

# РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПЯТИЛЕТНЕЙ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОСЛЕ ТРИМОДАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное  
образовательное  
учреждение высшего  
образования «Санкт-  
Петербургский  
государственный

университет»  
(Санкт-Петербург, Россия)

<sup>2</sup> Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Санкт-  
Петербургский клинический  
научно-практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)  
им. Н.П. Напалкова»  
(Санкт-Петербург, Россия)

<sup>3</sup> Частное образовательное  
учреждение высшего  
образования «Санкт-  
Петербургский медико-  
социальный институт»  
(Санкт-Петербург, Россия)

<sup>4</sup> Санкт-Петербургское  
государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Городская  
Покровская больница»  
(Санкт-Петербург, Россия)

Д.А. Журавский<sup>1</sup>, А.А. Сандимиров<sup>1</sup>, А.И. Новиков<sup>2</sup>, В.А. Чубенко<sup>2,3</sup>,  
В.М. Моисеенко<sup>2,3</sup>, А.И. Горелов<sup>1,4</sup>

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 5-YEAR OVERALL SURVIVAL AFTER TRIMODAL THERAPY AND RADICAL CYSTECTOMY IN REAL CLINICAL PRACTICE

*Д.А. Журавский<sup>1</sup>*  
Аспирант кафедры урологии медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ.  
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.  
ORCID: 0000-0002-2556-3390.

*А.А. Сандимиров<sup>1</sup>*  
Ординатор кафедры урологии медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ.  
ORCID: 0009-0008-6874-9997.

*А.И. Новиков<sup>2</sup>*  
Доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог; заведующий онкологическим  
урологическим отделением ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о)  
им. Н.П. Напалкова,  
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.  
ORCID: 0000-0002-4896-7945.

*В.А. Чубенко<sup>2,3</sup>*  
Кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим химиотерапевтическим  
отделением ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова, доцент кафедры  
онкологии ЧОУВО «СПбМСИ».  
ORCID: 0000-0001-6644-6687.

*В.М. Моисеенко<sup>2,3</sup>*  
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор,  
директор ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова,  
заведующий кафедрой  
онкологии ЧОУВО «СПбМСИ».  
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

*А.И. Горелов<sup>1,4</sup>*  
Доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии медицинского  
института ФГБОУ ВО СПбГУ, заведующий отделением урологии  
СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница».  
ORCID: 0000-0002-2858-5317.

*D.A. Zburavskii<sup>1</sup>*  
Postgraduate student of the Department of Urology,  
Medical Institute, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.  
199034, Saint Petersburg, Universitetskaya emb., 7–9.  
ORCID: 0000-0002-2556-3390.

*A.A. Sandimirov<sup>1</sup>*  
Resident of the Department of Urology, Medical Institute,  
Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.  
ORCID: 0009-0008-6874-9997.

*A.I. Novikov<sup>2</sup>*  
Doctor of Medicine, Professor, Oncologist, Chief of Department of Oncourology,  
St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialised Types for Medical Care  
(Oncological) named after N.P. Napalkov,  
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.  
ORCID: 0000-0002-4896-7945.

V.A. Chubenko<sup>2,3</sup>

Candidate of Medical Sciences, Chief of the Oncology Chemotherapy Department St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialised Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, Associate Professor of the Department of Oncology at St. Petersburg Medical and Social Institute.

ORCID: 0000-0001-6644-6687.

V.M. Moiseyenko<sup>2,3</sup>

Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, DSc, PhD, MD, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialised Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, Head of the Department of Oncology at the St. Petersburg Medical and Social Institute.

ORCID: 0000-0003-4807-7915.

A.I. Gorelov<sup>1,4</sup>

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Urology Department of the Medical Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State University»; Head of the Urology Department of the Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Pokrovskaya City Hospital», Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-2858-5317.

## Введение

Радикальная цистэктомия (РЦ) с тазовой лимфодиссекцией, неoadъювантной химиотерапией или без нее остается стандартом лечения неметастатического мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП). Однако из-за высокой частоты осложнений и низкого качества жизни в раннем и отдаленном послеоперационном периодах был предложен альтернативный вариант лечения – тримодальный, позволяющий сохранить мочевой пузырь. Он заключается в максимальной трансуретральной резекции (ТУР) опухоли мочевого пузыря в сочетании с химиолучевой терапией. Результаты клинических исследований показали, что тримодальная терапия (ТМТ) позволяет достичь общей выживаемости (ОВ) в долгосрочном периоде, сопоставимой с современными методами РЦ. В статье представлен ретроспективный анализ пятилетней ОВ у пациентов с МИРМП T2-3N0-3M0, после РЦ или ТМТ в реальной клинической практике.

## Цель исследования

Сравнить пятилетнюю общую выживаемость пациентов с МИРМП после ТМТ и РЦ.

## Материал и методы

На основании результатов многоцентрового когортного ретроспективного исследования 174 пациентов с МИРМП проведен сравнительный анализ пятилетней ОВ после ТМТ и РЦ.

## Результаты

Установлено, что независимо от возраста, пола, T и N пятилетняя ОВ была достоверно выше у пациентов после ТМТ по сравнению с РЦ; 46,0% против 36,0%,  $p < 0,01$ . После ТМТ пятилетняя ОВ была незначительно выше в группе пациентов младше 60 лет и сопоставима независимо от метода лечения в группах больных старше 60 лет. При неметастатическом МИРМП (T2N0M0) пятилетняя ОВ после ТМТ была достоверно выше: 59,5% против 51,9% в группе РЦ,  $p = 0,04$ .

## Заключение

В реальной клинической практике пятилетняя ОВ после ТМТ была сопоставима с РЦ и поэтому она может стать разумной альтернативой у тщательно отобранных пациентов с локализованным неметастатическим МИРМП (T2N0M0), которым не подходит РЦ.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, тримодальная терапия, радикальная цистэктомия, пятилетняя общая выживаемость.

## Introduction

Radical cystectomy (RC) with pelvic lymph node dissection, with or without neoadjuvant chemotherapy, remains the standard treatment for non-metastatic muscle-invasive bladder cancer (MIBC). However, due to the high complication rates and low quality of life in the early and distant postoperative period, an alternative trimodal treatment option has been proposed, allowing bladder preservation. This approach involves maximal transurethral resection (TUR) of the bladder tumor combined with chemoradiotherapy. Clinical trial results have shown that trimodal therapy (TMT) can achieve long-term overall survival (OS) comparable to modern RC methods. The article presents a retrospective analysis of 5-year OS in patients with MIBC T2-3N0-3M0 after RC or TMT in real clinical practice.

## Objective

To compare the 5-year overall survival (OS) of patients with MIBC after TMT and RC.

## Materials and Methods

Based on the results of a multicenter cohort retrospective study of 174 patients with MIBC T2-3N0-3M0, a comparative analysis of 5-year OS after TMT and RC was conducted.

## Results

It was found that regardless of age, gender, T, and N, the 5-year OS was significantly higher in patients after TMT compared to RC: 46,0% versus 36,0%,  $p < 0.0095$ . In early-stage disease in patients with non-metastatic MIBC (T2N0M0), the 5-year OS was significantly higher after TMT: 59,52% versus 51,92% in the RC group,  $p = 0.0392$ .

### Conclusion

In real clinical practice, the 5-year OS after TMT was comparable to RC and therefore may be a reasonable alternative for patients with localized non-metastatic MIBC (T2N0M0) who are not suitable for RC.

**Key words:** bladder cancer, trimodal therapy, radical cystectomy, 5-year overall survival.

### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) в структуре онкопатологии занимает десятое место у мужчин и семнадцатое – у женщин [1]. У каждого четвертого больного впервые или на фоне прогрессирования поверхностной опухоли РМП диагностируется мышечная инвазия [2, 3]. Стандартом лечения неметастатического МИРМП до сих пор считается РЦ с тазовой лимфодиссекцией, неoadъювантной химиотерапией или без нее [4]. В специализированных центрах послеоперационная летальность снизилась за последние 20 лет с 10% до 3–5% [5]. Теперь пятилетняя ОВ и раково-специфическая выживаемость независимо от стадии заболевания в среднем соответственно составляют 60–65% и 68% [6, 7]. Однако частота осложнений после РЦ по-прежнему остается высокой. Во время госпитализации и в период до 30 дней после операции осложнения возникают соответственно у 34,9% и 39%, в течение трех месяцев – у 58,9%, а в течение 15 лет – у 54% пациентов [8, 9]. Безусловно, это негативно отражается на качестве их жизни. По различным причинам РЦ не выполняется примерно у 50% пациентов, особенно у коморбидных пациентов пожилого возраста [10]. Для этих категорий больных следует рассматривать альтернативные варианты лечения.

Первые попытки апробации различных методик органосохраняющего лечения МИРМП начались в 1980-х гг. Исследователи изучали возможность тримодального лечения, включавшего максимальную трансуретральную резекцию опухоли мочевого пузыря (или парциальную резекцию/цистэктомию) с радиосенсибилизирующей химиотерапией в сочетании с лучевой терапией [11].

Начиная с 1990-х гг. в научный оборот были введены результаты ТМТ с непрерывным (сингл) и разделенным (сплит) курсом лечения [12, 13]. Были опубликованы результаты завершенных исследований, проводимых международной Онкологической группой лучевой терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG), а также целого ряда метаанализов клинических исследований. Эти публикации показали, что ТМТ позволяет сохранить мочевой пузырь и достичь приемлемого уровня пятилетней и долгосрочной выживаемости, сопоставимой с современными методами РЦ [14–22].

С 1986 по 2006 годы 348 пациентов с МИРМП T2–T4aN0M0 прошли курс комбинированной терапии в Массачусетском госпитале (Massachusetts General Hospital, MGH). Пациенты одновременно получали химиотерапию на основе цисплатина и лучевую терапию (ЛТ) после максимальной ТУР опухоли мочевого пузыря. В результате удалось достигнуть клинического

ответа и сохранить нативный мочевой пузырь у более 70% пациентов. При этом в долгосрочном периоде показатели выживаемости были сопоставимы с РЦ. Полученные результаты подтверждают, что современная терапия с сохранением мочевого пузыря является проверенной альтернативой радикальной операции для отдельных категорий пациентов [23]. В Европе и США мультимодальное лечение уже рекомендовано тщательно отобранным и информированным пациентам, не подходящим для РЦ [24, 25].

В 2012 г. F. Koga et al. выдвинули гипотезу, что парциальная цистэктомия с лимфодиссекцией (четвертый модуль) после ТМТ улучшает местный контроль за счет удаления химио/радиорезистентных опухолевых клеток, оставшихся после проведенного лечения, и получили впечатляющие результаты в клинической практике, достигнув стопроцентной пятилетней раково-специфической и безрецидивной выживаемости [26]. В 2019 г. H. Fukushima et al. и T. Kijima et al. представили собственные результаты тетрамодалного лечения МИРМП: безрецидивная, раково-специфическая и общая выживаемость среди участников их исследования превышали 90%. По мнению авторов, консолидирующая резекция/парциальная цистэктомия у правильно отобранных пациентов потенциально снижает вероятность рецидива МИРМП в сохраненном мочевом пузыре и улучшает выживаемость [27, 28]. Важным компонентом лечения и одновременно критерием эффективности ТМТ является спасительная радикальная цистэктомия (СРЦЭ), которую приходится выполнять 20–30% пациентам [29, 30]. По данным группы исследователей из Массачусетского госпиталя, имеющей 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 2,5 раза [31]. В результате тщательного отбора пациентов, который происходил согласно рекомендациям Итальянской ассоциации радиотерапии и онкологии (AIRO), разработанным в 2021 году, уровень СРЦЭ и полного патологического ответа после ТМТ составил соответственно 12% и 72–77,5%, а частота значимых и выраженных осложнений после ТМТ и РЦ – 18/3% и 45/29% [32].

Систематический обзор и метаанализ, посвященный онкологическим исходам, показали отсутствие статистически значимых различий в показателях ОВ между пациентами после РЦ или проходящих ТМТ [33]. Недавние данные показали, что гистологические варианты опухоли не являются предиктором превосходства РЦ над ТМТ, хотя по последним данным, микропапиллярный, плазмацитоидный, мелко-

клеточный и саркоматоидный подтипы сами по себе связаны с неблагоприятными исходами [34, 35]. При сравнении РЦ и ТМТ в долгосрочном периоде (когда наблюдение длилось менее 10 лет и осуществлялось через 12, 24, 36, 48, 60, и 72 мес) статистической разницы между ОВ и КСВ обнаружено не было, а у пациентов, перешагнувших десятилетний рубеж, показатели выживаемости после РЦ были выше [36, 37].

Удельный вес ТМТ в структуре радикальных методов лечения МИРМП неуклонно растет во всем мире. В Великобритании уже около половины вновь выявленных случаев МИРМП подвергаются первичной ТМТ [38]. Современные протоколы ТМТ демонстрируют сопоставимую с РЦ эффективность по основным онкологическим показателям при существенно более низкой частоте осложнений, поэтому у определенной категории больных ТМТ может рассматриваться в качестве терапии первой линии локализованного МИРМП [38–40]. Основные положения консенсуса по ТМТ были сформулированы и опубликованы группой ученых из Санкт-Петербурга в 2022 г. [41].

### Цель исследования

Сравнить общую пятилетнюю выживаемость пациентов с МИРМП после ТМТ и РЦ.

### Материалы и методы

Проведено многоцентровое когортное ретроспективное исследование историй болезней 174 пациентов с МИРМП T2-3N0-3M0. Средний возраст участников составил 61,44±10,19 лет (35–92 года), мужчин было 145, женщин – 29. Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 100 пациентов после РЦ (89 мужчин, 11 женщин; в возрасте от 35 до 75 лет, средний возраст составил 59,21±8,54 года), во вторую – 74 пациента, которым была проведена ТМТ (56 мужчин, 18 женщин; средний возраст составил 64,45±11,46 лет).

Всем пациентам было проведено стандартное обследование. Степень распространения и стадия опу-

холевого процесса оценивались на основании данных МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и МСКТ/МРТ органов малого таза с в/в контрастированием. Гистологическая оценка опухолевого материала проводилась на основании 8-го издания классификации TNM 2017 года, утвержденной Международным союзом по борьбе с онкологическими заболеваниями (UICC) и включающей определение типа опухоли, степени злокачественности и глубины инвазии. Статирование осуществлялось по системе TNM.

В первой группе пациентам выполнялась РЦ в объеме двусторонней лимфодиссекции у мужчин с цистпростатэктомией, у женщин с удалением матки и придатков. Пациентам второй группы проводилась ТМТ (максимальная ТУР опухоли мочевого пузыря с последующей дистанционной лучевой терапией (СОД 64–66 Гр.) за 32 фракции и химиотерапия по схеме: цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> в/в в первый день + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в первый, восьмой и пятнадцатый дни). Число циклов лекарственной терапии колебалось от 3 до 6.

Все больные были разделены на две возрастные группы: <60 и ≥60 лет. Преобладали пациенты старшей группы. В ней чаще выполнялась ТМТ (67,6% против 46,0%), а в младшей – РЦ (54,0% против 32,4%). См. таблицу 1.

У большинства больных – 141 (81,0%), – был выявлен нематастатический МИРМП (T2-3N0M0). Из них 95 (54,6%) имели стадию T2N0M0. Поражение регионарных лимфоузлов было зафиксировано у 33 пациентов (19,0%). При этом N+ встречалось почти в 2 раза чаще в группе РЦ: 24,0% против 12,2%, p=0,05 (см. таблицу 2).

По распределению на основании TNM-классификации можно констатировать, что ТМТ и РЦ чаще выполнялись при нематастатическом РМП (T2-3N0M0) – у 87,8% и у 76,0% пациентов соответственно.

После РЦ для отведения мочи у 56 пациентов (56,0%) выполнялась ортотопическая цистопластика сегментами подвздошной кишки по методу Штудера

Таблица 1.

Распределение пациентов после ТМТ и РЦ в зависимости от возраста

Возраст	ТМТ (n=74)	РЦ (n=100)	Всего	p, (df=1)
≥ 60 лет	50 (67,6%)	46 (46,0%)	96 (55,0%)	0,005
<60 лет	24 (32,4%)	54 (54,0%)	78 (45,0%)	

Таблица 2.

Распределение пациентов в соответствии с TNM-классификацией

Диагноз	ТМТ n=74	РЦ n=100	Всего, n=174	P, (df=9)
T2N0M0	42 (56,8%)	53 (53,0%)	95 (54,6%)	0,6
T2N+M0	2 (2,7%)	12 (12,0%)	14 (8,1%)	0,05
T3N0M0	23 (31,0%)	23 (23,0%)	46 (26,4%)	0,2
T3N+M0	7 (9,5%)	12 (12,0%)	19 (10,9%)	0,1

Таблица 3.

**Распределение пациентов первой группы в зависимости от метода деривации мочи**

Вид операции	Всего	
	Абс.	%
S-образная илеоцистопластика	32	32,0
Билатеральная уретерокутанеостомия	23	23,0
Билатеральный уретеросигмоанастомоз по Goodwin-Belt-Sorrentino	15	15,0
U-образная сигмоцистопластика	12	12,00
Ор톟отопическая W (Hautmann) – образная илеоцистопластика	10	10,00
Двусторонняя ЧПНС	5	5,00
Ор톟отопическая илеоцистопластика по Studer	2	2,00
Гастроцистопластика	1	1,00

(2%), Хаутмана (10%), S-образная цистопластика (32%) и пластика сигмовидной кишки (12%). См. таблицу 3.

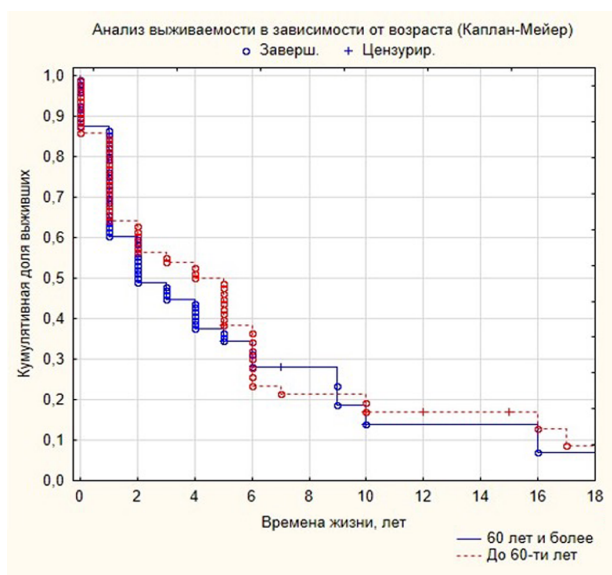
Критерием эффективности лечения была ОВ – интервал между операциями и смертью или последним наблюдением за пациентом. Статистическая обработка полученного материала выполнялась с помощью программы STATISTICA 12 с Medical Bundle (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) и MedCalc Statistical Software version 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Взаимосвязь между группами и пятилетней ОВ была определена с помощью кривых Каплана – Майера и log-rank-теста. Регрессионная модель Сох применялась для одномерного мультивариабельного анализа. Переменные, включенные в одномерный анализ: пол, возраст, размер опухоли, стадия Т, вовлеченность лимфатических узлов.

**Результаты**

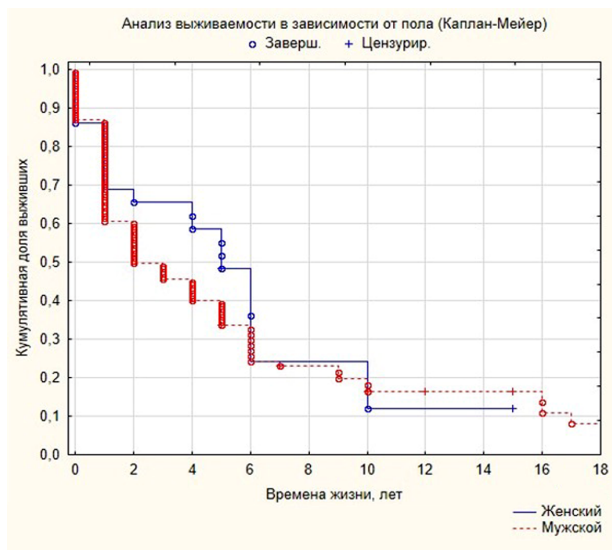
В общей группе (n=174) пятилетняя ОВ, независимо от стадии МИРМП и метода лечения, составила 40,2%. Необходимо отметить, что данный показатель был выше у женщин – 51,7% против 38,6% у мужчин (p=0,3), а также у больных младше 60 лет – 46,2% против 35,4% (p=0,6); см. таблицу 4, рисунки 1 и 2. Среднее время наблюдения за пациентами после ТМТ – 3,59 года, после РЦ – 4,07 года.

При оценке влияния метода лечения – вне зависимости от возраста, пола, Т и N, – было установлено, что пятилетняя ОВ была достоверно выше у пациентов после ТМТ по сравнению с РЦ: 46,0% против 36,0%, p<0,01 (см. таблицы 5, 6 и рисунок 3).

У пациентов младше 60 лет после РЦ пятилетняя ОВ достигала 44,44% и была сопоставима с ТМТ (55,9%), но на 18,44% выше по сравнению со старшей группой (p=0,07), как то показано в таблице 6. После ТМТ пятилетняя ОВ была выше в группе больных младше 60 лет, но незначительно (на 11,8%). Она была сопоставима с результатами, продемонстрированными в группах пациентов старше 60 лет – независимо от метода лечения.



**Рис. 1.** Пятилетняя ОВ пациентов в общей группе в зависимости от возраста



**Рис. 2.** Пятилетняя ОВ пациентов в общей группе в зависимости от пола

Таблица 4.

**Пятилетняя ОВ в общей группе (n=174) в зависимости от возраста и пола**

Характеристика групп					
Группы	Общая (n=174)	<60 (n=78)	≥ 60 (n=96)	Муж. (n=145)	Жен. (n=29)
Пятилетняя ОВ	70 (40,2%)	36 (46,2%)	34 (35,4%)	55 (38,6%)	15 (51,7%)
P-value		0,6		0,3	

Таблица 5.

**Пятилетняя ОВ в зависимости от метода лечения**

Группа	Всего	Пятилетняя ОВ	p
ТМТ	74	34 (46,0%)	0,01
РЦ	100	36 (36,0%)	
Итого	174	70 (40,2%)	

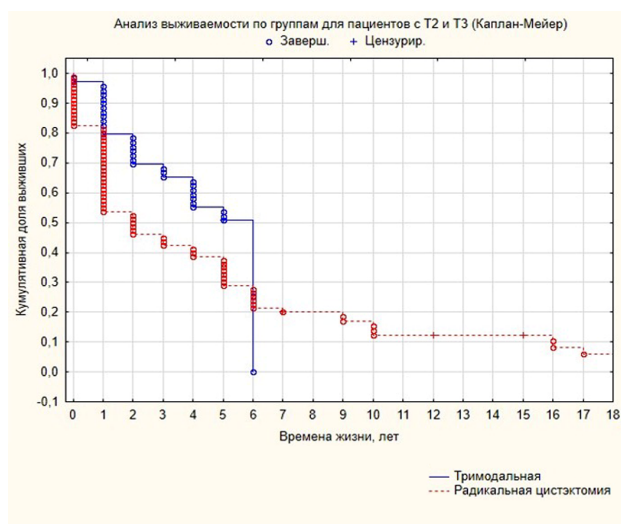


Рис. 3. Пятилетняя ОВ в зависимости от метода лечения

При анализе пятилетней ОВ в зависимости от метода лечения и степени распространения опухолевого процесса достоверные различия после ТМТ и РЦ были получены только у пациентов с неметастатическим МИРМП (Т2N0M0). В данном случае ОВ была выше в группе ТМТ: 25 (59,5%) против 27 (51,9%) в группе РЦ, p=0,04. При МИРМП (Т3N0M0) показатели пятилетней ОВ после ТМТ и РЦ достоверно не различались, но были существенно ниже в этих группах по сравнению с пациентами, имеющими МИРМП (Т2N0M0). См. таблицу 7 и рисунок 4.

**Обсуждение**

На протяжении многих лет основным методом радикального лечения больных МИРМП являлась РЦ. Однако она часто сопровождается серьезными осложнениями и высоким уровнем летальности как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде, существенно снижая качество жизни пациентов.

Таблица 6.

**Пятилетняя ОВ пациентов в разных группах в зависимости от возраста и пола**

		Характеристика групп			
Возраст		<60 (n=78)		≥60 (n=96)	
Группы	Общая (n=174)	Муж. (n=68)	Жен. (n=10)	Муж. (n=77)	Жен. (n=19)
ТМТ	Общее количество	24 (32,4%)		50 (67,6%)	
	Пятилетняя ОВ	20 (83,4%)	4 (16,6%)	36 (72%)	14 (28%)
		19 (55,9%)		15 (44,1%)	
		p=0,6			
РЦ	Общее количество	54 (54,0%)		46 (46,0%)	
	Пятилетняя ОВ	48 (88,9%)	6 (11,1%)	41 (89,2%)	5 (10,8%)
		24 (44,44%)		12 (26,00%)	
		p=0,07			

Таблица 7.

Пятилетняя ОБ в зависимости от метода лечения и степени распространения опухолевого процесса

TNM	ТМТ (N=74)		РЦ (N=100)		P, (df=9)
	N	пятилетняя ОБ	N	пятилетняя ОБ	
T2N0M0 (n= 95)	42 (56,8%)	25 (59,5%)	53 (53,0%)	27 (51,9%)	0,04
T3N0M0 (n=46)	23 (31,0%)	8 (32,0%)	23 (23,0%)	4 (25,0%)	0,5
T2-3N+M0 (n= 33)	9 (27,3%)	1 (11,1%)	24 (24,0%)	1 (4,2%)	0,4
Итого (n=174)	74	34 (46,0%)	100	38 (38,0%)	0,01

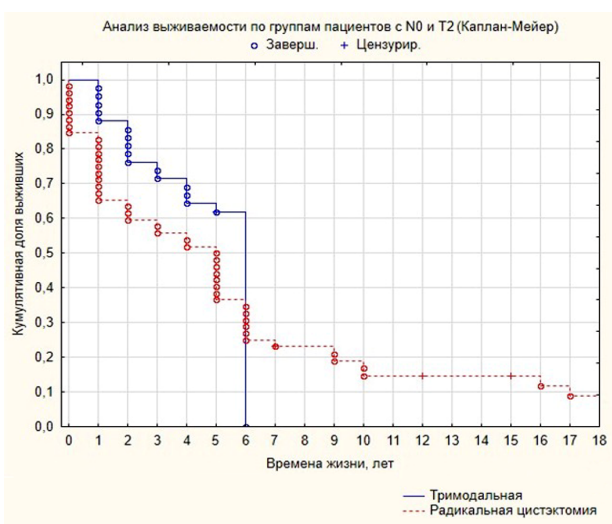


Рис. 4. Пятилетняя ОБ при T2N0M0 в зависимости от метода лечения

В настоящее время в качестве разумной альтернативы РЦ у определенной категории больных с МИРМП рассматривается ТМТ, которая позволяет не только сохранить мочевой пузырь и приемлемое качество жизни, но и обеспечить в долгосрочном периоде необходимый уровень онкологического контроля за течением заболевания.

Наше исследование показало, что в реальной клинической практике показатели пятилетней ОБ после ТМТ сопоставимы с РЦ. Без учета возраста, пола, T и N было установлено, что пятилетняя ОБ была достоверно выше у пациентов после ТМТ по сравнению с РЦ: 46,0% против 36,0%,  $p < 0,01$ . В младшей возрастной группе пациентов (<60 лет) РЦ имела существенные преимущества в пятилетней ОБ: 44,44% против 26,00% ( $p = 0,07$ ), но была сопоставима с ТМТ (55,9%). Пятилетняя ОБ в группах больных, прошедших ТМТ, была незначительно – на 11,8%, – выше в группе пациентов младше 60 лет и сопоставимой (независимо от метода лечения) в группах больных старше 60 лет. На выживаемость пациентов существенно и достоверно влияет наличие регионарных метастазов. У пациентов с неметастатическим МИРМП (T2N0M0) пятилетняя ОБ была выше в группе ТМТ: 59,5% против 51,9% в группе РЦ,  $p = 0,04$ .

## Выводы

В условиях реальной клинической практики у пациентов после ТМТ пятилетняя ОБ была сопоставима с РЦ независимо от возраста, а при локализованном неметастатическом МИРМП (T2N0M0) даже превысила ее. Таким образом, ТМТ может быть альтернативным вариантом лечения у тщательно отобранных пациентов, которым не подходит РЦ.

## Список литературы

1. Merabishvili V.M., Shakhzadova A.O., Perelygin V.V. The state of cancer care in Russia: age and cancer. Features of the localization structure, quality of accounting and survival of patients with malignant neoplasms of senile age and centenarians (population study). Part 5 // Pharmacy Formulas. – 2023. – Vol. 5, № 4. – P. 16–32.
2. 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, № 6. – P. 784–795. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.001.
3. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // CA: a cancer journal for clinicians. – 2018. – Vol. 68, № 1. – P. 7–30.
4. 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, № 1. – P. 82–104.
5. Maibom S.L., Joensen U.N., Poulsen A.M., et al. Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11. – P. e043266.
6. Cerruto M. A., D'Elia C., Siracusano S., Saleh O., Gacci M., Cacciamani G., De M.V., Porcaro A.B., Balzarro M., Niero M., Lonardi C., Iafrate M., Bassi P., Imbimbo C., Racioppi M., Talamini R., Ciciliato S., Serni S., Carini M. Health-related

Quality of Life After Radical Cystectomy: A Cross-sectional Study With Matched-pair Analysis on Ileal Conduit vs Ileal Orthotopic Neobladder Diversion // *Urology* (N/A). – 2017. – P. 82–89.

7. *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, № 1. – P. 82–104.

8. *Maibom S.L., Joensen U.N., Poulsen A.M., Kehlet H., Brasso K., Røder M.A.* Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review // *BMJ Open.* – 2021 Apr 14. – Vol. 11, № 4. – e043266.

9. *Soukup V., Babjuk M., Bellmunt J., Dalbagni G., Giannarini G., Hakenberg O.W., Herr H., Lechevallier E., Ribal M.J.* Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature // *Eur Urol.* – 2012 Aug. – Vol. 62, № 2. – P. 290–302.

10. *Gray P.J., Lin C.C., Jemal A., Shipley W.U., Fedewa S.A., Kibel A.S., Rosenberg J.E., Kamat A.M., Virgo K.S., Blute M.L., Zietman A.L., Efstathiou J.A.* Clinical-pathologic stage discrepancy in bladder cancer patients treated with radical cystectomy: results from the national cancer data base // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014 Apr 1. – Vol. 88, № 5. – P. 1048-56.

11. *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, № 10. – P. 1097–1107.

12. *Rödel C., Grabenbauer G.G., Kühn R., Papadopoulos T., Dunst J., Meyer M., Schrott K.M., Sauer R.* Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results // *J Clin Oncol.* – 2002 Jul 15. – Vol. 20, № 14. – P. 3061-71.

13. *Russell C.M., Lebastchi A.H., Borza T., Spratt D.E., Morgan T.M.* The Role of Transurethral Resection in Trimodal Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer // *Bladder Cancer.* – 2016 Oct 27. – Vol. 2, № 4. – P. 381–394.

14. *Caffo O., Fellin G., Graffer U., Mussari S., Tomio L., Galligioni E.* 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 Mar 15. – Vol. 117, № 6. – P. 1190-6.

15. *Zapatero A., Martin de Vidales C., Arellano R., Bocardo G., Pérez M., Rios P.* Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer // *Urol Oncol.* – 2010 Jul-Aug. – Vol. 28, № 4. – P. 368-74.

16. *Maarouf A.M., Khabil S., Salem E.A., ElAdl M., Nawar N., Zaiton F.* Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer // *BJU Int.* – 2011 May. – Vol. 107, № 10. – P. 1605-10.

17. *Villavicencio H., Rodriguez Faba O., Palou J., Gausa L., Algaba F., Marcuello E.* Bladder preservation strategy based on combined therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: management and results at long-term follow-up // *Urol Int.* – 2010. – Vol. 85, № 3. – P. 281-6.

18. *Aboziada M.A., Hamza H.M., Abdrahman A.M.* Initial results of bladder preserving approach by chemoradiotherapy in patients with muscle invading transitional cell carcinoma // *J Egypt Natl Canc Inst.* – 2009 Jun. – Vol. 21, № 2. – P. 167-74.

19. *Ploussard G., Daneshmand S., Efstathiou J.A., Herr H.W., James N.D., Rödel C.M., Shariat S.F., Shipley W.U., Sternberg C.N., Thalmann G.N., Kassouf W.* Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review // *Eur Urol.* – 2014 Jul. – Vol. 66, № 1. – P. 120-37.

20. *Arcangeli G., Strigari L., Arcangeli S.* Critical Reviews in Oncology // *Hematology.* – 2015. – Vol. 95, № 3. – P. 387–396.

21. *Giacalone N.J., Shipley W.U., Clayman R.H., Niemierko A., Drumm M., Heney N.M., Michaelson M.D., Lee R.J., Saylor P.J., Wszolek M.F., Feldman A.S., Dahl D.M., Zietman A.L., Efstathiou J.A.* 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 Jun. – Vol. 71, № 6. – P. 952–960.

22. *Krasnow R.E., Drumm M., Roberts H.J., Niemierko A., Wu C.L., Wu S., Zhang J., Heney N.M., Wszolek M.F., Blute M.L., Feldman A.S., Lee R.J., Zietman A.L., Shipley W.U., Efstathiou J.A.* Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy // *Eur Urol.* – 2017 Jul. – Vol. 72, № 1. – P. 54–60.

23. *Efstathiou J.A., Spiegel D.Y., Shipley W.U., Heney N.M., Kaufman D.S., Niemierko A., Coen J.J., Skouronski R.Y., Paly J.J., McGovern F.J., Zietman A.L.* Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience // *Eur Urol.* – 2012 Apr. – Vol. 61, № 4. – P. 705-11.

24. *Alfred Witjes J., Le Bret T., Compérat E.M., Cowan N.C., De Santis M., Bruins H.M., Hernández V., Espinós E.L., Dunn J., Rouanne M., Neuzillet Y., Veskimäe E., van der Heijden A.G., Gakis G., Ribal M.J.* Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer // *Eur Urol.* – 2017 Mar. – Vol. 71, № 3. – P. 462–475.

25. *Clark P.E., Spiess P.E., Agarwal N., Bangs R., Boorjian S.A., Buyyounouski M.K., Efstathiou J.A., Flaig T.W., Friedlander T., Greenberg R.E., Guru K.A., Hahn N., Herr H.W., Hoimes C., Inman B.A., Kader A.K., Kibel A.S., Kuzel T.M., Lele S.M., Meeks J.J., Michalski J., Montgomery J.S., Pagliaro L.C., Pal S.K., Patterson A., Petrylak D., Plimack E.R., Pobar K.S., Porter M.P., Sexton W.J., Siefker-Radtke A.O., Sonpavde G., Tward J., Wile G., Dwyer M.A., Smith C.* NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 2.2016 // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2016 Oct. – Vol. 14, № 10. – P. 1213–1224.

26. *Koga F., Kihara K., Yoshida S., Yokoyama M., Saito K., Masuda H., Fujii Y., Kawakami S.* Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer: oncological outcomes of the initial 46 patients // *BJU Int.* – 2012 Mar. – Vol. 109, № 6. – P. 860-6.

27. *Fukushima H., Kijima T., Toide M., Fukuda S., et al.* Tetra-modality bladder sparing therapy can be a viable treatment option for muscle-invasive bladder cancer patients with sarcopenia. – March 2019. – *European Urology Supplements.* – Vol. 18, № 1. – P. e1135-e1136.

28. Kijima T, Tanaka H, Koga F, Masuda H, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Saito K, Kibara K, Fujii Y. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients // *BJU Int.* – 2019 Aug. – Vol. 124, № 2. – P. 242–250.
29. Ploussard G., Daneshmand S., Efstathiou J.A., Herr H.W., James N.D., Rödel C.M., Shariat S.F., Shipley W.U., Sternberg C.N., Thalmann G.N., Kassouf W. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review // *Eur Urol.* – 2014 Jul. – Vol. 66, № 1. – P. 120–37.
30. Victor M., Schuettfort, Benjamin Pradere, Fabad Qubal, Hadi Mostafaei, et al. Incidence and outcome of salvage cystectomy after bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2021. – Vol. 159. – P. 103235.
31. 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, № 6. – P. 952–960.
32. Francolini G., Borghesi S., Fersino S., Magli A., Jereczek-Fossa B.A., Cristinelli L., Rizzo M., Corvò R., Pappagallo G.L., Arcangeli S., Magrini S.M., D'Angelillo R.M. 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 Mar. – Vol. 159. – P. 103235.
33. Ditunno F., Veccia A., Montanaro F., Pettenuzzo G., Franco A., Manfredi C., Triggiani L., De Nunzio C., De Sio M., Cerruto M., Crivellaro S., Kutikov A., Autorino R., Antonelli A. Trimodal therapy vs radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies // *BJU Int.* – 2024 Nov. – Vol. 134, № 5. – P. 684–695.
34. Brocklehurst A., Varughese M., Birtle A. Bladder Preservation for Muscle-Invasive Bladder Cancer With Variant Histology // *Semin Radiat Oncol.* – 2023 Jan. – Vol. 33, № 1. – P. 62–69.
35. Biasatti A., Di Gianfrancesco L., Ongaro L., Giannarini G., Pavan N., Amodeo A., Simonato A., Crestani A., Cimadamore A., Hurler R., Mertens L.S., van Rhijn B.W.G., Porreca A. The Prognostic Significance of Histological Subtypes in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer: An Overview of the Current Literature // *J Clin Med.* – 2024 Jul 25. – Vol. 13, № 15. – P. 4349.
36. Vashistha V., Wang H., Mazzone A., Liss M.A., Svatek R.S., Schleicher M., Kaushik D. Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2017. – Vol. 97, № 5. – P. 1002–1020.
37. Ding H., Fan N., Ning Z., Ma D. Trimodal Therapy vs. Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis // *Front Oncol.* – 2020 Oct 14. – Vol. 10. – P. 564779.
38. 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, № 9. – P. 637–645. DOI: 10.1016/j.clon.2019.04.009.16.
39. 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, № 20. – P. 2299–2305.
40. 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, № 4. – P. e264–e271.
41. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Новиков А.И., Петров С.Б., Проценко С.А., Протощак В.В., Попов С.В., Школьникова М.И., Штиленя Е.С., Куренков А.В., Сокуренок В.П., Орлова Р.В., Носов А.К., Король В.Д., Латитова Д.Х., Михеева Ю.В., Канаев С.В. Руководство по тримодальной терапии рака мочевого пузыря (Невский консенсус 2021 г.) // *Раковая урология.* – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 142–163.

## References

1. Merabishvili V.M., Shakhzadova A.O., Perelygin V.V. The state of cancer care in Russia: age and cancer. Features of the localization structure, quality of accounting and survival of patients with malignant neoplasms of senile age and centenarians (population study). Part 5. Pharmacy Formulas. 2023; 5(4): 16–32. Doi: 10.17816/phf625693.
2. Cumberbatch M.G.K., Jubber I., Black P.C., et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol.* 2018; 74(6): 784–795. Doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.001.
3. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018; 68(1): 7–30. Doi: 10.3322/caac.21590.
4. Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R., et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol.* 2021; 79(1): 82–104. Doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.055.
5. Maibom S.L., Joensen U.N., Poulsen A.M., et al. Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review. *BMJ Open.* 2021; 11: e043266. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-043266.
6. Cerruto M. A., D'Elia C., Siracusano S., Saleh O., Gacci M., Cacciamani G., De M.V., Porcaro A.B., Balzarro M., Niero M., Lonardi C., Iafrate M., Bassi P., Imbimbo C., Racioppi M., Talamini R., Ciciliato S., Serni S., Carini M., ...

Artibani W. (2017). Health-related Quality of Life After Radical Cystectomy: A Cross-sectional Study With Matched-pair Analysis on Ileal Conduit vs Ileal Orthotopic Neobladder Diversion. *Urology*. 108(N/A): 82–89. Doi: 10.1016/j.urology.2017.06.022.

7. *Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R., et al.* European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol*. 2021; 79(1): 82–104. Doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.055.

8. *Maibom S.L., Joensen U.N., Poulsen A.M., Kehlet H., Brasso K., Røder M.A.* Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review. *BMJ Open*. 2021 Apr 14; 11(4): e043266. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-043266. PMID: 33853799; PMCID: PMC8054090.

9. *Soukup V., Babjuk M., Bellmunt J., Dalbagni G., Giannarini G., Hakenberg O.W., Herr H., Lechevallier E., Ribal M.J.* Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012 Aug; 62(2): 290–302. Doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.008. Epub 2012 May 12. PMID: 22609313.

10. *Gray P.J., Lin C.C., Jemal A., Shipley W.U., Fedewa S.A., Kibel A.S., Rosenberg J.E., Kamat A.M., Virgo K.S., Blute M.L., Zietman A.L., Efstathiou J.A.* Clinical-pathologic stage discrepancy in bladder cancer patients treated with radical cystectomy: results from the national cancer data base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Apr 1; 88(5): 1048–56. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.001. PMID: 24661658.

11. *Kimura T., Ishikawa H., Kojima T., et al.* Bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer: the past, present and future. *Jpn J Clin Oncol*. 2020; 50(10): 1097–1107. Doi: 10.1093/jjco/hyaa155.15.

12. *Rödel C., Grabenbauer G.G., Kühn R., Papadopoulos T., Dunst J., Meyer M., Schrott K.M., Sauer R.* Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 15; 20(14): 3061–71. Doi: 10.1200/JCO.2002.11.027. PMID: 12118019.

13. *Russell C.M., Lebastchi A.H., Borza T., Spratt D.E., Morgan T.M.* The Role of Transurethral Resection in Trimodal Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2016 Oct 27; 2(4): 381–394. Doi: 10.3233/BLC-160076. PMID: 28035319; PMCID: PMC5181666.

14. *Caffo O., Fellin G., Graffer U., Mussari S., Tomio L., Galligioni E.* 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 Mar 15; 117(6): 1190–6. Doi: 10.1002/cncr.25667. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20960501.

15. *Zapatero A., Martin de Vidales C., Arellano R., Bocardo G., Pérez M., Ríos P.* Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2010 Jul-Aug; 28(4): 368–74. Doi: 10.1016/j.urolonc.2009.01.031. Epub 2009 Apr 11. PMID: 19362865.

16. *Maarouf A.M., Khalil S., Salem E.A., ElAdl M., Nawar N., Zaiton F.* Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2011 May; 107(10): 1605–10. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09564.x. Epub 2010 Sep 3. PMID: 20825396.

17. *Villavicencio H., Rodriguez Faba O., Palou J., Gausa L., Algaba F., Marcuello E.* Bladder preservation strategy based on combined therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: management and results at long-term follow-up. *Urol Int*. 2010; 85(3): 281–6. Doi: 10.1159/000316076. Epub 2010 Jul 30. PMID: 20689253.

18. *Aboziada M.A., Hamza H.M., Abdrahman A.M.* Initial results of bladder preserving approach by chemo-radiotherapy in patients with muscle invading transitional cell carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2009 Jun; 21(2): 167–74. PMID: 21057568.

19. *Ploussard G., Daneshmand S., Efstathiou J.A., Herr H.W., James N.D., Rödel C.M., Sbariat S.F., Shipley W.U., Sternberg C.N., Thalmann G.N., Kassouf W.* Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014 Jul; 66(1): 120–37. Doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.038. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24613684.

20. *Arcangeli G., Strigari L., Arcangeli S.* Critical Reviews in Oncology. *Hematology*. 2015; 95(3): 387–396. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.006.

21. *Giaccalone N.J., Shipley W.U., Clayman R.H., Niemierko A., Drumm M., Heney N.M., Michaelson M.D., Lee R.J., Saylor P.J., Wszolek M.F., Feldman A.S., Dabl D.M., Zietman A.L., Efstathiou J.A.* 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 Jun; 71(6): 952–960. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.020.

22. *Krasnow R.E., Drumm M., Roberts H.J., Niemierko A., Wu C.L., Wu S., Zhang J., Heney N.M., Wszolek M.F., Blute M.L., Feldman A.S., Lee R.J., Zietman A.L., Shipley W.U., Efstathiou J.A.* Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *Eur Urol*. 2017 Jul; 72(1): 54–60. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.002. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28040351.

23. *Efstathiou J.A., Spiegel D.Y., Shipley W.U., Heney N.M., Kaufman D.S., Niemierko A., Coen J.J., Skowronski R.Y., Paly J.J., McGovern F.J., Zietman A.L.* Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol*. 2012 Apr; 61(4): 705–11. Doi: 10.1016/j.eururo.2011.11.010. Epub 2011 Nov 12. PMID: 22101114.

24. *Alfred Witjes J., Lebre T., Compérat E.M., Cowan N.C., De Santis M., Bruins H.M., Hernández V., Espinós E.L., Dunn J., Rouanne M., Neuzillet Y., Veskimäe E., van der Heijden A.G., Gakis G., Ribal M.J.* Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017 Mar; 71(3): 462–475. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.020.

25. *Clark P.E., Spiess P.E., Agarwal N., Bangs R., Boorjian S.A., Buyyounouski M.K., Efstathiou J.A., Flaig T.W., Friedlander T., Greenberg R.E., Guru K.A., Hahn N., Herr H.W., Hoimes C., Inman B.A., Kader A.K., Kibel A.S., Kuzel T.M., Lele S.M.,*

Meeks J.J., Michalski J., Montgomery J.S., Pagliaro L.C., Pal S.K., Patterson A., Petrylak D., Plimack E.R., Pobar K.S., Porter M.P., Sexton W.J., Siefker-Radtke A.O., Sonpavde G., Tward J., Wile G., Dwyer M.A., Smith C. NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 2.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016 Oct; 14(10): 1213-1224. Doi: 10.6004/jnccn.2016.0131. PMID: 27697976; PMCID: PMC5379654.

26. Koga F., Kihara K., Yoshida S., Yokoyama M., Saito K., Masuda H., Fujii Y., Kawakami S. Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer: oncological outcomes of the initial 46 patients. BJU Int. 2012 Mar; 109(6): 860-6. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10425.x. Epub 2011 Aug 19. PMID: 21854531.

27. Fukushima H., Kijima T., Toide M., Fukuda S., et al. Tetra-modality bladder sparing therapy can be a viable treatment option for muscle-invasive bladder cancer patients with sarcopenia. March 2019. European Urology Supplements; 18(1): e1135-e1136. Doi: 10.1016/S1569-9056(19)30818-8.

28. Kijima T., Tanaka H., Koga F., Masuda H., Yoshida S., Yokoyama M., Ishioka J., Matsuoka Y., Saito K., Kihara K., Fujii Y. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients. BJU Int. 2019 Aug; 124(2): 242-250. Doi: 10.1111/bju.14736. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30811784.

29. Ploussard G., Daneshmand S., Ejstathiou J.A., Herr H.W., James N.D., Rödel C.M., Shariat S.F., Shipley W.U., Sternberg C.N., Thalmann G.N., Kassouf W. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur Urol. 2014 Jul; 66(1): 120-37. Doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.038. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24613684.

30. Victor M., Schuettfort, Benjamin Pradere, Fabad Qubal, Hadi Mostafaei, et al. Incidence and outcome of salvage cystectomy after bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2021; 159: 103235. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103235/ June 2021 World Journal of Urology 39(6):1-12. DOI:10.1007/s00345-020-03436-0.

31. Giacalone N.J., Shipley W.U., Clayman R.H., et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. Eur Urol. 2017; 71(6): 952-960. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.020.

32. Francolini G., Borghesi S., Fersino S., Magli A., Jereczek-Fossa B.A., Cristinelli L., Rizzo M., Corvò R., Pappagallo G.L., Arcangeli S., Magrini S.M., D'Angelillo R.M. 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 Mar; 159: 103235. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103235. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493633.

33. Ditunno F., Veccia A., Montanaro F., Pettenuzzo G., Franco A., Manfredi C., Triggiani L., De Nunzio C., De Sio M., Cerruto M., Crivellaro S., Kutikov A., Autorino R., Antonelli A. Trimodal therapy vs radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int. 2024 Nov; 134(5): 684-695. Doi: 10.1111/bju.16366. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38622957.

34. Brocklehurst A., Varughese M., Birtle A. Bladder Preservation for Muscle-Invasive Bladder Cancer With Variant Histology. Semin Radiat Oncol. 2023 Jan; 33(1): 62-69. Doi: 10.1016/j.semradonc.2022.10.008. PMID: 36517195.

35. Biasatti A., Di Gianfrancesco L., Ongaro L., Giannarini G., Pavan N., Amodeo A., Simonato A., Crestani A., Cimadamore A., Hurler R., Mertens L.S., van Rbij B.W.G., Porreca A. The Prognostic Significance of Histological Subtypes in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer: An Overview of the Current Literature. J Clin Med. 2024 Jul 25; 13(15): 4349. Doi: 10.3390/jcm13154349. PMID: 39124615; PMCID: PMC11313590.

36. Vashistha V., Wang H., Mazzone A., Liss M.A., Svatek R.S., Schleicher M., Kausvik D. Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 97(5): 1002-1020. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.056.

37. Ding H., Fan N., Ning Z., Ma D. Trimodal Therapy vs. Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Front Oncol. 2020 Oct 14; 10: 564779. Doi: 10.3389/fonc.2020.564779. PMID: 33154943; PMCID: PMC7591759.

38. Varughese M., Treece S., Drinkwater K.J. Radiotherapy management of muscle invasive bladder cancer: evaluation of a national cohort. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019; 31(9): 637-645. Doi: 10.1016/j.clon.2019.04.009.16.

39. Kulkarni G.S., Hermanns T., Wei Y., et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. J Clin Oncol. 2017; 35(20): 2299-2305. Doi: 10.1200/JCO.2016.69.2327.

40. Deuker M., Krimphove M.J., Stolzenbach L.F., et al. Radical cystectomy vs. multimodality treatment in T2N0M0 bladder cancer: a population-based, age-matched analysis. Clin Genitourin Cancer. 2021; 19(4): e264-e271. Doi: 10.1016/j.clgc.2021.03.010.

41. [Novikov R.V., Novikov S.N., Novikov A.I., Petrov S.B., Protsenko S.A., Protoshchak V.V., Popov S.V., Shkolnik M.I., Shpilenyaya E.S., Kurenkov A.V., Sokurenko V.P., Orlova R.V., Nosov A.K., Korol V.D., Latipova D.Kh., Mikheeva Yu.V., Kanaev S.V. Guideline on trimodal therapy of bladder cancer (Nevskiy consensus 2021). Cancer Urology. 2022; 18(2): 142-163. (In Russ.)]. Doi: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-142-163.