лимфоколлектора.
78. Какие группы РЛУ должны включаться в объем облучения при МИРМП.
79. Границы «стандартного» таза при планировании ДЛТ МИРМП.
80. Границы «малого» таза при планировании ДЛТ МИРМП.
81. Границы «расширенного» таза при планировании ДЛТ МИРМП.
82. Какую выживаемость обеспечивает лучевая терапия без радиосенсибилизации.
83. Цели конкурирующей химиотерапии при ТМТ МИРМП.
84. Клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе радиосенсибилизирующего действия химиотерапии.
85. Предпочтительные режимы радиосенсибилизирующей химиотерапии при ТМТ МИРМП.
86. Какой препарат является базовым для проведения конкурентной химиотерапии для ТМТ МИРМП.

87. Как часто развивается рецидив после ТМТ МИРМП.
88. Какой метод лечения может быть предложен пациенту в случае рецидива (локарегионарного прогрессирования) заболевания после ТМТ.
89. В течение какого времени следует осуществлять регламентное наблюдение за пациентами после ТМТ МИРМП.
90. Оптимальный алгоритм для проведения наблюдения за пациентами после ТМТ МИРМП.
91. Какой эндоскопический метод является базовым в оценке эффективности ТМТ МИРМП.
92. Периодичность выполнения цистоскопии после ТМТ-МИРМП.
93. Роль ТУРМП в оценке эффективности ТМТ МИРМП.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Место РМП в структуре мужской онкологической заболеваемости в Российской Федерации (по итогам 2019 г):

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	3-е место	
б	7-е место	
в	9-е место	
г	10-е место	+
д	13-е место	

2. Эпидемиологические особенности заболеваемости РМП у пациентов различного пола:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	чаще мужчины	+
б	чаще женщины	
в	не зависит от пола	
г	зависит от региона проживания	
д	зависит от возраста	

3. Медиана возраста первичной заболеваемости РМП в большинстве европейских стран составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	около 40 лет	
б	около 50 лет	
в	около 60 лет	
г	около 70 лет	+
д	около 80 лет	

4. Показатели 5-летней общей выживаемости у больных РМП после РЦЭ составляют:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	35-40%	
б	45-50%	
в	60-65%	+
г	70-75%	
д	85-90%	

5. Суммарный уровень клинически значимых осложнений в течение первых 90 суток после РЦЭ достигает:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10%	
б	20%	
в	40%	
г	60%	+
д	80%	

6. Уровень смертности от осложнений в течение первых 90 суток после РЦЭ достигает:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1,5%	
б	2,5%	
в	5%	+
г	10%	
д	20%	

7. Частота выявления мышечной инвазии в общей структуре заболеваемости РМП в случае первичной диагностики составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	15%	
б	25%	+
в	40%	
г	50%	
д	60%	

8. Средний уровень СРЦЭ после предшествующей ТМТ МИРМП в современных условиях составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10%	
б	15%	+
в	30%	
г	50%	
д	60%	

9. Стандартный протокол ТМТ МИРМП включает:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ТУРМП	+
б	ДЛТ	+
в	конкурентная химиотерапия	+
г	парциальная резекция стенки мочевого пузыря	

10. ТМТ МИРМП рассматривается в качестве:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	радикального лечения	+
б	условно радикального лечения	
в	паллиативного лечения	
г	симптоматического лечения	

11. Порядок этапов стандартного протокола ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ТУРМП, ДЛТ, химиотерапия	
б	НХТ, ТУРМП, ДЛТ, химиотерапия	
в	ТУРМП, ДЛТ + конкурентная химиотерапия	+
г	ДЛТ + конкурентная химиотерапия, ТУРМП	
д	химиотерапия, ТУРМП, ДЛТ	

12. В протокол тетрамодалной терапии МИРМП входит:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ТУРМП	+
б	дистанционная лучевая терапия	+
в	конкурентная химиотерапия	+
г	парциальная резекция стенки мочевого пузыря	+

13. В стандартный протокол РЦЭ входит:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	удаление мочевого пузыря	+
б	удаление регионарных лимфоузлов	+
в	удаление ряда тазовых органов (зависит от пола)	+
г	деривация мочи	+

14. Наиболее распространенный (приемлемый) вариант деривации мочи при СРЦЭ после ТМТ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	операция Studer	
б	операция Bricker	+
в	операция Mainz pouch I-II	
г	операция Hautman	
д	операция Koch pouch	

15. Диагностический метод, занимающий центральное положение в диагностике РМП и планировании ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цитология мочи	
б	МРТ органов малого таза	
в	цистоскопия	+
г	КТ органов малого таза	
д	сцинтиграфия	

16. Роль ТУРМП в протоколе ТМГ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	первичная верификация видимого процесса	+
б	рандомная биопсия	+
в	максимальная опухолевая циторедукция	+
г	контроль эффективности лечения	+

17. В гистологическом заключении ТУРМП по поводу МИРМП помимо локализации следует указывать следующие характеристики опухолевого процесса:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	глубину опухолевой инвазии	+
б	наличие части детрузора в образце	+
в	характер хирургического края	+
г	наличие лимфоваскулярной инвазии	+

18. «Чистая» уротелиальная карцинома определяется:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	> 50% случаев	
б	> 60% случаев	
в	> 70% случаев	
г	> 80% случаев	
д	> 90% случаев	+

19. Характеристика МИРМП по данным гистологического заключения ТУРМП, указывающая на повышенный риск поражения РЛУ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие позитивного хирургического края	
б	низкая степень дифференцировки	
в	наличие сосудистой инвазии	
г	наличие лимфоваскулярной инвазии	+
д	наличие периневральной инвазии	

20. Радиофармацевтический препарат, применяемый при ПЭТ/КТ для стадирования РМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	68Ga-ПСМА	
б	11С-холин	
в	18F-ФДГ	+
г	11С-метионин	
д	99mTc-тетрафосфамин	

21. Оптимальный метод диагностики конкурирующего опухолевого поражения ВМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рентгеновская урография	
б	КТ-урография	+
в	МР-урография	
г	УЗИ	
д	МРТ	

22. Референсный возраст при формулировании показаний к ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	45	
б	55	
в	65	+
г	75	
д	85	

23. Общесоматический статус (по шкале ECOG) при котором возможно проведение ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0	
б	1	
в	2	+
г	3	
д	4	

24. Индекс, позволяющий определить выраженность сопутствующей патологии при планировании ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	индекс ECOG	
б	индекс Karnofsky Performance Status	
в	индекс Charlson Comorbidity Index	+
г	индекс IPSS	
д	индекс ПЕФ	

25. Какая локализация опухоли в мочевом пузыре является противопоказанием к ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в области дна мочевого пузыря	
б	в области верхушки мочевого пузыря	
в	в области задней стенки	
г	в области шейки мочевого пузыря	
д	не является	+

26. Какая локализация опухоли в мочевом пузыре является противопоказанием к брахитерапии МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в области дна мочевого пузыря	
б	в области верхушки мочевого пузыря	
в	в области задней стенки	
г	в области шейки мочевого пузыря	+

27. Допустимый максимальный размер опухоли при брахитерапии МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	до 1,5 см	
б	до 3 см	
в	до 5 см	+
г	до 7,5 см	
д	не имеет значения	

28. Какая локализация опухоли в области устья мочевого пузыря является противопоказанием к ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в непосредственной близости от устья	
б	с распространением на устье	
в	изолированное поражение интрамурального отдела	
г	поражение юкставезикального отдела	+
д	не является	

29. Степень местной распространенности процесса, являющаяся противопоказанием к ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	T2	
б	T3a	
в	T3a	
г	T4a	
д	T4в	+

30. Какой статус РЛУ является абсолютным противопоказанием к ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	N0	
б	N1	
в	N2	
г	N3	
д	не является	+

31. Влияние гидронефроза на планирование ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не влияет	
б	свидетельствует о высоком риске опухолей ВМП	+
в	коррелирует со степенью распространённости (сТ)	+
г	заставляет редуцировать дозу химиотерапии	+

32. Тсис при планировании ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	абсолютное противопоказание	
б	абсолютное противопоказание при мультифокальном характере	
в	абсолютное противопоказание при сочетании с гидронефрозом	
г	абсолютное противопоказание при поражении РЛУ	
д	является относительным противопоказанием	+

33. Вариантная гистология при планировании ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	абсолютное противопоказание	
б	является относительным противопоказанием	
в	абсолютное противопоказание при мультифокальном характере	
г	абсолютное противопоказание при поражении РЛУ	
д	не является противопоказанием	+

34. Объем мочевого пузыря, характеризующий адекватную функцию мочевого пузыря при планировании ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	> 100 мл	
б	> 150 мл	
в	> 200 мл	+
г	> 250 мл	
д	> 300 мл	

35. Объем мочевого пузыря, при котором ставится диагноз микроцистиса:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	> 50 мл	
б	> 100 мл	+
в	> 150 мл	
г	> 200 мл	
д	> 250 мл	

36. Допустимая степень инконтиненции при планировании ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	полностью отсутствует	
б	≤ одна прокладка/сут	+
в	≤ две прокладки/сут	
г	≤ три прокладки/сут	
д	≤ четыре прокладки/сут	

37. Допустимая степень ночной поллакиурии при планировании ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	полностью отсутствует	
б	≤ один эпизод/ночь	
в	≤ два эпизода/ночь	+
г	≤ три эпизода/ночь	
д	≤ четыре эпизода/ночь	

38. Значение индекса IPSS, характеризующее адекватную функцию мочевого пузыря при планировании ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	< 5 баллов	
б	< 8 баллов	+
в	< 10 баллов	
г	< 12 баллов	
д	< 15 баллов	

39. «Идеальный пациент» для ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	общесоматический статус (ECOG) 0-1	+
б	степень местной распространенности процесса (Т) Т3-Т4а	
в	статус регионарных лимфатических узлов N1-3	
г	немаксимальный ТУРМП	
д	вариантная уротелиальная гистология	

40. «Идеальный пациент» для ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	общесоматический статус (ECOG) 0-2	
б	степень местной распространенности процесса (Т) Т2	+
в	статус регионарных лимфатических узлов N1-3	
г	наличие Tcis	
д	вариантная уротелиальная гистология	

41. «Идеальный пациент» для ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	общесоматический статус (ECOG) 0-2	
б	степень местной распространенности процесса (Т) Т3	
в	статус регионарных лимфатических узлов N0	+
г	наличие фокальной Tcis	
д	мультифокальный характер поражения	

42. Противопоказанием к ТМТ МИРМП не является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	общесоматический статус (ECOG) ≥ 3	
б	степень местной распространенности процесса (Т) Т3	
в	статус регионарных лимфатических узлов N0	+
г	наличие фокальной Tcis	
д	мультифокальный характер поражения	

43. Противопоказанием к ТМТ МИРМП не является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие отдаленных метастазов (M1)	
б	двусторонний гидронефроз (единственной почки)	
в	конкурентное поражение верхних мочевыводящих путей	
г	формирование микроцистиса	
д	мультифокальный характер поражения	+

44. Противопоказанием к ТМТ МИРМП не является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	стриктурой уретры (шейки мочевого пузыря)	
б	выраженное нарушение выделительной функции почек	
в	конкурентное поражение верхних мочевыводящих путей	
г	мультифокальная Tis	+
д	лучевая терапия области таза в анамнезе	

45. Критерии максимальной ТУРМП при ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	отсутствие видимой макроскопической опухоли	+
б	присутствие в материале подлежащего мышечного слоя	+
в	негативный хирургический край	+
г	резекция вплоть до паравезикального жира	+

46. Технические требования к ТУРМП при ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	монополярная резекция	
б	биполярная резекция	
в	лазерная резекция	
г	плазмокINETическая вапоризация	
д	не имеет значения	+

47. Технические требования к ТУРМП при ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	резекция en-block	
б	резекция по частям	
в	резекция en-block при фокальном образовании	
г	резекция по частям при мультифокальном процессе	
д	не имеет значения	+

48. Показанием к забору биоптатов из простатического отдела мочеиспускательного при ТУРМП в рамках ТМТ МИРМП не является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	локализация опухоли в области шейки мочевого пузыря	
б	множественные опухоли	
в	наличие или подозрение на наличие Tc1s	
г	подозрительные участки в простатическом отделе уретры	
д	рецидивный характер процесса	+

49. Показанием к забору биоптатов из простатического отдела мочеиспускательного при ТУРМП в рамках ТМТ МИРМП не является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	локализация опухоли в области шейки мочевого пузыря	
б	множественные опухоли	
в	размер опухоли более 5 см	+
г	подозрительные участки в простатическом отделе уретры	
д	наличие или подозрение на наличие Tc1s	

50. Выполнение ТУРМП при локализации опухоли в области устья мочеточника возможна за исключением:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в непосредственной близости от устья	
б	с распространением на устье	
в	при изолированном поражении интрамурального отдела	
г	при поражении юкставезикального отдела	+
д	в любом случае возможна	

51. Оптимальные сроки для старта химиолучевого лечения после ТУРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2 недели	
б	2-3 недели	
в	4-8 недель	+
г	9-10 недель	
д	более 10 недель	

52. Рекомендуемое исследование, если с момента ТУРМП до старта химиолучевого лечения прошло более 6 недель:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цитология мочи	
б	цистоскопия	+
в	МРТ органов малого таза с контрастированием	
г	МР-ангиография	
д	УЗИ органов малого таза	

53. Преимущества в показателях общей выживаемости за счет НХТ у больных после РЦЭ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-8%	+
б	10-12%	
в	15-20%	
г	25-30%	
д	35-40%	

54. Наиболее значимое негативное влияние НХТ при проведении ТМТ МИРМП заключается в следующем:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повышение стоимости лечения	
б	увеличение сроков лечения	
в	существенно повышает риски токсичности протокола ТМТ	+
г	не оказывает влияния на эффективность протокола ТМТ	
д	отсутствует доказательства высокой эффективности	

55. Проведение НХТ в рамках протокола ТМТ МИРМП может рассматриваться в качестве допустимой опции за исключением:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	T2N0	+
б	T3a N0-3	
в	T3в N0-3	
г	T4a N0-3	
д	в рамках клинических исследований	

56. Оптимальный вариант наполнения мочевого пузыря при планировании и проведении ДЛТ в случае однодозных режимов:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	полностью пустой	+
б	частично заполненный (50-80 мл)	
в	комфортно наполненный (250-350 мл)	
г	полностью наполненный (500-600 мл)	
д	не имеет значения	

57. Возможные стратегии облучения мочевого пузыря:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	облучение всего объема мочевого пузыря (СОД 64-66 Гр)	+
б	облучение всего объема мочевого пузыря (СОД 50-60 Гр) с «boost» на ложе опухоли до СОД 64-66 Гр	+
в	облучение всего объема мочевого пузыря (СОД 40 Гр) с «boost» на ложе опухоли до СОД 64-66 Гр	+
г	парциальное облучение до стандартной СОД 64-66 Гр	+

58. Возможные стратегии парциального облучения мочевого пузыря:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эскалационное парциальное облучение на область ложа опухоли (СОД более 66 Гр)	+
б	облучение всего объема мочевого пузыря (СОД 50-60 Гр) с «boost» на ложе опухоли до СОД 64-66 Гр	+
в	облучение всего объема мочевого пузыря (СОД 40 Гр) с «boost» на ложе опухоли до СОД 64-66 Гр	+
г	парциальное облучение до стандартной СОД 64-66 Гр	+

59. Парциальное облучение мочевого пузыря:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	облучение области шейки мочевого пузыря	
б	облучение области верхушки мочевого пузыря	
в	облучение области ложа опухоли	+
г	облучение задней стенки мочевого пузыря	

60. Основная цель парциального облучения мочевого пузыря:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сокращение сроков лечения	
б	повышение эффективности лечения	
в	снижение стоимости лечения	
г	повышение безопасности лечения	+

61. Оптимальный вариант наполнения мочевого пузыря при планировании и проведении ДЛТ в случае парциального облучения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	полностью пустой	
б	частично заполненный (50-80 мл)	
в	комфортно наполненный (250-350 мл)	
г	полностью наполненный (500-600 мл)	+
д	не имеет значения	

62. Радиобиологический феномен, предположительно лежащий в основе высокой эффективности гипофракционного облучения МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	реоксигенация	
б	восстановление (репарация)	
в	радиочувствительность	
г	репопуляция	+

63. Расчетное значение α/β для РМП, используемое при определении эквивалентных доз:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2-3 Гр	
б	4-5 Гр	
в	6-7 Гр	
г	10-15 Гр	+
д	более 20 Гр	

64. Разовая очаговая доза при общепринятом режиме умеренного гипофракционирования составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2,2 Гр	
б	2,5 Гр	
в	2,75 Гр	+
г	3 Гр	
д	3,5 Гр	

65. Общее число фракций при наиболее распространенном режиме умеренного гипофракционирования составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	17	
б	20	+
в	22	
г	25	
д	27	

66. Рекомендуемая суммарная очаговая доза ДЛТ при стандартном режиме фракционирования составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	50-55 Гр	
б	56-60 Гр	
в	64-66 Гр	+
г	68-70 Гр	
д	72-76 Гр	

67. Под эскалацией дозы при облучении мочевого пузыря понимают:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	подведение СОД свыше 55 Гр	
б	подведение СОД свыше 60 Гр	
в	подведение СОД свыше 66 Гр	+
г	подведение СОД свыше 70 Гр	
д	подведение СОД свыше 75 Гр	

68. Рекомендуемая суммарная очаговая доза ДЛТ при гипофракционном режиме фракционирования составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	35 Гр	
б	45 Гр	
в	55 Гр	+
г	65 Гр	
д	75 Гр	

69. Рекомендованный режим облучения в соответствии с РМЗ 2020 г.:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	стандартное фракционирование	+
б	гиперфракционирование с сохранением ОВО	
в	ускоренное гиперфракционирование	
г	умеренное гипофракционирование с сохранением ОВО	
д	умеренное ускоренное гипофракционирование	

70. Частота поражения уротелиальной карциномой предстательной железы составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	менее 5 %	
б	7-10%	
в	12-15%	
г	20-43%	+
д	более 45%	

71. Варианты поражения уротелиальной карциномой предстательной железы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	продолженный рост in situ	+
б	изолированный рост in situ	+
в	трансмуральная инвазия	+
г	стромальная инвазия	+

72. Наиболее неблагоприятный вариант поражения уротелиальной карциномой предстательной железы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	продолженный рост in situ	
б	изолированный рост in situ	
в	трансмуральная инвазия	
г	стромальная инвазия	+
д	перинеуральная инвазия	

73. Частота распространения опухоли на проксимальную уретру (выше мочеполовой диафрагмы) у женщин:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10%	
б	12%	+
в	15%	
г	20%	
д	30%	

74. Показания для включения простаты в клинический объем облучения при ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	локализация опухоли в области шейки мочевого пузыря	+
б	мультифокальный характер роста	+
в	наличие Tcis	+
г	подтвержденное биопсией или клиническими данными поражение простатического отдела уретры	+

75. Показания для включения проксимальной уретры у женщин в клинический объем облучения при ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	шеечная локализация опухоли и поражение передней стенки влагалища	+
б	мультифокальный характер роста	
в	наличие Tcis	
г	мультифокальный характер роста	

76. Ограничения split-курсов при ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличение общей продолжительности лечения	+
б	увеличение стоимости лечения	+
в	высокий уровень ложноположительных ответов при ТУРМП	+
г	сопоставимая эффективность с продолженными курсами	+

77. Частота обнаружения лимфоваскулярной инвазии в образцах резецированной при ТУРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10%	
б	15%	
в	20%	
г	25%	
д	30%	+

78. Соотношение клинических объемов облучения CTVboost/CTVbladder, при котором целесообразно реализация парциального облучения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	> 10%	
б	> 15%	
в	> 20%	
г	> 25%	+
д	> 30%	

79. Наиболее приемлемая технология для облучения РМП в рамках ТМТ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	конвенциональная (2D)	
б	конформная (3D)	
в	IMRT	
г	VMAT	+

80. Частота поражения РЛУ у больных МИРМП на момент первичной постановки диагноза:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10%	
б	15%	
в	25%	+
г	30%	
д	40%	

81. Рекомендованная СОД при профилактическом (элективном) облучении зон РЛУ (сN0) при МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30-40 Гр	
б	44-50 Гр	+
в	55-60 Гр	
г	60-65 Гр	
д	65-70 р	

82. Рекомендованная СОД на пораженные РЛУ (сN1-3) при МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30-40 Гр	
б	44-50 Гр	
в	60-66 Гр	+
г	68-70 Гр	
д	70-76 Гр	

83. Показание для элективного облучения РЛУ (сN0) при МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Tis	
б	лимфоваскулярная инвазия	+
в	сосудистая инвазия	
г	периневральная инвазия	

84. Верхней границей облучения зон РЛУ при МИРМП в объеме «стандартного таза» является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	L3/ L4	
б	L4/ L5	
в	L5/S1	+
г	S1/S2	
д	S2/S3	

85. Верхней границей облучения зон РЛУ при МИРМП в объеме «малого таза» является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	L3/ L4	
б	L4/ L5	
в	L5/S1	
г	S1/S2	+
д	S2/S3	

86. Верхней границей облучения зон РЛУ при МИРМП в объеме «малого таза» является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	L3/ L4	
б	L4/ L5	
в	L5/S1	
г	S1/S2	+
д	S2/S3	

87. Укладка пациента на деке топометрического томографа и ЛУЭ осуществляется с помощью:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	без фиксирующих устройств в положении на спине	+
б	с вакуумным матрасом в положении на спине	+
в	с термопластической маской в положении на спине	+
г	с фиксацией стоп и подколеником в положении на спине	+

88. Цель проведения КТ-топометрического исследования:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	получение точных данных о локализации опухоли (ложа)	
б	получение данных о топографии зоны облучения	+
в	получение данных о плотности структур зоны облучения	+

89. Контроль укладки на деке ЛУЭ осуществляется:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кВ-изображения	+
б	мВ-изображения	+
в	СВСТ	+

90. Клинические объемы облучения (CTV) при планировании ДЛТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CTVtumor bladder	+
б	CTVwhole bladder	+
в	CTVprostate/urethra	+
г	CTVpelvic nodes	+

91. Минимальный отступ при формировании планируемого объема облучения (PTV) при планировании ДЛТ МИРМП возможен в случае реализации визуального контроля посредством:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кВ-изображения	
б	мВ-изображения	
в	СВСТ	+

92. Основные критические органы при планировании ДЛТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	прямая кишка, головка бедра, тонкая кишка	+
б	спинной мозг, головка бедра, тонкая кишка	
в	прямая кишка, сигмовидная кишка, тонкая кишка	
г	прямая кишка, головка бедра, половые органы	
д	матка, сигмовидная кишка, тонкая кишка	

93. В основе радиосенсибилизирующего действия химиотерапии лежат различные клеточные и молекулярные механизмы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нарушение репарации ДНК	+
б	ингибирование клеточной пролиферации	+
в	синхронизация клеточного цикла	+
г	усиление апоптоза	+

94. Базовый препарат системной химиотерапии у метастатических больных РМП, а также НХТ перед РЦЭ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	митомидин С	
б	гемцитабин	
в	капецитабин	
г	цисплатин	+
д	паклитаксел	

95. Радиосенсибилизирующий режим ВЕСОН:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	паклитаксел и цисплатин	
б	карбоген и никотинамид	+
в	5-фторурацил и митомидин С	
г	цисплатин и 5-фторурацил	
д	паклитаксел и 5-фторурацил	

96. Оптимальный режим радиосенсибилизирующей химиотерапии при гипофракционных режимах облучения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гемцитабин (27 мг/м ² в 1-й и 4-й дни каждой недели)	+
б	гемцитабин (100 мг/м ² один раз в неделю)	+
в	5-фторурацил (500 мг/м ² /сут в 1-5-й и 16-20-й дни + митомидин С 12 мг/м ² 1-й день)	+
г	цисплатин (40 мг/м ² в/в еженедельно)	+

97. Частота рецидивов РМП после ТМТ лежит в интервале:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1,5-6%	
б	7-10%	
в	12-25%	
г	26-43%	+
д	45-55%	

98. Варианты прогрессирования РМП после ТМТ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	регионарное метастазирование	+
б	отдаленное метастазирование	+
в	местный рецидив (НМИРМП)	+
г	местный рецидив (МИРМП)	+

99. Оптимальный алгоритм динамического наблюдения за пациентами после ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ASTRO	
б	EAU	
в	NCCN	+
г	ESTRO	

100. Кратность цистоскопии в рамках динамического наблюдения за пациентами после ТМТ МИРМП в течение первых двух лет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	каждый месяц	
б	каждые два месяца	
в	каждые три месяца	+
г	каждые шесть месяцев	
д	ежегодно	

101. Современная роль повторной ТУРМП после окончания ТМТ МИРМП:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не должна выполняться	
б	должна выполняться у всех пациентов	
в	должна выполняться только при подозрении на рецидив	
г	должна выполняться с определенной кратностью	
д	роль окончательна не определена	+

Список литературы

1. 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. – Т. 11, № 32: DOI: 10.18027 / 2224-5057-2021-11-3s2-32.
2. 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.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 252 с.
4. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. – 2020. [https:// cr. Minzdrav.gov.ru](https://cr.Minzdrav.gov.ru).
5. Новиков А.И., Леоненков Р.В., Темкин Д.Б. и др. Трансуретральная резекция карциномы мочевого пузыря, распространяющейся на устье мочеточника // Онкоурология. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 104-111. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-104-111.
6. 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. – Vol. 14, N 12. – P. 404-410. DOI: 10.5489/cuaj.6459.
7. 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. – Vol. 94, N 1. – P. 105-15. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.11.007.
8. 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. – Vol. 9: S0302-2838(21) 01978-3. DOI: 10.1016/j.eururo. 2021.08.010.
9. 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. – Vol. 469, N 3. – P. 339-44. DOI: 10.1007/s00428-016-1986-x.
10. Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer: © NICE (2015) Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer // BJU Int. – 2017. – Vol. 120, N 6. – P. 755-765. DOI: 10.1111/bju.14045.

11. 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 // *Radiother Oncol.* – 2016. – Vol. 121, N 2. – P. 193-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.09.006.
12. 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. – Vol. 198, N 3. – P. 552-9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.086.
13. Choi H., Park J.Y., Bae J.H., Tae B.S. Health-related quality of life after radical cystectomy // *Transl Androl Urol.* – 2020. – Vol. 9, N 6. – P. 2997-3006. DOI: 10.21037/tau.2020.02.01.
14. 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. – Vol. 29, N 6. – P. 733-8. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.5721.
15. 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. – Vol. 22, N 2. – P. 246-55. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30607-0.
16. 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. – P. 37, N 1. – P. 44-51. DOI: 10.1200/JCO.18.00537.
17. 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. – Vol. 59, N 1. – P. 197-207. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.
18. 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. – Vol. 74, N 6. – P. 784-795. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.001.
19. 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. – Vol. 93, N 1111: 20200241. DOI: 10.1259/bjr.20200241.

20. 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. – Vol. 12, N 6. – P. 618-28. DOI: 10.5114/jcb. 2020.101697.
21. 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. – Vol. 19, N 4. P. e264-e271. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.010.
22. Ding H., Fan N., Ning Z., Ma D. Trimodal therapy vs. radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis // *Front Oncol*. – 2020. – Vol. 10:564779. DOI: 10.3389/fonc.2020.564779.
23. Efstathiou J.A., Spiegel D.Y., Shipley W.U. et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience // *Eur Urol*. – 2012. – Vol. 61, N 4. – P. 705-11. doi: 10.1016/j.eururo.2011.11.010.
24. 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.
25. 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. – Vol. 18, N 3. – P. 329-354. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0011.
26. 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. – Vol. 159: 103235. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103235.
27. Freeman R.M. How urgent is urgency? A review of current methods of assessment // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. – 2005. – Vol. 16, N 2. – P. 93-5. DOI: 10.1007/s00192-004-1253-6.
28. 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. – Vol. 71, N 6. – P. 952-60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.020.

29. 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. – Vol. 9, N 22. – P. 8491-7. DOI: 10.1002/cam4.3478.
30. 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. – Vol. 88, N 3. – P. 603-10. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.211.
31. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. 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. – Vol. 29, N 16. – P. 2171-7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.3139.
32. 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. – Vol. 94, N 5. – P. 1022-30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.379.
33. 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. – Vol. 33, N 6. – P. e251-e256. DOI: 10.1016/j.clon.2021.02.012.
34. 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. – Vol. 35: 280–280. 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.280.
35. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate // *J Urol.* – 2010. – Vol. 184, N 3. – P. 990-4; quiz 1235. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.037.
36. 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. – Vol. 35, N 4. – P. 152.e1-152.e5. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.11.004.
37. 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 Radiation Oncology Genito-Urinary Group: 2011 consensus guidelines for curative radiotherapy for urothelial carcinoma of the

bladder // *J Med Imaging Radiat Oncol.* – 2012. – Vol. 56, N 1. – P. 18-30. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2011.02336.x.

38. 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. – Vol. 28, N 33. – P. 4912-8. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.4950.

39. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. (2017) SEER cancer statistics review, 1975-2014. National Cancer Institute, Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014.

40. 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. – Vol. 87, N 2. – P. 261-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2044. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Dec 1; 87 (5):860.

41. 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. – Vol. 120, N 5. – P. 639-50. DOI: 10.1111/bju.13900.

42. 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. – Vol. 90, N 11. – P. 2106-11. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601852.

43. 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. – Vol. 366, N 16. – P. 1477-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1106106.

44. Kefer J.C., Voelzke B.B., Flanigan R.C. et al. Risk assessment for occult malignancy in the prostate before radical cystectomy // *Urology.* – 2005. – Vol. 66, N 6. – P. 1251-5. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.006.

45. 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. – Vol. 62, N 4. – P. 277-85. DOI: 10.1002/jmrs.129.

46. 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. – Vol. 50, N 10. – P. 1097-1107. DOI: 10.1093/jjco/hyaa155.

47. 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. – Vol. 161, N 2. – P. 95-114. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.06.011.

48. 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. – Vol. 39, N 5. – P. 299.e7-299.e14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.10.001.

49. Kragelj B., Zaletel-Kragelj L., Sedmak B. et al. Phase II study of radiochemotherapy with vinblastine in invasive bladder cancer // *Radiother Oncol.* – 2005. – Vol. 75, N 1. – P. 44-7. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.01.007.

50. 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. – Vol. 72, N 1. – P. 54-60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.002.

51. 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. – Vol. 35, N 20. – P. 2299-2305. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2327.

52. 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. – Vol. 30: 1-10. DOI: 10.1016/j.euros.2021.05.009.

53. Lawton C.A., Michalski J., El-Naqa I. et al. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – Vol. 74, № 2. – P. 383-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.002.

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. – Vol. 75, N 2. – P. 442-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.030.

55. 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. – Vol. 93, N 1. – P. 15-20. DOI: 10.4081/aiua.2021.1.15.

56. 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. – Vol. 123, N 1. – P. 11-21. DOI: 10.1111/bju.14417.

57. 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. – Vol. 32, N 34. – P. 3801-9. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.5548.

58. Mitin T., Choudhury A. The role of biomarkers in bladder preservation management of muscle-invasive bladder cancer // *World J Urol.* – 2019. – Vol. 37, N 9. – P. 1767-1772. DOI: 10.1007/s00345-018-2480-7.

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. – Vol. 36, N 5. – P. 1005-1013. DOI: 10.1007/s13187-020-01728-y.

60. 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. – Vol. 31, N 9. – P. 646-52. DOI: 10.1016/j.clon.2019. 06.005.

61. 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. – Vol. 25, N 2. – P. 354-61. DOI: 10.1007/s10147-019-01553-4.

62. 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. – Vol. 14, N 4. – P. 122-9. DOI: 10.5489/cuaj.5945.

63. 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, N 1. – P. 46-55. DOI: 10.1111/bju. 12566.

64. 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. – Vol. 167 (2 Pt 1). – P. 502-5. doi: 10.1097/00005392-200202000-00012.

65. Nolan C.P., Forde E.J. A review of the use of fiducial markers for image-guided bladder radiotherapy // *Acta Oncol.* – 2016. – Vol. 5, N 5. – P. 533-8. DOI: 10.3109/ 0284186X.2015.1110250.

66. 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. – Vol. 34, N 8. – P. 1123-9. DOI: 10.1007/s00345-015-1744-8.

67. Ouzaid I., Panthier F., Hermieu J.F., Xylinas E. Contemporary surgical and technical aspects of transurethral resection of bladder tumor // *Transl Androl Urol.* – 2019. – Vol. 8, N 1. – P. 21-4. DOI: 10.21037/tau.2019.01.04.

68. Payne H., Adamson A., Bahl A. et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 112, N 7. – P. 885-97. DOI: 10.1111/bju.12291.

69. Pieretti A., Krasnow R., Drumm M. et al. Complications and outcomes of salvage cystectomy after trimodality therapy // *J Urol.* – 2021. – P. 206, N 1. – P. 29-36. DOI: 10.1097/JU.0000000000001696.

70. 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. – Vol. 122, N 3. – P. 340-6. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.12.022.

71. 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. – Vol. 31. – P. 1-7. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.08.003.

72. 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. – Vol. 64, N 4. – P. 1168-73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.09.023.

73. 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. – Vol. 42, N 2. – P. 169-80. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.02.002.

74. 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. – Vol. 15, N 20. – P. 3061-71. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.027.

75. 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. – P.: S1078-1439(21)00118-6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.03.009.

76. 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. – Vol. 19, N 4. – P. 362-8. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.007.

77. Russell B., Liedberg F., Khan MS. 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. – Vol. 3, N 2. – P. 239-49. DOI: 10.1016/j.euo.2019.09.008.

78. 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. – Vol. 2, N 4. – P. 381-394. DOI: 10.3233/BLC-160076.

79. Russo G.I., Sholklapper 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. – Vol. 13, N 17. – P. 4378. DOI: 10.3390/cancers13174378.

80. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer // J. Clin. – 2020. – Vol. 70, № 1. – P. 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.

81. 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. – Vol. 112, N 1. – P. 13-25. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11762.x.

82. 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. – Vol. 22, N 3. – P. 309-20. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30743-9.

83. 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. – Vol. 19, N 3. – P. 666-75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.

84. 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 literature // J Urol. – 2007. – Vol. 178, N 3 Pt 1. – P. 756-60. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.013.

85. 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. – Vol. 14, N 1. – P. 119-26. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.119.

86. Thompson C., Joseph N, Sanderson B. et al. Tolerability of concurrent chemo-radiation therapy with gemcitabine (GemX), with and without prior neoadjuvant chemotherapy, in muscle invasive bladder cancer // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2017. – Vol. 97, N 4. – P. 732-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp. 2016.11.040.

87. 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. – Vol. 82, N 3. – P. e457-62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.051.

88. 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. – Vol. 48, N 2. – P. 202-6; discussion 205-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.006.

89. Van Leeuwen C.M., Oei A.L., Crezee J. et al. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies // Radiat Oncol. – 2018. – Vol. 13, N 1. – P. 96. DOI: 10.1186/s 13014-018-1040-z.

90. 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. – Vol. 31, N 9. – P. 637-45. DOI: 10.1016/j.clon.2019. 04.009.

91. Wertz 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. – Vol. 6, N 2. – P. 292-7. DOI: 10.1016/j.euf. 2018.09.019.

92. 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. – Vol. 14, N 4. – P. e0216255. doi: 10.1371/journal. pone. 0216255.

93. Whalley D., Caine H., McCloud P. et al. Promising results with image guided intensity modulated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer // Radiat Oncol. – 2015. – Vol. 10: 205. DOI: 10.1186/s13014-015-0499-0.

94. 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. – Vol. 77, N 2. – P. 223-250. DOI: 10.1016/j.eururo. 2019.09.035.
95. 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. – Vol. 79, N 1. – P. 82-104. DOI: 10.1016/j.eururo. 2020. 03. 055.
96. 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. – Vol. 6: 19740. DOI: 10.1038/srep19740.
97. 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. – Vol. 21, N 6. – P. 708-15. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0440.
98. 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. – Vol. 14, N 9. – P. e0222223. DOI: 10.1371/journal. pone. 0222223.
99. Zietman A.L., Grocela J., Zehr E. et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder // *Urology.* – 2001. – Vol. 58, N 3. – P. 380-5. DOI: 10.1016/s0090-4295(01) 01219-5.

ISBN 978-5-6046979-1-7



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, Университетская наб., д. 19
E-mail: artek-1@mail.ru, т. 323-32-01
Подписано в печать 23.03.22
Формат 60х90/16. Печ. л. 6,75.
Тираж 50 экз.