

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

С.В.Канаев

В Великобритании и Западной Европе лучевая терапия при опухолях мочевого пузыря применяется достаточно часто. Однако необходимо иметь в виду, что химиолучевое лечение еще не может считаться стандартом ведения больных инвазивным раком мочевого пузыря в клинической практике.

В США стандартом лечения переходноклеточного рака мочевого пузыря, инвазирующего в мышечный слой, является радикальная цистэктомия с тазовой лимфоаденэктомией [57, 68].

В то же время в Великобритании и Западной Европе лучевая терапия применяется достаточно часто [27]. При конвенциональном облучении [51,52] подводится суммарная очаговая доза (СОД) – 50–60 Гр, разовая очаговая доза (РОД) – 1,8–2,0 Гр. Однако сотрудники [55] отделений онкоурологии и радиационной онкологии Гарвардской медицинской школы (Massachusetts General Hospital, Boston) полагают, что в случае рака мочевого пузыря необходима СОД 55–65 Гр. Обычно лучевая терапия включает два этапа: первый – СОД 45–50 Гр, РОД 1,8–2,0 Гр на весь пузырь; второй – облучение только непосредственно первичной опухоли [51].

М.К.Storey и соавт.[78] наблюдали лучевое повреждение мочевого пузыря у 20% пациентов, которые получили 70 Гр или более на 30% пузыря, если же в зоне облучения оказалось 15% пузыря – 5% острых повреждений. J.M. Michalski и соавт. [50] сообщают о резком увеличении острых радиационных поражений, если СОД 65 Гр подводится на 30% мочевого пузыря. Острые симптомы обычно возникают через 1 мес после завершения облучения. Причем, необходимо иметь в виду, что стойкая гематурия во многих случаях хорошо поддается лечению с помощью гипербарической оксигенации [48, 59].

По данным В.Еtami и соавт. [25], СОД 65 Гр (РОД 1,8–2,0 Гр) на весь пузырь дает около 5% поздних радиационных повреждений. Они установили, что СОД 80 Гр также толерантна, если облучается 2/3 пузыря. L.B.Marcs и соавт. [47] на основе анализа литературы установили, что, с точки зрения поздних повреждений, доза на весь пузырь должна быть ниже 45 Гр. Когда СОД 67 Гр дается менее чем на 30% объема пузыря, она также является толерантной, СОД 75 Гр толерантна, когда облучается менее 10% пузыря. Тем не менее, учитывая богатый опыт по лучевому лечению рака мочевого пузыря, сотрудники [51] отделения радиационной онкологии Университета Торонто (Princess Margaret Hospital) полагают, что СОД 50–60 Гр (РОД 1,8–2,0 Гр) на весь пузырь является толерантной для большинства больных, а СОД 65–70 Гр толерантна только при облучении части пузыря. В то же время, по мнению сотрудников отделения онкоурологии и радиационной онкологии Гарвардской медицинской школы (Massachusetts General Hospital, Boston) при обычном фракционировании толерантна для всего пузыря СОД 40–45 Гр. СОД 50 Гр дает тяжелые поздние повреждения (III–IV степени) у 5–10%, СОД 50–60 Гр – у 8–40% больных. СОД 50–60 Гр на 1/3 пузыря вызывает поздние повреждения у 5–10% больных, СОД 65–75 Гр менее чем на 20% пузыря – 5–10% поздних повреждений. Средний интервал между завершением лучевой терапии и появлением поздних радиационных повреждений 13–20 мес.

При планировании лучевого лечения необходимо учитывать своеобразные взаимоотношения мочевого пузыря с окружающими органами и тканями (рис.1). Облучению должна подвергаться не только опухоль, но и зоны регионарного метастазирования. К последним относятся лимфатические узлы, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий: гипогастральные, обтураторные, внутренние и наружные подвздошные, перивезикальные, тазовые, крестцовые и пресакральные (рис.2). Дренаж преимущественно идет в наружные, но также и во внутренние подвздошные узлы [89]. Риск наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах при поверхностном переходноклеточном раке менее 10%, в случае мышечной инвазии – 15–20%, при экстравезикальном распростра-

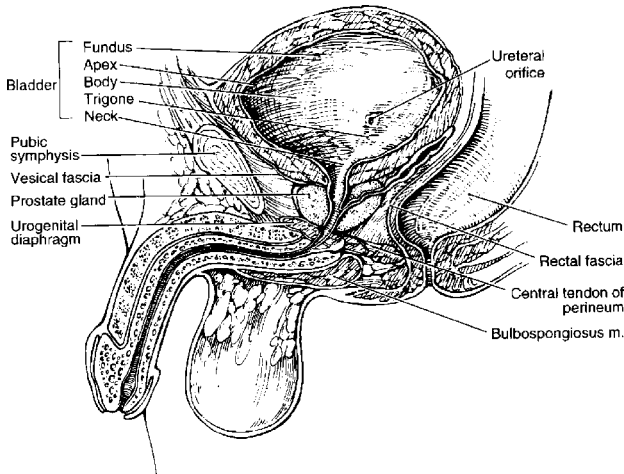


Рис.1. Взаимоотношения мочевого пузыря мужчины с окружающими органами и тканями.

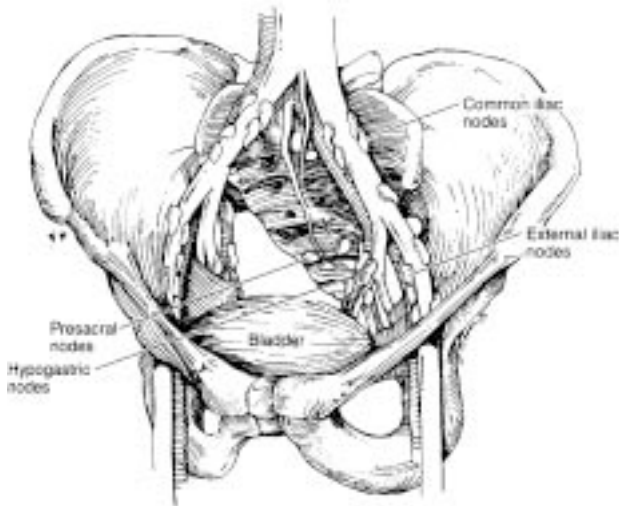


Рис.2. Схема лимфатического дренажа мочевого пузыря.

нении 30–50% [5, 38, 44, 74]. Действительно, корректное представление об истинном состоянии лимфатических узлов дает только анализ результатов цистэктомии с тазовой лимфоаденэктомией [30, 63, 90]. По этим данным, частота метастазов у больных поверхностным раком составляет от 0 до 6%, pT2 – 6–20%, pT3a – 30–31%, pT3b – 30–64%, pT4 – 45–59%. По мнению A.Braners и C.Jakse [11], необходимо иметь в виду, что около 15% опухолей T1 фактически имеют инвазию в мышцу.

При выборе полей (рис.3, 4) для облучения переходноклеточного рака мочевого пузыря, инвазирующего в мышечный слой, целесообразно пользоваться рекомендациями [43, 80] Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Применяются (рис. 3 и 4) переднее и заднее противоположащие поля, а также левое и правое латеральные. Наиболее приемлемая энергия облучения в тормозном режиме на высокоэнергетических ускорителях электронов – 10–25 МэВ. Верхняя граница для противоположащих переднезадних полей (см. рис.3) сочленение L5-S1, нижняя – нижний край запирательных отверстий, боковая – на 1 см в сторону от тазового кольца. Латеральные поля (см. рис.4) – передняя граница на 2 см кпереди от стенки

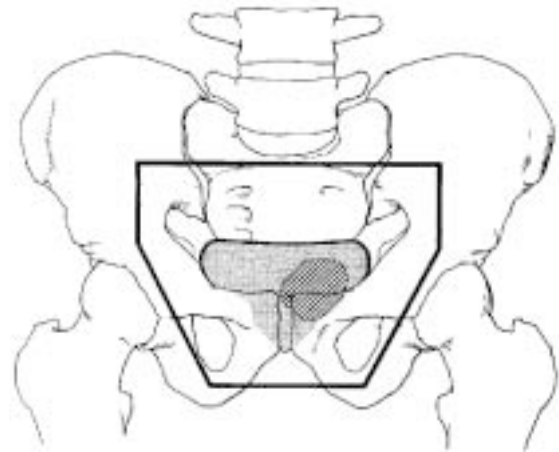


Рис.3. Контуры переднезадних противоположащих полей облучения.

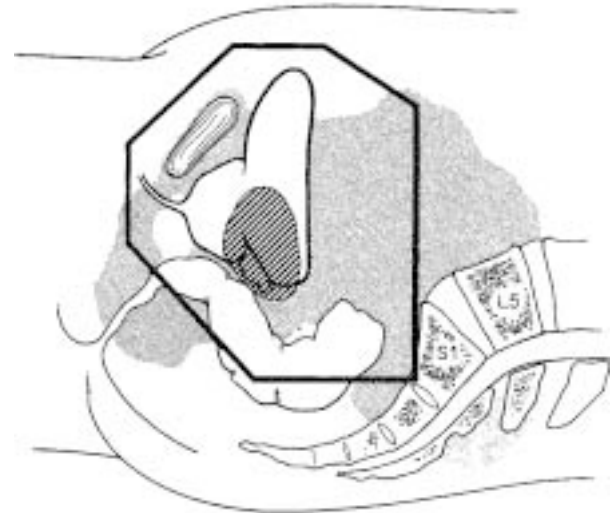


Рис.4. Контуры латеральных полей облучения.

мочевого пузыря или на 1 см кпереди от лобковой кости, задняя – на 2 см кзади от стенки мочевого пузыря или между средней и задней третями прямой кишки.

Во время процесса симуляции пузырь должен быть пустым, чтобы обеспечить воспроизводимость позиции при последующих лечебных укладках. С целью визуализации пузыря через катетер Фолея вводится 25–30 мл контраста и 10–15 мл воздуха. Прямая кишка контрастируется барием.

В целях корректного выбора радиационных полей необходимо иметь в виду, что стенки пузыря обладают значительной [82] подвижностью (до 1,5 см), что зависит (см. рис.1) от объема пузыря, внутрибрюшного давления, наполнения прямой кишки и т.д. Исходя из этого, формируя поле облучения непосредственно самой опухоли (рис.5), необходимо отойти от ее границ на 2 см во все стороны.

Сначала [51] облучается весь пузырь (см. рис.3 и 4) в СОД 45–50 Гр (РОД 1,8–2,0 Гр), затем дается добавочная доза только на первичную опухоль (см. рис.5).

Эффект лучевого лечения традиционно оценивается через 4–6 мес после завершения облучения [51].

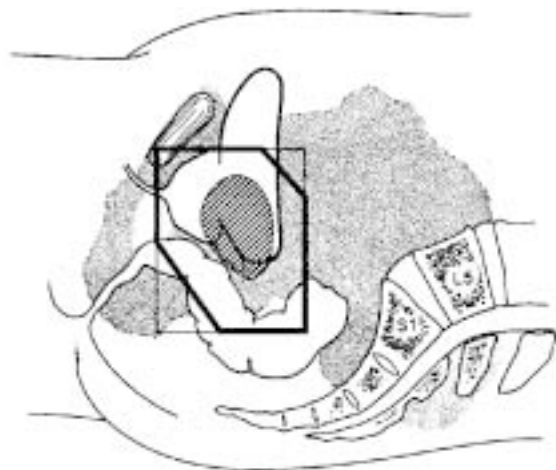


Рис.5. Контуры латерального поля для непосредственного облучения опухоли.

В результате дистанционной радиотерапии переходноклеточного инвазивного рака мочевого пузыря при T2–T3a в 50–70% случаев отмечается полный регресс опухоли, T3–T4a – 40–50% [9, 20, 31, 33, 40, 76, 83]. Наилучший локальный контроль имеет место у пациентов, которым до облучения была сделана трансуретральная резекция [72]. По мнению A.S.Morris и соавт. [55], в целом процент полных ремиссий составляет 46–48%, S.J.Frank и M.J.Zelefsky [27] – 50%. В общем [51], когда используется одна дистанционная радиотерапия, 5-летняя выживаемость составляет в среднем 25–35%, при T2 – 30–50%, T3 – 15–35%. Экстравезикальные опухолевые массы размером более 5 см не контролируются с помощью облучения. Как полагают S.J.Frank и M.J.Zelefsky [27], 5-летняя выживаемость в тех случаях, где применяется только ди-

станционная лучевая терапия, колеблется в пределах от 20% до 40%, а у больных с T4 она падает до 10%. По данным A.S.Morris и соавт. [55], 5-летняя выживаемость для всей группы составляет около 26–40%, T2 – 49–71%, T3b – 37%. В целом, результаты по изучению общей 5-летней выживаемости при дистанционном лучевом лечении больных инвазивным переходноклеточным раком мочевого пузыря, представлены в табл. 1.

Хотелось бы лишь отметить, что при поверхностной опухоли T1G3 дистанционное облучение в 65–75% случаев ведет к полной ее регрессии [41, 64].

Важным представляется тот факт, что существует отчетливая корреляция между достижением полной ремиссии и выживаемостью [62]. Так, например, по данным A.S.Morris и соавт. [55], частота 5-летнего локального контроля для всей группы больных, подвергавшихся лучевому лечению, 31–45%, а у тех, у кого получена полная ремиссия – 49–79%. Более высокой частоте локального контроля благоприятствуют следующие факторы [55]: характеристика опухоли, соответствующая T2 и T3a; отсутствие закупорки мочеточников; наличие полной ремиссии после лучевого лечения; отсутствие сопутствующей Tis; размер опухоли < 5 см, отсутствие анемии; возраст > 60–65 лет.

К плохим прогностическим признакам относятся: низкая степень дифференцировки опухоли; размер ее больше 5 см; наличие обструкции мочеточников, гидронефроза, анемии [72]. Например, 5-летняя выживаемость у больных с дифференцировкой опухоли G1 и G2 – 43%, а GIII–IV – 27% [15]. Кроме того, необходимо иметь в виду, что проведение радиационного воздействия способствует возникновению воспалительных изменений со стороны мочевыводящих путей.

Таблица 1
Общая 5-летняя выживаемость при лучевом лечении больных инвазивным переходноклеточным раком мочевого пузыря

Исследователи	Число больных	5-летняя выживаемость (%) в зависимости от T			Общая 5-летняя выживаемость (%)
		T2	T3 (T3a/T3b)	T4 (T4a/T4)	
Coffinet D.R. и соавт. [13]	384	35–42	20	–	–
Yu W.S. и соавт. [92]	356	42	(35/23)	–	–
Duncan W. and Quilty P.M. [20]	963	40	26	12	30
Blandy I.P. и соавт. [9]	614	27	38	9	–
Jenkins B.J. и соавт. [40]	182	46	35	–	40
Davidson S.E. и соавт. [18]	709	49	28	2	25
Greven K.M. и соавт. [33]	116	59	10	0	–
Gospodarowicz M.K. и соавт. [32]	355	50	(38/280)	–	46
Jahnsen S. и соавт. [39]	319	31	16	6	28
Vale J.A. и соавт. [83]	60	38	12	–	–
Pollack A. и соавт. [61]	135	42	20	0	26
Moonen L. и соавт. [52]	379	25	17	–	22

Одно из самых неприятных осложнений лучевой терапии – поздние лучевые повреждения. Они являются результатом нарушения васкуляризации стенок мочевого пузыря, что способствует их ишемии. Нарушения в мышечной стенке ведут к дизурии, гематурии, учащению мочеиспускания, а также возникновению фистул между стенкой пузыря и прилегающими органами (см. рис.1). Поздние радиационные повреждения возникают в срок от 1 до 4 лет после завершения облучения; 75% из них проявляются в пределах 3 лет [20, 39, 93]. Симптомы тяжелого повреждения включают в себя: частое мочеиспускание, дизурию и перемежающуюся гематурию, а иногда – неконтролируемое кровотечение, сморщивание мочевого пузыря. Тяжелые повреждения регистрируются обычно в 8–15% случаев [20, 39, 71]. Тяжелые радиационные изменения кишечника клинически проявляются диареей, ректальными кровотечениями, кишечной непроходимостью, формированием фистул.

Сопоставлять результаты цистэктомии с тазовой лимфоаденэктомией и дистанционного лучевого лечения очень сложно. Как известно [57], стандартом лечения для переходноклеточного инвазивного рака мочевого пузыря в США является цистэктомия с тазовой лимфоаденэктомией. 5-летняя выживаемость в этих случаях составляет для II стадии (T2aN0M0, T2bN0M0) – 60–80%, III стадии (T3aN0M0, T3bN0M0, T4aN0M0) – 30–60%. Сравнить же эффективность чисто лучевого лечения и хирургического весьма затруднительно. Дело в том, что расхождения в определении степени распространенности опухолевого процесса между клиническим стадированием, на основе которого устанавливаются показания к дистанционной лучевой терапии, и патологическим составляют 50% [1]. Трансуретральная резекция и цистэктомия с тазовой лимфоаденэктомией имеют различие в стадировании, достигающее 60% [57].

Вполне понятно, что с целью уменьшения риска рецидивирования у больных переходноклеточным инвазивным раком мочевого пузыря, как и у пациентов, страдающих другими злокачественными опухолями, были предприняты попытки сочетания цистэктомии с радиационным воздействием. Однако в рандомизированных исследованиях, выполненных в 70–80-х годах прошлого столетия [2, 8, 17, 45, 75, 77], не удалось показать преимуществ комбинированного метода, включавшего в себя предоперационное облучение и хирургическое вмешательство, по сравнению с одной цистэктомией. Тем не менее, опыт сотрудников [14, 60] M.D. Anderson Cancer Center представляет определенный интерес. Они сравнили результаты лечения 388 больных переходноклеточным раком мочевого пузыря (T2–T4), находившихся в госпитале в 1960–1983 гг., и 232 пациентов, которые были в госпитале в 1985–1990 гг. Предоперационная радиотерапия давалась в СОД 50 Гр (РОД – 2 Гр, 25 фракций), через 4–6 нед выполнялась радикальная цистэктомия. В 42% случаев опухоли при хирургическом вмешательстве не найдено, 5-летняя выживаемость – 44%. У пациентов с первичной опухолью T3b 5-летняя частота локального контроля, когда использовалось комби-

нированное лечение – 91%, цистэктомия – 72%, но различий в общей выживаемости не найдено. Кроме того, при опухолях T2 и T3a частота локального контроля в обоих случаях не отличалась друг от друга.

Что же касается возможности использования послеоперационного облучения, то целесообразность его назначения при раке мочевого пузыря не доказана [34, 49].

Учитывая, что конвенциональная радиотерапия с традиционным ритмом фракционирования не принесла желаемых результатов при раке мочевого пузыря, вполне понятно, что были сделаны попытки поднять ее эффективность с помощью так называемых измененных, нетрадиционных способов подведения дозы. Режим фракционирования [3], при котором ежедневно к опухоли подводится одна доза 1,8–2,0 Гр, 5 раз в неделю до общей дозы 65–70 Гр за 6,5–7 нед называется конвенциональным (стандартным, обычным). Термин гиперфракционирование [3] относится к схемам, в которых размер дозы за фракцию уменьшается, суммарная доза повышается, количество фракций увеличивается, общее время лечения остается относительно неизменным, так как в день даются две или более фракции. При гиперфракционировании обычно используются дозы 1,1–1,2 Гр 2 раза в день. Интервал времени между фракциями колеблется от 3 до 8 ч. Смысл гиперфракционирования [91] состоит в том, чтобы повысить эффективность локального контроля опухоли с помощью увеличения СОД на опухоль, но при этом избежать нарастания частоты поздних лучевых повреждений благодаря снижению дозы за фракцию и использованию оптимального интервала между фракциями.

I.Naslund и соавт. [56] провели рандомизированное исследование по оценке гиперфракционирования у больных переходноклеточным инвазивным раком мочевого пузыря (168 пациентов, T2–T4). При гиперфракционировании подводилась доза по 1 Гр 3 раза в день до СОД 84 Гр, обычном – 2 Гр ежедневно до СОД 64 Гр. В обоих случаях после 3 нед облучения следовал 2-недельный перерыв с целью уменьшения острых повреждений, а затем радиационное воздействие продолжалось в течение следующих 3 нед. У пациентов, подвергавшихся гиперфракционированию, частота полных ремиссий составила 59%, частота 5-летнего локального контроля – 12%, 5-летняя общая выживаемость – 27%, обычному – 36%, 7% и 18% соответственно. Но в группе гиперфракционирования наблюдалось и увеличение тяжелых лучевых повреждений со стороны кишечника.

Режим ускоренного фракционирования [3] – это режим, при котором происходит сокращение общего времени лечения без уменьшения дозы за фракцию или СОД. У больных переходноклеточным инвазивным раком мочевого пузыря в Royal Marsden Hospital была изучена целесообразность применения данного режима фракционирования [15, 36]. В частности, A. Norwich и соавт. [35] использовали (229 больных, T2–T3) 2 ритма фракционирования:

- СОД 60,8 Гр, РОД 1,9 Гр – 32 фракции за 26 дней;
- СОД 64 Гр, РОД 2 Гр, 32 фракции за 45 дней.

Эффективность такого облучения (частота локального контроля, выживаемость) была фактически той же самой, как и при конвенциональном. Однако число тяжелых повреждений со стороны кишечника при ускоренном фракционировании резко возросло.

В общем, заканчивая рассмотрение применения нетрадиционных режимов фракционирования дозы и сравнивая их с конвенциональным облучением при инвазивном переходноклеточном раке мочевого пузыря, вполне можно согласиться с мнением M.F. Milosevic и M.K. Gospodarowicz [51] из Университета в Торонто (Department of Radiation Oncology, Princess Margaret Hospital), что такие режимы пока еще не могут быть рекомендованы для использования в обычной клинической практике.

Тем не менее, такой режим нетрадиционного фракционирования, как гипофракционирование, все же нашел свою нишу в лечении инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря. Гипофракционирование – режим, который предусматривает увеличение дозы за фракцию, но суммарная очаговая доза, количество фракций и общее время лечения уменьшаются [3]. В частности, E.L.Salminen [70] из Австралии для паллиативного лечения инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря (94 больных) использовал СОД 30 Гр за 6 фракций (схема фракционирования – 5 Гр x 2 раза в неделю, длительность лечения – 3 нед), что привело к уменьшению гематурии и болей в тазу у 60% пациентов. Однако в дальнейшем наблюдались тяжелые поздние радиационные повреждения со стороны пузыря, тонкой кишки и прямой кишки у 29% больных.

H. Wijkstrom и соавт. [87] из Швеции применили СОД 21 Гр за 3 фракции с интервалом в 5 дней. Улучшение отмечалось у 46% пациентов, но имели место тяжелые острые лучевые повреждения, а в 2 случаях даже потребовалось наложение колостомы.

Medical Research Council (Великобритания) организовал рандомизированное исследование (500 больных) по паллиативному лучевому лечению инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря с помощью двух вариантов гипофракционирования [19]:

- СОД 35 Гр за 10 фракций на протяжении 2 нед;
- СОД 21 Гр за 3 фракции, каждая из которых дается через день, общая длительность лечения – 5 дней.

Обе схемы оказались одинаково эффективными. Так, например, гематурия уменьшилась у 72% пациентов, частота мочеиспускания – у 82%, частота ночного мочеиспускания – у 64% больных.

Итак, короткие курсы радиационного воздействия (гипофракционирование) могут быть весьма полезны. Однако, к сожалению, как ранее указывалось, они сопровождаются достаточно высокой токсичностью.

Было бы странным, если бы не предпринимались попытки усилить действие дистанционного облучения на инвазивный переходноклеточный рак мочевого пузыря с помощью брахитерапии, т.е. радиационного воздействия на опухоль с близкого расстояния. В.Van der Werf-

Messing и W.Van Putten [84] из Роттердама (328 больных – Т2а, 63 – Т2b) в начале проводили дистанционную лучевую терапию (СОД 40 Гр), а затем внедрили цезиевые импланты. Давались 3 фракции по 3,5 Гр. Пятилетняя частота локальных рецидивов – 16% для Т2а и 28% – для Т2b, 5-летняя выживаемость – 56% и 37% соответственно. В многоцентровом исследовании (200 больных, pT1 – 98, pT2 – 66, pT3a – 26, pT3b – 9, pT4 – 1) из Франции [69] также изучалась эффективность сочетанного облучения (дистанционного + брахитерапия). Дистанционно подводилось 44 Гр, затем парциальная цистэктомия с лимфоаденэктомией + иридиевые импланты в ложе опухоли. Общая 5-летняя выживаемость – 67%, для pT1 – 77%, pT2 – 63%, pT3a – 47%.

В работе (205 больных, T1 и T2) M. Pernot и соавт. [58] оценивалась эффективность добавления к парциальной цистэктомии брахитерапии с имплантами иридия-192. Кроме перечисленных исследований по оценке роли брахитерапии в лечении инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря, был выполнен ряд других работ [85, 88]. Тем не менее, вероятно, нужно согласиться с мнением M.J. Zelefsky [27], являющегося руководителем службы брахитерапии в Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью-Йорк) и M.K. Gospodarowicz [51], профессором отделения радиационной онкологии Princess Margaret Hospital (Торонто), о том, что в лечении инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря место брахитерапии в обычной клинической практике пока еще с достаточной достоверностью не определено.

Следующим этапом в попытке усилить воздействие облучения на инвазивный переходноклеточный рак мочевого пузыря стало использование химиолучевого лечения. Основные потенциальные взаимодействия между ионизирующей радиацией и цитостатиками могут быть в принципе сведены к следующему [10]: изменениям в выживаемости клеток, задержке репарации (сублетальное или потенциально летальное повреждение), цитокинетическому эффекту, селективной токсичности, зависящей от фазы клеточного цикла, селективной токсичности для гипоксических клеток, задержке клеточной репопуляции, уменьшению опухолевой массы и увеличению оксигенации, усилению апоптоза, пространственному взаимодействию, фармакомодуляции, внутриклеточной концентрации цитостатика ионизирующей радиацией.

В последние годы выполнен ряд исследований, где удалось установить, что для лечения инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря целесообразно использовать ряд цитостатиков [4, 53, 54, 65, 79, 86]: метотрексат, винбластин, доксорубин, фторурацил, паклитаксел, гемцитабин. С точки зрения химиолучевого лечения инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря, особенно большой интерес представляют цисплатин и фторурацил, которые фактически являются радиосенсибилизаторами [6, 22, 26]. Их основные характеристики [10] приведены в табл.2. При химиолучевом ме-

тоде сочетание фторурацила и цисплатина представляется весьма удачным [38].

В работе (976 больных, T2–T4, N0 или NX, M0), выполненной под эгидой European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), проанализировано [29] три варианта ведения больных инвазивным переходноклеточным раком мочевого пузыря:

- цистэктомия,
- облучение,
- 3 цикла CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин) + радиотерапия.

Эффективность лучевого и химиолучевого метода была фактически одинаковой. Однако необходимо отметить наличие большого числа побочных эффектов у больных, получивших химиолучевое лечение.

В National Cancer Institute of Canada [16] сравнивались различные подходы к лечению инвазивного переходно-

клеточного рака мочевого пузыря (T2–T4b):

- радиотерапия;
- облучение + цисплатин (100 мг/м² 1 раз в 3 нед – 3 введения);
- предоперационное радиационное воздействие + цистэктомия.

Проведение химиолучевой терапии не улучшало результатов использования одного облучения.

Согласно протоколу (123 больных, T2–T4) Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-89-03), также происходила оценка трех вариантов лечения инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря [73]:

- цистэктомия;
- облучение + одновременное введение цисплатина;
- 2 цикла CMV + радиотерапия.

Хотя химиолучевое лечение не улучшало результатов хирургического (локальный контроль, выживаемость), но

Таблица 2

Характеристики, полученные *in vitro* цитостатиков, используемых при химиолучевом лечении переходноклеточного рака мочевого пузыря (10)

Механизмы влияния	Фторурацил	Цисплатин	Карбоплатин
Влияние на клеточный цикл	Ингибитор тимидилата	Алкилирующий агент	Сравнимы с цисплатином
Изменения в выживаемости клеток	Да	Да	Да
Репарация	Нет	ПЛП (СП)	ПЛП
Влияние на гипоксию	Нет	Возможна реоксигенация	Возможна реоксигенация
Оптимальный режим	Предпочтительно после облучения и пролонгирование	Предпочтительно до облучения	Предпочтительно до облучения и пролонгирование
Комбинированный эффект	Возможен дополнительный эффект	Возможен дополнительный эффект	Возможен дополнительный эффект

Примечание. ПЛП – потенциально летальные повреждения; СП – сублетальные повреждения.

Таблица 3

Химиолучевое лечение переходноклеточного рака мочевого пузыря

Исследование	Число больных	Характеристика T	Первичное лечение	Химио-лучевое лечение	Полная ремиссия (%)	Консолидация ремиссии	Общая 5-летняя выживаемость (%)	Общая 5-летняя выживаемость с сохраненным пузырем (%)
RTOG 85–12 [81]	42	T2–4	2 ц MCV + ТУР	Gisplatin, 40 Гр по 2 Гр / день	66	Cisplatin, 24 Гр по 2 Гр / день	52	42
Erlangen [21]	139	T1, G3; T2–4	ТУР	Cisplatin/carboplatin, 50,4–56 Гр по 2 Гр / день	80	Не проводилась	52	41
RTOG 88–02 [80]	91	T2–4а	ТУР + 2 ц MCV	Cisplatin, 39,6 Гр по 1,8 Гр / день	75	Cisplatin, 25, 2 Гр по 1,8 Гр / день	62 (4 года)	44 (4 года)
Paris [37]	122	T2–4	ТУР	Cisplatin + FU, 24 Гр по 3 Гр x 2/день	77	Cisplatin + 5-FU, 20 Гр по 2,5 Гр x 2/день	63	–
MGH [42]	106	T2–4	ТУР	Gisplatin, 39,6 Гр по 1,8 Гр / день	66	Cisplatin, 25,2 Гр по 1,8 Гр / день	52	43

Примечание. Radiation Therapy Oncology Group – RTOG; Massachusetts General Hospital – MGH; ТУР – трансуретральная резекция; MCV – methotrexate, cisplatin, vinblastine; Цифра в скобках после названия исследования указывает на номер ссылки в указателе литературы.

оно оказалось очень токсичным (высокая частота септической нейтропении, несколько случаев смерти), и исследование пришлось прекратить.

Несколько иной дизайн был в работе (311 больных, T3–T4a) Nordic Cystectomy Trial I [46, 67]. Здесь в обеих группах больных проводилось предоперационное облучение (СОД 20 Гр за 5 ежедневных фракций), но затем в одной из них назначалось 2 цикла химиотерапии (цисплатин + доксорубин), в другой – нет. И всем больным делалась цистэктомия. Пятилетняя выживаемость у пациентов (T3–T4a), получивших химиолучевое лечение, – 52%, комбинированное (радиационное воздействие + хирургическое вмешательство) – 37% ($p=0,03$).

В исследование National Cancer Cooperative Group [72] вошло 70 пациентов, страдавших инвазивным переходноклеточным раком мочевого пузыря (T2–T4), которые имели медицинские противопоказания для радикальной цистэктомии. В режиме обычного фракционирования подведена СОД 45 Гр на весь пузырь и зоны регионарного метастазирования. Затем добавочно на опухоль СОД 19,8 Гр (11 фракций за 2 нед). Во время облучения каждые 3 нед вводился цисплатин в дозе 70 мг/м². Полная ремиссия достигнута у 70%, 4-летняя выживаемость у этих пациентов – 57%. Если же полная ремиссия не была получена, то 5-летняя выживаемость – 11%.

Leapen и соавт. [23, 24] во время облучения больных инвазивным переходноклеточным раком мочевого пузыря (T3–T4) инъецировали цисплатин внутриаартериально. Полное исчезновение опухоли имело место у 96% пациентов, 2-летняя выживаемость – 90%, но у 46% больных развилась крестцовая нейропатия.

В работе (129 больных, T3NXM0) В. Richards и соавт. [66] производилось сравнение эффективности лучевого

и химиолучевого лечения (радиационное воздействие + доксорубин + фторурацил) инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря. Различий в результатах не найдено.

Весьма перспективной представляется серия работ, в которой первоначально больным инвазивным переходноклеточным раком мочевого пузыря делается трансуретральная резекция, а затем осуществляется химиолучевое лечение (табл. 3). Например, J. Cervek и соавт. [12] из Любляны назначали больным инвазивным переходноклеточным раком мочевого пузыря (T2–T4) после трансуретральной резекции 3–4 цикла MCV. При наличии полной ремиссии проводили облучение в СОД 66 Гр. Двухлетняя выживаемость в этой ситуации – 73%, у 53% удалось сохранить мочевой пузырь. Аналогичным образом (см. табл. 3) было построено исследование из Университета Эрлангена [21]. Важнейшим фактором влияния на отдаленные результаты в таких работах являлось наличие или отсутствие опухоли после трансуретральной резекции [21]. Пятилетняя выживаемость, если не обнаруживалось клеток рака после трансуретральной резекции, – 81%, были лишь микроскопические остатки его – 53% и оставались резидуальные опухолевые массы – 31%.

Анализируя серию подобных исследований, можно сделать вывод, что химиолучевой метод дает наилучший эффект в том случае, если при трансуретральной резекции опухоль удалось удалить полностью [27].

Однако необходимо иметь в виду, что химиолучевое лечение все же еще не может считаться стандартом ведения больных инвазивным переходноклеточным раком мочевого пузыря в обычной клинической практике [57].

Литература

1. American Joint Committee on Cancer: Urinary bladder // AJCC Cancer Staging Manual, 5th ed. / Fleming I.D., Cooper J.S., Henson D.E. et al., eds. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. – P.195.
2. *Anderstrom C., Jobansson S., Nilsson S. et al.* A prospective random-ized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma // *Europ. Urol.* –1983. –Vol.9. – P.142.
3. *Ang K.K.* Fractionation Effects in Clinical Practice // *Textbook of Radiation oncology* / Ed. Leibel S.A., Phillips T.L. – Philadelphia: W.B. Saunders company, 1998. – P. 26-41.
4. *Bajorin D.F.* Paclitaxel in the treatment of advanced urothelial cancer // *Oncology.* – 2000. –Vol.14. – P. 43-52.
5. *Bassi P., Ferrante G.D., Piazza N. et al.* Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort // *J. Urol.* – P. 1999. –Vol.161. – P.1494-1497.
6. *Begg A.* Cisplatin and radiation interaction probabilities and therapeutic possibilities // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990 – Vol.19. – P. 1183-1189.
7. *Bialas I., Bessell E., Sokal M. et al.* A prospective study of urinary tract infection during pelvic radiotherapy // *Radiother. Oncol.* – 1989. –Vol.16. – P. 305-309.
8. *Blackard N.E., Byar D.P.* Veterans Administrative Cooperative Urological Research Group: Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and III carcinoma of the bladder // *J. Urol.* – 1972. – Vol.108. – P. 875-878.
9. *Blandy I.P., Jenkins B.J., Fowler C.C. et al.* Radical radiotherapy and salvage cystectomy for T2/3 cancer of the bladder Prog. // *Clin. Biol. Res.* – 1988. – Vol.260. – P. 447-451.
10. *Bourbis J., Mornex F.* The biological basis for chemoradiation// *Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future*/Eds. Mornex F., Mazon J.J., Droz J.R., Marty M., Elsevier. – Paris, 1999. – P. 16-25.
11. *Brauers A., Jakse C.* Epidemiology and biology of human urinary bladder cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.126. – P. 575-583.

12. Cervek J., Cufer T., Kragelj B. et al. Sequential transurethral surgery, multiple drug chemotherapy and radiation therapy for invasive bladder carcinoma: Initial report // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol.25. – P. 777.
13. Coffinet D.R., Schneider M.L., Glatstein E.J. et al. Bladder cancer: results of radiation therapy in 384 patients // *Radiology.* – 1975.
14. Cole C.J., Pollack A., Zagars G.K. et al. Local control of muscle invasive bladder cancer: Preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol.32. – P. 331.
15. Cole D.J., Durrant K.R., Robert J.T. et al. A pilot study of accelerated fractionation in the radiotherapy of invasive carcinoma of the bladder // *Brit. J. Radiol.* – 1992. – Vol.65. – P. 792-798.
16. Coppin C., Gospodarowicz M., Lames K. et al. The NCI-Canada trial of concurrent cisplatin and radiotherapy for muscle invasive bladder cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P. 2901-2907.
17. Crawford E.D., Das S., Smith J.A. Preoperative radiation therapy in the treatment of bladder cancer // *Urol. Clin. North. Amer.* – 1987. – Vol.14. – P. 781-787.
18. Davidson S.E., Symonds R.P., Snee M.P. et al. Assessment of factors influencing the outcome of radiotherapy for bladder cancer // *Brit. J. Urol.* – 1990. – Vol.66. – P. 288-293.
19. 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.
20. Duncan W., Quilty P.M. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage x-ray therapy // *Radiother. Oncol.* – 1986. – Vol.7. – P. 299-310.
21. Dunst J., Sauer R., Schrott K.M. et al. An organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A 10-year experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol.30. – P. 261-266.
22. Durand R., Vanderbyl S. Response of cell populations in spheroids to radiation-drug combinations // *NCI Monogr.* – 1988. – Vol.6. – P. 95-100.
23. Eapen L., Stewart D., Crook J. et al. Intraarterial cisplatin and concurrent pelvic radiation in the management of muscle invasive bladder cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol.24 (suppl. 1). – P.211.
24. Eapen L., Stewart D., Danjoux C. et al. Intraarterial cisplatin and concurrent radiation for locally advanced bladder cancer // *J. Clin. Oncol.* 1989. – Vol.7. – P. 230-235.
25. Emami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol.21. – P.109-122.
26. Flentje M., Eble M., Haner U. Additive effects of cisplatin and radiation in human tumor cells under oxic conditions // *Radiother. Oncol.* – 1991. – Vol. 24. – P. 60-63.
27. Frank S.J., Zelefsky M.J. Bladder Cancer // *Textbook of Radiation Oncology* / Ed. Leibel S.A., Phillips T.L. –Philadelphia: W.B. Saunders company, 1998. – P. 725-739.
28. Frazier H.A., Robertson I.E., Dodge R.K. et al. The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate // *Cancer.* – 1993. – Vol.71. – P. 3993-4001.
29. Gbersi D., Stewart L.A., Parmar M.K.B. et al. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial // *Lancet* – 1999. – Vol.354. – P. 533-540.
30. Giulani L., Giberti C., Martorana G. et al. Results of radical cystectomy for primary bladder cancer: Retrospective study of more than 200 cases // *Urology.* – 1985. – Vol.26. – P. 243-248.
31. Gospodarowicz M.K., Hawkins N.V., Rawlings G.A. et al. Radical radiotherapy for the muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis // *J. Urol.* – 1989. – Vol.142. – P. 1448-1454.
32. Gospodarowicz M.K., Rider W.D., Keen C.W. et al. Bladder cancer: long term follow-up results of patients treated with radical radiation // *Clin. Oncol.* – 1991. – Vol.3. – P. 155-161.
33. Greven K.M., Solin L.J., Hanks G.E. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation // *Cancer.* – 1990. – Vol.65. – P. 908-912.
34. Hall M.C., Womack J.S., Roeborn C.G. et al. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy // *J. Urol.* – 1998. – Vol.160. – P. 703-706.
35. Horwich A., Deamaley D., Huddart R. et al. A trial of accelerated fractionation (AF) in T2/3 bladder cancer [abstract] // *Europ. J. Cancer.* – 1999. – Vol.35 (suppl. 4). – P. S342.
36. Horwich A., Pendlebury S., Deamaley D.P. Organ conservation in bladder cancer // *Europ J. Cancer.* – 1995. – Vol.31 (Suppl. 5). – P. 208.
37. Housset M., Dufour B., Maulard-Durdux C. et al. Concomitant fluorouracil (5-FU)-cisplatin (CDDP) and bifractionated split course radiation therapy (BSCRT) for invasive bladder cancer [abstr. 1139] // *Proc. ASCO.* – 1997. – Vol.16. – P. 319a.
38. Housset M., Maulard C., Chretien Y. et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: A prospective study // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol.11. – P. 2150.
39. Jabnson S., Pedersen J., Westman G. Bladder carcinoma—a 20-year review of radical irradiation therapy // *Radiother. Oncol.* – 1991. – Vol.22. – P.111-117.

40. *Jenkins BJ, Caulfield MJ, Fowler C.G. et al.* Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer // *Brit. J. Urol.* – 1988. – Vol.62. – P.342-346.
41. *Jenkins BJ, Nauth-Misir R.R, Martin F. et al.* The fate of G3pT1 bladder cancer // *Brit. J. Urol.* – 1989. – Vol.64. – P. 608-610.
42. *Kachnic LA, Kaufman D.S, Zietman A.L. et al.* Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P. 1022-1029.
43. *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. – P.471-476.
44. *Lerner S.P, Skinner D.C, Lieskovsky G. et al.* The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results // *J. Urol.* – 1993. – Vol.149. – P.758-764.
45. *Madsen P.O., Hoyme U.B., Byar D.P.* VA Cooperative Research Group: Paper presented to the North Central Section of the AUA // *Urol. Times.* – 1980. – April – P.20.
46. *Malmstrom Per-Uno, Rintala E.* Members of the Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group: Five-year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial 1 // *J. Urol.* – 1996. – Vol.115. – P.1903.
47. *Marks L.B., Carroll P.R., Dugan T.C. et al.* The response of the urinary bladder, urethra and ureter to radiation and chemotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol.31. – P.1257-1280.
48. *Mathews R., Rajan N., Josefson L. et al.* Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis // *J. Urol.* – 1999. – Vol.161. – P. 435-437.
49. *Maulard-Durdux C., Dufour B., Hennequin C. et al.* Postoperative radiation therapy in 26 patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: no impact on survival? // *J. Urol.* – 1996. – Vol.155. – P. 115-117.
50. *Michalski J.M., Purdy J.A., Winter K. et al.* Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOC 9406 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol.46. – P. 391-402.
51. *Milosevic M.F., Gospodarowicz M.K.* The Urinary Bladder // *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*, 8-th ed. / Eds. by Cox J.D. and Ang K.K. – Mosby, 2002. – P. 575-602.
52. *Moonen L., vd Voet H., de Nijs R. et al.* Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: pretreatment prognostic factors and the predictive value of cystoscopic re-evaluation during treatment // *Radiother. Oncol.* – 1998. – Vol.49. – P. 149-155.
53. *Moore M., Winqvist E.W., Murray N. et al.* Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.17. – P. 2876-2881.
54. *Moore M.J., Tannock I.F., Ernst D.S. et al.* Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial carcinoma // *Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P. 3441-3445.
55. *Morris A.D., Zietman A.L., Kaufman D.S., Shipley W.U.* Bladder Cancer // *Clinical Radiation Oncology* / Ed. by Gunderson L.L. and Tepper J.E. – N.W.: Churchill Livingstone, 2000. – P. 819-843.
56. *Naslund I., Nilsson B., Littbrand B.* Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer // *Acta Oncol.* – 1994. – Vol.33. – P. 397.
57. *Naughton M., Needles B.M.* Cancer of the Bladder // *The Washington Manual of Oncology* / Eds. by Govindan R. – Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002. – P. 373-383.
58. *Pernot M., Hubert., Guillemin F. et al.* Combined surgery and brachytherapy in the treatment of some cancers of the bladder (partial cystectomy and interstitial indium-192) // *Radiother. Oncol.* – 1996. – Vol.38. – P. 115-120.
59. *Pizzo J.J.D., Chew B.H., Jacobs S.C. et al.* Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: long-term results // *Urol.* – 1998. – Vol.160. – P. 731-733
60. *Pollack A., Zagars G.K., Dinney C.P. et al.* Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients // *Cancer.* – 1994. – Vol.74. – P. 2819-2827.
61. *Pollack A., Zagars G.K., Swanson D.A.* Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol.30. – P. 267-277.
62. *Pollack A., Zagars G.K.* Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder // *Semin. Urol. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.86.
63. *Prout G.R., Griffin P.P., Shipley W.U.* Bladder carcinoma as a systemic disease // *Cancer.* – 1979. – Vol.43. – P. 2532-2539.
64. *Quilty P.M., Duncan W.* Treatment of superficial (T1) tumours of the bladder by radical radiotherapy // *Brit. J. Urol.* – 1986. – Vol.58. – P. 147-152.
65. *Raghavan D.* Systemic chemotherapy for metastatic cancer of the uro-epithelial tract // *Clinical Management of Bladder Cancer* / Hall R.R. eds. – London, Arnold Publishing, 1999.
66. *Richards B., Bastable J.R.G., Freedman L. et al.* Adjuvant chemotherapy with doxorubicin (Adriamycin) and 5-fluorouracil in T3, NX, M0 bladder cancer treated with radiotherapy // *Brit. J. Urol.* – 1982. – Vol.55. – P.386-391.
67. *Rintala E., Hannisdahl E., Fossa S.D. et al.* Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. Nordic Cystectomy Trial I. // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1993. – Vol.27. – P. 355-362.

68. Roach M. et al. Bladder Cancer // Clinical Oncology 8-th Edition / Ed. by Rubin Ph. – Philadelphia: W.B. Saunders company, 2001. – P. 529-538.
69. Rozan R, Albuissou E, Donnariex D. et al. Interstitial iridium-192 for bladder cancer (a multicentric survey: 205 patients) // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1992. – Vol.24. – P. 469-477.
70. Salminen E. Unconventional fractionation for palliative radio-therapy of urinary bladder cancer. A retrospective review of 94 patients // Acta. Oncol. – 1992. – Vol.31. – P. 449-454.
71. Sell A, Jakobsen A, Nerstrom B. et al. Treatment of advanced bladder cancer category T2, T3 and T4a // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1991. – Vol.138. – P. 193-201.
72. Shipley W.U., Prout C.R., Kaufman S.D. et al. Invasive bladder carcinoma. The importance of initial transurethral surgery and other significant prognostic factors for improved survival with full-dose irradiation // Cancer. – 1987. – Vol.60. – P. 514-520.
73. Shipley W.U., Winter K.A., Kaufman D.S. et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03 // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.16. – P. 3576-3583.
74. Skinner D.C., Tift J.P., Kaufman J.J. High dose, short course preoperative radiation therapy and immediate single stage radical cystectomy with pelvic node dissection in the management of bladder cancer // J. Urol. – 1982. – Vol.127. – P. 671-674.
75. Slack N.H., Bross I.D.J., Prout G.R., Jr. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder // J. Surg. Oncol. – 1977. – Vol.9. – P. 393-405.
76. Smaaland R., Akslen L., Tonder B., et al. Radical radiation treatment of invasive and locally advanced bladder cancer in elderly patients // Brit. J. Urol. – 1991. – Vol.67. – P. 61-69.
77. Smith J.A., Crawford E.D., Blumenstein B. et al. A randomized prospective trial of preoperative irradiation plus radical cystectomy versus surgery alone for transitional carcinoma of the bladder: A Southwest Oncology Group study // J. Urol. – 1988. – Vol.139. – P. 266A.
78. Storey M.R., Pollack A., Zagars G. et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol.48. – P. 635-642.
79. Sumiyoshi Y., Yokota K., Akiyama M. et al. Neoadjuvant intra-arterial doxorubicin chemotherapy in combination with low dose radiotherapy for the treatment of locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder // J. Urol. – 1994. – Vol.152. – P.362.
80. Tester W., Caplan R., Heaney J. et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of RTOG phase II trial 88-02 // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol.14. – P. 119-126.
81. Tester W., Porter A., Asbell S. et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder cancer: Results of RTOG phase III trial 85-12 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol.25. – P. 783-790.
82. Turner S.L., Swindell S.L., Bowl N. et al. Bladder movement during radiation therapy for bladder cancer: implications for treatment planning // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – Vol.39. – P. 355-360.
83. Vale J.A., A'Hern R.P., Liu K. et al. Predicting the outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer // Europ. Urol. – 1993. – Vol.24. – P. 48-51.
84. Van der Werf-Messing B., van Putten W. Carcinoma of the urinary bladder category T2,3NxM0 treated by 40 Gy external irradiation followed by cesium implant at reduced dose (50%) // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1989. – Vol.16. – P. 217.
85. Van Poppel H., Lievens Y., Limbergen E.V. et al. Brachytherapy with iridium-192 for bladder cancer // Europ. Urol. – 2000. – Vol.37. – P. 605-608.
86. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.18. – P. 3068-3077.
87. 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. – P. 74-78.
88. Wijnmaalen A., Helle P.A., Koper P.C.M. et al. Muscle invasive bladder cancer treated by transurethral resection, followed by external beam radiation and interstitial iridium-192 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – Vol.39. – P. 1043-1052.
89. Williams P.L. Gray's Anatomy. – New York: Churchill Livingstone, 1995.
90. Wisnnow K.I., Johnson D.E., Ro J.Y. et al. Incidence, extent and location of unsuspected pelvic lymph node metastasis in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer // J. Urol. – 1987. – Vol.137. – P.408-410.
91. Withers H.R., Peters L.J., Thames H.I., Fletcher G.H. Hyperfractionation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1982. – Vol.8. – P. 1807-1809.
92. Yu W.S., Sagerman R.H., Chung C.T. et al. Bladder carcinoma. Experience with radical and preoperative radiotherapy in 421 patients // Cancer. – 1985. – Vol.56. – P.1293-1299.
93. Zelefsky M.I., Cowen D., Fuks Z. et al. Long-term tolerance of high-dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma // Cancer. – 1999. – Vol.85. – P. 2460-2468.

Поступила в редакцию 14.11.2003 г.