

Брахитерапия при органосохраняющем лечении рака мочевого пузыря

И.Н. Заборский¹, К.Н. Сафиуллин¹, Е.И. Смоленов¹, Е.О. Щукина¹, В.С. Чайков¹, А.В. Троянов¹,
И.О. Дементьев¹, О.Б. Карякин¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн²⁻⁴

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Иван Николаевич Заборский i.zaborskii@mail.ru

Рак мочевого пузыря занимает 9-е место по распространенности злокачественных новообразований во всем мире. Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря — агрессивное злокачественное новообразование со склонностью к раннему метастазированию. Основной метод лечения данной патологии — радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией и полихимиотерапией. В последние десятилетия активно рассматривается органосохраняющая консервативная терапия. На сегодняшний день существует наиболее изученный подход к органосохраняющему лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря — метод тримодальной терапии, включающий трансуретральную резекцию стенки мочевого пузыря с опухолью, химиотерапию и дистанционную лучевую терапию. В статье представлен подход, включающий и интратрипухолевую лучевую терапию. В работе мы изучили современное состояние брахитерапии в лечении рака мочевого пузыря и путь становления данного метода лечения.

Ключевые слова: брахитерапия, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, органосохраняющая лучевая терапия

Для цитирования: Заборский И.Н., Сафиуллин К.Н., Смоленов Е.И. и др. Брахитерапия при органосохраняющем лечении рака мочевого пузыря. Онкоурология 2024;20(2):140–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-140-147>

Brachytherapy for organ-preserving treatment of bladder cancer

I.N. Zaborskiy¹, K.N. Safiullin¹, E.I. Smolenov¹, E.O. Shchukina¹, V.S. Chaykov¹, A.V. Troyanov¹, I.O. Dementiev¹,
O.B. Karyakin¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin²⁻⁴

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁴P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Ivan Nikolaevich Zaborskiy i.zaborskii@mail.ru

Bladder cancer is the 9th most common malignant tumor worldwide. Muscle-invasive bladder cancer is an aggressive malignant neoplasm with a tendency for early metastases. The main approach for muscle-invasive bladder cancer treatment is radical cystectomy with lymph node dissection and polychemotherapy. In recent decades, organ-preserving conservative therapy has been actively investigated. Currently, the most studied approach to organ-preserving treatment of muscle-invasive bladder cancer is the trimodality therapy which includes transurethral resection of the bladder wall with the tumor, chemotherapy, and external beam radiotherapy. The article presents an approach

which additionally includes intratumoral radiation therapy. In our study, we have investigated the current state of brachytherapy in bladder cancer treatment and its development.

Keywords: brachytherapy, muscle-invasive bladder cancer, radical cystectomy, organ-preserving radiation therapy

For citation: Zaborskiy I.N., Safiullin K.N., Smolenov E.I. et al. Brachytherapy for organ-preserving treatment of bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):140–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-140-147>

Введение

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2023 г., при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (МИРМП) стандартом лечения является выполнение 2–4 циклов неoadъювантной химиотерапии с последующей радикальной цистэктомией с лимфодиссекцией. Несмотря на эффективность данного метода лечения, он приводит к формированию уростомы или «нового мочевого пузыря», что оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни пациента.

В последние годы активно рассматривается органосохраняющая тактика — лучевая терапия в лечении МИРМП. Первое сообщение о лечении рака мочевого пузыря (РМП) с помощью источников радия датируется 1915 г. [1]. В работе B.S. Barringer и соавт. подробно описана разработка этого метода лечения в Memorial Hospital в Нью-Йорке. В июне 1919 г. группа Memorial внедрила радий в полость мочевого пузыря через разрез в надлобковой области. До 1921 г. данный вид лечения получили 142 пациента, по классификации авторов, с запущенным РМП [1].

В дальнейшем метод брахитерапии опухолей мочевого пузыря претерпевал значительную модернизацию, разрабатывались новые протоколы лечения, происходил перерасчет доз лучевой нагрузки, исследовались комбинации с другими методиками. Однако, несмотря на высокие результаты лечения в виде увеличения безрецидивной выживаемости (БРВ) и улучшения качества жизни, данный вид терапии не получил широкого распространения.

Активное внедрение современных методов эндоскопии позволило проводить брахитерапию под визуальным контролем с возможностью трехмерного изображения и коррекции дозы по отношению к опухоли и органам риска.

В начале XX в. брахитерапию выполняли с помощью радионуклидов радия — низкомощностная брахитерапия (lowdose rate prostate brachytherapy, LDR). В 1960-е годы был впервые разработан режим высоко-мощностной брахитерапии (high-dose rate brachytherapy, HDR). В 1991 г. C.G. Orton и соавт. описали теоретические исследования по этому вопросу [2].

Первые упоминания о брахитерапии рака мочевого пузыря

Лечение, связанное с введением радиоактивных препаратов непосредственно в опухоль мочевого пузыря, начали изучать с 1915 г. В первой половине XX в. ряд исследователей пытались разработать и внедрить данный вариант лечения у больных местно-распространенным РМП (табл. 1).

В 1942 г. C. Herger и H.R. Sauer опубликовали данные 267 пациентов, получивших лечение с использованием брахитерапии РМП в период с 1930 по 1939 г. В работе продемонстрирована 3-летняя БРВ, которая составила 53 %, 5-летняя — 37,5 % [3]. На основании результатов проведенного исследования авторы отметили, что опухоли, не реагирующие на рентгеновское облучение, могут отвечать на внутритканевое облучение радием, а также ими были установлены показания к брахитерапии РМП: одиночная опухоль размером <5 см, которая предварительно подвергалась рентгено-терапевтическому или электрокоагуляционному лечению.

Следующий этап развития брахитерапии РМП датируется 1951 г., когда B. van der Werf-Messing начала изучать воздействие дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) РМП с брахитерапией радием. Первоначально автор предлагала выполнение ДЛТ по схеме: 3 фракции по 3,5 Гр, на следующем этапе — брахитерапия опухоли мочевого пузыря дозой 70 Гр. По мнению автора, проведение 3 сеансов лучевой терапии на область малого таза предотвращает развитие метастазов (scar-metastases), что позволяет в дальнейшем имплантировать радий [4]. В последующие десятилетия к протоколу лечения при пораженных лимфатических узлах была добавлена послеоперационная лучевая терапия в дозе 30 Гр в течение 3 нед [5] (табл. 2).

В 1986 г. A. Wijnmaalen и B. van der Werf-Messing ввели предоперационную ДЛТ в дозе 40 Гр (20 фракций × 2 Гр ежедневно) [6]. Данный вариант лечения авторы обосновывают тем, что длительное время лечения из-за комбинированной терапии с пред- и послеоперационной ДЛТ приводит к снижению местного контроля. Данный вариант лечения стал стандартом для больных с опухолями T2 и T3, подходящими для брахитерапии, а 5-летняя

Таблица 1. Исследования в первой половине XX в.
Table 1. Studies of the first half of the 20th century

Автор Author	Год включения больных в исследование Year of inclusion of patients in the study	n	Выживаемость Survival
B.S. Barringer, 1921 [1]	С 1915 г. Since 1915	11	4 года (максимальная) 4 years (maximal)
	С 1919 г. Since 1919	29	20 мес (максимальная) 20 months (maximal)
A.C. Morson, 1929 [7]	С 1925 г. Since 1925	38	20 %
C. Herger, H.R. Sauer, 1942 [3]	1930–1939 гг.	267	3-летняя БРВ 53 % 3-year RFS 53 %
M. Lenz, G.F. Cahill, 1946 [8]	1931–1941 гг.	44	5-летняя БРВ 21 % 5-year RFS 21 %
B.S. Barringer, 1947 [9]	До 1942 г. Prior to 1942	255	5-летняя БРВ 37,5 % 5-year RFS 37.5 %

Примечание. БРВ — безрецидивная выживаемость.
Note. RFS — recurrence-free survival.

Таблица 2. Результаты сочетания брахитерапии и дистанционной лучевой терапии
Table 2. Results of brachytherapy and external beam radiation therapy combination

Автор Author	n	Источник Source	Дистанци- онная лучевая терапия, × Гр External beam radiation therapy, fraction × Gy	Брахитерапия, Гр Brachytherapy, Gy	Токсичность III степе- ни, % Grade III toxicity, %	Выживаемость, % Survival, %
B. van der Werf-Messing, 1965 [4]	148	²²⁶ Ra	3 × 3,5	70	2	5-летняя ОВ 30 % 5-year OS 30 %
B. van der Werf-Messing и соавт., 1983 [10] B. van der Werf-Messing et al., 1983 [10]	391	²²⁶ Ra	3 × 3,5	65	1,3 (IV степени) 1,3 (grade IV)	5-летняя ОВ: при T2 — 84 %, T3 — 39 % 5-year OS: for T2, 84 %; for T3, 39 %
B. van der Werf-Messing и соавт., 1989 [11] B. van der Werf-Messing et al., 1989 [11]	90	¹³⁷ Cs	20 × 2	25	1,1	5-летняя ОВ 70 % 5-year OS 70 %
J.J. Mazon et al., 1988 [12] J.J. Mazon et al., 1988 [12]	85	¹⁹² Ir	2 × 6,5 1 × 8,5 15 × 2	45 60 30	Нет данных Data not available	5-летняя БРВ 65 % 5-year RFS 65 %

Примечание. Здесь и в табл. 3: ОВ — общая выживаемость; БРВ — безрецидивная выживаемость.
Note. Here and in table 3: OS — overall survival; RFS — recurrence-free survival.

специфическая выживаемость составила 80 % [11]. Целями этого высокодозного внешнего облучения опухолей T2 были уменьшение объема опухоли и влияние на регионарные лимфатические узлы.

В 1988 г. J.J. Mazon и соавт. [12] опубликовали результаты лечения больных, получавших терапию в период с 1971 по 1984 г., которая включала предоперационный курс ДЛТ (2 фракции $\times$ 6,5 Гр), диссекцию подвздошных лимфатических узлов, ограниченную частичную цистэктомию и последующую имплантацию полых катетеров по краям мочеоточника, через который проводили введение иридия-192. Полученные данные соответствовали результатам B. van der Werf-Messing. Кроме этого, авторам удалось достичь 5-летнего локального контроля у всех больных с поражением T2.

С представленными результатами LDR начала набирать популярность не только в странах Бенилюкса, но и за ее пределами, что привело к внесению ряда изменений, направленных на улучшение лечения (табл. 3).

В 1992 г. W. de Neve и соавт. представили результаты лечения больных ($n = 273$) за период с 1974 по 1984 г. Сравнивались 3 группы больных, получавших только ДЛТ, ДЛТ с цистэктомией и лучевую терапию с брахитерапией. В группе больных, получавших брахитерапию ($n = 32$), была достигнута 5-летняя БРВ 76 %, по сравнению с 50 и 49 % в других группах [13].

Результаты первого многоцентрового исследования, проведенного R. Rozan и соавт., были опубликованы в 1992 г. Авторы сообщили о 5-летней БРВ, которая составила 82,7 % (при стадии T1 – 92,5%,

Таблица 3. Исследования последних десятилетий, посвященные изучению низкодозной брахитерапии

Table 3. Studies in the recent decades dedicated to investigating low dose rate brachytherapy

Автор Author	n	Источник Source	Частичная цистэктомия Partial cystectomy	Лучевая диагностика Radiologic imaging	Дистанционная лучевая терапия, фракция $\times$ Гр External beam radiation therapy, fraction $\times$ Gy	Брахитерапия, Гр Brachytherapy, Gy	Токсичность III степени, % Grade III toxicity, %	Выживаемость, % Survival, %
J.J. Battermann, A.H. Tierie, 1986 [14]	123	^{226}Ra	Нет No	Нет No	$3 \times 3,5$ 15×2 (с 1978 г.) 15×2 (since 1978)	60 (с 1978 г.) 40 (since 1978)	1	10-летняя ОБ: при T1 – 72 %, при T2 – 34 % 10-year OS for T1, 72 %; for T2, 34 %
W. de Neve и соавт., 1992 [13] W. de Neve et al., 1992 [13]	32	^{137}Cs	4	Нет No	3×4 или 2×6 3×4 or 2×6	53 35 (в 4 случаях) 35 (in 4 cases)	10	5-летняя БРВ 76 % 10-летняя БРВ 76 % 5-year RFS 76 % 10-year RFS 76 %
M. Pernot и соавт., 1996 [15] M. Pernot et al., 1996 [15]	85	^{192}Ir	Нет данных Data not available	20	$3 \times 3,5$ 30–40 (при T3) 30–40 for T3	>50 30 (при T3) 30 (for T3)	5	5-летняя ОБ 71 % 5-year OS 71 %
A. Wijnmaalen и соавт., 1997 [16] A. Wijnmaalen et al., 1997 [16]	66	^{192}Ir	16	42	20×2	30	5	5-летняя ОБ 48 % 5-year OS 48 %
R. de Crevoisier и соавт., 2004 [17] R. de Crevoisier et al., 2004 [17]	58	^{192}Ir	58	40	1×5 , или $2 \times 5,3$, или $2 \times 8,5$ 1×5 , or $2 \times 5,3$, or $2 \times 8,5$	50–70	21	5-летняя ОБ: при T1 – 89 %, T2 – 60 %, T3 – 38 % 5-year OS: for T1, 89 %; for T2, 60 %; for T3, 38 %
J.A. Nieuwenhuijzen и соавт., 2005 [18] J.A. Nieuwenhuijzen et al., 2005 [18]	108	^{192}Ir	24	11	15×2	40	2	5-летняя ОБ 62 % 10-летняя ОБ 50 % 5-year OS 62 % 10-year OS 50 %

T2 — 80,9 %; T3a — 62,2 %) у 205 пациентов, получавших лечение в 8 французских центрах [19].

В 2004 г. R. de Crevoisier и соавт. сообщили о результатах 25-летнего опыта работы Института Гюстава—Русси в Париже, где с 1975 по 2002 г. были пролечены 58 пациентов, 5-летняя БРВ составила 60 % при опухолях T2 [17].

J.A. Nieuwenhuijzen и соавт. провели сравнительный анализ данных пациентов с опухолью стадии T1 или T2, которым была проведена либо брахитерапия ($n = 108$), либо радикальная цистэктомия ($n = 77$). Стоит отметить, что в группу хирургического вмешательства входили пациенты с мультифокальными опухолями. С другой стороны, в группе больных, получивших хирургическое лечение, было больше пациентов с опухолью стадии T1. Скорректированная по возрасту 5- и 10-летняя БРВ составила 75 и 70 % против 66 и 66 % соответственно. Авторы пришли к выводу, что нет доказательств против применения брахитерапии в данной когорте больных. Они также отметили, что у 90 % пациентов, у которых получен ответ на лучевую терапию, в течение длительного времени мочевого пузыря не был удален [18].

Высокомощностная брахитерапия

В первой половине XX в. все методы брахитерапии применяли с использованием LDR такими препаратами, как радий, цезий и иридий. В 1960-х годах был впервые разработан режим HDR. Теоретические исследования по этому вопросу описали C.G. Orton и соавт. в 1991 г. [2]. Данный вариант лучевой терапии обладает рядом преимуществ, таких как короткое время пребывания в стационаре, отсутствие длительной изоляции, что сделало лечение привлекательным и более приемлемым. Постепенно накапливались доказательства этому, в первую очередь для внутрипросветной брахитерапии (интрабронхиальной, пищеводной), а затем распространились на многие органы, за исключением мочевого пузыря. За HDR в 1991 г. последовала концепция мощности импульсной дозы (pulsed dose rate, PDR), разработанная D.J. Brenner и E.J. Hall [20]. Суть метода заключается в доставке дозы высокой мощности длительностью 5 или 10 мин с короткими интервалами (обычно 1 раз в час). В результате эта концепция не получила такого широкого применения и предпочтение отдается HDR.

В 1997 г. G. Soete и соавт. сообщили о возможности проведения HDR опухолей мочевого пузыря. В работе они показали результаты лечения 16 пациентов: в 2 случаях развились местные рецидивы, у всех больных наблюдался незначительный болевой синдром мочевого пузыря во время лечения [21].

F.J. Pos и соавт. описали результаты лечения 40 пациентов, получивших обычную схему лучевой терапии в дозе 30 Гр с последующей брахитерапией 10 фракциями по 3,2 Гр 2 раза в день. При сравнении

с результатами больных, получивших LDR, авторы отметили, что в группе LDR показатель 2-летней БРВ был выше (88 % против 72 %), токсичность была выше в группе HDR — 12,5 % (5 из 40) против 2,4 % (2 из 84) в группе LDR [22]. Данные результаты сыграли значимую роль в снижении интереса к HDR, однако в последние десятилетия работы по изучению HDR и концепция PDR вызывают интерес у ряда исследователей (табл. 4).

В 2007 г. L.E.C.M. Blank и соавт. сравнили результаты терапии больных с МИРМП, получивших в период с 1987 по 2005 г. LDR ($n = 99$), эквивалентной брахитерапии PDR (104 сГр/импульс каждые 2,2 ч до общей кумулятивной дозы опухоли примерно 70 Гр) ($n = 23$). Различий в отношении исходов или токсичности не наблюдалось [23]. В 2012 г. были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового исследования, проведенного C.C.E. Koning и соавт., включившего 1040 пациентов, получавших лечение в 10 голландских центрах в период с 1983 по 2010 г. [24]. LDR выполнена 819 пациентам, из них при помощи PDR — в 184 случаях, HDR проведена 176 больным. Авторы показали 5-летнюю БРВ 61%, лечение сопровождалось удовлетворительным профилем токсичности.

В 2009 г. группой Arnhem была предложена замена классического открытого надлобкового доступа по Пфанненштилю на эндоскопический. В 2010 г. этот подход был заменен на роботизированный [25]. В 2016 г. E.M. van der Steen-Banasik и соавт. опубликовали первый отчет о результатах лечения этим методом, в котором авторы описали 5-летний опыт использования лапароскопических вмешательств и одновременного изменения режима PDR на режим HDR при брахитерапии опухолей мочевого пузыря. Пациенты ($n = 57$) получали ДЛТ 20 фракций по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр с последующей брахитерапией 25 Гр в 10 фракций (3 фракции в день). Двухлетние ОВ и БРВ составили 59 и 87 % соответственно. Предложенная ими схема лечения оказалась безопасной, а число койко-дней было сокращено вдвое [26].

В 2018 г. S.J.E.A. Bus и соавт. сообщили об оценке положения катетера с использованием системы контроля качества, которая впоследствии была применена группой Arnhem после разработки современной брахитерапии под визуальным контролем (image-guided brachytherapy, IGBT) [27].

Группа Arnhem описала результаты резекции мочевого пузыря с последующей брахитерапией (17,5 Гр) после ДЛТ (49 % pT0, 11 % pT1 и 40 % $\geq$ pT2), показав в 38 случаях отсутствие локальных рецидивов, онкоспецифическую выживаемость 97 %, местно-регионарный контроль 97 % и отсутствие признаков заболевания 94 % при медиане наблюдения 2,5 года (диапазон от 4 мес до 8 лет) [25].

В 2019 г. C.S. Voskuilen и соавт. [28] сравнили результаты лечения 60 больных, которым была выпол-

Таблица 4. Современные исследования, посвященные изучению высокодозной брахитерапии
Table 4. Modern studies dedicated to high dose rate brachytherapy

Автор Author	n	Частичная цистэктомия Partial cystectomy	Лучевая диагностика Radiologic imaging	Дистанционная лучевая терапия, фракция × Гр External beam radiation therapy, fraction × Gy	Брахитерапия, Гр Brachytherapy, Gy	Токсичность III степени, % Grade III toxicity, %	Выживаемость, % Survival, %
I.E.W. van Onna и соавт., 2009 [29] I.E.W. van Onna et al., 2009 [29]	111	9	13	15 × 2	40	2	5-летняя ОВ 70 % 10-летняя ОВ 55 % 15-летняя ОВ 51 % 5-year OS 70 % 10-year OS 55 % 15-year OS 51 %
E. van der Steen- Banasik и соавт., 2009 [30] E. van der Steen- Banasik et al., 2009 [30]	76	Нет данных Data not available	Нет No	3 × 3,5 (n = 15) 20 × 2 (n = 61)	60 (n = 15) 30 (n = 61)	1,3	5-летняя ОВ 71 % 5-year OS 71 %
S. Aluwini и соавт., 2014 [31] S. Aluwini et al., 2014 [31]	192	74	Нет No	20 × 2 (n = 187)	30 или 30 × 1,8/день (102 PDR) 30 or 30 × 1.8/day (102 PDR)	5	5-летняя ОВ 80 % 10-летняя ОВ 73 % 5-year OS 80 % 10-year OS 73 %

Примечание. ОВ — общая выживаемость; PDR — мощность импульсной дозы.
Note. OS — overall survival; PDR — pulsed dose rate.

нена радикальная цистэктомия, с результатами брахитерапии, проведенной 259 пациентам, при опухоли T2. Авторы пришли к выводу, что терапия с сохранением мочевого пузыря с помощью брахитерапии может быть эффективной и применяться у пациентов с одиночной опухолью cT1G3–T2N0M0. БРВ составила 67 % против 65 % соответственно.

Обсуждение

На сегодняшний день радикальная цистэктомия с полихимиотерапией является стандартом лечения при МИРМП, однако в последние годы существенно возрос интерес к сохранению мочевого пузыря, что позволяет обеспечить удовлетворительное качество жизни данных пациентов.

При невозможности выполнения радикальной цистэктомии по причине общесоматического статуса или отказа пациента альтернативой в лечении больных данной когорты является органосохраняющая консервативная терапия. На сегодняшний день наиболее актуальной задачей остается повышение эффективности мультимодальной терапии [32]. Для осуществления этой задачи исследователи продолжают поиск новых возможностей повышения эффективности тримодаль-

ной терапии: высокоселективное введение медикаментозных препаратов в питающие опухоль сосуды под контролем рентгенохирургической установки; брахитерапия [33].

На сегодняшний день существует 3 подхода к органосохраняющему лечению МИРМП: 1) частичная цистэктомия; 2) тримодальная терапия, включающая трансуретральную резекцию стенки мочевого пузыря с опухолью, химиотерапию и ДЛТ; 3) подход, включающий трансуретральную резекцию, ДЛТ и брахитерапию.

Частичную цистэктомию можно рассматривать в случае солитарной опухоли, которую можно удалить со свободным краем 1–2 см без карциномы *in situ* с адекватной лимфаденэктомией.

В 2014 г. R.H. Mak и соавт. сообщили об объединенном анализе долгосрочных результатов терапии 468 пациентов, включенных в 6 исследований RTOG, получавших тримодальную терапию в период с 1988 по 2007 г. Частота 5-летней БРВ составила 71 % для всех пациентов и 74 % для больных с опухолью T2, которые составляли 60,6 % пролеченных. В отличие от подхода, основанного на брахитерапии, тримодальная терапия не требует специального «подбора» опухоли [34].

Проведение брахитерапии как одного из компонентов лечения стоит рассматривать при солитарной опухоли T2 <5 см при отсутствии карциномы *in situ*. Сегодня активно стоит вопрос о выполнении частичной цистэктомии с лимфодиссекцией, и у двух ведущих школ данного метода лечения на сегодняшний день нет единого мнения: французская школа включает хирургический этап с лимфодиссекцией, в то время как голландские авторы выполняют ее только при наличии показаний. На сегодняшний день представлены результаты 2 многоцентровых ретроспективных исследований. В исследовании С.С.Е. Koning и соавт. ($n = 1040$) показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 61 % [24], что сопоставимо с результатами французского многоцентрового исследования ($n = 205$), о котором сообщили R. Rozan и соавт. [19]. Все остальные исследования одноцентровые.

Несмотря на рекомендации GEC-ESTRO, опубликованные в 2017 г. [35], брахитерапия как возможный

метод лечения включена только в голландские [36] национальные рекомендации по лечению РМП.

Заключение

Брахитерапия МИРМП в сочетании с ДЛТ — эффективный и безопасный метод лечения. Сохранение мочевого пузыря позволяет улучшить послеоперационные функциональные результаты с сохранением эректильной функции и качество жизни пациентов без ущерба онкологическим принципам.

Брахитерапия опухоли мочевого пузыря не получила широкого распространения и нуждается в дальнейшем исследовании и разработке новых методик для улучшения онкологических результатов и внедрения в широкую клиническую практику. Последующие исследования позволяют расширить показания к назначению органосохраняющей тактики лечения у пациентов с МИРМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barringer B.S. Radium treatment of carcinoma of the bladder. *Ann Surg* 1921;74(6):751–67.
2. Orton C.G., Seyedsadr M., Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(6):1425–34. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90316-v
3. Herger C., Sauer H.R. Radium treatment of cancer of bladder. Report of 267 cases. *Am J Roentgenol* 1942;47:909–15.
4. Van der Werf-Messing B. Treatment of carcinoma of the bladder with radium. *Clin Radiol* 1965;16:16–26. DOI: 10.1016/s0009-9260(65)80029-0
5. Van der Werf-Messing B., Star W.M., Menon R.S. T3NXM0 carcinoma of the urinary bladder treated by the combination of radium implant and external irradiation. A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(12):1723–5. DOI: 10.1016/0360-3016(80)90259-x
6. Wijnmaalen A., van der Werf-Messing B.H. Factors influencing the prognosis in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(4):559–65. DOI: 10.1016/0360-3016(86)90063-5
7. Morson A.C. Observations on twenty-three cases of carcinoma of the bladder treated by radium. *Br Med J* 1929;1(3570):1038–9. DOI: 10.1136/bmj.1.3570.1038
8. Lenz M., Cahill G.F. The treatment of cancer of the bladder by radium needles. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1947;58(4):486–92.
9. Barringer B.S. Twenty-five years of radon treatment of cancer of the bladder. *J Am Med Assoc* 1947;135(10):616–8. DOI: 10.1001/jama.1947.02890100010003
10. Van der Werf-Messing B., Menon R.S., Hop W.C.J. Cancer of the urinary bladder category T2, T3, (NXM0) treated by interstitial radium implant: second report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(4):481–5. DOI: 10.1016/0360-3016(83)90064-0
11. Van der Werf-Messing B.H., Van Putten W.L. Carcinoma of the urinary bladder category T2,3NXM0 treated by 40 Gy external irradiation followed by cesium137 implant at reduced dose (50 %). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(2):369–71. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90332-5
12. Mazon J.J., Crook J., Chopin D. et al. Conservative treatment of bladder carcinoma by partial cystectomy and interstitial iridium 192. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(6):1323–30. DOI: 10.1016/0360-3016(88)90227-1
13. De Neve W., Lybeert M.L., Goor C. et al. T1 and T2 carcinoma of the urinary bladder: Long term result with external, preoperative, or interstitial radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):299–304. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90745-4
14. Battermann J.J., Tierie A.H. Results of implantation for T1 and T2 bladder tumours. *Radiother Oncol* 1986;5(2):85–90. DOI: 10.1016/s0167-8140(86)80161-x
15. Pernot M., Hubert J., Guillemin F. et al. Combined surgery and brachytherapy in the treatment of some cancers of the bladder (partial cystectomy and interstitial iridium-192). *Radiother Oncol* 1996;38(2):115–20. DOI: 10.1016/0167-8140(96)82354-1
16. Wijnmaalen A., Helle P.A., Koper P.C. 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;39(5):1043–52. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00375-1
17. De Crevoisier R., Ammor A., Court B. et al. Bladder-conserving surgery and interstitial brachytherapy for lymph node negative transitional cell carcinoma of the urinary bladder: Results of a 28-year single institution experience. *Radiother Oncol* 2004;72(2):147–57. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.06.002
18. Nieuwenhuijzen J.A., Pos F., Moonen L.M.F. et al. Survival after bladder-preservation with brachytherapy *versus* radical cystectomy; a single institution experience. *Eur Urol* 2005;48(2):239–45. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.03.022
19. Rozan R., Albuisson E., Donnarieix D. et al. Interstitial iridium-192 for bladder cancer (A multicentric survey: 205 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(3):469–77. DOI: 10.1016/0360-3016(92)91061-q
20. Brenner D.J., Hall E.J. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(1):181–90. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90158-z
21. Soete G., Coen V., Verellen D. et al. A feasibility study of high dose rate brachytherapy in solitary urinary bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):743–7. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00063-1
22. Pos F.J., Horenblas S., Lebesque J. et al. Low-dose-rate brachytherapy is superior to high-dose-rate brachytherapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(3):696–705. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.040

23. Blank L.E.C.M., Koedooder K., van Os R. et al. Results of bladder-conserving treatment, consisting of brachytherapy combined with limited surgery and external beam radiotherapy, for patients with solitary T1-T3 bladder tumors less than 5 cm in diameter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):454–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.014
24. Koning C.C.E., Blank L.E.C.M., Koedooder C. et al. Brachytherapy after external beam radiotherapy and limited surgery preserves bladders for patients with solitary pT1-pT3 bladder tumors. *Ann Oncol* 2012;23(11):2948–53. DOI: 10.1093/annonc/mds126
25. Smits G.A.H.J., Van der Steen-Banasik E., Oosterveld B. et al. Minimal invasive surgery and brachytherapy as bladder preserving multimodality treatment in selected solitary MIBC. *Eur Urol Suppl* 2019;18(1):e814. DOI: 10.1016/S1569-9056(19)30594-9
26. Van der Steen-Banasik E.M., Smits G.A.H.J., Oosterveld B.J. et al. The Curie-Da Vinci connection: 5-years' experience with laparoscopic (robot-assisted) implantation for high-dose-rate brachytherapy of solitary T2 bladder tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(5):1439–42. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.029
27. Bus S.J.E.A., Leus N.G., Oosterveld B.J. et al. An evaluation of our experience in position verification of catheters used for interstitial high-dose-rate brachytherapy of solitary bladder tumors. *Brachytherapy* 2018;17(1):24–30. DOI: 10.1016/j.brachy.2017.01.013
28. Voskuilen C.S., Bosschier J., van Werkhoven E. et al. Long-term survival and complications following bladder-preserving brachytherapy in patients with cT1-T2 bladder cancer. *Radiother Oncol* 2019;141:130–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.09.026
29. Van Onna I.E.W., Oddens J.R., Kok E.T. et al. External beam radiation therapy followed by interstitial radiotherapy with iridium-192 for solitary bladder tumours: results of 111 treated patients. *Eur Urol* 2009;56(1):113–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.043
30. Van der Steen-Banasik E., Ploeg M., Witjes J.A. et al. Brachytherapy *versus* cystectomy in solitary bladder cancer: A case control, multicentre, East-Netherlands study. *Radiother Oncol* 2009;93(2):352–357. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.020
31. Aluwini S., Van Rooij P.H.E., Kirkels W.J. et al. Bladder function preservation with brachytherapy, external beam radiation therapy, and limited surgery in bladder cancer patients: Long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):611–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.227
32. Krasnow R.E., Drumm M., Roberts H.J. et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *Eur Urol* 2017;72(1):54–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.002
33. Han B., Liang S., Jing Y. et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by preoperative intra-arterial chemotherapy and transurethral resection. *Med Oncol* 2014;31(4):912. DOI: 10.1007/s12032-014-0912-9
34. Mak R.H., Hunt D., Shipley W.U. et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3801–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.5548
35. Pieters B.R., Van der Steen-Banasik E., Smits G.A. et al. GEC-ESTRO/ACROP recommendations for performing bladder-sparing treatment with brachytherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;122(3):340–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.12.022
36. Richtlijn Blaascarcinoom Nederlandstalige samenvatting van de EAU guidelines on bladder cancer. Available at: <http://www.nvu.nl>

Вклад авторов

И.Н. Заборский, К.Н. Сафиуллин, Е.И. Смоленов, Е.О. Щукина, В.С. Чайков, А.В. Троянов, И.О. Деметьев: сбор и обработка материала, написание текста статьи;

О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн: анализ полученных данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

I.N. Zaborskiy, K.N. Safiullin, E.I. Smolenov, E.O. Shchukina, V.S. Chaykov, A.V. Troyanov, I.O. Dementiev: collection and processing of material, article writing;

O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: analysis of the data obtained, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Н. Заборский / I.N. Zaborskiy: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>

К.Н. Сафиуллин / K.N. Safiullin: <https://orcid.org/0000-0002-3029-9213>

Е.И. Смоленов / E.I. Smolenov: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

Е.О. Щукина / E.O. Shchukina: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>

В.С. Чайков / V.S. Chaykov: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>

А.В. Троянов / A.V. Troyanov: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>

И.О. Деметьев / I.O. Dementiev: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>

О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.06.2024. **Принята к публикации:** 03.07.2024. **Опубликована онлайн:** 12.08.2024.

Article submitted: 25.06.2024. **Accepted for publication:** 03.07.2024. **Published online:** 12.08.2024.