
ОБЗОРЫ

УДК: 616.62-006.6-08:615.849.1

НЕТРАДИЦИОННЫЕ РЕЖИМЫ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.В. Гуменецкая

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр»
Минздравсоцразвития РФ, г. Обнинск
239036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4,
e-mail: Gumenetskaya Yul@yandex.ru*

В обзоре литературы представлены результаты применения нетрадиционных режимов фракционирования при проведении дистанционной лучевой терапии у больных раком мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, дистанционная лучевая терапия, нетрадиционные режимы фракционирования.

UNCONVENTIONAL FRACTIONATION EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY FOR TREATMENT PATIENTS
WITH MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (REVIEW OF THE LITERATURE)

Yu. V. Gumenetskaya
*Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: Gumenetskaya Yul@yandex.ru*

The paper reviews published data about results of unconventional fractionation in external beam radiation therapy for treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer.

Key words: bladder cancer, external beam radiation therapy, unconventional fractionation.

В последнее десятилетие отмечена тенденция к росту заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП). В России абсолютное число пациентов с впервые установленным диагнозом РМП в 2000 г. составило 11958, в 2010 г. – 13 778 человек. Прирост заболеваемости за 10 лет – 15,65 % [10]. Стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП является радикальная цистэктомия [4, 7, 9, 25]. Однако не всем больным возможно проведение операции вследствие медицинских противопоказаний или отказа пациента от вмешательства. Кроме того, поздняя обращаемость ведет к появлению значительного числа больных пациентов с местнораспространенным РМП, радикальное хирургическое лечение сопряжено с высоким риском развития локального рецидива или отдаленного метастазирования. Выбор тактики лечения таких больных представляет сложную проблему.

Лучевая терапия в самостоятельном варианте у больных мышечно-инвазивным РМП обычно предлагается при невозможности по тем или иным причинам провести хирургическое или комбинированное лечение. Нередко дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является основным или единственным возможным методом лечения, практически не имеющим противопоказаний. Однако результаты ее применения в самостоятельном варианте остаются малоудовлетворительными, 5-летняя выживаемость составляет 22–46 % [5, 8, 39, 43]. Основной причиной неудач лечения является относительная радиорезистентность РМП, требующая подведения высоких доз ДЛТ с целью максимального повреждения опухоли. Вместе с тем повышение суммарной очаговой дозы неизбежно ведет к увеличению частоты и тяжести лучевых реакций и осложнений как со стороны мочевого пузыря, так и

окружающих нормальных тканей [3, 8, 44]. Нередко острые лучевые реакции являются лимитирующим фактором при проведении лучевой терапии и, в ряде случаев, причиной его преждевременного завершения. Одним из возможных путей расширения радиотерапевтического интервала является изменение временного распределения дозы, т.е. применение нетрадиционных режимов фракционирования. Построение подобных схем фракционирования основано на информации о различиях в скорости и полноте восстановления сублетальных и потенциально летальных лучевых повреждений в опухолевых и нормальных тканях, репопуляции выживших опухолевых клеток, степени их оксигенации и реоксигенации, перераспределении клеток по фазам митотического цикла [1, 2, 14, 20].

Режим гиперфракционирования относится к схемам, в которых разовая очаговая доза (РОД) уменьшается, количество фракций увеличивается, общее время лечения остается практически неизменным, так как в день даются две или более фракции [12, 14]. Интервал времени между сеансами ДЛТ составляет от 4 до 6 ч. Применение данной методики позволяет увеличивать СОД, не повышая риска поздних осложнений ДЛТ, благодаря снижению РОД и использованию оптимального интервала между фракциями. F. Edsmyr et al. [22] и I. Naslund et al. [41] рандомизировали 168 больных мышечно-инвазивным РМП на две группы: в одной группе применяли дробление дневной дозы 3 Гр на 3 фракции по 1 Гр, до СОД 84 Гр (расщепленный курс); в другой – проводили традиционный курс ДЛТ в РОД 2 Гр, ежедневно, до СОД 64 Гр. При ДЛТ в режиме гиперфракционирования результаты лечения были лучше, чем при конвенциональном облучении. Кроме того, выявлено значимое ($p < 0,01$) улучшение результатов лечения у больных РМП с T₃ стадией, получавших гиперфракционирование, у них 5-летняя выживаемость составляла 37 %, при традиционной методике облучения – 16 %. Тенденция к улучшению локального контроля и выживаемости в группе гиперфракционирования наблюдалась и через 10 лет [41]. Осложнения со стороны кишечника, требующие хирургического вмешательства, наблюдались чаще в группе гиперфракционирования, но они не были статистически значимыми.

Г.В. Голдобенко и соавт. [3] применяли режим гиперфракционирования с равномерным дробле-

нием дневной дозы на 2 фракции с интервалом 4 ч (1 Гр + 1 Гр) и (1,2 Гр + 1,2 Гр) и сравнивали его эффективность с конвенциональным курсом ДЛТ. По данным авторов, повышение СОД с 60 Гр при конвенциональном облучении до 67,2 Гр и 70 Гр при нетрадиционных режимах фракционирования увеличивает показатели 3-летней выживаемости с 44 % до 66 % и 69 % соответственно. При этом не отмечено повышения количества лучевых реакций и осложнений при проведении курсов ДЛТ по методике гиперфракционирования дозы. У больных, которым проводили конвенциональное облучение, острые лучевые реакции со стороны мочевого пузыря наблюдали в 37 % случаев, при гиперфракционировании с двукратным дроблением дневной дозы в СОД 60 Гр и 70 Гр, острые циститы диагностированы в 46 % и 49 % соответственно.

Ускоренное фракционирование (УФ) – это режим, при котором СОД подводится за более короткий по сравнению с традиционным курсом ДЛТ период времени. A. Norwich et al. [29] провели проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности УФ, проанализировав результаты ДЛТ у 229 больных РМП (T₂–T₃), лечившихся в Royal Marsden Hospital с 1988 по 1998 г. Пациентам 1-й группы (n=129) проводили лучевую терапию в режиме УФ: в РОД 1,8 Гр и 2-й Гр (перерыв между фракциями – 6 ч), до СОД 60,8 Гр. Больным 2-й группы (n=100) ДЛТ осуществлялась в традиционном режиме: в РОД 2 Гр, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до СОД 64 Гр. Анализ результатов лечения не выявил преимуществ нетрадиционного облучения – общая 5-летняя выживаемость составляла 37 % и 40 % соответственно. Кроме того, использование УФ значительно повышало число острых лучевых реакций II и III степени (RTOG/EORTC) со стороны кишечника – в 44 %, по сравнению с конвенциональным облучением – в 26 % случаев. Тем не менее частота развития поздних лучевых повреждений в обеих группах была приблизительно одинаковой.

В то же время A.A. Yavuz et al. [51] приводят результаты лечения 87 больных РМП, которым также проводили ДЛТ в режиме УФ. На первом этапе лечения облучали малый таз (в РОД 1,8 Гр, до СОД 45 Гр), затем, на протяжении трех последних недель лечения, добавляли вторую дневную фракцию (в РОД 1,5 Гр) дополнительно на опухоль мочевого пузыря (интервал между сеансами

облучения составлял 6 ч). За 5 нед лечения была подведена СОД 67,5 Гр. При данном режиме ДЛТ 3-летний локальный контроль составлял 64 %, общая и скорректированная 3-летняя выживаемость – 46 % и 58 % соответственно. Поздние осложнения со стороны мочевого пузыря II и III степени (RTOG/EORTC) наблюдали у 12 (13,8 %) и 1 (1,2 %) пациента; осложнения II–III степени со стороны кишечника – у 5 (5,7 %) и 3 (3,4 %) больных соответственно.

L. Moonen et al. [40] проанализировали частоту возникновения лучевых реакций и осложнений при конвенциональном курсе ДЛТ (в РОД 2 Гр, до СОД 66 Гр) и при сокращении времени лечения до 4 и 5 нед (за счет увеличения и дробления дневной дозы на 2-м этапе терапии). Выявлено, что 5-недельные курсы переносятся больными вполне удовлетворительно, но сокращение времени лечения до 4 нед существенно (до 31 %) увеличивает риск поздних осложнений IV степени со стороны мочевого пузыря.

Анализ литературных данных свидетельствует об отсутствии однозначного мнения по поводу целесообразности применения нетрадиционного фракционирования при проведении самостоятельной ДЛТ с радикальными намерениями у больных мышечно-инвазивным РМП. Признается необходимость дальнейшего изучения проблемы, создания многоцентровых, проспективных рандомизированных исследований, разработки новых, оптимальных схем фракционирования дозы, анализа их эффективности и переносимости больными РМП [1, 5, 27, 39, 46].

В последние годы активно развиваются методы органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным РМП, предусматривающие выполнение трансуретральной резекции опухоли (ТУР), проведение химиотерапии и дистанционной лучевой терапии. Современный алгоритм органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным РМП состоит из нескольких этапов. На первом, циторедуктивном этапе рекомендована максимальная ТУР новообразования с последующей индукционной химиолучевой терапией (ДЛТ в СОД 40–45 Гр). После завершения данного этапа, как правило, проводится цистоскопическая оценка регрессии опухоли. В случае полной регрессии (подтвержденной ТУР-биопсией) следует второй, консолидирующий этап лечения, который

предусматривает проведение химиотерапии и ДЛТ (в общей СОД 64–65 Гр). При отсутствии полной регрессии рекомендовано выполнение цистэктомии [11, 24, 25, 30, 37, 49].

Применение мультимодальной терапии у тщательно отобранных пациентов позволяет достичь результатов, сопоставимых с таковыми после радикальной цистэктомии, сохранив у большинства больных мочевой пузырь и высокое качество жизни [15, 16, 18, 23, 30, 34–36, 42, 45, 50, 52]. В 2012 г. J.A. Efsthathiou et al. [24] представлены отдаленные результаты органосохраняющего лечения 348 больных мышечно-инвазивным РМП. Скорректированная 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила 64, 59 и 57 % соответственно; в том числе при T_2 – 74, 67 и 63 %; при T_{3-4} – 53, 49 и 49 % соответственно. Общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила 52, 35 и 22 %, при T_2 – 61, 43 и 28 %, при T_{3-4} – 41, 27 и 16 % соответственно. Значимыми факторами, улучшающими отдаленные результаты лечения больных мышечно-инвазивным РМП, являлись стадия заболевания (T) и достижение локального контроля опухоли. Авторы отмечают, что более чем у 70 % больных был сохранен мочевой пузырь.

Возможность проведения органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным РМП в настоящее время находит все большее число сторонников во всем мире [6, 11, 13, 17, 19, 25, 54]. Особый интерес для радиологов представляют исследования, в которых, с целью повышения эффективности комплексного лечения, при ДЛТ применяли нетрадиционные режимы фракционирования дозы. Например, в исследовании, проведенном Radiation Therapy Oncology Group (протокол RTOG 95–06), проанализированы результаты лечения больных мышечно-инвазивным РМП с использованием цисплатина/5-фторурацила и ДЛТ в режиме гипофракционирования. После ТУР опухоли мочевого пузыря проводили химиолучевое лечение (в день введения цитостатиков облучение таза проводили 2 раза в день, в РОД 3 Гр, с интервалом между сеансами 6 ч, до СОД 24 Гр). Среди 34 больных, которые подверглись оценке, полный ответ на индукционное лечение наблюдали в 67 %. При отсутствии локального контроля больным рекомендовали проведение цистэктомии, а при наличии полной регрессии опухоли химиолучевую терапию продолжали в РОД 2,5 Гр (на область мочевого пузыря), 2 раза в день, до СОД 20 Гр. Общая 3-летняя

выживаемость составила 83 %. На протяжении 3 лет наблюдения собственный мочевого пузырь был сохранен у 66 % пациентов [32].

В исследовании RTOG 97–06 у 52 больных после проведения ТУР опухоли проводили ДЛТ 2 раза в день (в РОД 1,8 Гр на область таза и в РОД 1,6 Гр дополнительно на опухоль, с интервалом между фракциями 4–6 ч). С радиосенсибилизирующей целью в первые три дня каждой недели лечения внутривенно вводили цисплатин. После консолидирующей химиотерапии (ХТ) или цистэктомии (в зависимости от ответа опухоли), каждому пациенту проведено 3 цикла химиотерапии по схеме CMV. Полная регрессия после индукционной терапии диагностирована в 74 %. Общая 3-летняя выживаемость составила 61 %, мочевого пузыря был сохранен у 48 % больных [26].

D.T. Danesi et al. [19] проанализировали результаты лечения 77 больных мышечно-инвазивным РМП ($T_2-T_{4a}N_0M_0$), которым после выполнения ТУР было проведено химиолучевое лечение: ДЛТ в режиме гиперфракционирования в РОД 1 Гр, 3 раза в день, до СОД 69 Гр, с сопутствующим введением цисплатина + 5-фторурацила. Кроме того, у 42 пациентов до химиолучевой терапии было проведено 2 цикла ПХТ по схеме CMV. Полную регрессию опухоли после лечения наблюдали у 65 (90,3 %) больных. Общая и скорректированная 5-летняя выживаемость составила 58,5 % и 75,0 %, при этом с сохраненным мочевым пузырем – 46,6 %.

В исследовании RTOG 99–06 оценивали переносимость и эффективность мультимодального лечения у 80 больных мышечно-инвазивным РМП. На первом этапе лечения выполняли максимально полную ТУР опухоли и химиолучевое лечение (ускоренное фракционирование на фоне радиосенсибилизации цисплатином и паклитакселом), с последующим проведением 4 адъювантных циклов гемцитабин/цисплатин. Частота полных ответов после индукционной терапии составила 81 %, весь курс лечения согласно протоколу или с минимальными отклонениями от него закончили 70 % больных. Медиана наблюдения составила 49,4 мес. Общая и скорректированная 5-летняя выживаемость – 56 % и 71 % соответственно. Отмечена высокая токсичность адъювантной ПХТ – III степени у 37 (46 %), IV степени – у 21 (26 %) пациента. Поздние осложнения ДЛТ были проанализированы у 53 больных, срок наблюдения которых составил

2 года и более, осложнения III степени возникли лишь у 3 (5,7 %) пациентов [33].

Особую роль лучевая терапия приобретает в оказании паллиативной помощи больным РМП, которым, в силу значительной распространенности заболевания или выраженности его местных симптомов на фоне низкого соматического статуса, проведение радикального лечения невозможно и не показано. Основной целью паллиативного лечения является уменьшение или купирование местных симптомов заболевания, торможение роста и уменьшение объема опухоли, улучшение качества и продолжительности жизни пациентов [4]. В таких случаях представляется обоснованным применение режимов гипофракционирования, которые существенно сокращают время лечения и, по данным ряда исследований, обладают довольно высокой клинической эффективностью. Так, при режиме гипофракционирования в РОД 5 Гр, 2 раза в нед, до СОД 30 Гр с паллиативной целью у 94 больных инвазивным РМП проведение ДЛТ способствовало уменьшению болевого синдрома и гематурии в 68 % и урологической симптоматики – в 55 % [47]. Полный паллиативный эффект ДЛТ достигнут у 40 (42,6 %) больных. В то же время отмечено возникновение значительного числа острых лучевых реакций – в 62 %. Кроме того, у 29 % пациентов были диагностированы тяжелые поздние лучевые повреждения мочевого пузыря и кишечника. Средняя продолжительность жизни составила 13,3 мес, актуальная 5-летняя общая и скорректированная выживаемость – 13 % и 27 % соответственно [47].

При использовании режима гипофракционирования (в РОД 6 Гр еженедельно, до СОД 30–36 Гр) полный паллиативный эффект получен у 51–62 %, локальный контроль – у 24,6 % пациентов, при этом гематурия была купирована в 92 %, в то время как дизурическая симптоматика – лишь в 24 % случаев. Медиана выживаемости больных составила 35 нед, 2-летняя выживаемость – 21 %. Острые лучевые реакции со стороны мочевого пузыря и прямой кишки возникли у 28 (43,0 %) пациентов, в том числе III степени (RTOG/EORTC) – в 18 % и 9 % случаев соответственно. Поздние осложнения лечения у пациентов, проживших более года, наблюдали в 25 %, при этом осложнения III–IV степени – в 10,8 % случаев [31, 38]. При другом варианте гипофракционирования – в РОД 7

Гр, 3 фракции с интервалом 5 дней, до СОД 21 Гр, который был проведен 162 больным РМП, улучшение отмечалось у 75 (46,3 %) пациентов, но имели место (42 %) тяжелые острые лучевые реакции, поздние осложнения наблюдали у 7 % больных. Более одного года после лечения прожили 72 (44,4 %) больных. Пятилетняя скорректированная выживаемость составила 21,0 % [53].

При сравнении 2 режимов гипофракционирования: в РОД 8,5 Гр, 2 фракции (с интервалом 3 дня), до СОД 17 Гр (n=22) и в РОД 3,75 Гр, 12 фракций, до СОД 45 Гр (n=19) было установлено, что у пациентов, которым проводили ДЛТ в РОД 8,5 Гр, в 59 % и 73 % наблюдалось уменьшение гематурии и боли, тогда как при втором варианте фракционирования – лишь в 16 % и 37 % соответственно [48]. В то же время S. Holmang et al. [28] сообщили о значительном количестве нежелательных последствий облучения при применении режимов гипофракционирования (в РОД 7 Гр, 3 фракции до СОД 21 Гр или в РОД 5 Гр, 4 фракции до СОД 20 Гр). У 22,9 % пациентов в процессе проведения курса ДЛТ наблюдали острые лучевые реакции, что потребовало срочной госпитализации. Тяжелые осложнения отмечены в 26 %, 5 (5,2 %) пациентов умерли от осложнений лечения. Авторы сомневаются в целесообразности применения «коротких» курсов ДЛТ ввиду выраженности нежелательных последствий лечения.

В 2000 г. опубликованы результаты многоцентрового, проспективного рандомизированного исследования, включившего 500 больных инвазивным РМП [21]. Применяли два режима гипофракционирования: СОД 35 Гр за 10 фракций (РОД 3,5 Гр) на протяжении двух недель; СОД 21 Гр за 3 фракции (РОД 7 Гр, через день), общая длительность лечения составила одну неделю. Местные симптомы были купированы в обеих группах с одинаковой частотой – в 53 % и 50 % соответственно. Эффективность лечения через 3 мес после его завершения удалось оценить лишь у 272 больных РМП. В первой группе симптоматический эффект ДЛТ был достигнут в 71 %, во второй – в 64 %. Существенных различий по эффективности применения сравниваемых режимов гипофракционирования не выявлено. Дизурия уменьшилась в 72 %, частота мочеиспускания – в 82 %, никтурия – в 64 %. Наибольший эффект наблюдали в отношении гематурии – улучшение зарегистрировано

у 88 % пациентов. Авторы отметили удовлетворительную переносимость паллиативного лечения. Лучевые реакции со стороны мочевого пузыря и кишечника наблюдали приблизительно в 30 %. Поздние осложнения со стороны кишечника II степени были у 16 (5,9 %), а III степени – у 2 (0,7 %) из 272 пациентов. Не отмечено существенных различий по выживаемости в обеих группах: 1- и 2-летняя выживаемость составила 35 % и 19 % соответственно. Результаты многоцентрового, проспективного рандомизированного исследования свидетельствовали о возможности применения с паллиативной целью у больных РМП нетрадиционных режимов фракционирования ДЛТ, обладающих высокой эффективностью и существенно сокращающих время лечения.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что интерес к возможности применения нетрадиционных режимов фракционирования при лучевой терапии РМП не ослабевает. При проведении ДЛТ с симптоматической и паллиативной целями вполне обоснован выбор в пользу режимов нетрадиционного фракционирования, которые не только обладают высокой эффективностью, но и существенно сокращают время лечения. Вопрос о целесообразности нетрадиционного фракционирования дозы при проведении ДЛТ с радикальными намерениями в самостоятельном варианте, а также в комбинации с другими видами противоопухолевой терапии остается нерешенным. Очевидно, что необходимы дальнейшее изучение проблемы, сравнительный анализ отдаленных результатов и осложнений лечения РМП с применением традиционного и нетрадиционного облучения. Представляются актуальными дальнейшие исследования в области пространственно-временной оптимизации ДЛТ, разработка новых режимов фракционирования, которые позволили бы достичь наибольшей эффективности при минимальной токсичности лечения, сохраняя высокое качество жизни пациентов. Совершенствование технических возможностей и широкое внедрение в клиническую практику высокотехнологичного оборудования для проведения ДЛТ позволяют надеяться на дальнейшее развитие метода и улучшение результатов лечения больных мышечно-инвазивным РМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов А.А., Ильин Н.В. Роль фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей. СПб.: Берсерк, 2005. 29 с.

2. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Черниченко А.В. и др. Лучевая терапия. Онкология: Национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 394–437.
3. Голдобенко Г.В., Матвеев Б.П., Шипилов В.И. и др. Лучевое лечение рака мочевого пузыря при различных режимах фракционирования // Медицинская радиология. 1991. № 5. С. 14–16.
4. Гуменецкая Ю.В., Мардынский Ю.С., Карякин О.Б., Гулидов И.А. Возможности и перспективы применения ускоренных курсов фракционирования в паллиативной лучевой терапии у больных раком мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 3 (33). С. 15–19.
5. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении рака мочевого пузыря. Практическая онкоурология: Избранные лекции / Под ред. А.В. Воробьева, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2008. С. 163–176.
6. Карякин О.Б. Органосохранная тактика при инвазивном раке мочевого пузыря: «за» и «против». Практическая онкоурология: Избранные лекции / Под ред. А.В. Воробьева, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2008. С. 177–182.
7. Красный С.А. Радикальное хирургическое лечение инвазивного рака мочевого пузыря // Онкоурология. 2007. № 1. С. 69–75.
8. Мардынский Ю.С. Рак мочевого пузыря. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Руководство для врачей / Под ред. Е.С. Киселевой. М.: Медицина, 1996. С. 338–350.
9. Русаков И.Г., Теплов А.А., Перепечин Д.В. и др. Рак мочевого пузыря. Онкология: Национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 777–788.
10. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2012. 260 с.
11. Abazeed M.E., Efsthathiou J.A., Heney N.M. et al. Bladder preservation strategies for invasive bladder cancer // Comprehensive textbook of genitourinary oncology / Eds. P.T. Scardino, W.M. Linehan, M.J. Zelefsky, N.J. Vogelzang. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2011. P. 451–469.
12. Ang K.K. Fractionation Effects in Clinical Practice // Textbook of Radiation oncology / Eds. S.A. Leibel, T.L. Phillips. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1998. P. 26–41.
13. Balar A., Bajorin D.F., Milowsky M.I. Management of invasive bladder cancer in patients who are not candidates for or decline cystectomy // Ther. Adv. Urol. 2011. Vol. 3 (3). P. 107–117.
14. Beck-Bornholdt H.P., Dubben H.H., Liertz-Petersen C. et al. Hyperfractionation: where do we stand? // Radiother. Oncol. 1997. Vol. 43 (1). P. 1–21.
15. Caffo O., Fellin G., Graffer U. et al. Gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer: Long-term cumulative results of 2 prospective single-institution studies // Cancer. 2011. Vol. 117 (6). P. 1190–1196.
16. Choudhury A., Cowan R. Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer // BJU International. 2011. Vol. 108 (9). E. 313.
17. Chung P.W., Bristow R.G., Milosevic M.F. et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer // Oncol. 2007. Vol. 25 (4). P. 303–309.
18. Coen J.J., Zietman A.L., Kaufman D.S. et al. Trimodality therapy in the management of muscle-invasive bladder cancer: a selective organ-preserving approach // Treatment and Management of Bladder Cancer / Eds. S.P. Lerner, M.P. Schoenberg, C.N. Sternberg. Informa UK Ltd, 2008. P. 167–174.
19. Danesi D.T., Arcangeli G., Cruciani E. et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy: Long-term results // Cancer. 2004. Vol. 101 (11). P. 2540–2548.
20. Denekamp J., Dasu A., Waites A. et al. Hyperfractionation as an effective way of overcoming radioresistance // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998. Vol. 42 (4). P. 705–709.
21. Duchesne G.M., Bolger J.J., Griffiths G.O. et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 47. P. 379–388.
22. Edsmyr F., Andersson L., Esposti P.L. et al. Irradiation therapy with multiple small fractions per day in urinary bladder cancer // Radiother. Oncol. 1985. Vol. 4 (3). P. 197–203.
23. Efsthathiou J.A., Bae K., Shipley W.U. et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06 // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (25). P. 4051–4061.
24. Efsthathiou 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 (4). P. 705–711.
25. Foster W., Lee B., Speight J.L. Bladder cancer. In: Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. Second Edition / Eds. E.K. Hansen, M. Roach III. Springer. USA, 2010. P. 419–429.
26. Hagan M.P., Winter K.A., Kaufman D.S. et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I–II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. Vol. 57 (3). P. 665–672.
27. Hasegawa M., Nishio M., Myoujin M. et al. Altered fractionation // Gan To Kagaku Ryoho. 2006. Vol. 33 (4). P. 428–435.
28. Holmang S., Borghede G. Early complications and survival following short-term palliative radiotherapy in invasive bladder carcinoma // J. Urol. 1996. Vol. 155 (1). P. 100–102.
29. Horwich A., Dearnaley D., Huddart R. et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localized invasive bladder cancer // Radiother. Oncol. 2005. Vol. 75 (1). P. 34–43.
30. Housset M., Durdux C., Thariat J. et al. Chemoradiation in bladder cancer // Bull. Cancer. 2010. Vol. 97 (Suppl. Cancer de la vessie). P. 19–25.
31. Jose C.C., Price A., Norman A. et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder // J. Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 1999. Vol. 11 (5). P. 330–333.
32. Kaufman D.S., Winter K.A., Shipley W.U. et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95–06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response // Oncologist. 2000. Vol. 5 (6). P. 471–476.
33. Kaufman D.S., Winter K.A., Shipley W.U. et al. Phase I–II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy // Urology. 2009. Vol. 73 (4). P. 833–837.
34. Kotwal S., Choudhury A., Johnston C. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol. 70 (2). P. 456–463.
35. Krause F.S., Walter B., Ott O.J. et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment // Anticancer Res. 2011. Vol. 31 (3). P. 985–990.
36. Lagrange J.L., Bascoul-Mollevis C., Geoffrois L. et al. Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015) // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 79. (1). P. 172–178.
37. Mak R.H., Zietman A.L., Heney N.M. et al. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies // BJU Int. 2008. Vol. 102 (9 Pt B). P. 1345–1353.
38. McLaren D.B., Morrey D., Mason M.D. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly // Radiother. Oncol. 1997. Vol. 43 (2). P. 171–174.
39. Milosevic M.F., Bristow R., Gospodarowicz M.K. Optimal radiotherapy for bladder cancer // Treatment and Management of Bladder Cancer: Informa, 2008. P. 151–165.

40. Moonen L., van der Voet H., Horenblas S. *et al.* A feasibility study of accelerated fractionation in radiotherapy of carcinoma of the urinary bladder // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. Vol. 37 (3). P. 537–542.
41. Naslund I., Nilsson B., Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer // *Acta Oncol.* 1994. Vol. 33 (4). P. 397–402.
42. Ott O.J., Rodel C., Weiss C. *et al.* Radiochemotherapy for bladder cancer // *Clin. Oncol.* 2009. Vol. 21 (7). P. 557–565.
43. Petrovich Z., Stein J.P., Jozsef G. *et al.* Bladder // *Principles and Practice of Radiation Oncology 5th ed.* / Eds. C.A. Perez, L.W. Brady, E.D. Halperin E.D. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. P. 1412–1438.
44. Pointreau Y., Atean I., Durdux C. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: bladder // *Cancer Radiother.* 2010. Vol. 14 (4–5). P. 363–368.
45. Rene N.J., Cury F.B., Souhami L. Conservative treatment of invasive bladder cancer // *Curr. Oncol.* 2009. Vol. 16 (4). P. 36–47.
46. Rodel C. Current status of radiation therapy and combined-modality treatment for bladder cancer // *Strahlenther. Oncol.* 2004. Vol. 180 (11). P. 701–709.
47. Salminen E.L. Inconventional fractionation for palliative radiotherapy of urinary bladder cancer. A retrospective review of 94 patients // *Acta Oncol.* 1992. Vol. 31 (4). P. 449–454.
48. Srinivasan V., Brown C.H., Turner A.G. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 6 (1). P. 11–13.
49. Yafi F.A., Cury F.L., Kassouf W. Organ-sparing strategies in the management of invasive bladder cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009. Vol. 9 (12). P. 1765–1775.
50. Yafi F.A., Aprikian A.G., Chin J.L. *et al.* Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience // *BJU Int.* 2011. Vol. 108. (4). P. 539–545.
51. Yavus A.A., Yavus M.N., Ozgur G.K. *et al.* Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for invasive bladder cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56 (3). P. 734–745.
52. Weiss C., Engehausen D.G., Krause F.S. *et al.* Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (4). P. 1072–1080.
53. Wijkstrom H., Naslund I., Ekman P. *et al.* Short-term radiotherapy as palliative treatment in patients with transitional cell bladder cancer // *Brit. J. Urol.* 1991. Vol. 67 (1). P. 74–78.
54. Zapatero A., Martin de Vidales C., Arellano R. *et al.* Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer // *Urol. Oncol.* 2010. Vol. 28 (4). P. 368–374.

Поступила 20.02.12